Presse Med Form 2022; xx: xxx

en ligne sur / on line on www.em-consulte.com/revue/lpmfor www.sciencedirect.com CARDIOLOGIE/PRÉVENTION

# la

Recommandations

## L'essentiel des recommandations 2021 de la Société européenne de cardiologie pour la prévention cardiovasculaire. Que faut-il retenir ?

Jean-François Renucci<sup>1</sup>, Sarah El Harake<sup>1</sup>, Gabrielle Sarlon<sup>1,2</sup>

#### Disponible sur internet le :

- Assistance publique hôpitaux de Marseille, CHU de Timone, service de médecine vasculaire et hypertension artérielle, 264, rue Saint-Pierre, 13005 Marseille. France
- Aix Marseille Université, C2VN : centre de recherche en cardiovasculaire et nutrition, Marseille, France

#### Correspondance:

Jean-François Renucci, Assistance publique – hôpitaux de Marseille, CHU de Timone, service de médecine vasculaire et hypertension artérielle, 264, rue Saint-Pierre, 13005 Marseille, France.
jeanfrancois.renucci@ap-hm.fr

#### Points essentiels

Pour la prévention cardiovasculaire, chez des sujets en bonne santé apparente, le risque à 10 ans de maladies cardiovasculaires fatales et non fatales est estimé par les échelles SCORE 2 chez les sujets âgés de 40 à 69 ans et SCORE OP chez les personnes âgées de plus de 70 ans.

Ce risque est élevé pour SCORE 2 : 2,5 à 7,5 % pour les personnes de moins de 50 ans ; SCORE 2 : 5 à 10 % pour les personnes de 50 à 69 ans ; SCORE-OP : 7,5 à 15 % pour les personnes plus de 70 ans. Il est recommandé une approche progressive du traitement des facteurs de risque pour atteindre les objectifs en tenant compte du « *life time benefit* » qui correspond à la durée de vie supplémentaire sans maladie cardiovasculaire.

Il faut communiquer de manière compréhensible avec les patients sur les risques des maladies cardiovasculaires et l'intérêt du traitement avec l'avantage, en années de vie gagnées, du sevrage tabagique, de la réduction du taux de LDL-c ou de la diminution de la pression artérielle en tenant compte des souhaits du patient.

Pour les patients âgés de 18 à 69 ans, l'objectif de pression artérielle systolique est de 120–130 mmHg avec une pression artérielle diastolique < 80 mmHg.

Chez les sujets à très haut risque ou ayant une maladie cardiovasculaire, le traitement hypolipémiant vise un LDL-C cible  $< 1,4 \, \text{mmol/L}$  ( $< 0,55 \, \text{g/L}$ ) et une réduction de 50 % du LDL-C initial est recommandée.

Des interventions au niveau de la population visant à réduire certains éléments comme la pollution atmosphérique devraient être envisagées.



#### Summary

### The essential 2021 recommendations of the European Society of Cardiology for cardiovascular prevention. What to remember?

For cardiovascular prevention, in subjects in apparently good health, the 10-year risk of fatal and non-fatal cardiovascular diseases is estimated by the SCORE 2 scales in subjects aged 40 to 69 years and SCORE OP- in people over 70 years old.

This risk is high for SCORE 2: 2.5 to 7.5% for people under 50; SCORE 2: 5 to 10% for people aged 50 to 69; SCORE – OP: 7.5 to 15% for people over 70 years old.

A progressive approach to the treatment of risk factors is recommended to achieve the goals, taking into account the "life time benefit", which corresponds to the additional life without cardiovascular disease.

It is necessary to communicate in an understandable way with the patients on the risks of cardiovascular diseases and the interest of the treatment with the advantage, in years of life gained, of the smoking cessation, the reduction of the LDL-c level or the decrease in blood pressure taking into account the wishes of the patient.

For patients aged 18 to 69 years, the systolic blood pressure target is 120–130 mmHg with a diastolic blood pressure < 80 mmHg.

