

**FACULTÉ DE MÉDECINE HENRI WAREMBOURG**

Année : 2022

THÈSE POUR LE DIPLÔME D'ÉTAT  
DE DOCTEUR EN MÉDECINE

**« La place du médecin généraliste dans la réévaluation du traitement hypolipémiant et du contrôle de l'objectif d LDL-c dans le mois post-infarctus. Évaluation des paramètres associés au mauvais contrôles du LDL et de son influence pronostique potentielle. »**

Présentée et soutenue publiquement le 21/10/2022 à 14h00  
au (Pôle Formation)

par **Émilie-Marie MONNERVILLE**

---

**JURY**

**Président :**

**Monsieur le Professeur David MONTAIGNE**

**Assesseurs :**

**Monsieur le Professeur Gilles LEMESLE**

**Monsieur le Docteur Maurice PONCHANT**

**Directeur de thèse :**

**Monsieur le Docteur Pascal DELSART**

---

## ABREVIATIONS

AAP : Anti Agrégation Plaquettaire

AGMI et AGPI : Acide Gras Monoinsaturés et Poly-insaturés

AI : Angor Instable

AIT : Accident Ischémique Transitoire

AOMI : Artériopathie Oblitérante des membres inférieurs

ASCVD : Maladies cardio-vasculaires d'origine athérosclérotique

ATCD : Antécédent

AVC : Accident Vasculaire Cérébral

BB- : Bétabloquant

BPCO : Bronchopneumopathie chronique obstructive

CAC : (Score) Calcique des Artères Coronaires

CT : Cholestérol Total

CV : Cardio-Vasculaire

EAL : Exploration d'une Anomalie Lipidique

FA : Fibrillation Auriculaire

FEVG : Fraction d'Ejection du ventricule gauche

FIV : Fibrinolyse intraveineuse

Ft DRCV : Facteurs de Risque Cardio vasculaire

HDL-c : HDL-Cholestérol

HTA : Hypertension Artérielle

ICP : Intervention Coronarienne Percutanée

IDM : Infarctus du Myocarde

IEC : Inhibiteur de l'Enzyme de Conversion

IMC : Indice de Masse Corporelle

LDL-c : LDL-cholestérol

MACE : Évènement Cardio-vasculaire Majeur

OMS : Organisation Mondiale de la Santé

O<sub>2</sub> : Oxygène

PAS : Pression Artérielle Systolique

PAD : Pression Artérielle Diastolique

PEC : Prise En Charge

R. Ao : Rétrécissement Aortique

RAR : Réduction du risque absolu

RHD : Règles hygiéno-diététiques

SAS : Syndrome d'Apnée du Sommeil

SCA ( (non)ST + ) : Syndrome coronaire aigu avec ou sans élévation du segment ST à l'ECG

SCC : Syndrome coronaire chronique

STEMI : Infarctus du myocarde avec élévation du segment ST

TG : Triglycérides

USIC(s) : Unité de Soins Intensifs Cardiologiques

VG : Ventricule Gauche

VLDL-c : Cholestérol à lipoprotéines de très basse densité

# Table des matières

ANNEE : 2022 .....	I-1
<b>THÈSE POUR LE DIPLÔME D'ÉTAT .....</b>	<b>I-1</b>
<b>DE DOCTEUR EN MÉDECINE .....</b>	<b>I-1</b>
<b>REMERCIEMENTS .....</b>	<b>ERREUR ! SIGNET NON DEFINI.</b>
<b>ABREVIATIONS .....</b>	<b>I-2</b>
<b>TABLE DES MATIERES.....</b>	<b>I-4</b>
<b>I. INTRODUCTION .....</b>	<b>I-6</b>
<b>II. LA MALADIE CORONAIRE.....</b>	<b>II-9</b>
A. DEFINITION.....	II-9
B. PRISE EN CHARGE .....	II-12
1) L'ANGINE DE POITRINE .....	II-13
2) IDM : NSTEMI ET STEMI .....	II-13
3) LES THERAPEUTIQUES .....	II-16
<b>III. DYSLIPIDEMIE : PHYSIOPATHOLOGIE, LDL-C ET PRISE EN CHARGE .....</b>	<b>III-16</b>
A. DYSLIPIDEMIE .....	III-16
B. STRATIFICATION DU RISQUE.....	III-17
C. PRISE EN CHARGE THERAPEUTIQUE : STATINES ET RHD.....	III-20
1) STATINES .....	III-20
2) RHD.....	III-24
<b>IV. LETTRE DE SORTIE TYPE.....</b>	<b>IV-25</b>
<b>V. ETUDE CLINIQUE .....</b>	<b>V-26</b>
A. RECRUTEMENT, POPULATION ET PROTOCOLE RIGID-MI .....	V-27
B. RECUEIL DE DONNEES.....	V-29
C. ANALYSE STATISTIQUE .....	V-30
D. RESULTATS .....	V-31

1)	COMPARAISON DES GROUPES .....	V-32
2)	DONNEES PRONOSTIQUES .....	V-43
E.	DISCUSSION .....	V-47
1)	POPULATION ET CONTEXTE.....	V-48
2)	RELATION VILLE –HOPITAL .....	V-50
3)	TRAITEMENT HYPOLIPEMIANT ET MALADIE CORONAIRE .....	V-53
4)	L’EVALUATION PRONOSTIQUE .....	V-59
F.	LIMITES .....	V-60
G.	CONCLUSION .....	V-61
<b>VI.</b>	<b>ANNEXES .....</b>	<b>VI-62</b>
<b>VII.</b>	<b>BIBLIOGRAPHIE .....</b>	<b>VII-64</b>

## I. Introduction

La maladie coronaire est une pathologie touchant les artères coronaires, c'est-à-dire les artères alimentant le cœur en sang. Elle est la première cause de mortalité dans les pays développés. En effet, en décembre 2020, l'OMS publie les 10 principales causes de mortalité dans le monde en 2019. Les causes de décès sont réparties, en plusieurs catégories : maladies transmissibles (infectieuses, parasitaires, maternelles, périnatales et nutritionnelles), non transmissibles (chroniques) et traumatiques. En 2019, les cardiopathies ischémiques sont la première cause de mortalité, étant responsable de 16% de tous les décès dans le monde. Elles sont placées devant les AVC, BPCO, les infections respiratoires basses et les affections néonatales. Il est à noter que 7 des 10 principales causes de décès à l'échelle mondiale sont des maladies non transmissibles.(1)

Concernant les maladies cardio-vasculaires, les chiffres cités précédemment peuvent être assez surprenants compte tenu du fait qu'il existe de nombreux facteurs de risque modifiables, sur lesquels nous pouvons agir, notamment dans les pays développés. En effet, le tabac, l'absence d'activité physique et le cholestérol sont des facteurs de risque pour lesquels des campagnes de prévention importantes ont été et sont toujours mises en place afin d'atténuer leurs impacts. Il va de soi que toute campagne de prévention, s'accompagne de moyens économiques et humains importants tels que des spots télévisés, des campagnes sur internet, des campagnes de prévention primaire dans les écoles, de prévention secondaire dans les établissements médico-sociaux et en ville, des activités physiques remboursées sur prescription.

Compte tenu des moyens mis à disposition, il est assez surprenant et décevant que les pathologies cardio-vasculaires, notamment les coronaropathies puissent être l'une des premières causes de mortalité dans le monde.

En effet, de nombreuses études ont été menées et continuent de l'être essayant de déterminer au mieux ces facteurs de risque, et d'adapter leur prise en charge afin de dégager des conduites à tenir plus adaptées et plus ciblées que ce soit en prévention primaire ou secondaire. Les multiples études menées font ressortir clairement la dyslipidémie, dont le LDL-c comme étant un facteur de risque majeur d'évènement cardio-vasculaire augmentant clairement le risque de décès par cause cardio-vasculaire.

La maîtrise des facteurs de risque cardiovasculaire notamment de la dyslipidémie est un enjeu majeur de la gestion du post infarctus du myocarde immédiat. Les essais cliniques récents (par exemple, VOYAGER en 2010, REDUCE IT et IMPROVE IT en 2019)(2)(3)(4) ont montré le bénéfice d'une stratégie hypolipémiante intensive par l'utilisation de statines à forte dose. Malgré cela le contrôle de la dyslipidémie reste insuffisant en prévention primaire et surtout en prévention secondaire.

Nous nous sommes interrogés sur la cause de ce mauvais contrôle. En prévention secondaire, il est d'autant plus surprenant puisque le patient est déjà sous traitement, et qu'il appartient à un parcours de soin, notamment les parcours ville-hôpital, médecin traitant/généraliste et cardiologue, bénéficiant d'un suivi rapproché. La prévalence des patients n'ayant pas atteint l'objectif de LDL-c en post infarctus n'est pas réellement connue, notamment avec l'utilisation des statines à forte dose et de l'association à l'ezetimibe. Il est important d'identifier les patients les plus à risque de ne pas avoir atteint leur objectif de LDL-c en post infarctus du myocarde.

Le médecin généraliste est le premier médecin confronté au risque cardiovasculaire résiduel.

Le travail mené dans cette thèse a pour objectifs d'établir les paramètres associés à ce mauvais contrôle du LDL-c, d'établir des profils lipidiques précocement en sortie des soins intensifs avec une visite de contrôle à un mois, et d'évaluer son influence pronostique potentielle.

D'un point de vue méthodologique, il a été proposé, sur une période donnée, à des patients hospitalisés pour un syndrome coronaire aigu (SCA) aux soins intensifs du CHRU de Lille et sortis directement des soins intensifs ou sortis d'hospitalisation, de bénéficier dans le mois qui suit leur sortie, d'une réévaluation ambulatoire avec un dosage biologique en ville pour réévaluation, entre autre par le médecin traitant (réalisation du bilan lipidique dans un laboratoire en ville de proximité avec une prescription initiale hospitalière) et d'une évaluation de leurs facteurs de risques cardiovasculaires résiduels.

La maîtrise des facteurs de risque doit être faite rapidement après un syndrome coronarien aigu. Concernant les patients sortants des soins intensifs, le médecin généraliste est le premier à réévaluer le bilan lipidique après une courte hospitalisation et à pouvoir réévaluer les facteurs de risque modifiables résiduels. Il est important d'identifier, précocement, les patients les plus à risque d'avoir les facteurs de risque les moins bien contrôlés.

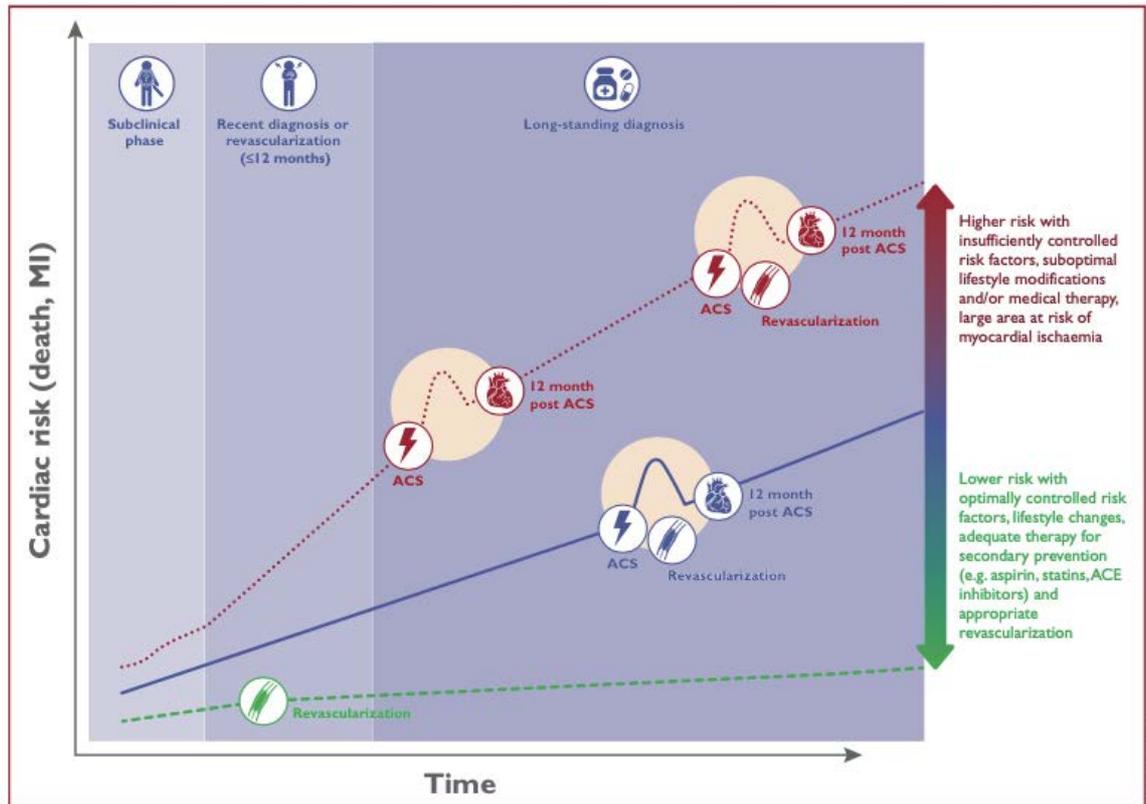
## II. La Maladie Coronaire

### A. Définition

Les causes de la maladie coronaire sont multiples, mais la principale est l'athérosclérose. L'athérosclérose se définit par un dépôt de plaques d'athérome, soit un ensemble de cellules inflammatoires, de calcaire, de cholestérol, qui entraînent un rétrécissement du diamètre interne des vaisseaux et sont à l'origine de sténose plus ou moins importante. Les facteurs de risques sont multiples. Il existe les non modifiables et les modifiables, à savoir les génétiques/héréditaires et ceux liés à l'environnement et au mode de vie :

- L'âge, le sexe (homme > 55 ans et la femme ménopausée), l'hérédité (ATCD familiaux), l'ethnicité.
- L'embonpoint, le tour de taille, l'obésité abdominale, l'IMC, l'HTA, l'hypercholestérolémie, le diabète, le tabagisme actif ou passif, la qualité de l'alimentation (quantité de graisses saturées), les troubles psycho sociaux (dont stress, dépression), la sédentarité, le mésusage d'alcool.(5)(6)

La maladie coronaire est une pathologie chronique et silencieuse. Elle évolue par phase ; Une phase silencieuse et progressive qui est asymptomatique, puis une phase symptomatique obstructive caractérisée par une obstruction brutale, dite SCA (syndrome coronaire aigu), ou par une obstruction plus progressive, dite SCC (syndrome coronaire chronique).



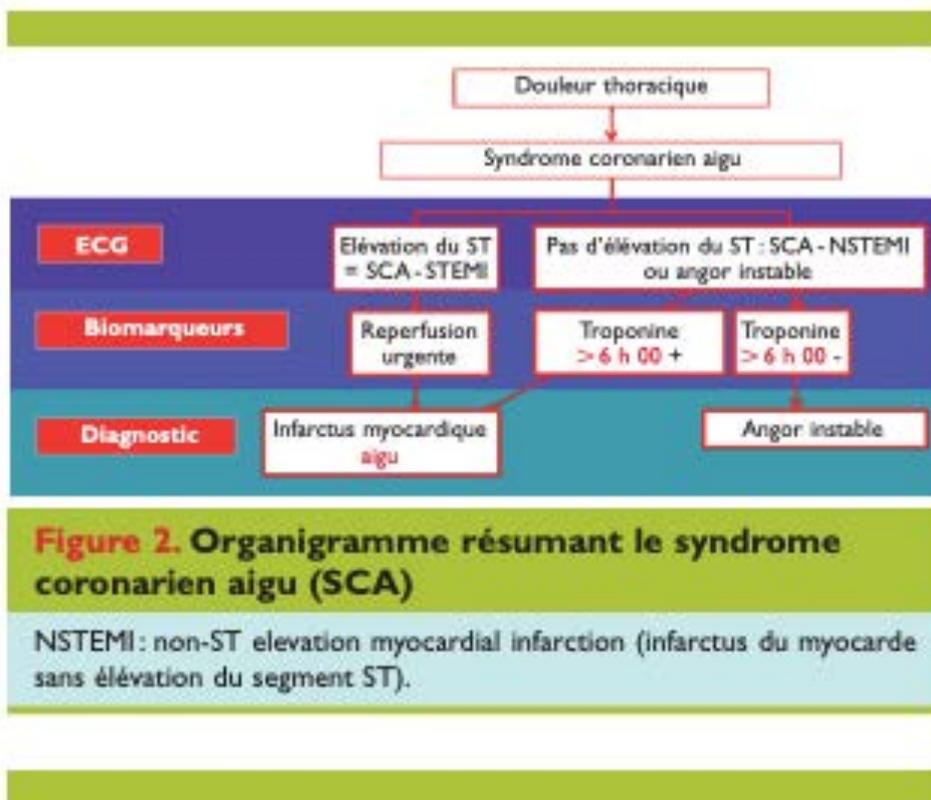
**Figure 1** Schematic illustration of the natural history of chronic coronary syndromes. ACE = angiotensin-converting enzyme; ACS = acute coronary syndromes; CCS = chronic coronary syndromes; MI = myocardial infarction.

Figure 1 : schéma illustratif de l'évolution naturelle des syndromes coronariens (7)

Les SCA correspondent à une rupture ou une érosion de plaques d'athérome. Les substances de la plaque entrent en contact avec le sang circulant, ce qui entraîne la formation d'un thrombus. Les SCA comprennent les STEMI, les NSTEMI et les angors instables (AI). Ils peuvent être aussi à l'origine de mort subite. Ainsi, l'obstruction totale du vaisseau ou le rétrécissement brutal du diamètre interne du vaisseau entraînant une obstruction partielle sont à l'origine de l'infarctus du myocarde (IDM), soit entraînant une modification du segment ST à l'ECG, un sus décalage (STEMI ou SCA ST+), soit sans sus décalage (NTSEMI ou SCA non ST +), soit de l'angor instable.

Ils se définissent par un faisceau d'arguments clinico-biologiques (consensus euro-nord-américain), c'est-à-dire par la mise en évidence d'une nécrose myocardique (modification électrocardiographique, et/ou d'une élévation de la troponine, ou de la fraction MB de la créatinine kinase), et/ou d'un contexte clinique évocateur. La maladie coronaire chronique peut se manifester par de l'angor stable.