In subjects at very high risk or with cardiovascular disease, lipid-lowering therapy aims for a target LDL-C < 1.4 mmol/L (< 0.55 g/L) and a 50% reduction in LDL-C initial is recommended. Population-level interventions aimed at reducing elements such as air pollution should be considered.

es précédentes recommandations de la Société européenne de cardiologie (ESC) pour la prévention cardiovasculaire (CV) avaient été publiées en 2016 [1]. Depuis, de nouveaux outils d'évaluation du risque CV, de nouveaux objectifs cibles et surtout

de nouvelles thérapeutiques validées par des essais cliniques ont été proposés.

Cette actualisation [2] était donc nécessaire pour guider les professionnels de santé afin de réduire l'impact des pathologies CV au niveau individuel ainsi qu'en population générale.

Ce texte insiste sur les nouveaux concepts ou les concepts révisés tout en reprenant l'essentiel de ces recommandations.

#### **Glossaire**

AGPI n-3 Acides gras polyinsaturés oméga 3

OMI artériopathie oblitérante des membres inférieurs

AVC accident vasculaire cérébral

**CV** cardiovasculaire

DFG Débit de filtration glomérulaire
SC Société européenne de cardiologie
FDRCV facteurs de risque cardiovasculaires

GLP1 Glucagon like peptide 1
HTA hypertension artérielle
IRC insuffisance rénale chronique

**IRS** inhibiteur de la recapture de la sérotonine

LDL-c cholestérol LDL

MCV maladie cardiovasculaire
PA pression artérielle
PAD pression artérielle diastolique
PAS pression artérielle systolique

PCSK9 protéine convertase subtilisine-kexine de type 9

SCA syndrome coronaire aigu

**SGLT2** cotransporteur sodium-glucose de type 2

#### L'évaluation du risque

Les interventions de prévention cardiovasculaire nécessitent une stratification du risque afin d'identifier les sujets chez qui le traitement des facteurs de risque cardiovasculaire (FDRCV) est justifié, car ce sont ceux qui vont le plus en bénéficier. Cette estimation individuelle du niveau de risque permet de proposer une prise en charge davantage personnalisée avec notamment une attitude thérapeutique plus intensive chez les sujets dont le risque est le plus élevé.

Les outils proposés pour la stratification du risque cardiovasculaire représentent un point essentiel de ces nouvelles Recommandations.

Les recommandations de l'ESC en 2016 proposaient d'utiliser l'échelle SCORE (*Systematic COronary Risk Evaluation*) [3] avec l'estimation du risque fatal à 10 ans, pour une instauration d'un traitement médicamenteux pour un seuil de risque de mortalité



cardiovasculaire de 5 à 10 %. Mais ce modèle d'évaluation du risque comportait d'importantes limites :

- étaient pris en compte uniquement les sujets entre 50 et 70 ans. Or, des sujets plus jeunes ont également des facteurs de risque modifiables même si leur risque global reste faible sur la période considérée, tandis que les plus de 70 ans, qui sont de plus en plus nombreux, sont souvent dans le haut risque;
- les conséquences en termes de bénéfice d'intervention sont moins bien illustrées par la seule estimation du risque de mortalité que par l'association morbidité-mortalité
- cardiovasculaire, à l'image d'autres modèles (essentiellement américains) prenant en compte ce paramètre plus global;
- les données épidémiologiques utilisées comme référence étaient anciennes puisque datant d'avant 1986.

Dans cette optique, l'échelle SCORE 2 [3,4] (*figure 1*) a été développée pour permettre une évaluation plus appropriée de la morbimortalité cardiovasculaire à 10 ans chez des sujets âgés de 49 à 69 ans.

Une nouvelle échelle de risque de morbimortalité cardiovasculaire SCORE-OP (*Old Person*) [5] (*figure 2*) a été établie pour les sujets plus âgés jusqu'à 90 ans par l'intégration des données les

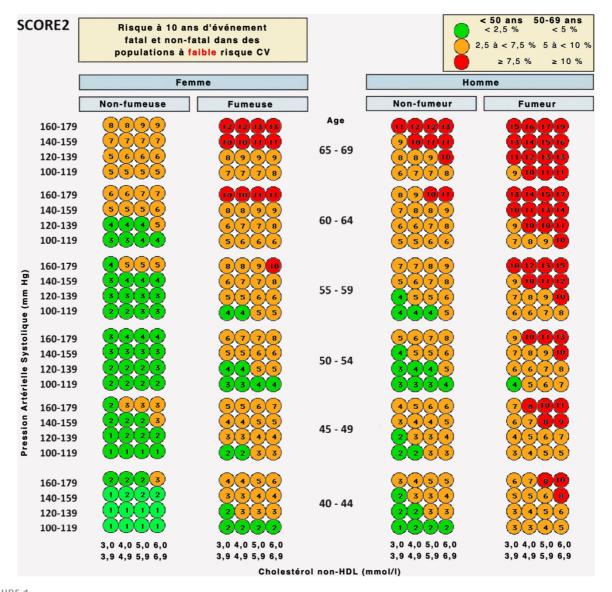


FIGURE 1

The Systematic COronary Risk Evaluation – Version 2 (SCORE-2). Estimation du risque de morbimortalité cardiovasculaire à 10 ans dans les régions à faible risque pour les personnes entre 40 et 69 ans

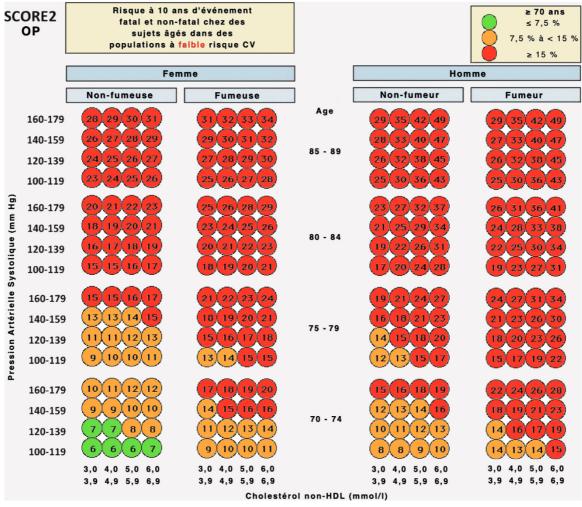


FIGURE 2
The Systematic COronary Risk Evaluation – Older Persons (SCORE-OP). Estimation du risque de morbimortalité cardiovasculaire à 10 ans dans les régions à faible risque pour les personnes entre 70 et 89 ans

plus récentes issues d'observations et d'études d'intervention chez ces sujets (en considérant l'évolution des groupes recevant un placebo).

Les variables prise en compte restent le sexe, l'âge, le statut tabagique, la pression artérielle alors que le cholestérol total est remplacé par le non-HDL cholestérol.

Ces échelles de risques SCORE 2 et SCORE 2-OP estiment donc la morbimortalité cardiovasculaire à 10 ans pour les maladies cardiovasculaires (MCV) fatales et non fatales dues à l'athérosclérose : infarctus du myocarde et accident vasculaire cérébral (AVC).

Ce risque reste classé en 4 niveaux :

- bas :
- · modéré ;
- haut ;

• et très haut.

Il est adapté en fonctions des différentes régions européennes (et au-delà), avec là encore 4 niveaux de risque :

- faible ;
- modéré ;
- haut ;
- très haut (contre 2 dans les recommandations précédentes). La France reste dans le risque le plus faible.

Toutefois, et cela constitue une limite évidente, ces échelles sont applicables uniquement chez des sujets « en bonne santé apparente » sans pathologie cardiovasculaire établie, sans diabète ni atteinte rénale avérée.