Figure 2 : Organigramme résumant la PEC d'un SCA (8)



**Tableau 1. Critères d'infarctus du myocarde (Task force for the redefinition of myocardial infarction)**

PCI: percutaneous coronary intervention (angioplastie); CABG: coronary artery bypass graft (pontage); BBG: bloc de branche gauche.

1. élévation et/ou diminution d'un biomarqueur cardiaque (préférentiellement la troponine) avec au moins une valeur au-dessus du 99<sup>e</sup> percentile de la limite supérieure de référence (URL) en association avec une évidence d'ischémie myocardique avec au moins un des points suivants:

- Symptômes d'ischémie
- Modification ECG indiquant une ischémie nouvelle (modification du ST-T nouvelle ou BBG nouveau)
- Apparition d'ondes Q pathologiques à l'ECG
- Evidance iconographique d'une perte nouvelle de myocarde viable ou d'un mouvement régional anormal nouveau
- Mort subite, inexpliquée, impliquant un arrêt cardiaque, souvent avec des symptômes suggérant une ischémie myocardique, et accompagnée par une présumée nouvelle élévation du segment ST ou nouveau BBG, et/ou évidence d'un thrombus frais par une coronarographie et/ou une autopsie, mais le décès survient avant que les résultats de sang soient obtenus, ou à un moment avant les modifications des biomarqueurs cardiaques dans le sang

2. PCI: pour les patients avec des valeurs normales de troponine, une élévation des biomarqueurs cardiaques au-dessus du 99<sup>e</sup> percentile URL est significative d'une nécrose myocardique périprocédurale. Par convention, une élévation des biomarqueurs supérieure à 3 x 99<sup>e</sup> percentile URL définit un infarctus du myocarde secondaire à une PCI. Un sous-type en lien à une thrombose documentée du stent est également reconnu

3. CABG: avec des valeurs normales de troponine, une élévation des biomarqueurs cardiaques au-dessus du 99<sup>e</sup> percentile URL est significative d'une nécrose myocardique périprocédurale. Par convention, une élévation des biomarqueurs supérieure à 5 x 99<sup>e</sup> percentile URL plus soit une onde Q pathologique nouvelle ou un BBG nouveau, ou une occlusion coronarienne native ou du greffon documentée par angiographie, ou une évidence iconographique d'une perte nouvelle de myocarde viable sont définis comme un infarctus du myocarde secondaire à une CABG

4. Découvertes pathologiques d'un infarctus aigu du myocarde

Tableau1 : Critères clinico-biologiques d'un IDM (8)

## B. Prise en charge

La Maladie coronaire peut être prise en charge de plusieurs façons, le processus sténosique pouvant être modulé par un ajustement du mode de vie, par des thérapies pharmacologiques et des interventions plus ou moins invasives. La prise en charge sera adaptée selon le type de maladie coronaire et la stratification adéquate du risque.

Les apports sanguins du myocarde sont assurés par les artères coronaires. Compte tenu de l'écrasement des artères intra myocardiques en systole, la perfusion est quasi

exclusivement diastolique. Ainsi, selon le besoin myocardique en O<sub>2</sub>, une adaptation de débit doit être assurée. Elle se fait via la vasodilatation des sphincters précapillaires, suivant la loi de Poiseuille et en utilisant plusieurs systèmes physiologiques tels que la production de monoxyde d'azote (NO) par les cellules endothéliales, la vasodilatation β-2-adrénergiques, la sécrétion des prostaglandines, la production d'adénosine. Les besoins myocardiques en O<sub>2</sub> dépendent de la fréquence cardiaque, de la tension pariétale du ventricule gauche (dépendant elle-même de l'épaisseur du VG, du volume, de la pré charge, de la post charge etc, ...), et de la contractilité myocardique. Il est à noter que la nécrose myocardique après 20 minutes d'occlusion coronaire s'étend à l'ensemble du myocarde concerné en douze heures. La reperfusion est utile et d'autant plus efficace, qu'elle est précoce (< 2h). L'évaluation de la prise en charge se fait aussi selon le statut hémodynamique du patient et de sa stabilité.

### 1) L'angine de poitrine

L'angor ou angine de poitrine résulte d'une inadéquation entre les besoins en oxygène du myocarde et les apports par la circulation coronarienne. Elle est généralement secondaire à des sténoses athéromateuses coronariennes serrées (en majorité). Il s'agit, soit d'un spasme coronarien isolé ou surajouté à une sténose préexistante ; soit d'une insuffisance coronarienne dite « fonctionnelle » secondaire à une cause (hyperthyroïdie, R. Ao de l'anémie, FA, etc .. ). Si l'angor est stable, le traitement ne sera pas proposé en urgence, s'il est instable le traitement par revascularisation sera envisagé très rapidement.

### 2) IDM : NSTEMI et STEMI

En ce qui concerne la prise en charge du NSTEMI, il s'agit d'une urgence vitale. L'administration d'un traitement anti-coagulant et anti-agrégant plaquettaire ainsi qu'une surveillance dans une USIC sont nécessaires. La situation justifie la réalisation

d'une coronarographie rapidement, on pratique alors une ICP. L'ICP, intervention coronaire percutanée, est une angioplastie par ballonnet que l'on complète généralement par une endoprothèse endo-coronarienne. Le principe est d'introduire dans l'artère sténosée, un cathéter à ballonnet et de le gonfler au contact de la sténose dans le but de la dilater. Ainsi, après la dilatation, un stent actif (en général) est apposé. Une double anti agrégation plaquettaire doit être poursuivie pour une durée minimale afin d'éviter la resténose du stent. Cette technique permet de ne traiter que la lésion coupable. Les critères de reperfusion angiographique comprennent la restauration d'un flux épocardique normal, et une perfusion capillaire normale. Il est aussi possible de réaliser une revascularisation complète, celle-ci est définie comme l'ICP des lésions significativement non coupables sur le plan angiographique, indépendamment des symptômes.

On note que la mortalité initiale pour les NSTEMI est plus faible que le STEMI.

En ce qui concerne la prise en charge du STEMI, une revascularisation en urgence est recommandée. L'occlusion (l'ischémie) coronaire aiguë est responsable de la nécrose myocardique. Le diagnostic justifie une fibrinolyse (FIV) ou une ICP en urgence.

En pratique, l'ICP sera favorisée en priorité sauf si la rapidité des délais ne peut être respectée, alors une FIV sera réalisée, une fois les principales contre-indications liées aux risques hémorragiques éliminées.

Bien évidemment les complications suivantes sont à prendre en charge :

- Rythmiques ( trouble du rythme, trouble de conduction)
- Hémodynamiques (choc cardiogénique, insuffisance du VG, etc .)

- Mécaniques (multiples ruptures septales, de la paroi libre du VG), insuffisance mitrale)
- Thrombotiques et emboliques (TVP , EP, emboles systémiques, thrombus intra VG, etc ..)
- Péricardiques
- Morbi mortalité péri-hospitalières : hémorragique, nosocomiale, infectieuse, etc etc. Cette liste n'est pas exhaustive.

De multiples études (notamment l'étude COMPLETE en 2020, (9)) ont comparé l'efficacité des différentes prises en charge proposées, notamment l'ICP intervenant sur les lésions coupables VS la revascularisation complète.

Dans l'essai COMPLETE, ils assurent que la revascularisation complète est plus efficace que l'ICP pratiquée uniquement sur les lésions coupables chez les STEMI ou les coronaropathies multi-vasculaires. Elle est plus efficace en ce qui concerne la réduction du risque de décès par cause cardio vasculaire, par IDM. Plusieurs études portées sur les NTSTEMI montrent que la revascularisation des lésions de bas grade ou de grade intermédiaire, qui ne sont physiologiquement et angiographiquement pas significatives n'est pas bénéfique, et qu'elle est source d'effets indésirables secondaires importants. Dans l'essai COMPLETE, les patients dont le degré visuel de sténose était inférieur à 80% n'ont pas tiré de bénéfice de cette revascularisation et ont même subi des préjudices. Les auteurs avaient donc proposé d'utiliser un critère physiologique plus objectif, pour déterminer le recours à une revascularisation complète plutôt qu'un critère visuel subjectif des lésions coronaires non coupables.

La stratification du risque est primordiale et permet de définir la stratégie thérapeutique la plus adaptée.

### 3) Les thérapeutiques

Le traitement au long cours repose sur le contrôle des facteurs de risque et les règles hygiéno-diététiques (RHD) qui englobent un arrêt définitif de l'intoxication tabagique, une réduction pondérale si nécessaire, un traitement de l'hypertension si nécessaire, une équilibration du diabète si besoin, la réalisation d'activité physique régulière, une correction de la dyslipidémie par introduction d'un traitement médicamenteux hypolipémiant, et une cardio-néphro-protection et modulation par l'introduction d'un IEC ou bêtabloquant (selon l'état des fonctions en question), une introduction d'un traitement anti-agrégant plaquettaire permettant la fluidification du sang et une diminution du risque de récurrence de plaques, une introduction d'un traitement anti-coagulant si nécessaire (présence de thrombus par exemple).

## III. Dyslipidémie : physiopathologie, LDL-c et prise en charge

### A. Dyslipidémie

Les dyslipidémies sont essentiellement associées aux risques des maladies cardiovasculaires athéromateuses. Ils augmentent graduellement avec la concentration du LDL-cholestérol et diminuent graduellement avec la concentration du HDL-cholestérol. Ils sont associés dans une moindre mesure à l'hypertriglycémie (elle-même liée à d'autres facteurs). Le bilan lipidique habituel comprend l'Exploration d'une Anomalie Lipidique (EAL), comportant les dosages du Cholestérol total, du LDL-c (par formule), du HDL-c, des TG.

Il existe des hyperlipidémies primaires et secondaires. Les secondaires font suite à une étiologie principale telle que d'une dysthyroïdie, d'un diabète, de l'alcoolisme, d'une maladie rénale, d'une hépatopathie, d'une origine médicamenteuse ou iatrogénique, etc ...). Les primaires sont d'origine génétique, avec de multiples

classifications génotypiques ayant pour conséquence des traductions phénotypiques variées et pouvant se chevaucher. On peut noter parmi les plus connues l'hypercholestérolémie familiale monogénique concernant la mutation du gène LDL-récepteur et la mutation de l'apoprotéine B (l'apoB est la particule de transport du LDL et VLDL, 2 lipoprotéines athérogènes) et de l'apoE, la mutation du gène PCSKA9 ; l'hypercholestérolémie familiale polygénique ; l'hyperlipidémie familiale combinée, l'hypertriglycémie familiale, etc ... Un bilan génétique doit être réalisé au moindre doute concernant le diagnostic. Cela nécessite un consentement et une prescription qui doit être faite dans un centre habilité.

## B. Stratification du risque

La réalisation d'un bilan lipidique permet d'établir un profil lipidique et participe de fait à l'élaboration du statut du patient et au calcul de son risque cardio-vasculaire. En effet, la prévention des maladies cardio-vasculaires et des événements cardio-vasculaires reste un objectif principal. L'augmentation du LDL-c est associée à un risque majoré de coronaropathie ; Le LDL-c est considéré comme la lipoprotéine la plus athérogène. D'autres facteurs de risques, d'autres anomalies lipidiques participent à la stratification du risque cardiovasculaire tels que le taux abaissé du HDL-c, l'hypertriglycémie. Ainsi, la correction des anomalies lipidiques constitue un élément capital de la prévention cardio-vasculaire.

Les anciennes recommandations proposaient une stratification en 2 catégories, basées sur le « SCORE » (Systematic Coronary Risk Evaluation), un score dit « bas » si inférieur à 5% (prévention primaire) et dit « élevé » si supérieur ou égal à 5% (prévention secondaire, diabète, prévention primaire avec facteurs de risque). Les dernières recommandations proposent plusieurs niveaux de risque, plus précisément, 4 niveaux plus adaptés :

- « risque très élevé » : diabète plus de 40 ans, avec au moins une atteinte d'organe cible ou un autre facteur de risque, les patients insuffisants rénaux
- « risque élevé » : les diabétiques ne rentrant pas dans la catégorie de risque très élevé, les patients en prévention primaire avec un risque SCORE compris entre 5 et 10 %, patients avec un facteur de risque « extrême »
- « risque modéré » : patients avec un SCORE compris entre 1 et 5%
- « risque bas » : patients en prévention primaire avec un SCORE  $\leq 1\%$

L'estimation du risque grâce à la table SCORE permet d'établir un risque de mortalité CV à 10 ans, à l'aide de 5 facteurs, qui sont l'âge, le sexe, la PAS, le taux de CT, et le tabagisme. On l'utilise toujours chez les patients en prévention primaire. Le risque SCORE est modulable selon d'autres facteurs : le taux du HDL-c, les ATCD, précarité sociale, obésité.

Figure 4 : Stratification du risque SCORE et différents niveaux de risque (10)

Niveau de risque	Critères
Très élevé	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Histoire personnelle de maladie CV</li> <li>- Diabète de type 1 avec atteinte d'organe (exemple : microalbuminurie)</li> <li>- Diabète de type 2 avec complications CV ou rénales</li> <li>- Diabète de type 2, âge de plus de 40 ans avec au moins un facteur de risque</li> <li>- Insuffisance rénale modérée à sévère (FG &lt;60 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>).</li> <li>- SCORE HDL <math>\geq 10\%</math></li> </ul>
Élevé	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Un facteur de risque particulièrement élevé (hypercholestérolémie ou dyslipidémie familiale, hypertension sévère)</li> <li>- Diabète de type 2, âge de moins de 40 ans ou pas d'autre facteur de risque</li> <li>- SCORE HDL <math>\geq 5\%</math> et &lt; 10%.</li> </ul>
Modéré	- SCORE HDL $\geq 1\%$ et < 5%
Bas	- SCORE HDL < 1%
CV : cardiovasculaire. FG : filtration glomérulaire Sous le vocable « maladie CV », sont inclus aussi bien l'infarctus du myocarde, le syndrome coronaire aigu, la revascularisation coronaire (chirurgicale ou dilatation percutanée), l'accident vasculaire cérébral ischémique ou l'artérite périphérique, qu'une maladie artérielle (non symptomatique) documentée par des explorations invasives ou non (coronarographie, scintigraphie, échocardiographie de stress, présence de plaque carotidienne à l'échographie)	

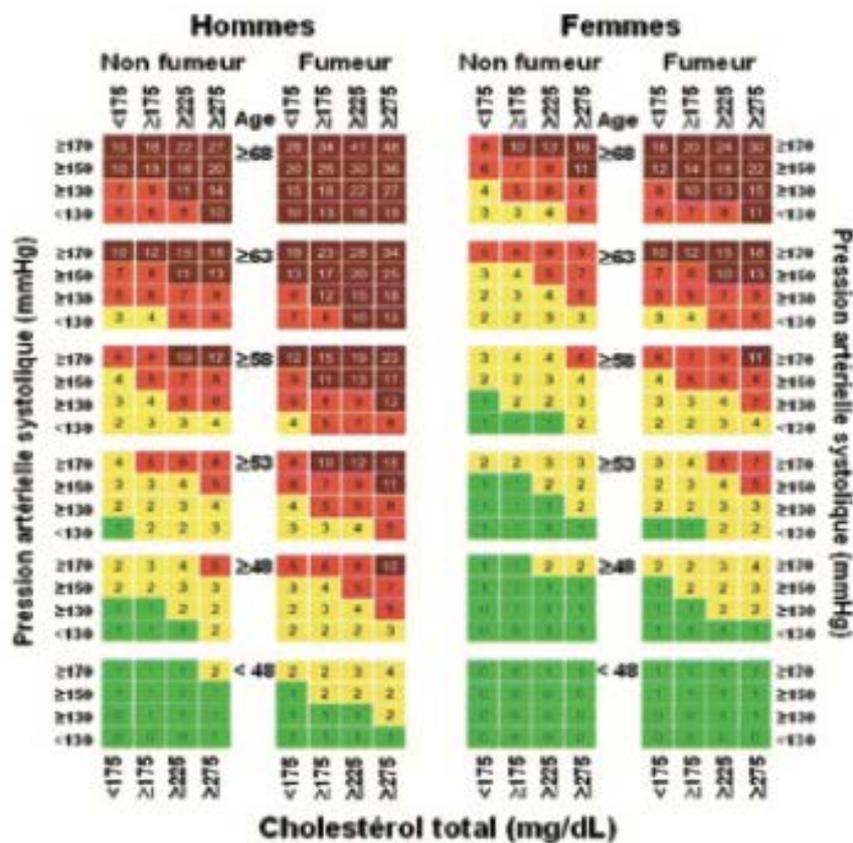


Figure 1. Table de risque SCORE, calibrée pour la Belgique (risque de mortalité cardiovasculaire à 10 ans). De Backer et al. Rev Med Liège 2005 (1).

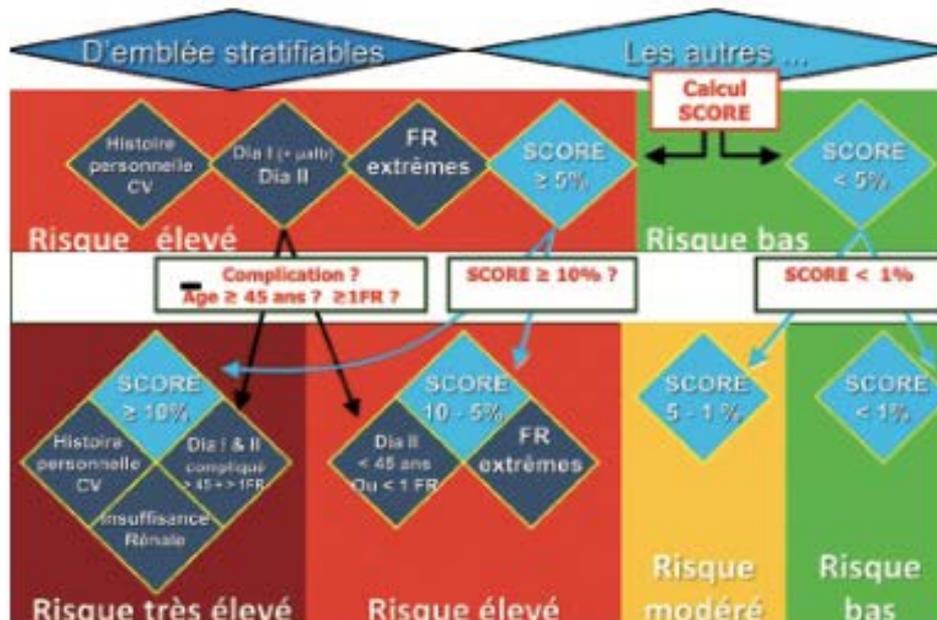
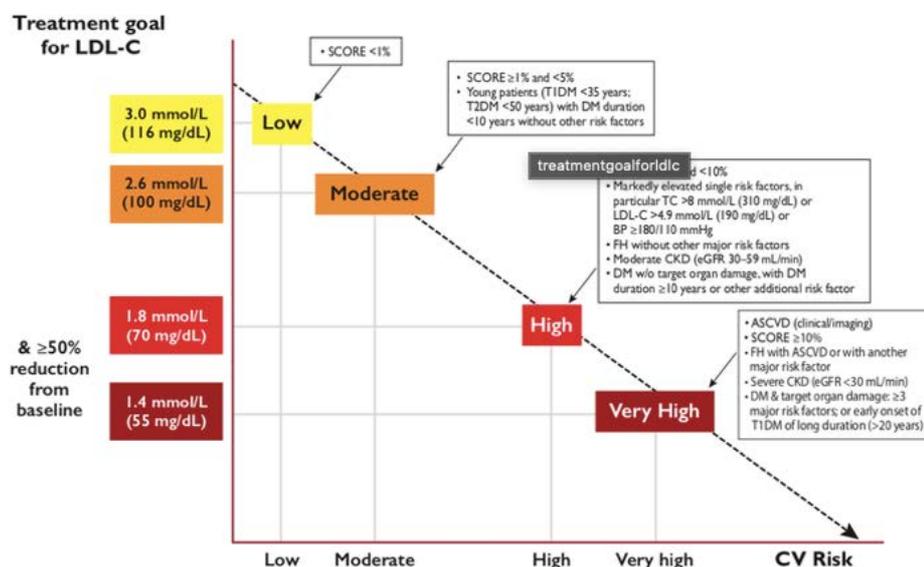


Figure 2. Stratification de risque : des recommandations 2007 (partie supérieure, 2 catégories de risque) aux recommandations 2011 (partie inférieure, 4 catégories de risque). Voir commentaires dans le texte.

## C. Prise en charge thérapeutique : Statines et RHD

### 1) Statines

L'abaissement du LDL-c reste l'objectif thérapeutique principal. Dans la méta analyse de 2010 de Nicholls (3), réunissant 170.000 patients de 26 d'études d'interventions avec des statines, une réduction linéaire a été mise en évidence entre le taux de LDL-c et l'incidence des maladies CV à 4-5 ans. Chaque diminution de 40 mg/dl, soit 1 mmol/l par une statine était associée à une diminution de 23 % des évènements coronariens, 17% des AVC, 20% de la mortalité CV, 10% de la mortalité totale (3)(10). Les objectifs du LDL-c sont liés à la stratification du risque : <0.55 g/l pour les patients à risque très élevé, < 0.7 g/l pour les patients à risque élevé, < 1g/l pour les patients à risque modéré. Un traitement sera à débiter d'emblée pour les patients les plus à risque qui n'atteignent pas l'objectif.



Pour consulter les guidelines complètes en langue anglaise publiées lors de l'ESC 2019, cliquez ici : "2019 ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias: lipid modification to reduce cardiovascular risk"

Figure 5 : Recommandations d'objectif LDL-c selon le niveau de risque d'après les recommandations de l'ESC 2019 (7)

Ainsi, le choix des statines est basé sur la réduction du LDL-c à obtenir. On calcule l'objectif selon la différence entre le LDL-c initial du patient et LDL-c souhaité. Toutes les statines n'ont pas la même puissance hypocholestérolémiante : rosuvastatine > atorvastatine > simvastatine > pravastatine > fluvastatine. Ainsi, plus la réduction de l'écart est importante, plus la statine prescrite sera forte, pour se rapprocher le plus possible du LDL-c cible.

TABLEAU V. CHOIX DES STATINES OU COMBINAISON AVEC UN AUTRE HYPO-LIPIDÉMIANT POUR RÉDUIRE LE CHOLESTÉROL LDL. TG : TRIGLYCÉRIDES

Traitement par statine ou combinaison possible avec une statine	réduction du LDL-C.
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Pravastatine 20 mg *</li> <li>• Fluvastatine 40 mg *</li> </ul>	- 25%
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Atorvastatine 10 mg *</li> <li>• Simvastatine 20 mg *</li> </ul>	- 35%
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Rosuvastatine 10 mg *</li> </ul>	- 45%
Doublment de la dose de statine	- 4 à 6% supplémentaire
Combinaison	(réduction supplémentaire)
<ul style="list-style-type: none"> <li>• avec ezétimibe</li> <li>• avec fibrate</li> <li>• avec chélateur de type résine</li> <li>• avec niacine</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- 18 à 25 %</li> <li>- 0 à 10 % (+ ↓ TG)</li> <li>- 10 à 20% (+ ↑ TG)</li> <li>- 15 à 25% (+ ↓ TG et ↑ HDL-C)</li> </ul>
* Les doses présentées sont les doses minimales disponibles en Belgique.	

Tableau 2 : Réduction du taux de LDL-c et TG selon le traitement hypolipémiant (10)

En effet de multiples recommandations sorties, notamment les directives de AHA/ACC sorties en 2018, puis celles de 2019 ESC/EAS, préconisent une gestion du risque de maladie cardiovasculaire athérosclérotique par le biais d'une gestion hypolipémiante (11). Celles de 2018 utilisent des critères, en prévention primaire, pour intensifier ou initier un traitement par statine. Si un doute persiste, le score de calcium des artères coronaires (CAC) associé à une discussion MG-patient peut permettre de proposer

une solution thérapeutique plus adaptée. En effet l'article de 2020 de Dr. Feldman and co (11) met en exergue les différences entre les recommandations européennes (2019) et américaines (2018).

En ce qui concerne les recommandations américaines de 2018, un traitement par statine toléré au maximum doit être initié pour réduire le LDL-c d'au moins 50 %, s'agissant des patients en prévention secondaire et en prévention primaire à haut risque. Concernant les patients en prévention secondaire à risque élevé, dont le taux de LDL-c  $\geq 0.70$  g/L (malgré traitement par statine maximum), un traitement par non-statine est recommandé, avec une préférence pour l'ézétimibe (il est à noter sa facilité d'accès et de son faible coût). Si le taux de LDL-c reste  $\geq 70$  mg/dL ( sous traitement par et ézétimibe maximum), l'ajout d'un inhibiteur de la protéine convertase subtilisine/kexine de type 9 (PCSK9i) peut être envisagé (12).

En ce qui concerne les recommandations européennes de 2019, les objectifs de traitement ont été hiérarchisés. Si l'objectif de LDL-c n'est pas atteint malgré la prise d'une statine à dose maximale tolérée, selon le risque estimé (score CAC et imagerie des plaques carotidiennes et fémorales par EDTSA et EDAMI, mesure d'IPS dont les VPN sont différentes du CAC) et selon les comorbidités, un traitement non statinique doit être envisagé, en prévention primaire et secondaire.

En fin de compte, les 2 lignes directives, bien que différentes préconisent la construction d'un cadre pour optimiser l'utilisation d'un traitement hypolipidémiant nécessitant un calcul risque absolu d'un individu sur 10 ans, prenant en compte le LDL-c et en considération le coût des traitements. Une matrice "risque le plus élevé-bénéfice le plus élevé" a été proposée comme approche.

***Pourquoi une telle différence entre les recommandations européennes et américaines ?*** L'essai REDUCE-IT (2) est une cohorte menée sur une durée de 5

ans, elle a recruté des patients, soit sous traitement par statine présentant une pathologie cardio-vasculaire d'origine athérosclérotique (prévention secondaire), soit présentant un diabète et d'autres Ft DRCV (patients à très haut risque dans le cadre de la prévention primaire ne présentant pas de pathologie cardio-vasculaire) et les a suivis. Le groupe contrôle était le groupe de patients à haut risque en prévention primaire et l'autre groupe comparatif était celui des patients atteints de pathologies cardio-vasculaires en prévention secondaire.

En analysant le groupe contrôle, on retrouvait un pourcentage de patients présentant un événement cardiovasculaire indésirable majeur (MACE) presque deux fois plus élevé que dans le groupe en prévention secondaire (25.5 % contre 13.6 %).

L'essai DECLARE-TIMI a suivi, pendant 4 ans, des patients diabétiques de type 2, sous statine ou ézétimibe, en prévention primaire ou en prévention secondaire stable. Concernant le groupe placebo (sans statine), les patients en prévention secondaire (15.3%) présentaient presque trois fois plus d'événements cardiovasculaires majeurs (MACE) que ceux en prévention primaire (5.2 %).

Même si le LDL-c reste la cible privilégiée, il persiste un risque résiduel non négligeable même après la réduction de ce dernier : l'apoB et non-HDL-c (non-HDL-c = CT - HDL-c = LDL-c + VLDL-c, calculé selon la formule de Friedewald). Après 2 à 3 mois de traitement, un contrôle biologique est proposé (EAL, CPK, enzymes hépatiques) afin de pouvoir adapter les doses, d'évaluer l'efficacité thérapeutique (augmenter, diminuer les doses), d'évaluer la bonne tolérance du traitement (myalgies, tolérance hépatique, etc ..) ; et de s'assurer de la bonne observance thérapeutique.

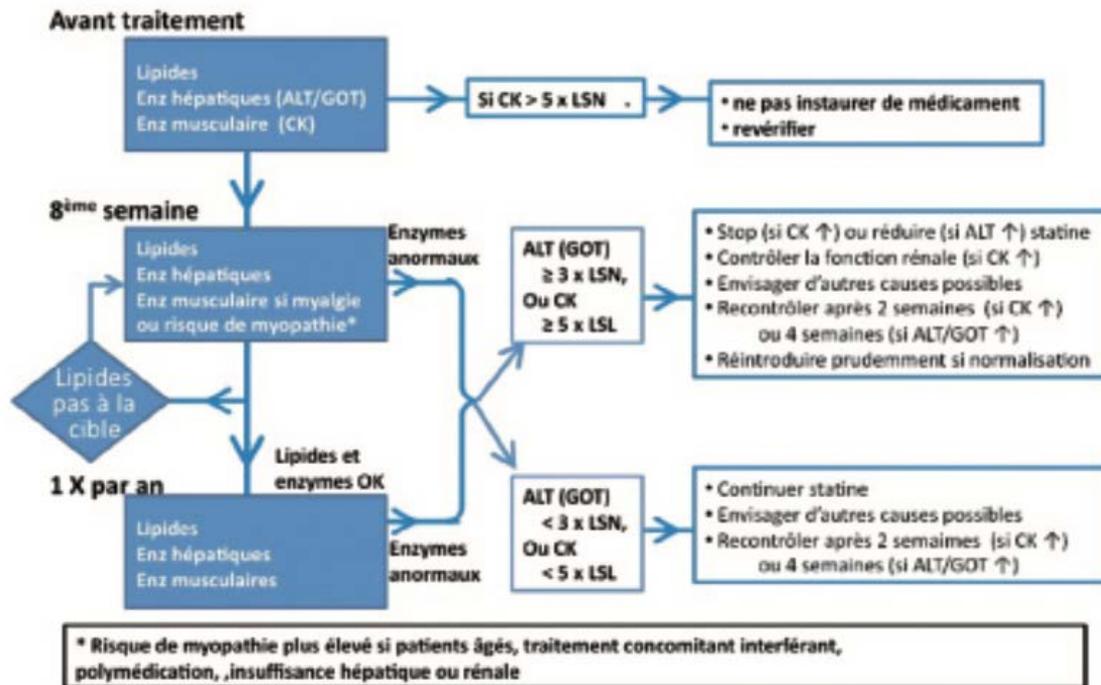


Figure 5. Surveillance biologique des enzymes hépatiques et musculaires

Figure 7 : Surveillance biologique sous traitement (10)

2) RHD

En ce qui concerne les règles hygiéno-diététiques, elles sont normalement à proposer seules, en première intention pendant 3 mois, dans le cadre de la prévention primaire. Dans le cadre de la prévention secondaire, le traitement médicamenteux par statine est commencé plus précocement et est souvent proposé en première intention. Cependant, dans tous les cas, les RHD sont à maintenir au long cours. Les RHD se définissent de façon multiples, les apport lipidique doivent être inférieurs à 35% de l'énergie totale ; Il faut privilégier l'apport des acides gras mono-insaturés (AGMI) et poly-insaturés (AGPI), en particulier les « oméga-3 » d'origine marine, ou à longues chaînes ; l'apport de 5 fruits ou légumes différents par jour est nécessaire. Les légumes secs sont à apporter deux fois par semaine. L'apport sodique doit être inférieur à 6 g journalier, il faut alterner les viandes, le poisson et la volaille, manger des œufs 2 à 3 fois dans la semaine. Il faut limiter au maximum 2 verres d'alcool par

jour et pas tous les jours. Il est nécessaire de favoriser une activité physique quotidienne de 30 mins par jour et au moins une activité sportive plus longue par semaine. La réduction pondérale en cas d'excès est recommandée.

En effet d'après santé publique France sur une étude menée en 2019 (13), 83% des adultes français dépassent le seuil recommandé des apports en acides gras saturés (soit 36% des apports en lipides totaux), les apports AGMI et AGPI sont deux fois trop faibles ; Soixante-trois pourcents dépassent la limite des 150 g de charcuterie par semaine ; Quarante pourcents ont une consommation supérieure des produits sucrés. Soit au total, 28% des adultes français âgés entre 18 et 54 ans sont en surpoids et 15 % sont obèses. La nutrition représente le premier facteur de risque de perte d'années de vie en bonne santé devant le tabac et l'alcool.

#### IV. Lettre de sortie type

La prise en charge globale du patient est une priorité pour les professionnels de santé. En effet, l'implication du patient dans sa propre prise en charge est essentielle. Il est primordial qu'il soit acteur de sa santé, qu'il adhère à son projet de soin et qu'il y participe activement. Cela passe nécessairement par une relation malade-médecin solide. Le patient doit se sentir écouté, informé et au centre de son propre projet de soin.

Pour ce faire, il est nécessaire que la relation hôpital – ville existe d'une part, et que d'autre part, ce lien fonctionne.

Le médecin généraliste est la pierre angulaire d'une bonne coordination des soins primaires. La communication est donc au centre de cette coordination.

En ce qui concerne le suivi en ambulatoire, le médecin traitant est en première ligne. Il est donc primordial qu'il soit informé correctement lors de la sortie d'hospitalisation c'est-à-dire, des événements apparus durant l'hospitalisation, des examens réalisés,

des traitements administrés, les soins réalisés, les soins proposés, les différents rendez-vous pris ou à prendre.

Ainsi, malheureusement en pratique, la communication entre les spécialistes et les médecins généralistes est souvent retardée ou inexistante et les informations transmises aux différents professionnels de santé sont insuffisantes. Ceci représente un problème majeur lors de la prise en charge quotidienne des patients. Dans ce contexte un groupe français de différents spécialistes ont décidé d'établir un consensus afin d'optimiser la lettre de sortie type après une hospitalisation pour infarctus du myocarde. (14)

Un consensus a été obtenu concernant un modèle de lettre de sortie, à diffuser dans les deux jours suivant la sortie du patient, et contenant des informations telles que la description des antécédents du patient, les facteurs de risque, les thérapeutiques employées, l'évaluation du risque, les traitements de sortie et le parcours de suivi. Dans le cadre spécifique des patients ayant subi un IDM, il est aussi nécessaire de fournir des informations détaillées sur les différents traitements, notamment antithrombotique, hypolipidémiant, antidiabétique, d'insuffisance cardiaque si nécessaire ; ainsi que les objectifs thérapeutiques. Des informations supplémentaires peuvent être fournies, telles que les descriptions techniques, les imageries, etc ... . Un modèle de lettre de sortie standardisée basé sur 8 rubriques principales a été établi. La lettre de sortie est en effet, l'outil principal de la communication entre les différents professionnels de santé.

## V. Etude clinique

Il a été proposé, sur une période donnée, à des patients majeurs et hospitalisés pour un syndrome coronaire dans les soins intensifs du CHRU de Lille et sortis directement des soins intensifs, de bénéficier, dans le mois qui suit leur sortie, d'une réévaluation

ambulatoire avec : un dosage biologique en ville pour réévaluation par le médecin traitant (réalisation du bilan lipidique dans un laboratoire en ville de proximité avec une prescription initiale hospitalière), d'une consultation de contrôle clinique assortie d'un électrocardiogramme, d'une réévaluation échographique cardiaque et vasculaire (des troncs supra-aortique et des membres inférieurs) , et d'une évaluation de leurs facteurs de risques cardiovasculaires résiduels.

Les objectifs principaux du travail mené étaient d'étudier la prévalence du bon contrôle du LDL-c selon les recommandations européennes actuelles et d'analyser son influence pronostique potentielle. Les objectifs secondaires étaient d'établir les paramètres associés au mauvais contrôle du LDL-c.

### A. Recrutement, population et protocole RIGID-MI

Le travail de recherche mené dans cette thèse s'inclut dans un travail plus largement mené par l'équipe cardiologique de l'ICP du CHRU de Lille. En effet, une étude pilote a été coordonnée par les équipes du Pr. Lemesle, du Pr. Montaigne et celle du Dr. Delsart dans le cadre du protocole RIGID-MI.

Il s'agit d'une étude prospective pronostique longitudinale monocentrique chez les patients du Nord-Pas-de-Calais, présentant un évènement cardio vasculaire de type SCA aigu se présentant ou transféré aux USICs de l'ICP du CHU de Lille.

La population cible est donc les patients majeurs de plus de 18 ans consultant aux soins intensifs cardiologiques du CHU de Lille pour un évènement cardiaque de type SCA (SCA ST+ ou non ST+), que ce soit un premier ou un n-ième évènement, entre 06 février 2018 et 03 mars 2020.

Les facteurs d'inclusion étaient d'avoir plus de 18 ans ; d'avoir toutes ses capacités mentales et psychologiques et d'être en mesure de comprendre l'information délivrée et de s'y opposer ; d'avoir présenté un syndrome coronarien de type I et ayant bénéficié d'une revascularisation ; d'être affilié à un régime de sécurité sociale, d'avoir accepté de signer le consentement écrit.