Il est à noter que, comme dans les recommandations pour les dyslipidémies ESC/EAS 2019 [6] qui utilisent pour l'estimation du risque l'échelle SCORE originale, la prise en compte des



tome  $xx > n^{\circ}x > xx 2022$ 

antécédents cardiovasculaires de l'hypertension artérielle (HTA), du diabète, de l'insuffisance rénale chronique (IRC), des dyslipidémies génétiques font classer les sujets comme étant à haut et très haut risque CV.

Toujours dans l'optique de personnaliser l'évaluation du risque CV par la prise en compte d'autres possibles modificateurs du risque allant dans le sens d'un niveau supérieur, le recueil systématique des scores de risque génétique, les biomarqueurs circulants ou urinaires, les tests vasculaires supplémentaires ou des méthodes d'imagerie n'est pas recommandée. Cette notion est en retrait par rapport à la version précédente et en contradiction avec les recommandations lipides qui, par exemple, retiennent le côté aggravant de la présence de plaques au niveau vasculaire.

D'un point de vue clinique, la migraine avec aura doit être considérée dans l'estimation du risque CV ainsi que chez les hommes une dysfonction érectile et les pathologies inflammatoires chroniques.

#### Les indications de prise en charge

Il est proposé une approche progressive d'intensification du traitement des facteurs de risque pour les personnes en bonne santé apparente mais ayant un risque CV élevé ou très élevé, ainsi que pour les personnes ayant une MCV et/ou un diabète établi.

Il est recommandé une approche progressive d'intensification du traitement des facteurs de risque pour l'ensemble des sujets, personnes en bonne santé apparente jusqu'au risque très élevé pour atteindre les objectifs du traitement sans toutefois trop tarder (lutte contre l'inertie thérapeutique).

Apparaît une nouvelle notion : le « life time benefit » qui correspond à la durée de vie supplémentaire sans maladie cardiovasculaire acquise à la suite d'une intervention ou d'une intensification du traitement. Les seuils sont :

- 0 à 6 mois : bénéfice faible ;
- 6 à 12 mois : bénéfice modéré ;
- plus de 12 mois : bénéfice élevé.

Il n'existe pas toutefois de seuil d'évaluation de ce bénéfice qui formellement empêche ou justifie un traitement médicamenteux.

Chez les personnes en bonne santé apparente, sans hypertension artérielle, diabète, insuffisance rénale chronique ou dyslipidémie génétique, le traitement des FDRCV doit être envisagé: après une estimation du risque du risque CV global à 10 ans; et si elles sont à risque CV élevé, c'est-à-dire:

- SCORE 2 : 2,5 à 7,5 % pour les personnes de moins de 50 ans ;
- SCORE 2 : 5 à 10 % pour les personnes de 50 à 69 ans ;
- SCORE-OP: 7,5 à 15 % pour les personnes plus de 70 ans. Il est recommandé d'avoir une discussion éclairée avec les patients sur le risque lié aux MCV dues à l'athérosclérose et les avantages du traitement adaptés aux besoins du patient en tenant compte de ses préférences. Cette communication doit se

faire de manière compréhensible en indiquant entre autres, l'avantage, en années de vie gagnées, du sevrage tabagique, de la réduction du taux de LDL-c ou de la diminution de la pression artérielle systolique (PAS).

#### Les thérapeutiques

#### Mode de vie

Le sevrage tabagique est très fortement conseillé et on estime que de la prise de poids qui est fréquemment associée ne diminue pas le bénéfice CV obtenu.

Après avoir rappelé (pour la forme) qu'une perte de poids « considérable » par l'utilisation de régimes hypocaloriques dès le diagnostic de diabète peut conduire à sa rémission, la chirurgie bariatrique pour les personnes obèses à risque CV élevé est proposée et devrait être envisagée lorsque le changement de mode de vie n'entraîne pas une perte de poids suffisante et son maintien.

Le régime méditerranéen ou de type méditerranéen est proposé avec un bon niveau de preuve de son intérêt.

Il est recommandé de limiter la consommation d'alcool à un maximum de 100 g par semaine (en pratique, 1 verre par jour) sans distinguer le type de boisson.

Il est recommandé de manger du poisson, de préférence gras, au moins une fois par semaine et donc de restreindre la consommation de viande.