Les facteurs d'exclusion étaient d'être mineur, d'être sous tutelle ou curatelle, d'être enceinte ou allaitante, d'avoir exprimé son refus, d'avoir refusé de donner un consentement écrit ou d'avoir refusé de participer sur toute la durée du suivi.

Les patients ont été répartis à 1 mois en deux catégories : LDL-c contrôlé et LDL-c non contrôlé. Le LDL-c contrôlé est défini comme étant inférieur ou égal à 0,55 g/l et ayant diminué de 50 % par rapport au taux initial.

Les traitements hypolipémiants ont été classifiés en trois groupes, à savoir, le groupe sans traitement, le groupe comprenant les statines d'intensités faible (pravastatine 10, 20 mg, fluvastatine 20 et 40mg, lovastatine 20 mg) et modérée (atorvastatine 10 et 20 mg, rosuvastatine 5 mg, pravastatine 40 et 80 mg, lovastatine 40 et 80 mg, fluvastatine 40 mg et 80 mg, formule à libération prolongée) et forte (atorvastatine 40 et 80 mg, rosuvastatine 10 et 20 mg).

La présence d'antécédent d'AOMI ont été définis par des AOMI revascularisées (par voie chirurgicale ou endovasculaire). L'hérédité cardiovasculaire a été définie par la présence d'IDM ou de mort subite du père ou du frère avant 55 ans, et/ou de la mère ou de la sœur avant 65 ans ; ainsi que de la présence d'AVC d'un parent proche avant 45 ans. La présence d'antécédent de SAS a été définie par la présence d'un SAS appareillé et traité par ventilation nocturne. La présence d'ATCD d'une hypertension artérielle a été définie par la prise d'un traitement anti hypertenseur. L'hypertension artérielle se définit par une PAS > 140 mmhg ou par une PAD > 90 mmhg à plusieurs

reprises en consultation sur une durée de 3-6 mois. La présence d'ATCD de dyslipidémies a été définie par la prise d'un traitement hypolipémiant ; Il en est de même pour l'ATCD de diabète. Le diabète est défini par une glycémie à jeun  $> 1.26$  g/l (après un jeûne de 8 heures) à 2 reprises sur une période donnée, ou une glycémie veineuse  $> 2$  g/l après HGPO de 75g de glucose ou une glycémie veineuse  $> 2$  g/l associée à des symptômes de diabète .

Les doses de traitement par bêtabloquant (BB-) et inhibiteurs de l'enzyme de conversion (IEC) ont été décrites en mg/j, car le ramipril et le bisoprolol étaient les molécules majoritairement prescrites.

Le devenir de la population a été étudié. Nous avons créé un critère combiné d'évènements (MACE) regroupant les différents évènements cardio-vasculaires majeurs survenus après la réévaluation. Les MACE sont définis par les évènements cardio-vasculaires majeurs dont les décès d'origine cardiovasculaires, les AVC ischémiques , les nouveaux IDM, les complications vasculaires périphériques ischémiques.

## B. Recueil de données

Le recueil d'information s'est réalisé de manière prospective, par un questionnaire écrit rempli par le professionnel de santé, avec des informations administratives, personnelles, cliniques, médicales, thérapeutiques pré hospitalières, et péri hospitalières durant le séjour du patient. Les données recoupaient entre autres :

- Un interrogatoire : Age, sexe, ATCD personnels, les FtDRCV, le tabagisme, l'hérédité, la notion d'une dyslipidémie existante ou d'un diabète, les traitements pris

- La prise en charge réalisée aux USICs : le bilan biologique d'entrée (dont le LDL-c d'entrée), l'échographie cardiaque réalisée, la prise en charge thérapeutique effectuée, le traitement de sortie dont le traitement hypolipémiant choisi

Un contrôle clinique, biologique et échographique s'est réalisé à 1 mois en milieu hospitalier. Les données récupérées incluaient cette fois-ci l'échographie cardiaque, l'échographie vasculaire à savoir EDAR, EDTSA et EDAVMI avec différentes mesures, dont la mesure des épaisseurs de médias, la mesure des plaques, la mesure des IPS et les données anthropométriques. Une consultation avec le cardiologue a été réalisée et permettait le recueil d'autres données, dont le sevrage tabagisme depuis l'évènement cardiaque, le bilan biologique à 1 mois (dont LDL-c), le traitement pris dont la prise de statine associée ou non à de l'ezetimibe.

### C. Analyse statistique

La population était divisée en deux groupes selon le bon contrôle du LDL-c (LDL-c contrôlé VS LDL-c non contrôlé). La définition du LDL-c contrôlé a été définie par un LDL-c < 0.55 g/l ou une baisse de 50% du taux basal.

En analyse univariée, les variables quantitatives étaient décrites par leur moyenne et leur écart type en cas de distribution normale, par leur médiane ainsi que leur 1<sup>er</sup> et 3<sup>ème</sup> quartile si la distribution n'était pas normale. Les variables qualitatives étaient décrites par leur effectif et leur fréquence en pourcentage.

Un test du Student était réalisé pour les variables quantitatives suivant une loi normale alors qu'un test de Mann-Whitney était utilisé en cas de variables quantitatives ne suivant pas une loi normale. Un test exact de Fisher est utilisé pour les variables qualitatives.

Pour toutes nos analyses, une valeur de  $p < 0.05$  était considérée comme significative.

Des courbes de survie de Kaplan Meier ont été réalisées.

Une analyse univariée de COX est réalisée en prenant en compte le temps afin de rechercher une association entre les différents paramètres et la survenue d'un critère composite d'événements majeurs cardiovasculaires (MACE). Les MACE ont été définis par la survenue de décès cardio-vasculaires, de récurrences d'IDM, d'ischémies cérébrales ou vasculaires périphériques.

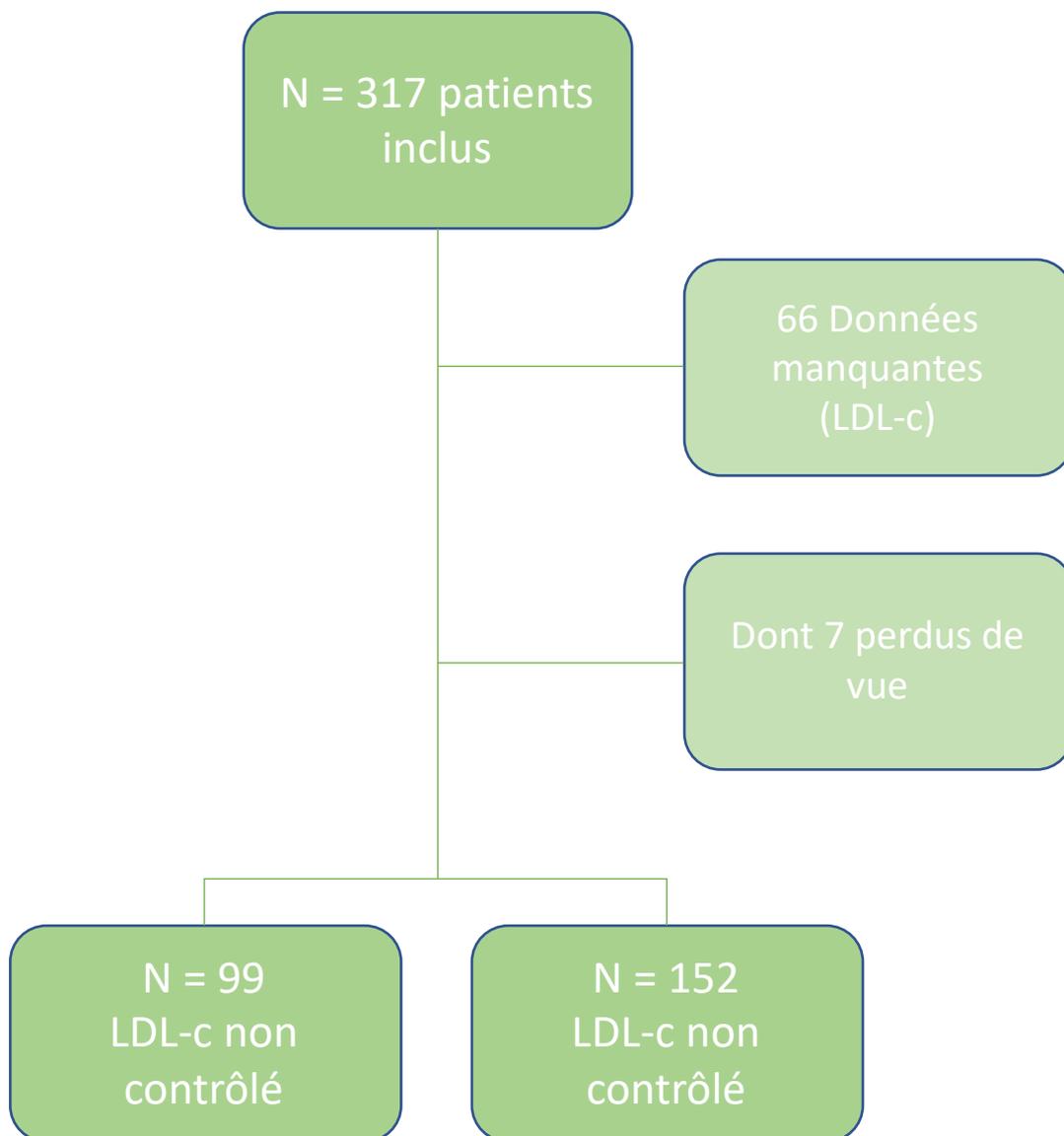
Les associations significatives étaient sélectionnés dans un modèle de COX « backward » multivarié afin de rechercher les meilleurs facteurs prédictifs de survenue d'événement.

Les Logiciel MedCalc (MedCalc Statistical Software version 19.2.6 (MedCalc Software bv, Ostend, Belgium) et R (R: A language and environment for statistical computing. R Foundation for Statistical Computing, Vienna, Austria) étaient utilisés pour réaliser l'ensemble des statistiques.

## D. Résultats

Trois cent dix-sept patients ont été inclus dans notre étude. Il existe 66 patients pour lesquels les données étaient manquantes, concernant les données biologiques. Nous avons donc un total de 251 patients, soit 99 patients dans le groupe de LDL-c non contrôlé à 1 mois et 152 dans le groupe contrôlé.

Figure 8 : Diagramme de flux



### 1) Comparaison des groupes

Les caractéristiques anthropométriques, les ATCD cardio-vasculaires et les données biologiques sont décrites dans le tableau 1.

Tableau 3 : Tableau des caractéristiques anthropométriques et des ATCD de la population globale à l'entrée aux USICs

Overall	
<b>n</b>	<b>317</b>
Sexe Masculin (%)	242 ( 76.3)
Age (median [IQR])	59.00 [50.50, 66.00]
ATCD de Coronaropathie (= Oui (%))	33 ( 10.4)
ATCD AOMI (= Oui(%))	
Non	300 ( 94.6)
Oui	16 ( 5.0)
ATCD d'AVC ou d'AIT (= Oui (%))	10 ( 3.2)
ATCD d'Insuffisance rénale (= Oui (%))	8 ( 2.5)
ATCD de SAS (%)	
Non	300 ( 94.6)
Oui	15 ( 4.7)
HTA (= Oui (%))	133 ( 42.0)
Diabete (= Oui (%))	54 ( 17.0)
Dyslipidemie = Oui (%)	129 ( 40.7)
Poids initial (Kg) (median [IQR])	80.00 [70.00, 90.00]
Taille initiale (m) (median [IQR])	1.72 [1.68, 1.78]
IMC initial (median [IQR])	26.78 [24.22, 29.95]
Tabagisme initial ((Oui/Non) = Oui (%))	227 ( 71.6)
Statut tabagique (%)	
Actif	161 ( 50.8)
Non fumeur	90 ( 28.4)
Sevré	66 ( 20.8)
Nombre de paquet année (median [IQR])	30.00 [15.00, 40.00]
Hérédité Cardiovasculaire (Oui (%))	
Non	225 ( 71.0)
Oui	91 ( 28.7)

\*ATCD : Antécédent ; AOMI : Artériopathie oblitérante des membres inférieurs ; SAS : Syndrome d'Apnée du Sommeil ; AVC : Accident Vasculaire Cérébral ; AIT : Accident Ischémique Transitoire ; HTA : Hypertension Artérielle ; IMC : Indice de Masse Corporelle.

Nous remarquons la prédominance du sexe masculin, soit 76.3%. L'âge médian est de 59 ans [50.50 – 66.0]. Il existe 71.6 % de fumeur à l'entrée des soins.

Tableau 4 : Tableau des données biologiques et des caractérisations de la gravité des patients dans la population globale à l'entrée aux USICs

Overall	
n	317
<b>biologie initiale aux USICs</b>	
Taux de troponine initial (median [IQR])	166.50 [48.00, 664.00]
Pic de troponine initial (median [IQR])	1975.00 [564.50, 4582.00]
NTproBNP initial (median [IQR])	236.00 [63.00, 698.00]
Creatinine initiale (median [IQR])	8.00 [7.00, 10.00]
Uree initiale (median [IQR])	0.32 [0.25, 0.40]
HbA1c initiale (median [IQR])	5.70 [5.40, 6.10]
Cholesterol total initial (median [IQR])	2.03 [1.71, 2.33]
LDL-c initial (median [IQR])	1.33 [1.01, 1.58]
HDL-c initial (median [IQR])	0.41 [0.34, 0.49]
Taux de triglycerides initial (median [IQR])	1.30 [0.82, 1.86]
Hemoglobine initiale (median [IQR])	14.30 [13.20, 15.30]
<b>Caractérisation de la gravité du patient à l'entrée aux USICs</b>	
PAS initiale (median [IQR])	125.00 [114.00, 142.00]
PAD initiale (median [IQR])	74.00 [67.25, 81.00]
FC initiale (median [IQR])	63.00 [56.00, 74.00]
NYHA initiale (%)	
1	244 (86.5)
2	36 (12.8)
3	2 (0.7)
4	0 (0)
Complication per hospitalisation : Insuffisance cardiaque ((Oui/Non) = Oui (%))	32 (10.1)
Complication per hospitalisation : Trouble du rythme ventriculaire ((Oui/Non) (%))	
Non	263 (83.0)
Oui	53 (16.7)
Complication per hospitalisation : Trouble du rythme supra ventriculaire (Oui/Non) = Oui (%)	36 (11.4)
Complication per hospitalisation : Trouble de la conduction (Oui/Non = Oui (%))	17 (5.4)
Complication per hospitalisation : complication mecanique ((Oui/Non) = Oui (%))	12 (3.8)
Durée de l'hospitalisation initiale (jours) (median [IQR])	6.00 [5.00, 7.00]
STEMI (%)	214 (67.9)

\*USICs : Unités de Soins Intensifs Cardiologiques ;PAS : Pression Artérielle Systolique ;PAD : Pression Artérielle Diastolique ; FC : fréquence cardiaque ; STEMI : infarctus du myocarde avec élévation du segment ST

Tableau 5 : Tableau des données biologiques et des caractérisations de la gravité des patients de la population étudiée dans chaque groupe à l'entrée auxUSICs

n	LDL-c non contrôlé	LDL-c contrôlé	p
	99	152	
<b>Données biologiques initiales</b>			
Taux de Troponine initial (median [IQR])	180.00 [53.00, 682.00]	168.00 [49.50, 738.00]	0.564
Pic de troponine initial (median [IQR])	2307.00 [561.50, 4792.50]	2007.50 [756.50, 4459.50]	0.914
NTproBNP initial (median [IQR])	276.00 [104.00, 698.00]	224.50 [45.50, 631.50]	0.124
Creatinine initiale (median [IQR])	9.00 [7.00, 10.00]	8.00 [7.00, 9.00]	0.071
Uree initiale (median [IQR])	0.34 [0.27, 0.41]	0.30 [0.25, 0.38]	0.013
HbA1c initiale (median [IQR])	5.60 [5.32, 5.90]	5.60 [5.40, 6.30]	0.179
<b>Cholesterol total initial (median [IQR])</b>	<b>1.95 [1.65, 2.26]</b>	<b>2.10 [1.81, 2.52]</b>	<b>0.009</b>
<b>LDL-c initial (median [IQR])</b>	<b>1.21 [0.97, 1.46]</b>	<b>1.43 [1.12, 1.73]</b>	<b>&lt;0.001</b>
<b>HDL-c initial (median [IQR])</b>	<b>0.42 [0.36, 0.52]</b>	<b>0.39 [0.33, 0.46]</b>	<b>0.017</b>
<b>Taux de triglycerides initial (median [IQR])</b>	<b>1.22 [0.81, 1.74]</b>	<b>1.39 [0.94, 2.03]</b>	<b>0.027</b>
<b>Hemoglobine initiale (median [IQR])</b>	<b>14.00 [13.20, 15.00]</b>	<b>14.60 [13.50, 15.50]</b>	<b>0.019</b>
<b>Caractérisation de la gravité du patient à l'entrée auxUSICs</b>			
Fraction d'éjection initiale (median [IQR])	54.00 [45.00, 60.00]	53.00 [45.00, 60.00]	0.744
Durée de l'hospitalisation initiale (jours) (median [IQR])	6.00 [5.00, 7.00]	5.50 [5.00, 7.00]	0.990
PAS initiale (median [IQR])	126.00 [115.00, 143.00]	123.00 [112.00, 137.00]	0.134
PAD initiale (median [IQR])	74.00 [66.50, 80.00]	74.00 [68.00, 80.00]	0.604
FC initiale (median [IQR])	65.00 [56.25, 74.00]	63.00 [56.00, 73.50]	0.521
NYHA initiale (%)			0.469
1	80 (88.9)	115 (85.8)	
2	10 (11.1)	17 (12.7)	
3	0 (0.0)	2 (1.5)	
STEMI (%)	70 (70.7)	99 (66.0)	0.522
Complication per hospitalisation : Insuffisance cardiaque(= Oui (%))	12 (12.1)	12 (7.9)	0.372
Complication per hospitalisation : Trouble du rythme ventriculaire (%)			0.380
Non	86 (86.9)	123 (80.9)	
Oui	13 (13.1)	28 (18.4)	

n	LDL-c non contrôlé	LDL-c contrôlé	p
	99	152	
Complication per hospitalisation : Trouble du rythme supra ventriculaire (= Oui (%))	16 (16.2)	12 (7.9)	0.068
Complication per hospitalisation : Trouble de la conduction (%)	7 (7.1)	5 (3.3)	0.285
Complication per hospitalisation : complication mécanique(%)	5 (5.1)	5 (3.3)	0.714

\*USICs : Unités de Soins Intensifs Cardiologiques ;PAS : Pression Artérielle Systolique ;PAD : Pression Artérielle Diastolique ; FC : fréquence cardiaque ; STEMI : infarctus du myocarde avec élévation du segment ST

L'état des patients à leur arrivée à l'entrée desUSICs était stable et ils étaient comparables dans les 2 groupes.

Tableau 6 : Tableau des caractéristiques anthropométriques et des ATCD de la population étudiée dans chaque groupe à l'entrée aux USICs

	LDL-c non contrôlé	LDL-c contrôlé	p
n	99	152	
<b>Données anthropométriques et ATCD</b>			
<b>Age (median [IQR])</b>	<b>58.00 [54.00, 67.75]</b>	<b>57.00 [47.00, 63.50]</b>	<b>0.039</b>
Poids initial (Kg) (median [IQR])	78.00 [68.25, 90.00]	81.00 [74.00, 90.00]	0.123
Taille initiale (m) (median [IQR])	1.70 [1.65, 1.77]	1.73 [1.69, 1.78]	0.074
IMC initial (median [IQR])	26.57 [23.53, 29.62]	27.04 [24.81, 29.75]	0.216
HTA (= Oui (%))	43 (43.4)	56 (36.8)	0.362
Diabète (= Oui (%))	11 (11.1)	28 (18.4)	0.166
Dyslipidémie= Oui (%)	38 (38.4)	63 (41.4)	0.725
statut tabagique (%)			0.923
Actif	51 (51.5)	81 (53.3)	
Non fumeur	29 (29.3)	41 (27.0)	
Sevré	19 (19.2)	30 (19.7)	
Tabagisme initial (= Oui (%))	70 (70.7)	111 (73.0)	0.798
Nombre de paquets-année (median [IQR])	32.00 [18.75, 40.00]	30.00 [10.75, 40.00]	0.068
<b>Sexe Masculin (%)</b>	<b>68 (68.7)</b>	<b>123 (80.9)</b>	<b>0.038</b>
ATCD de Coronaropathie (= Oui (%))	17 (17.2)	9 (5.9)	0.008
ATCD AOMI ((Oui/Non (%))			0.051
Non	91 (91.9)	148 (97.4)	
Oui	8 (8.1)	3 (2.0)	
ATCD d'AVC ou d'AIT (= Oui (%))	4 (4.0)	1 (0.7)	0.158
ATCD d'Insuffisance rénale(= Oui (%))	4 (4.0)	1 (0.7)	0.158
ATCD de SAS (Oui/Non (%))			0.454
Non	94 (94.9)	145 (95.4)	
Oui	4 (4.0)	7 (4.6)	
HéréditéCardiovasculaire (%)			
Non	72 (72.7)	103 (67.8)	
Oui	27 (27.3)	49 (32.2)	

\*ATCD : Antécédent ; AOMI : Artériopathie oblitérante des membres inférieurs ; SAS : Syndrome d'Apnée du Sommeil ; AVC : Accident Vasculaire Cérébral ; AIT : Accident Ischémique Transitoire

Nous pouvons observer que les groupes sont globalement comparables, notamment sur le poids, la taille, l'IMC, le tabagisme. Il est à noter deux différences significatives sur la composition des groupes. Le groupe LDL-c non contrôlé est significativement plus vieux, d'une année, 58 ans [54.00 – 67.75], contre 57 ans dans le groupe LDL-c contrôlé [47.00 – 63.50]. Il existe une différence significative sur le sexe dans les 2 groupes, 68.7% d'hommes pour le groupe de LDL-c non contrôlé contre 80.9 % d'hommes dans le groupe du LDL-c contrôlé.

Tableau 7 : Tableau des données échographiques (échocardiographiques et vasculaires) dans chaque groupe à 1 mois.

n	LDL-c non contrôlé	LDL-c contrôlé	p
	99	152	
<b>Données échographiques et vasculaires</b>			
<b>ETT</b>			
DTDVG (median [IQR])	49.00 [45.00, 53.00]	50.00 [46.00, 54.00]	0.237
VTDVG SBP (median [IQR])	112.00 [97.87, 135.00]	122.00 [103.00, 144.00]	0.062
VTSVG SBP (median [IQR])	46.68 [36.00, 60.00]	50.00 [39.00, 64.00]	0.246
VES SBP (median [IQR])	66.65 [58.00, 74.75]	70.00 [57.54, 82.50]	0.058
FEVG SBP (median [IQR])	0.60 [0.49, 0.64]	0.58 [0.52, 0.64]	0.860
MVGI (median [IQR])	85.67 [75.85, 101.14]	86.00 [73.00, 99.50]	0.869
EPR (median [IQR])	0.39 [0.35, 0.42]	0.38 [0.34, 0.42]	0.321
DTDVD (median [IQR])	28.00 [26.00, 31.00]	28.00 [26.00, 31.00]	0.774
TAPSE (median [IQR])	23.00 [20.00, 25.00]	23.00 [20.00, 26.00]	0.494
<b>Onde S (median [IQR])</b>	<b>12.00 [11.00, 14.00]</b>	<b>13.00 [11.00, 14.00]</b>	<b>0.006</b>
ITV sous aortique (median [IQR])	16.70 [14.70, 18.10]	16.00 [14.70, 18.05]	0.576
Sinus (median [IQR])	33.00 [30.00, 36.00]	33.00 [30.38, 36.00]	0.734
Tube (median [IQR])	33.80 [31.00, 36.75]	33.00 [30.90, 35.00]	0.111
Onde E (m/). (median [IQR])	0.76 [0.62, 0.90]	0.76 [0.65, 0.90]	0.643
E/E (median [IQR])	8.23 [6.39, 10.55]	8.36 [7.04, 9.88]	0.646
Volume OG (ml/m <sup>2</sup> ) (median [IQR])	34.00 [30.00, 39.52]	35.00 [29.95, 43.25]	0.457
Vmax IT (m/s) (median [IQR])	2.56 [2.30, 2.80]	2.53 [2.30, 2.73]	0.744

n	LDL-c non contrôlé	LDL-c contrôlé	p
	99	152	
<b>Données échographiques et vasculaires</b>			
<b>Données vasculaires</b>			
<b>EDTSA</b>			
EDTSA Diametre ACC droite (mm) (median [IQR])	6.11 [5.46, 6.92]	6.07 [5.66, 6.66]	0.820
EDTSA Diametre ACC gauche (mm) (median [IQR])	5.90 [5.40, 6.47]	5.90 [5.43, 6.51]	0.712
IPS droit (Mmhg) (median [IQR])	1.01 [0.90, 1.19]	1.03 [0.93, 1.15]	0.595
IPS gauche (Mmhg) (median [IQR])	1.00 [0.90, 1.15]	1.03 [0.95, 1.14]	0.066
<b>EDAMI</b>			
EDAMI Taille Ao sus rénale en diastole (mm) (median [IQR])	19.20 [17.90, 21.80]	19.80 [18.00, 21.90]	0.577
EDAMI Taille Ao sous rénale en diastole (mm) (median [IQR])	18.30 [16.40, 20.40]	18.70 [17.10, 20.22]	0.378
EDTSA Présence de sténose > 50 (%)	4 ( 4.3)	6 ( 4.3)	1.000
<b>EDAMI Sténose &gt; 50 (%)</b>			<b>&lt;0.0001</b>
Non	87 (95.6)	137 (95.8)	
Oui	12 ( 4.4)	11 ( 3.5)	

\*M1 : à 1 mois ; ETT : échotransthoracique ; EDTSA : Echodoppler des troncs supra-aortique ;EDAMI : Echodoppler artériel des membres inférieurs ;Ao : aortique ;mmhg :millimètre de mercure

Les données échocardiographiques étaient comparables dans es 2 groupes. Les patients dans le groupe LDL-c non contrôlé présentent plus d'atteintes vasculaires. Le pourcentage de patients avec des ATCD de maladies vasculaires périphériques et le pourcentage de patients avec des sténoses sur le doppler des membres inférieurs étaient plus importants en cas de mauvais contrôle. La proportion des patients avec

une sténose supérieure à 50 % était plus importante dans le groupe de mauvais contrôle. Les patients avec des ATCD d’AOMI étaient plus présents dans le groupe de mauvais contrôle à la limite de la significativité.

Tableau 8 : Tableau des données échographiques (échocardiographiques et vasculaires) dans la population globale à 1 mois.

Overall	
n	317
<b>Données échographiques et vasculaires</b>	
<b>ETT</b>	
DTDVG (median [IQR])	49.50 [45.00, 53.20]
VTDBG SBP (median [IQR])	119.00 [100.00, 142.00]
VTSVG SBP (median [IQR])	50.00 [38.00, 64.00]
VES SBP (median [IQR])	67.00 [57.06, 79.00]
FEVG SBP (median [IQR])	0.58 [0.52, 0.64]
MVGi (median [IQR])	88.00 [74.00, 101.78]
EPR (median [IQR])	0.38 [0.34, 0.43]
DTDVD (median [IQR])	28.00 [26.00, 31.00]
TAPSE (median [IQR])	23.00 [20.00, 26.00]
Onde S (median [IQR])	13.00 [11.00, 14.00]
Sinus (median [IQR])	33.00 [31.00, 36.00]
JST (median [IQR])	28.00 [26.00, 31.00]
Tube (median [IQR])	33.60 [31.00, 36.00]
Onde E (m/s) (median [IQR])	0.76 [0.63, 0.90]
E/e' (median [IQR])	8.46 [6.82, 10.45]
Volume OG (ml/mA) (median [IQR])	35.00 [30.00, 43.00]
Vmax IT (m/s) (median [IQR])	2.55 [2.30, 2.80]
<b>Données vasculaires</b>	
<b>EDTSA</b>	
EDTSA Présence de sténose > 50% (= Oui (%))	15 ( 4.7)
EDTSA Diamètre ACC droite (mm) (median [IQR])	6.14 [5.60, 6.84]
EDTSA Diamètre ACC gauche (mm) (median [IQR])	5.90 [5.40, 6.60]
IPS moyen (Mmgh) (median [IQR])	1.04 [0.91, 1.16]
<b>EDAMI</b>	
EDAMI Taille Ao sus renale en diastole (mm) (median [IQR])	19.60 [18.02, 21.90]
EDAMI Taille Ao sous renale en diastole (mm) (median [IQR])	18.55 [16.60, 20.40]
EDAMI Sténose > 50% sur les axes iliaques (mm) (%)	
Non	283 (96.3)
Oui	10 ( 3.4)

\*M1 : à 1 mois ; ETT : échotransthoracique ; EDTSA : Echodoppler des troncs supra-aortique ; EDAMI : Echodoppler artériel des membres inférieurs ; Ao : aortique ; mmhg : millimètre de mercure

Tableau 9 : Tableau des données biologiques et des traitements dans la population étudiée et globale à 1 mois

Overall	
n	251
<b>Données à M1</b>	
Hemoglobine (median [IQR])	13.90 [12.90, 15.00]
HbA1c (median [IQR])	5.90 [5.55, 6.40]
Glycémie à jeûn (median [IQR])	1.03 [0.95, 1.15]
Cholesterol total (median [IQR])	1.25 [1.11, 1.53]
LDL (median [IQR])	0.64 [0.50, 0.85]
HDL (median [IQR])	0.38 [0.33, 0.47]
Triglyceride (median [IQR])	1.13 [0.84, 1.57]
Creatinine (median [IQR])	9.30 [8.10, 10.80]
BNP (median [IQR])	105.00 [55.50, 268.50]
NTproBNP (median [IQR])	616.50 [170.25, 1619.50]
CRP us (mg/l) (median [IQR])	10.50 [10.50, 10.50]
Sevrage tabagique = Oui (%)	55 (72.4)
<b>TTT à M1</b>	<b>317</b>
Kardegic 75 = Oui (%)	317 (100.0)
Double.APP (%)	
Brillique 90x2	292 (92.4)
Efient 10	1 ( 0.3)
Plavix 75	13 ( 4.1)
Non	10 ( 3.2)
Statine = Oui (%)	306 (96.8)
Betabloquant = Oui (%)	305 (96.5)
Dose de betabloquant (mg/j) (median [IQR])	5.00 [3.75, 7.50]
IEC/ARA II (= Oui (%))	302 (95.6)
Dose de IEC/ARA II (mg/j)(median [IQR])	5.00 [5.00, 10.00]
Anti aldostérone (%)	
Non	275 (87.0)
Oui	40 (12.7)
Dose de Anti aldostérone mg/j (median [IQR])	25.00 [25.00, 25.00]
Anti coagulant (%)	
Non	283 (89.6)
Oui	32 (10.1)
Furosémide (%)	
Non	108 (34.2)
Oui	15 ( 4.7)

\*M1 : à 1 mois ; ttt : traitement ; IEC : Inhibiteur de l'Enzyme de conversion

Tous les patients étaient sous Kardegic. La double anti-agrégation plaquettaire était présente dans 96.8 % des cas. Le taux de prescription de statines était de 97%. Dans 94% des cas, il s'agissait d'une statine forte (tableau 11). Le taux de prescription des

bétabloquants était de 96.5%, celui des IEC (ou ARA II) était de 95.6 %. 55 patients avaient cessé leur intoxication tabagique à 1 mois.

Tableau 10 : Tableau des données biologiques et des traitements dans chaque groupe à 1 mois

	LDL-c non contrôlé	LDL-c contrôlé	p
<b>n</b>	<b>99</b>	<b>152</b>	
<b>données à M1</b>			
Hemoglobine (median [IQR])	13.80 [13.00, 15.00]	14.05 [13.30, 15.00]	0.427
HbA1c (median [IQR])	5.80 [5.60, 6.10]	5.90 [5.50, 6.50]	0.183
Glycemie à jeun (median [IQR])	1.01 [0.94, 1.15]	1.04 [0.95, 1.15]	0.474
<b>Cholesterol total (median [IQR])</b>	<b>1.59 [1.38, 1.77]</b>	<b>1.14 [1.01, 1.24]</b>	<b>&lt;0.001</b>
<b>LDL-c (median [IQR])</b>	<b>0.87 [0.74, 0.98]</b>	<b>0.53 [0.42, 0.64]</b>	<b>&lt;0.001</b>
<b>HDL-c (median [IQR])</b>	<b>0.43 [0.36, 0.50]</b>	<b>0.35 [0.32, 0.42]</b>	<b>&lt;0.001</b>
Triglycerides (median [IQR])	1.17 [0.86, 1.53]	1.08 [0.82, 1.57]	0.399
Creatinine (median [IQR])	9.30 [8.10, 10.90]	9.20 [8.00, 10.40]	0.431
BNP (median [IQR])	101.00 [58.00, 350.00]	105.00 [54.00, 215.00]	0.531
NTproBNP (median [IQR])	849.00 [277.50, 1890.00]	843.00 [159.00, 1036.00]	0.217
Périmètre abdominal (cm) (median [IQR])	97.00 [88.00, 106.00]	99.00 [92.50, 106.50]	0.187
Tour de hanche (cm) (median [IQR])	96.50 [91.00, 106.00]	99.00 [94.00, 104.00]	0.258
Sevrage tabagique (%)	14 ( 58.3)	30 ( 76.9)	0.201
<b>TTT à M1</b>			
Kardegic 75 (%)	98 (100.0)	151 (100.0)	
Double APP (%)			0.137
Brilique 90x2 (%)	87 ( 88.8)	144 (95.4)	
Efient 10 (%)	0 ( 0.0)	1 ( 0.7)	
Non	5 ( 5.1)	3 ( 2.0)	
Plavix 75 (%)	6 ( 6.1)	3 ( 2.0)	
Statine (%)	94 (95.9)	147 (97.4)	0.796
Betabloquant (%)	94 (95.9)	146 (96.7)	1.000
<b>Dose de Bétabloquant (mg/j) (median [IQR])</b>	<b>5.00 [2.50, 6.25]</b>	<b>5.00 [5.00, 10.00]</b>	<b>0.018</b>
<b>Dose de IEC/ARA II (mg/j) (median [IQR])</b>	<b>5.00 [2.50, 7.50]</b>	<b>5.00 [5.00, 10.00]</b>	<b>0.001</b>
<b>IEC/ARA II (Oui/Non (%))</b>	<b>88 (89.8)</b>	<b>150 (99.3)</b>	<b>0.001</b>
Anti coagulant (Oui/Non (%))			
Non	79 (80.6)	144 (95.4)	
Oui	19 (19.4)	7 (4.6)	

\*M1 : à 1 mois ; ttt : traitement ; IEC : Inhibiteur de l'Enzyme de conversion

Il existe une différence significative entre les deux groupes concernant les traitements à visées cardio-néphro protectives. Les doses de bétabloquants et d'IEC (ou ARA II) étaient significativement plus élevées dans le groupe de bon contrôle (p=0.018 et

p=0.001). Les IEC (ou ARA II) sont plus souvent prescrits dans le groupe de bon contrôle (99.3 % contre 89.8 %).