Il est recommandé de réduire le temps de sédentarité et de pratiquer au moins une activité légère tout au long de la journée, l'impact sur la mortalité et la morbidité CV étant établi. Pour accroître cette participation à l'activité physique, les interventions axées sur le mode de vie, l'éducation de groupe ou individuelle, les techniques de changement de comportement, et l'utilisation de dispositifs portables de suivi des activités, devraient être proposés.

#### Pression artérielle

Si pour l'HTA de grade I, il est recommandé de commencer le traitement en fonction du niveau de risque global, du « lifetime benefit » et de la présence d'atteinte des organes cibles, pour les patients avec une HTA de grade II ou plus, le traitement médicamenteux est indiqué d'emblée, alors qu'il n'était envisagé que pour les hypertendus à haut risque CV.

L'objectif premier du traitement est d'abaisser la PA à < 140–90 mmHg chez tous les patients, soit en dessous de la définition classique (clinique) de l'HTA.

Pour les patients âgés de 18 à 69 ans, il est proposé de réduire la PAS à 120–130 mmHg, alors que chez les plus de 65 ans, il est recommandé pour cible une PAS à 130–140 mmHg; certains patients peuvent bénéficier de niveaux de PAS plus bas si la tolérance clinique est correcte.

Chez tous les sujets traités, il est proposé un seuil, ambitieux, de pression artérielle diastolique (PAD) < 80 mmHq.



La bithérapie antihypertensive est considérée comme étant habituellement la norme avec un seul comprimé quand cela est possible.

Chez la femme, en âge de procréer ou durant la grossesse, le traitement est spécifique en raison des possibles effets secondaires fœtaux et on rappelle le risque de développement d'une HTA associé à la contraception orale comportant des œstrogènes.

#### Lipides

Il est indiqué que (contrairement aux habitudes françaises) la détermination des taux de lipides peut se faire « non à jeun ». Un objectif de cholestérol LDL (LDL-c) < 1,8 mmol/L (0,7 g/L) et une diminution de 50 % devraient être envisagés chez les personnes apparemment en bonne santé âgées de moins de 70 ans à haut risque CV.

Chez les sujets de plus 70 ans, sans MCV, mais à haut ou très haut risque CV, l'initiation d'un traitement par statines peut être envisagée.

Cette initiation n'est toutefois pas recommandée chez les sujets en IRC terminale, sans MCV.

Chez les sujets avec une MCV ou les sujets diabétiques de type 2 avec atteinte d'organe associée, le traitement hypolipémiant pour un LDL-C cible < 1,4 mmol/L (< 0,55 g/L) et une réduction de 50 % du LDL-c initial est recommandé.

L'association de l'ézétimibe à une statine peut être instaurée d'emblée chez les sujets dont le risque CV est élevé ou très élevé.

Chez ces mêmes sujets, n'atteignant pas la cible thérapeutique avec la dose maximale tolérée de statine associée à de l'ézétimibe, le traitement complémentaire par un inhibiteur de PCSK9 est recommandé (malgré le coût élevé de ce traitement). Cette thérapeutique associant les 3 molécules est également à envisager chez les sujets sans MCV, mais à très haut risque CV, n'atteignant pas la cible thérapeutique.

Elle est quasiment indispensable dans les hypercholestérolémies familiales.

Chez les patients à risque élevé ou très élevé avec des trigly-cérides (TG) > 1,5 mmol/L (1,35 g/L), malgré les mesures hygiénodiététiques et le traitement par statine, les AGPI n-3 (icosapent éthyl  $2 \times 2$  g/j) devraient être considérés en association avec une statine. Ce qui est une confirmation du rôle délétère des TG (naguère débattu) et de la place essentielle des statines même dans cette indication.

#### Diabète

Pour les patients diabétiques, sans surprise, les traitements récents sont mis en exergue en raison de leur impact sur le risque cardiovasculaire.