Tableau 11 : Classement des traitements hypolipémiants dans la population globale à 1 mois

Overall	
n	317
<b>Classe de traitement hypolipémiant à M1 (%)</b>	
Aucune	7 ( 2)
Faible	4 ( 1)
modérée	8 ( 3)
Forte	298 (94)
<b>Ezetrol à M1 (%)</b>	
Non	261 (82)
oui	56 (18)
<b>Ezetrol en association à M1 (%)</b>	
Non	261 (82)
oui	56 (18)

\*M1 : à 1 mois

Tableau 12 : Classement des traitements hypolipémiants dans chaque groupe à 1 mois

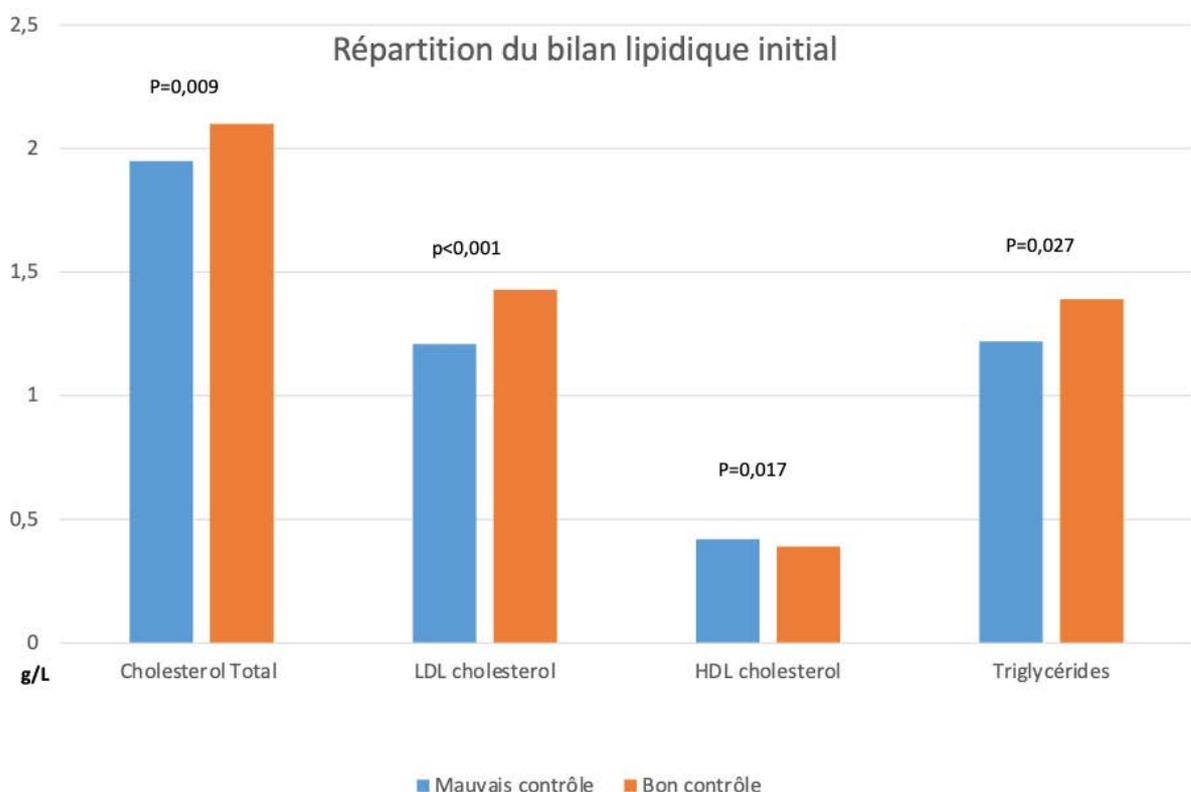
	LDL-c non contrôlé	LDL-c contrôlé	p
n	99	152	
<b>Dyslipidémie Classe ttt hypolipémiant à M1 (%)</b>			NaN
Aucune	3 ( 3.0)	0 ( 0.0)	
faible	3 ( 2.0)	1 ( 0.0)	
Forte	87 (74.7)	149 (84.9)	
modérée	6 ( 2.0)	2 ( 1.3)	
<b>Ezetrol à M1 (%)</b>			0.562
Non	82 (82.8)	120 (78.9)	
oui	17 (11.1)	32 (11.2)	
<b>Ezetrol à M1 (%)</b>			0.562
Non	82 (82.8)	120 (78.9)	
oui	17 (11.1)	32 (11.2)	

\*ttt : Traitement ; M1 : à 1 mois ; NaN : non analysable

Il existe une différence, qui n'a pas pu être analysée sur le plan statistique. Près de 85% des patients avaient une statine forte dans le groupe contrôlé contre près de 75% dans le groupe de mauvais contrôle.

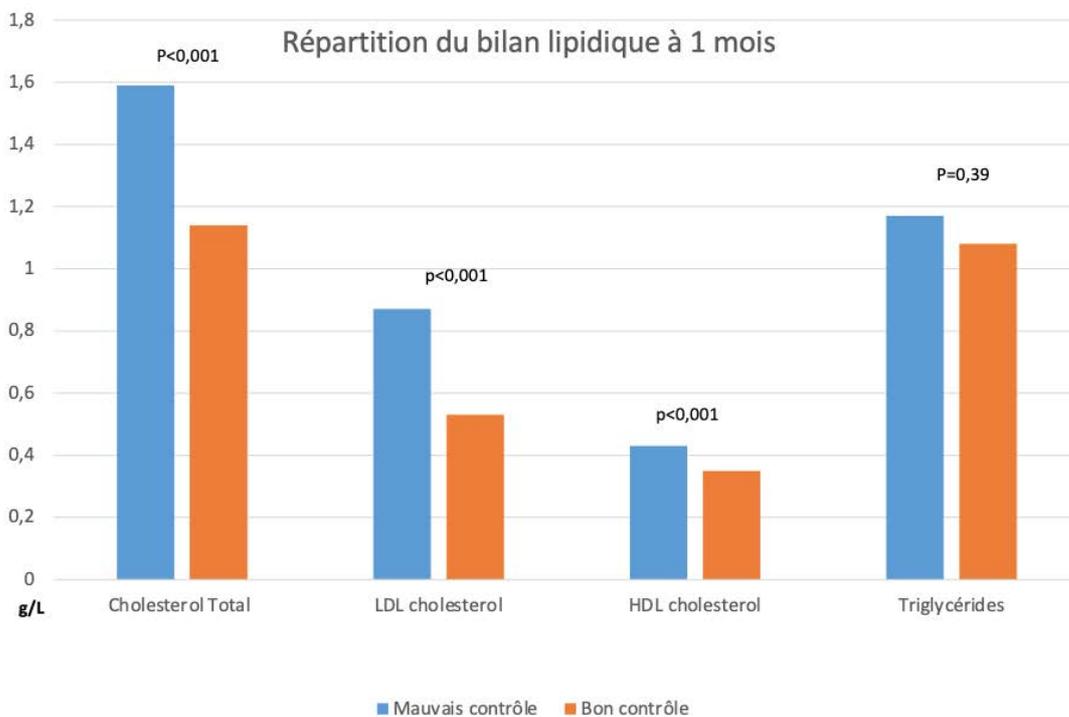
Il existe des différences significatives concernant les dyslipidémies constatées à l'entrée aux USICs (Tableau 5). En effet, dans le groupe du LDL-c contrôlé, on constate que les taux initiaux de CT, de LDL-c, et des TG sont significativement plus élevés à l'entrée aux soins (respectivement en g/l, 2.1[1.81 - 2.52], 1.43[1.12 - 1.73], 1.39 [0.94 – 2.03]) que dans le groupe de LDL-c non contrôlé (respectivement, 1.95[1.65 – 2.26], 1.21[0.97 – 1.46], 1.22[0.81 – 1.74]). Le taux de HDL-c initial est significativement plus bas à l'entrée des soins dans le groupe du LDL-c contrôlé (0.39 [0.33 – 0.46] contre 0.42 [0.36 – 0.52]).

Figure 9 : Répartition du Cholestérol initial (à l'entrée aux Usics)



Il existe une différence significative entre le 2 groupes concernant les données à 1 mois (Tableau 9). Effectivement, on remarque que dans le groupe de mauvais contrôle, les taux de cholestérol total et de LDL-c sont significativement plus hauts, respectivement en g/l, 1.59[1.38 – 1.77], 0.87[0.74 – 0.98]) que dans le groupe de LDL-c non contrôlé (respectivement, 1.14[1.01 – 1.24], 0.53[0.42 – 0.64]). Le HDL-c est significativement plus bas à 1 mois dans le groupe de bon contrôle (0.35 [0.32 – 0.42] contre 0.43 [0.36 – 0.50]).

Figure 10 : Répartition du Cholestérol à 1 mois



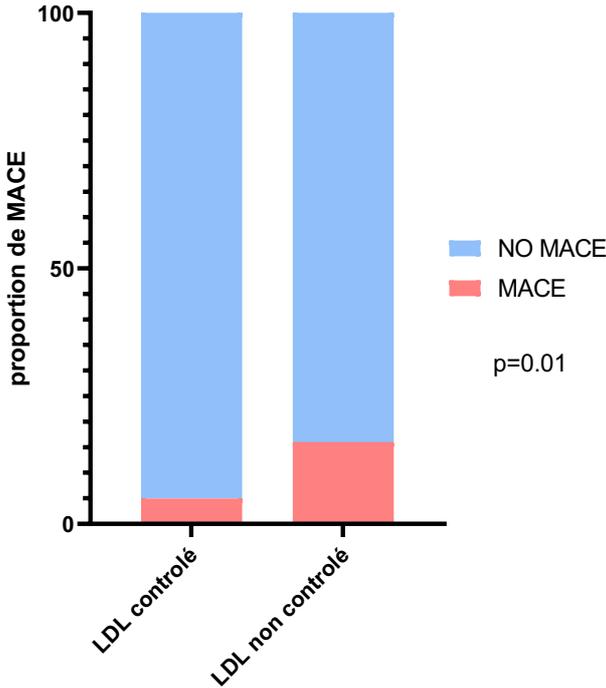
## 2) Données pronostiques

Pendant la période de suivi médiane de 39 mois [34-43], 24 évènements majeurs cardiovasculaires se sont déroulés dont 5 IDM, 4 AVC ischémiques et 7 complications vasculaires périphériques ischémiques ; Huit décès sont survenus dont les origines et les répartitions étaient telles que, un dû à une insuffisance cardiaque terminale sur

CPI non revascularisable, un AVC, trois morts subites, une hémorragie intracrânienne, une ischémie mésentérique, un orage rythmique.

Figure 11 : Proportion de MACE dans la population étudiée selon le statut du LDL-c à 1 mois (contrôlé VS non non contrôlé)

proportion de MACE dans la population selon le statut LDL à 1 mois



\*MACE : Évènement Cardio-vasculaire Majeur

Figure 12 : Courbe de survie globale selon le temps dans la population présentant des MACE

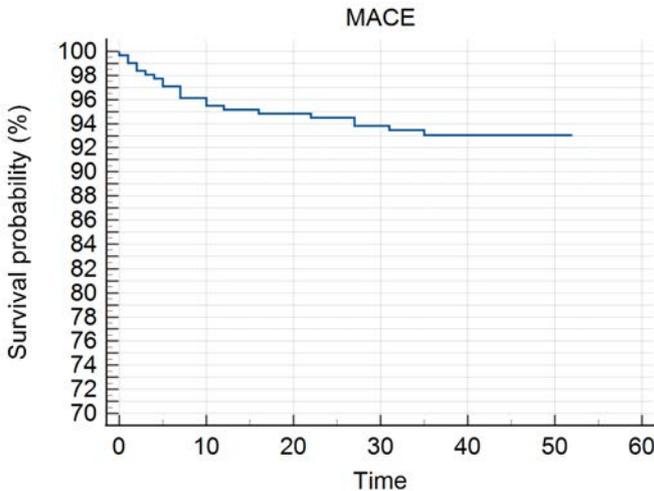
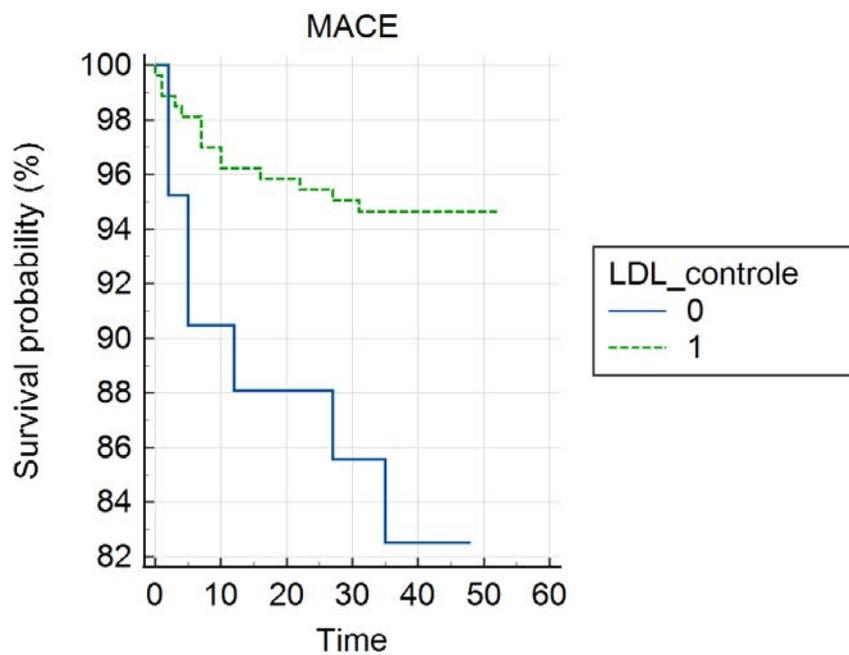


Figure 13 : Courbe de survie selon statut LDL-c et selon le temps dans la population présentant des MACE (Log rank : p=0,0059)



Les figures 12 et 13 représentent la survie selon le temps, et selon la statut du LDL-c dans la population présentant des MACE. Il existe une nette différence significative entre les 2 groupes, les MACE étant plus fréquents dans le groupe non contrôlé.

Tableau 13 : Association des paramètres avec le risque de présenter un MACE (Analyse de Cox)

Cox Univarié	univarié	p	multivarié	p
<b>Clinical Data</b>	<b><math>\beta \pm SE</math></b>			
Age	0,03 ± 0,02	0,06		
sexe	-0,03 ± 0,5	0,95		
HTA	0,81 ± 0,45	0,07		
Diabete	0,76 ± 0,48	0,11		
Dyslipidemie	0,09 ± 0,44	0,82		
IMC	0,03 ± 0,04	0,46		
Pic troponine	-0,0007 ± 0,0007	0,32		
<b>NtproBNP initial</b>	<b>0,0004 ± 0,0002</b>	<b>0,02</b>	<b>0,00004 ± 0,00002</b>	<b>0,04</b>
LDL initial	-0,29 ± 0,52	0,58		
Créatinine M1	0,02 ± 0,02	0,5		
<b>LDL-contrôlé</b>	<b>1,2 ± 0,46</b>	<b>0,009</b>	<b>1,5 ± 0,59</b>	<b>0,008</b>
Baisse LDL>50%	0,18 ± 0,45	0,68		
LDL M1 <0,55	0,21 ± 0,43	0,62		
SCA ST-sus	0,25 ± 0,45	0,57		
<b>FEVG initial</b>	<b>-0,06 ± 0,02</b>	<b>0,001</b>		
<b>NtproBNP M1</b>	<b>0,001±0,0005</b>	<b>0,02</b>		
<b>FEVG M1</b>	<b>-6,2 ± 1,9</b>	<b>0,001</b>		
<b>VTDVG SBP</b>	<b>0,01 ± 0,006</b>	<b>0,03</b>		
Sinus de Valsalva	-0,01±0,05	0,79		
<b>MVGi</b>	<b>0,02 ± 0,008</b>	<b>0,01</b>		
E/E'	0,018 ± 0,02	0,39		
VOGi (mL/m <sup>2</sup> )	0,01 ± 0,02	0,54		
<b>TAPSE</b>	<b>-0,09 ± 0,05</b>	<b>0,05</b>		

On note une association statistique entre différents marqueurs et le risque de présenter un MACE. Ils sont présentés dans le tableau 13. Deux marqueurs se sont relevés être associés, à savoir, le NtproBNP initial et le groupe bien contrôlé, qui étaient des marqueurs indépendants.

En analyse univarié, il a été retrouvé un surrisque associant le taux de NtproBNP initial [ $\beta$  : 0.0004 ± 0.0002] et à 1 mois [ $\beta$  : 0.001 ± 0.0005], le taux de LDL-contrôlé [ $\beta$  : 1.2 ± 0,46], une bonne FEVG initiale [ $\beta$  : -0.06 ± 0.02 ] et à 1 mois [ $\beta$  : -6.2 ± 1.9] ainsi que d'autres données échographiques (TAPSE, VTDVG à M1, MVGi, etc ...).

En analyse multivariée, les variables associées en univariés ont été incluses et c'est ainsi que le taux initial de NtproBNP initial ([ $\beta$  : 0.00004 ± 0,00002] avec p=0.04) et que le bon contrôle du LDL-c ([ $\beta$  : 1.5 ± 0,59] avec p=0.008) ressortent comme des marqueurs pronostiques indépendants.

## E. Discussion

Le but de ce travail est d'étudier la prévalence du bon contrôle du bilan lipidique à 1 mois après une hospitalisation pour un syndrome coronaire et tenter d'en dégager des facteurs prédictifs. Il a été retrouvé que 39.4 % des patients n'avaient pas atteint l'objectif de LDL-c proposé par les recommandations européennes (LDL-c <0.55 g/L ou baisse de 50 % par rapport au niveau initial) à 1 mois de leur SCA.

Concernant les caractéristiques démographiques, la proportion d'hommes était plus faible dans le groupe de mauvais contrôle, les patients étaient plus âgés et avaient une atteinte vasculaire plus diffuse dans ce groupe. Il a été constaté une différence d'âge significative sur le plan statistique entre les deux groupes, sans retentissement clinique pertinent.

Les principaux éléments en faveur du mauvais contrôle étaient un taux médian de LDL-c et de triglycérides plus bas à l'entrée, un taux médian de HDL-c plus élevé dans le groupe de patients moins bien contrôlés. En effet, il existe une différence significative concernant les taux initiaux de CT, LDL-c et TG qui sont significativement plus élevés à l'entrée aux soins entre le groupe de LDL-c contrôlé par rapport et le groupe de LDL-c non contrôlé à 1 mois, un taux de HDL-c initial plus élevé dans le groupe contrôlé. Cela peut paraître surprenant. Cependant, cela s'explique par plusieurs faits. Il est plus facile de diminuer de façon plus importante un taux initialement plus élevé. Compte tenu du fait que le taux initial soit plus élevé, la stratégie thérapeutique est certainement plus agressive et plus intense ; le bénéfice attendu est plus important.

L'analyse pronostique a également révélé que ce groupe de patients identifiés comme moins bien contrôlés avaient un pronostic à court terme beaucoup plus défavorable. Les analyses de Cox retrouvent 2 facteurs pronostiques majeurs et connus, à savoir le NtproBNP initial et le LDL-c contrôlé, qui sont associés de façon indépendante au risque de présenter un MACE.

## 1) Population et contexte

L'évolution de la gestion du syndrome coronarien aigu ces dix dernières années a considérablement évolué. Cela a abouti à l'identification d'une population de patients qui peut sortir très rapidement de l'hospitalisation (dans les 48,72 heures). Cette évolution dans la prise en charge pourrait être résumée simplement par une amélioration de la phase diagnostique, une optimisation de l'orientation vers la meilleure stratégie locale de revascularisation, une progression des thérapeutiques de revascularisation médicale et enfin, une meilleure identification de patients à faible risque d'évènement cardiovasculaire majeur dans les suites de la revascularisation. Tout cela a amené à une durée brève des hospitalisations.

Ce gain en temps et en économie de santé doit aussi s'accompagner d'un management post hospitalier optimal. Le syndrome coronaire se prend en charge en deux temps, un temps hospitalier de reperfusion coronaire, de surveillance et de gestion des complications éventuelles et un temps d'éducation du patient et de mise en place des stratégies de prévention secondaire. Dans ce contexte de sortie précoce des soins intensifs d'une catégorie de patients, nous avons proposé d'encadrer le parcours de soins dans une étude de cohorte, l'étude RIGID-MI qui vise, en premier lieu, à refaire le point sur le plan médical de ces patients à 1 mois de leur hospitalisation, et secondairement d'identifier des marqueurs de risque de présenter

des complications dans le suivi à long terme. Cette étude de cohorte est le fruit d'une mutualisation de l'organisation du parcours patient entre le service de soins intensifs cardiologiques et du service d'exploration fonctionnelle cardiovasculaire du CHU de Lille. Il est proposé aux patients lors de leur passage aux soins intensifs de bénéficier d'une consultation clinique, d'une réévaluation des facteurs de risque cardiovasculaires, d'une éducation médicamenteuse, d'un screening de l'observance médicamenteuse, d'un dépistage vasculaire global et d'une échographie cardiaque à 1 mois de leur sortie d'hospitalisation. Le contexte de ce travail est donc particulier et ne correspond pas à la vision que l'on peut avoir des SCA de manière globale. La population de l'étude est une population assez robuste puisque la plupart des patients sont sortis de l'hôpital rapidement, et un marqueur simple et robuste comme la fonction ventriculaire gauche était préservée. Dans le cadre d'un suivi de cohorte, dans un centre universitaire, les prescriptions ne reflètent pas la réalité générale de la prise en charge du syndrome coronaire aigu. Le taux de prescription de statines fortes est assez important, on note également un taux optimal de prescription d'inhibiteurs du système rénine angiotensine et de bêta bloquants avec des molécules prescrites à doses correctes notamment dans le groupe de contrôle du bilan lipidique (15).

Par contre, un constat évident se dégage immédiatement de l'organisation choisie. La réalisation d'un bilan lipidique à 1 mois, avant une consultation était loin d'être systématique, comme en témoigne le nombre de patients que nous avons dû éliminer de notre analyse. Pourtant, les patients sortaient des soins intensifs avec un rendez-vous de consultation programmé, avec une ordonnance de contrôle du bilan lipidique à 1 mois fournie, en cas d'oubli du patient une nouvelle recommandation d'effectuer ce bilan était rappelée. On constate que cela ne suffit pas comme méthode

d'évaluation du bilan lipidique, il est donc indispensable de trouver des méthodes simples, pratiques et effectives d'optimisation de la prévention secondaire.

L'un des aspects primordiaux des prises en charge des dyslipidémies est l'adhésion du patient et sa participation dans la prise de décision. En effet, les recommandations récentes reposent sur l'idée selon laquelle les professionnels de santé doivent mener une discussion générale sur le risque cardio-vasculaire avec les patients avant d'initier les traitements, dont les statines. Le concept de « décision partagée » comporte plusieurs volets, à savoir une revue des FtDRCV du patient, de son niveau de risque estimé dans les 10 prochaines années, de ses préoccupations, de ses préférences, concernant notamment l'instauration d'un traitement, ses effets positifs attendus, et ses potentiels effets indésirables, ainsi que de l'amélioration de son mode de vie vers le plus sain possible.(16)

## 2) Relation ville –Hôpital

Si la représentation de la population est particulière, puisqu'il s'agit d'une population de patients sélectionnés dont la gestion s'est faite dans un centre universitaire à haut volume d'activité, le but est d'identifier des marqueurs simples (dans le contexte présent de mauvais contrôle du bilan lipidique) que l'on pourrait appliquer de manière simple en médecine de ville, notamment par le médecin généraliste. La place du médecin généraliste est primordiale dans ce contexte, il est le premier référent de la prévention primaire et secondaire. La prescription d'un bilan lipidique peut s'obtenir facilement sur tout le territoire ; Les statines et l'ezetimibe sont des médicaments avec une relative et certaine innocuité dont la posologie peut facilement être adaptée et donc être augmentée.

Les patients coronariens ont un pronostic plus péjoratif la première année de leur suivi post syndrome coronaire aigu, puis le risque de présenter une récurrence ischémique ou un évènement cardiovasculaire majeur s'amoinde après la première année ; d'autant plus que les facteurs de risques cardiovasculaires résiduels sont maîtrisés. Cela encourage à avoir une optimisation très rapide de la prévention secondaire, sur le plan de l'hygiène de vie, du traitement anti-ischémique et anti thrombotique maximaliste (dans certaines situations, l'ajout d'une faible dose non disponible en France de rivaroxaban doit se discuter). (7)

Le recours à une consultation de cardiologie précoce est proposé, malheureusement celle-ci semble difficile à proposer même dans les régions dont la densité médicale est élevée. Les centres de réadaptation cardio-vasculaire sont une solution enthousiasmante, pour les patients et les médecins, puisqu'ils offrent des ateliers éducatifs, une optimisation du traitement médical si besoin et une aide à la reprise de l'activité physique. Malheureusement, ces centres sont peu nombreux et ont des capacités d'accueil limitées ; Des données épidémiologiques montrent qu'une faible proportion de patients coronariens ont eu accès à la réadaptation cardio-vasculaire (17). Il semble donc impératif de trouver des solutions alternatives pour optimiser la prévention secondaire.

La stratégie de remise d'une ordonnance de contrôle biologique a montré ses limites. Le recours aux infirmiers de pratique avancée pourrait être une solution de vérification des objectifs de prévention secondaire. Il semble envisageable qu'une vérification précoce du bilan lipidique et de l'hypertension artérielle puissent s'envisager avec cette nouvelle profession, avec une référence de validation par le médecin traitant ou par le cardiologue référent. D'autres solutions, comme la télémédecine pourrait aider le couple médecin-patient à vérifier l'atteinte des objectifs, comme des rappels par texto

ou par courrier électronique. Bien évidemment, ces méthodes bouleversent notre façon habituelle et classique de prendre en charge les patients et ne peut s'envisager qu'avec une collaboration acceptée du médecin traitant.

### **Lettre de sortie : Premier Outil du lien spécialiste-médecin généraliste**

Les experts scientifiques français dont le Pr. Lemesle ont proposé, que la lettre de sortie doit être prête et envoyée, ou remise directement au patient, à la sortie de l'hôpital ; ou alors selon certains dans un délai de deux jours maximum après la sortie (14). Cette lettre doit être rédigée par un cardiologue senior ou sous sa supervision. Aucun consensus n'a été atteint sur le choix entre les lettres traditionnelles dictées, les lettres autogénérées et celles générées par ordinateur.

Un accord général a été obtenu sur l'utilisation d'un format de lettre structurée, contenant 8 rubriques primordiales, à savoir : l'identification du patient, les facteurs de risque cardiovasculaire et antécédents ; le motif de l'admission (symptômes initiaux) et le diagnostic final ; la prise en charge thérapeutique (notamment si invasive), l'anatomie coronaire et la revascularisation ; la stratification et l'évaluation du risque, y compris la FEVG ; les principaux résultats biologiques ; la médication à la sortie de l'hôpital ; les objectifs thérapeutiques avec les détails spécifiques pour la double AAP, le traitement hypolipémiant et antidiabétique ; Et enfin les instructions pour le suivi post-IDM.

Il est à noter que le groupe d'experts a décidé de ne pas mettre les recommandations sur le mode de vie dans la lettre de sortie type. Ils indiquent que cela ne doit pas être interprété comme une intention de diminuer l'importance du régime alimentaire, ou de l'arrêt du tabac, ou de l'exercice physique ou du contrôle du poids. Ils ont choisi de laisser le médecin rédacteur juger de la pertinence de ces informations selon le patient,

et le contexte. En ce qui concerne la prise en charge thérapeutique, le rappel des cibles thérapeutiques recommandées peut améliorer les taux de prescription, et peut augmenter l'observance et le respect du traitement. De plus, les explications sur l'importance, l'efficacité, la tolérance et l'observance ont également une valeur éducative.

### 3) Traitement hypolipémiant et maladie coronaire

Le but de ce travail n'est pas de valider le bénéfice du traitement hypolipémiant en post infarctus. Les statines ont montré d'énormes bénéfices sur la maladie vasculaire sur le plan physiopathologique (rôle bénéfique sur la fonction endothéliale (18), l'inflammation (19) , le risque thrombotique, etc...), ainsi que sur le plan clinique. Les statines ne sont pas toutes équivalentes en termes de bénéfice pour le patient, un traitement par statine de haute intensité est plus bénéfique qu'un traitement par statine à intensité faible ou modérée. Il convient donc d'adopter systématiquement une stratégie d'intervention en prescrivant des statines à haute intensité dès l'épisode aigu de la maladie coronaire, peu importe le niveau de LDL initial.

Dans notre analyse, les patients avaient des proportions fortes de statines à haute intensité. On note une différence chez les patients moins bien contrôlés, le taux global de prescription de statines était plus faible dans le groupe moins bien contrôlé (74.7 % contre 84.9%), de plus le taux de statines faible à modérée était plus important dans ce groupe. Les explications à ces différences de prescriptions sont souvent multiples. On note une proportion de patients vasculaires plus importants dans le groupe moins bien contrôlé, cette notion est récurrente dans les études épidémiologiques . Les patients avec atteinte vasculaire périphérique sont souvent traités de manière moins

optimale ; l'observance médicamenteuse et des RHD sont souvent moins bonnes (20)(21).

Les patients du groupe moins bien contrôlé avaient des taux de cholestérol plus bas à l'arrivée, probablement que le dosage de prescription de la statine devait être différent. Malheureusement, nous n'avons pas différencier les différentes doses de statines par patient ; Par exemple, les doses d'atorvastatine 40 mg et 80 mg sont considérées toutes les deux comme forte dose. Il aurait été intéressant d'étudier les différentes doses de cette statine, qui est prescrite en très large majorité (22). Un patient avec un taux de cholestérol très élevé devait avoir une statine à dose maximale. Parmi, les patients avec un antécédent de maladie vasculaire, une statine devait déjà être prescrite dans leur traitement de fond et n'a pas dû être remise en cause. Ce phénomène d'inertie thérapeutique est décrit dans différents domaines (23). Probablement que les patients avec antécédents vasculaires avaient déjà eu des statines et les avaient arrêtés pour diverses raisons et ne voulaient pas les reprendre. Il existe des contre-indications et des effets secondaires très graves liés à la prescription de statine qu'il faut savoir identifier. Ces effets délétères sont moins fréquents qu'il n'y paraît, les statines sont souvent moins prescrites ou moins observées que d'autres traitements car elles ont mauvaise presse. Des campagnes de remise en cause de cette classe thérapeutique ont eu une répercussion très importante sur le grand public en France. Il s'est installé une sorte de défiance pour ces molécules dans une partie de la population. Les statines ont également longtemps été soupçonnées de favoriser l'apparition de cancers (24), mais cela a été réfuté. Ceci est dommageable car l'arrêt des statines est connu pour être délétère (25)(26).

Une méta-analyse récente publiée en début d'année 2022 par l'équipe d'Ibadete Bytyçi traite des effets indésirables des statines (27). Cette méta-analyse a pour but d'estimer la prévalence globale de l'intolérance aux statines et d'identifier les facteurs de risque ou certaines conditions qui pourraient augmenter le risque d'intolérance aux statines. Elle a analysé plus de 176 études (112 essais contrôlés randomisés (ECR) ; 64 études de cohorte) regroupant plus de 4 millions de patients. La prévalence de l'intolérance aux statines était de 9,1 % [IC95 % : 8.0-10 %]. Il est à noter qu'il existait une différence entre les ECR et les cohortes, selon que les études incluaient à la fois des patients en prévention primaire et secondaire ou si les patients étaient analysés séparément. L'âge, le sexe féminin, l'ethnie, l'obésité, le diabète, l'hypothyroïdie, l'insuffisance hépatique et rénale chronique, ainsi que les inhibiteurs calciques, la consommation d'alcool et l'augmentation de la dose de statine étaient significativement associés à une intolérance aux statines. Ces résultats confortent l'idée selon laquelle la prévalence de l'intolérance aux statines pourrait souvent être surestimée et soulignent la nécessité d'évaluer les patients présentant potentiellement ce type de symptômes. L'article de Michos publiée en 2019 va dans le même sens (16). Il existe une réelle controverse quant à l'ampleur de la myalgie liée aux statines. Il affirme que le taux réel de myalgie est faible dans les essais randomisés menés en aveugle. Il est cependant à signaler que dans la pratique clinique, on signale des taux de myalgie plus élevés. L'effet dit « nocébo » est à prendre en compte sérieusement, c'est-à-dire ce que les patients peuvent percevoir comme des effets indésirables alors que ce sont des effets secondaires de médicaments mineurs, bénins voir même psychologiques. L'étude SAMSON (Self-Assessment Method for Statin Side Effects or Nocebo) étudie la question. (28)

Un travail d'information du patient, sur ces thématiques, est donc primordial lors de la prescription de la molécule. Le patient en prévention secondaire d'un évènement cardio-vasculaire majeur doit bénéficier d'un traitement hypolipémiant à dose optimale. En effet, il existe suffisamment de preuves scientifiques accompagnées de recommandations de classe I, avec un haut niveau de preuve.

Ce travail offre une vision intéressante de la difficulté à prendre en charge la prévention secondaire de la maladie coronaire. La prise en charge se base sur un taux important de statines à forte dose, et la prescription d'ezetimibe était similaire dans les deux groupes. Malgré une stratégie d'intervention qui semble bien menée, on trouve presque 4 patients sur 10 qui n'ont pas atteint l'objectif, ce qui est concordant avec une étude européenne récente (29). On peut être ravi de ce résultat, au vu de l'intensification de l'objectif du LDL-c cible par les recommandations européennes.

Il était important d'intégrer dans notre objectif une baisse de 50% du LDL-c par rapport au niveau initial, car cela a un réel effet bénéfique sur le pronostic (30).

Utiliser simplement une cible de LDL-c à 0.55 g/l aurait donné des résultats probablement différents avec un mauvais contrôle beaucoup plus important comme le suggère l'expérience en vie réelle chez le patient coronarien avec un objectif de LDL-c <0.7 g/L (31).

**Qu'en est-il de la réduction du risque absolu relatif de MACE chez les patients ayant un taux de LDL-c > 0.7 g/L ?** D'après le méta analyse de Feldman en 2020 (11) , il a été démontré une réduction du risque relatif des MACE liés aux évènements cardio-vasculaires d'origine athérosclérotique d'environ 22 % par mmol/L de réduction du LDL-C (environ 39 mg/dL). De plus, lorsque le taux de LDL-c est plus élevé, la

réduction du taux de LDL-c obtenue grâce à ces traitements entraîne une réduction plus importante du risque absolu et donc un bénéfice accru. Les patients ayant des antécédents de polyopathie et de diabète de type 2 sont définis comme des patients à très haut risque. Les directives américaines estiment qu'il est raisonnable d'envisager d'ajouter l'ézétimibe à un traitement par statine tolérée au maximum lorsque le taux de LDL-c reste > 70 mg/dL et qu'il est également raisonnable d'envisager d'ajouter un PCSK9i à un traitement par statine tolérée au maximum et à l'ézétimibe lorsque le taux de LDL-C reste > 70 mg/dL ou que le taux de non-HDL-C reste > 100 mg/dL.

L'étude IMPROVE-IT(4) incluait une population de prévention secondaire à haut risque ayant subi un SCA récent et comparait l'ajout d'ézétimibe à un traitement statinique par rapport à un placebo avec un traitement statinique.

Les résultats ont retrouvé une différence de taux de LDL-c de 24 % (LDL-c 53,2 mg/dL contre 69,9 mg/dL) à 1 an et à une RAR de 2,0 % (32,7 % contre 34,7 %) à 7 ans. Il faut noter que lorsque que les taux de LDL-c sont inférieurs à 70 mg/dL, l'ajout d'ézétimibe n'a pas eu d'effet significatif sur la réduction du risque de MACE.

L'étude FOURIER a mis en évidence le bénéfice de la réduction du LDL-c diminue avec des taux de LDL-c plus faibles. L'ajout d'un traitement non-statinique à des taux de LDL-c inférieurs entraîne une réduction moindre du LDL-c et une réduction moindre du risque relatif du MACE.(32)

Dans notre étude, nous avons montré que les patients avec un moins bon contrôle du LDL-c ont un moins bon pronostic. Cela confirme l'hypothèse qu'avoir un taux le plus bas possible de LDL-c paraît bénéfique.

**La prise en charge globale dépend non seulement de l'efficacité mais aussi du "rapport coût-efficacité".** Il peut être financièrement difficile de recommander un taux de LDL-c <55 mg/dL pour tous les patients atteints d'ASCVD, car une proportion non négligeable d'individus aura probablement besoin d'ézétimibe et d'un PCSK9i pour atteindre cet objectif. C'est pour cela, que dans un premier temps tous les individus à haut risque doivent recevoir une statine de forte intensité en mettant l'accent sur l'observance. Dans un deuxième temps, les stratégies divergent selon les recommandations suivies. Les recommandations européennes préconisent le taux de LDL-c le plus bas pour les patients les plus à risque « plus c'est bas, mieux c'est » ; se basant sur le fait que les taux de LDL-c les plus bas entraînent les taux plus faibles de MACE liés aux ASCVD.

**L'article de Michos (16) aborde les différents thérapeutiques émergentes envisageables.**

Il mentionne l'inclisiran, qui est en cours d'essai. La phase 2 l'a comparé au placebo et montrait des résultats intéressants. En effet, il s'agit d'un ARN interférent conçu pour cibler l'ARN messager de PCSK9 et ainsi inhiber la synthèse de PCSK9. L'essai retrouverait des réductions dose-dépendantes des taux de PCSK9 et de cholestérol. La phase 3 vise à déterminer si la réduction des MACE chez les patients atteints de maladie cardio-vasculaire est possible.