S'il existe chez un patient atteint de diabète de type 2 une atteinte d'organes cibles et/ou une MCV, l'utilisation d'un agoniste des récepteurs du GLP1 ou d'un inhibiteur du SGLT2 avec des bénéfices prouvés est fortement recommandée, et ce, élément nouveau, dès le début de la maladie. Cette utilisation n'était que suggérée dans les recommandations précédentes. En revanche, chez les sujets diabétiques sans complications, l'utilisation de ces mêmes molécules devrait être envisagée afin de réduire le risque cardiovasculaire global et la mortalité. L'utilisation d'un inhibiteur du SGLT2 est recommandée chez les insuffisants cardiaques afin de diminuer la mortalité CV et la fréquence des hospitalisations, ainsi que chez les insuffisants rénaux : débit de filtration glomérulaire (DFG) entre 30 et 60 mL/min/1,73 m² ou présence d'une albuminurie afin d'améliorer le risque CV et de limiter l'atteinte rénale.

Chez les sujets diabétiques de type 1 ou 2, âgés de plus de 40 ans, ayant des signes d'atteinte d'organe cible et/ou avec un taux de LDL-c > 2,6 mmol/L (1 g/L) le traitement par statines peut être envisagé (en l'absence de grossesse planifiée) pour un LDL-c cible < 1,4 mmol/L (< 0,55 g/L) et une réduction de 50 % du taux de LDL-c initial.

Enfin, chez les patients à haut ou très haut risque CV, le traitement antiplaquettaire par aspirine à faibles doses peut être envisagé même en prévention primaire en l'absence de contre-indications formelles (rappelons que chez le patient diabétique tout venant, l'aspirine n'a pas fait la preuve de son intérêt).

#### **Antithrombotiques**

Chez les patients atteints de diabète et d'AOMI symptomatique chronique, sans risque de saignement élevé, une combinaison de faible dose de rivaroxaban  $(2,5 \text{ mg} \times 2/j)$  et d'aspirine (100 mg/j) devrait être envisagée, en application d'un essai thérapeutique [7] dont la transposabilité à la pratique courante est discutable.

L'ajout d'une deuxième molécule antithrombotique (inhibiteur P2Y12 ou rivaroxaban à faible dose) à l'aspirine pour la prévention secondaire à long terme devrait être envisagé chez les patients ayant un risque élevé d'événements ischémiques et sans risque élevé de saignement. La recommandation est moins évidente chez les patients présentant un risque modéré.

#### Anti-inflammatoires

Un traitement anti-inflammatoire par de la colchicine (0,5 mg/j) est à envisager pour les patients en prévention secondaire notamment si les FDRCV sont insuffisamment contrôlés.

Par ailleurs, un traitement utilisant un anticorps monoclonal le canakinumab [8] a renforcé le concept d'une thérapeutique inflammatoire chez les patients à haut risque CV, mais le coût élevé de cette thérapeutique constitue un problème et le risque infectieux a conduit à l'arrêt de son développement.

#### Les pathologies et situations spécifiques

#### Population féminine

Le dépistage périodique de l'HTA et du diabète devrait être réalisé chez les femmes avec des antécédents d'accouchement prématuré ou d'enfant mort-né.



L'utilisation des contraceptifs hormonaux combinés chez les femmes souffrant de migraine avec aura est déconseillée.

#### **Pathologies CV établies**

Les sujets souffrant de MCV devraient être pris en charge pour la gestion du stress par une psychothérapie afin de réduire les symptômes de stress et les complications CV.

La rééducation cardiaque supervisée en centre, basée sur l'exercice et la prise en charge multidisciplinaire est recommandée pour les sujets avec atteinte coronarienne après un syndrome coronaire aigu (SCA) et/ou ayant bénéficié d'une revascularisation.

S'il existe un état dépressif, un traitement antidépresseur par un inhibiteur de la recapture de la sérotonine (IRS) est proposé. S'il existe un état dépressif majeur, les traitements par IRS ou antidépresseurs tricycliques sont déconseillés.