L'utilisation de l'acide bempédoïque est aussi prometteuse. Il permettrait la réduction des myalgies et accentuerait l'effet hypolipémiant des statines. Dans l'essai CLEAR Harmony (33), les patients ayant reçu un traitement par statine à dose maximale tolérée associée à de l'acide bempédoïque auraient présenté des taux de LDL-c significativement plus bas que ceux qui auraient reçu une statine à dose maximale tolérée avec un placebo (différence moyenne de 18 %), sans augmentation des événements indésirables graves.

Aussi, il est mentionné l'utilisation des acides gras « oméga 3 ». Ces AGPI réduisent naturellement via la réduction des taux de TG en diminuant la production de VLDL-c dans le foie et en augmentant la clairance du VLDL-c de la circulation. Les patients atteints d'hypertriglycéridémie grave pourraient être traités avec 4 g par jour de AGPI w3 afin de réduire leur taux de TG de potentiellement 20 à 30 %. Plusieurs méta-analyses n'auraient démontré aucune réduction du risque de maladies cardiovasculaires. Cependant, dans l'étude REDUCE-IT (2), la prise d'un acide (icosapent-ethyl, forme d'acide purifiée d'AGPI w3) chez des patients à haut risque cardiovasculaire avec un taux de LDL-c contrôlé (par statine) mais dont le taux des TG seraient élevés aurait permis la réduction de 25% de MACE.

#### 4) L'évaluation pronostique

Enfin la partie de l'évaluation pronostique de notre étude est également intéressante. On confirme sur une population avec un effectif modeste qu'un mauvais contrôle du bilan lipidique a une implication pronostique importante, malgré un niveau de prescription élevée de toutes les thérapeutiques de prévention secondaire. L'analyse multivariée confirme le caractère indépendant du mauvais contrôle lipidique sur le risque d'évènement cardiovasculaire majeur en post infarctus (34). Cela renforce l'idée

d'un traitement médical hypolipémiant optimal et l'identification des patients nécessitant précocement de l'ezetimibe voir un recours à court terme des thérapeutiques ciblées anti PCSK9. Le taux de prescription d'ezetimibe était assez faible dans notre travail, mais similaire dans les deux groupes. L'identification d'un taux de NtproBnp plus élevé à l'entrée comme autre marqueur pronostique péjoratif, suggère que les patients avaient une atteinte plus sévère à la phase aigue. Par contre, le taux de NtproBnp et la fonction ventriculaire gauche à 1 mois qui sont deux marqueurs pronostics puissants ne montraient pas d'influence pronostique indépendante, ce qui renforce notre idée principale d'identifier les marqueurs précoces du mauvais contrôle.

## F. Limites

Bien que notre étude ait donné des résultats satisfaisants, notre travail comporte des limites et des biais.

En effet, il s'agit d'une étude monocentrique dont le recrutement des patients s'est fait dans un centre universitaire, centre référent régional entraînant un biais de sélection et un biais effet-centre. Il a été proposé de façon aléatoire aux patients des USICs de participer à l'étude.

Aucune réelle évaluation de la bonne observance à 1 mois des patients n'a été proposée. Aucune surveillance de la tolérance des traitements hypolipémiants n'a été proposée à 1 mois (surveillance des CPK, questionnaires aux patients, etc .. ).

## G. Conclusion

Ce travail de cohorte pronostique monocentrique chez des patients des Hauts-de-France ayant consulté aux USICs du CHU de Lille pour un SCA est un travail qui objective qu'il est difficile d'atteindre l'objectif de contrôle de LDL-c à 1 mois des recommandations européennes actuelles.

On note également que les patients avec un moins bon contrôle du bilan lipidique avait un moins bon pronostic.

Il est important de trouver des stratégies de prévention secondaire effective, que ce soit sur la phase précoce ce des thérapies disponibles comme l'ezetimibe ou les anti-PSK9.

Le lien primordial a développé est celui avec la médecine de ville, notamment avec le médecin généraliste, car ces patients sont suivis de façon longue. Un travail est à faire sur l'observance et la tolérance médicamenteuses et des RHD.

## VI. Annexes

Figure 1 : schéma illustratif de l'évolution naturelle des syndromes coronariens (7)

Figure 2 : Organigramme résumant la PEC d'un SCA (8)

Tableau 1 : Critères clinico-biologiques d'un IDM (8)

Figure 4 : Stratification du risque SCORE et des niveaux de risque (10)

Figure 5 : Recommandations d'objectif LDL-c selon le niveau de risque d'après les recommandations de l'ESC 2019 (7)

Tableau 2 : Réduction du taux de LDL-c et TG selon le traitement hypolipémiant (10)

Figure 7 : Surveillance biologique sous traitement (10)

Figure 8 : Diagramme de flux

Tableau 3 : Tableau des données anthropométriques et des ATCD dans la population globale à l'entrée aux USICs

Tableau 4 : Tableau des données biologiques et de la caractérisation de la gravité des patients dans la population globale à l'entrée aux USICs

Tableau 5 : Tableau des données biologiques et de la caractérisation de la gravité des patients dans la population étudiée dans chaque groupe à l'entrée aux USICs

Tableau 6 : Tableau des caractéristiques anthropométriques et des ATCD de la population étudiée dans chaque groupe à l'entrée aux USICs

Tableau 7 : Tableau des données échographiques (échocardiographiques et vasculaires) dans chaque groupe à 1 mois.

Tableau 8 : Tableau des données échographiques (échocardiographiques et vasculaires) dans la population globale à 1 mois.

Tableau 9 : Tableau des données biologiques et des traitements dans la population étudiée et globale à 1 mois

Tableau 10 : Tableau des données biologiques et des traitements dans chaque groupe à 1 mois

Tableau 11 : Classement des traitements hypolipémiants dans la population globale à 1 mois

Tableau 12 : Classement des traitements hypolipémiants dans chaque groupe à 1 mois

Figure 9 : Répartition du Cholestérol Initial

Figure 10 : Répartition du Cholestérol à 1 mois

Figure 11 : Proportion de MACE dans la population étudiée selon le statut du LDL-c à 1 mois (contrôlé VS non contrôlé)

Figure 12 : Courbe de survie globale selon le temps dans la population présentant des MACE

Figure 13 : Courbe de survie selon statut LDL-c et selon le temps dans la population présentant des MACE (Log rank :  $p=0,0059$ )

Tableau 13 : Association des paramètres avec le risque de présenter un MACE (Analyse de Cox)

## VII. BIBLIOGRAPHIE

1. Les 10 principales causes de mortalité [Internet]. [cité 8 juin 2022]. Disponible sur: <https://www.who.int/fr/news-room/fact-sheets/detail/the-top-10-causes-of-death>
2. Bhatt DL, Miller M, Brinton EA, Jacobson TA, Steg PG, Ketchum SB, et al. REDUCE-IT USA: Results From the 3146 Patients Randomized in the United States. *Circulation*. 4 févr 2020;141(5):367-75.
3. Nicholls SJ, Brandrup-Wognsen G, Palmer M, Barter PJ. Meta-analysis of comparative efficacy of increasing dose of Atorvastatin versus Rosuvastatin versus Simvastatin on lowering levels of atherogenic lipids (from VOYAGER). *Am J Cardiol*. 1 janv 2010;105(1):69-76.
4. Oyama K, Giugliano RP, Blazing MA, Park JG, Tershakovec AM, Sabatine MS, et al. Baseline Low-Density Lipoprotein Cholesterol and Clinical Outcomes of Combining Ezetimibe With Statin Therapy in IMPROVE-IT. *J Am Coll Cardiol*. 12 oct 2021;78(15):1499-507.
5. Maladie coronarienne (Athérosclérose) [Internet]. Institut de cardiologie de l'Université d'Ottawa. [cité 8 juin 2022]. Disponible sur: <https://www.ottawaheart.ca/fr/maladie-du-c%C5%93ur/maladie-coronarienne-ath%C3%A9roscl%C3%A9rose>
6. La maladie coronarienne | CCJJ - Centre Cardiovasculaire Jean Jaurès [Internet]. [cité 8 juin 2022]. Disponible sur: <https://www.ccjj.fr/la-maladie-coronarienne>
7. Knuuti J. 2019 ESC Guidelines for the diagnosis and management of chronic coronary syndromes The Task Force for the diagnosis and management of chronic coronary syndromes of the European Society of Cardiology (ESC). *Russ J Cardiol*. 11 mars 2020;25(2):119-80.
8. Falconnet C, Carballo S, Roffi M. Syndrome coronarien aigu : guidelines et spécificité gériatrique. *Rev Médicale Suisse*. 2009;9.

9. Complete Revascularization with Multivessel PCI for Myocardial Infarction. *N Engl J Med.* 16 avr 2020;382(16):1568-72.
10. Descamps OS, Backer GD, Annemans L, Muls E, Scheen AJ. Les nouvelles recommandations européennes pour le traitement des dyslipidémies en prévention cardiovasculaire. *Rev Med Liège.* :10.
11. Feldman DI, Michos ED, Stone NJ, Gluckman TJ, Cainzos-Achirica M, Virani SS, et al. Same evidence, varying viewpoints: Three questions illustrating important differences between United States and European cholesterol guideline recommendations. *Am J Prev Cardiol.* déc 2020;4:100117.
12. Furtado RHM, Giugliano RP. What Lessons Have We Learned and What Remains to be Clarified for PCSK9 Inhibitors? A Review of FOURIER and ODYSSEY Outcomes Trials. *Cardiol Ther.* juin 2020;9(1):59-73.
13. Recommandations relatives à l'alimentation, à l'activité physique et à la sédentarité pour les adultes. :63.
14. Schiele F, Lemesle G, Angoulvant D, Krempf M, Kownator S, Cheggour S, et al. Proposal for a standardized discharge letter after hospital stay for acute myocardial infarction. *Eur Heart J Acute Cardiovasc Care.* 1 oct 2020;9(7):788-801.
15. De Smedt D, De Backer T, Petrovic M, De Backer G, Wood D, Kotseva K, et al. Chronic medication intake in patients with stable coronary heart disease across Europe: Evidence from the daily clinical practice. Results from the ESC EORP European Survey of Cardiovascular Disease Prevention and Diabetes (EUROASPIRE IV) Registry. *Int J Cardiol.* févr 2020;300:7-13.
16. Michos ED, McEvoy JW, Blumenthal RS. Lipid Management for the Prevention of Atherosclerotic Cardiovascular Disease. Jarcho JA, éditeur. *N Engl J Med.* 17 oct 2019;381(16):1557-67.
17. Kanaoka K, Iwanaga Y, Nakai M,

- Nishioka Y, Myojin T, Kubo S, et al. Outpatient cardiac rehabilitation dose after acute coronary syndrome in a nationwide cohort. *Heart* [Internet]. 25 févr 2022 [cité 29 sept 2022]; Disponible sur: <https://heart.bmj.com/content/early/2022/03/02/heartjnl-2021-320434>
18. Yildiz A, Cakar MA, Baskurt M, Okcun B, Guzelsoy D, Coskun U. The effects of atorvastatin therapy on endothelial function in patients with coronary artery disease. *Cardiovasc Ultrasound*. 30 déc 2007;5:51.
19. Koushki K, Shahbaz SK, Mashayekhi K, Sadeghi M, Zayeri ZD, Taba MY, et al. Anti-inflammatory Action of Statins in Cardiovascular Disease: the Role of Inflammasome and Toll-Like Receptor Pathways. *Clin Rev Allergy Immunol*. avr 2021;60(2):175-99.
20. Cacoub PP, Abola MTB, Baumgartner I, Bhatt DL, Creager MA, Liau CS, et al. Cardiovascular risk factor control and outcomes in peripheral artery disease patients in the Reduction of Atherothrombosis for Continued Health (REACH) Registry. *Atherosclerosis*. juin 2009;204(2):e86-92.
21. Flu HC, Tamsma JT, Lindeman JHN, Hamming JF, Lardenoye JHP. A systematic review of implementation of established recommended secondary prevention measures in patients with PAOD. *Eur J Vasc Endovasc Surg Off J Eur Soc Vasc Surg*. janv 2010;39(1):70-86.
22. Jones PH, McKenney JM, Karalis DG, Downey J. Comparison of the efficacy and safety of atorvastatin initiated at different starting doses in patients with dyslipidemia. *Am Heart J*. janv 2005;149(1):e1.
23. Morieri ML, Lamacchia O, Manzato E, Giaccari A, Avogaro A, Lipid-Lowering-Relevance Study Group. Physicians' misperceived cardiovascular risk and therapeutic inertia as determinants of low LDL-cholesterol targets achievement in diabetes. *Cardiovasc Diabetol*. 26 avr 2022;21(1):57.
24. Ren QW, Yu SY, Teng THK, Li X,

- Cheung KS, Wu MZ, et al. Statin associated lower cancer risk and related mortality in patients with heart failure. *Eur Heart J*. 21 août 2021;42(32):3049-59.
25. Giral P, Neumann A, Weill A, Coste J. Cardiovascular effect of discontinuing statins for primary prevention at the age of 75 years: a nationwide population-based cohort study in France. *Eur Heart J*. 14 nov 2019;40(43):3516-25.
26. Bezin J, Francis F, Nguyen NV, Robinson P, Blin P, Fourrier-Réglat A, et al. Impact of a public media event on the use of statins in the French population. *Arch Cardiovasc Dis*. févr 2017;110(2):91-8.
27. Bytyçi I, Penson PE, Mikhailidis DP, Wong ND, Hernandez AV, Sahebkar A, et al. Prevalence of statin intolerance: a meta-analysis. *Eur Heart J*. 7 sept 2022;43(34):3213-23.
28. Stock JK. SAMSON, SAMS and nocebo effects. *Atherosclerosis*. 1 mars 2021;321:45-6.
29. Buonvino C, Chopard R, Guillon B, Puymirat E, Farnier M, Ferrières J, et al. An innovative lipid-lowering approach to enhance attainment of low-density lipoprotein cholesterol goals. *Eur Heart J Acute Cardiovasc Care*. déc 2020;9(8):879-87.
30. Ridker PM, Mora S, Rose L, JUPITER Trial Study Group. Percent reduction in LDL cholesterol following high-intensity statin therapy: potential implications for guidelines and for the prescription of emerging lipid-lowering agents. *Eur Heart J*. 1 mai 2016;37(17):1373-9.
31. Bauters C, Tricot O, Lemesle G, Meurice T, Hennebert O, Farnier M, et al. Reaching low-density lipoprotein cholesterol treatment targets in stable coronary artery disease: Determinants and prognostic impact. *Arch Cardiovasc Dis*. nov 2018;111(11):634-43.
32. Giugliano RP, Pedersen TR, Park JG, De Ferrari GM, Gaciong ZA, Ceska R, 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 Lond Engl.* 28 oct 2017;390(10106):1962-71.

33. Ray KK, Bays HE, Catapano AL, Lalwani ND, Bloedon LT, Sterling LR, et al. Safety and Efficacy of Bempedoic Acid to Reduce LDL Cholesterol. *N Engl J Med.* 14 mars 2019;380(11):1022-32.

34. Tello-Montoliu A, Marín F, Roldán V, Mainar L, López MT, Sogorb F, et al. A multimarker risk stratification approach to non-ST elevation acute coronary syndrome: implications of troponin T, CRP, NT pro-BNP and fibrin D-dimer levels. *J Intern Med.* déc 2007;262(6):651-8.

**AUTEURE : Nom : Monnerville**

**Prénom : Emilie-Marie**

**Date de soutenance : 21/10/2022**

**Titre de la thèse :** « La place du médecin généraliste dans la réévaluation du traitement hypolipémiant et du contrôle de l'objectif d LDL-c dans le mois post-infarctus. Évaluation des paramètres associés au mauvais contrôles du LDL et de son influence pronostique potentielle. »

**Thèse - Médecine - Lille 2022**

**Cadre de classement : Médecine Générale**

**DES + FST/option : Médecine Générale**

**Mots-clés : syndrome coronaire aigu, prévention cardio-vasculaire, dyslipidémie**

La prévention secondaire d'un syndrome coronaire aigu (SCA) nécessite un contrôle optimal du bilan lipidique. Nous avons évalué la prévalence du bon contrôle lipidique (LDL-c < 0.55 g/l ou baisse de plus de 50% du niveau basal). Les facteurs prédictifs du bon contrôle lipidique et son influence pronostique potentielle ont été étudiés.

**Méthode :** Étude prospective monocentrique menée au CHU de Lille sur une cohorte de patients ayant présenté un SCA et ayant bénéficié d'une réévaluation cardio-vasculaire globale à 1 mois incluant, un bilan biologique complet, un examen clinique, une échographique cardiaque et vasculaire. Durant le suivi des patients, la survenue d'un critère composite d'évènements cardio-vasculaires majeurs (MACE) a été évalué dans un modèle de COX. Il était composé des décès d'origine cardio-vasculaire, des ischémies cérébrales ou vasculaires périphériques, ou des récives de SCA.

**Résultats :** Sur la population globale de 317 patients, 251 avaient un bilan biologique disponible, soit 66 patients qui n'avaient pas effectué ce bilan dernier malgré nos recommandations. On notait un bon contrôle du bilan lipidique (LDL-c < 0.55 g/l ou baisse de plus de 50% du niveau basal) chez 152 patients, soit 60.6% des patients. Les facteurs associés au bon contrôle était le sexe masculin (p=0.038), un âge plus jeune (p=0.039), et l'absence de maladie vasculaire périphérique. Après un suivi médian de 39 mois, on a recensé 24 MACE. L'analyse multivariée a révélé que le bon contrôle lipidique et le dosage du NtproBNP à l'entrée aux soins intensifs étaient des marqueurs pronostiques indépendants. (respectivement : [ $\beta$  : 1.5 ± 0,59] avec p=0.008, et [ $\beta$  : 0.00004 ± 0,00002] avec p=0.04).

**Conclusion :** Il est difficile d'atteindre le bon contrôle lipidique dans le mois qui suit un SCA malgré une prescription importante de traitement hypolipémiant. Les populations ayant un moins bon contrôle du bilan lipidique sont à plus haut risque de présenter des complications à court terme. Il est primordial de développer des stratégies de prévention secondaire optimale en intégrant les différents acteurs du système de soin.

**Composition du Jury :**

**Président : Pr. Montaigne David**

**Assesseurs : Pr. Lemesle et Dr. Ponchant**

**Directeur de thèse : Dr. Delsart**