Les patients d'atteints d'insuffisance cardiaque devraient bénéficier d'un programme complet de réadaptation qui réduit le nombre d'hospitalisation et la mortalité.

Les interventions en ambulatoire, de télésanté et de « mSanté », comme les dispositifs médicaux portables de surveillance, sont encouragés.

L'identification et la gestion des facteurs de risque et des maladies concomitantes sont considérées comme faisant partie intégrante du traitement chez les patients atteints de fibrillation auriculaire.

Après un événement cérébrovasculaire, l'amélioration des facteurs liés au mode de vie en plus de la prise en charge pharmacologique appropriée est recommandée.

#### **Troubles mentaux**

La présence de troubles mentaux avec impact fonctionnel important ou entraînant une difficulté d'accès au système de soins de santé influence le risque CV.

Ces sujets ont besoin d'une attention et d'un soutien intensif pour améliorer l'observance des changements de mode de vie et du traitement médicamenteux.

## Les mesures d'ordre général et environnemental

Ces mesures sont du domaine réglementaire et/ou politique au niveau de la population.

Des taxes sur les produits contenant de la nicotine en fonction du degré de risque attribuable à chacun sont recommandées. La réglementation de la production industrielle des graisses « trans » est proposée dans le sens d'une très nette réduction de leur utilisation.

Il est suggéré, et c'est nouveau, d'aborder explicitement la « rentabilité » au niveau régional ou national avant de mettre en œuvre certaines recommandations qui seraient inappropriés si appliquées « aveuglément » sans tenir compte du contexte ou idéalement d'effectuer des analyses économiques formelles avec des paramètres propres à chaque pays.

Enfin, dernière nouveauté proposée, bien dans l'air du temps : la prise en compte des interventions au niveau de la population pour atténuer les effets de la pollution sur la santé CV. Elles comportent :

- la mise en place de mesures visant à réduire la pollution atmosphérique, y compris la réduction des émissions de particules et de polluants gazeux;
- la réduction de l'utilisation de combustibles fossiles ;
- et la limitation des émissions de dioxyde de carbone, envisagée pour réduire la mortalité et la morbidité liées aux MCV.

**Déclaration de liens d'intérêts :** les auteurs déclarent ne pas avoir de liens d'intérêts.

#### Références

- [1] Piepoli MF, Hoes AW, Agewall S, et al. 2016 European guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice: the Sixth Joint Task Force of the European Society of Cardiology and Other Societies on Cardiovascular Disease Prevention in Clinical Practice. Eur Heart J 2016;37: 2315–81.
- [2] ESC Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice. The Task Force for cardiovascular disease prevention in clinical practice with representatives of the European Society of Cardiology and 12 medical societies. Eur Heart J 2021;00(25):1–111.
- [3] Conroy R, Pyörälä K, Fitzgerald T, Sans S, Menotti A, de Backer G, et al. Estimation of ten-year risk of fatal CVD in Europe: the SCORE Project. Eur Heart J 2003;24:987– 1003.
- [4] SCORE 2 woking group and ESC Cardiovascular risk collboration. SCORE2 risk prediction algorithms; new models to estimate 10-years risk of cardiovascular disease in Europe. Eur Heart J 2021;42(25):2439–54.
- 5] SCORE 2-OP working group and ESC Cardiovascular risk collaboration. SCORE2-OP risk prediction algorithms; estimating incident cardiovascular event risk in older persons in

- four geographical risk regions. Eur Heart J 2021;42(25):2455–67.
- ESC/EAS guidelines for the management of dyslipidemias: lipid modification to reduce cardiovascular risk. Atherosclerosis 2019:290:140–205.
- [7] Eikelboom JW, et al., The COMPASS investigators. Rivaroxaban with or without Aspirin Stable Cardiovascular disease. N Engl J Med 2017;377:1319–30.
- [8] Ridker PM, et al., The CANTOS Trial Group. Anti-inflammatory therapy with canakinumab for atherosclerotic disease. N Engl J Med 2017;377:1119–31.

