

UNIVERSITÉ DE LILLE
FACULTÉ DE MÉDECINE HENRI WAREMBOURG
Année : 2023

**THÈSE POUR LE DIPLÔME D'ÉTAT
DE DOCTEUR EN MÉDECINE**

**Contrôle lipidique strict en post syndrome coronaire aigue avec
stratégie d'intervention (prescription de statine à haute intensité) :
Évaluation de sa prévalence, de sa prédiction et de son influence
pronostique.**

Présentée et soutenue publiquement le 13/09/2023 à 18h
au Pôle Formation
par **Loreen PLOVIER**

JURY

Président :

Monsieur le Professeur Christophe BAUTERS

Asseseurs :

Monsieur le Professeur Gilles LEMESLE

Madame le Docteur Cécile YELNIK

Directeur de thèse :

Monsieur le Docteur Pascal DELSART

Avertissement

La Faculté n'entend donner aucune approbation aux opinions émises dans les thèses : celles-ci sont propres à leurs auteurs.

ABREVIATIONS.

AIT : Accident Ischémique Transitoire

AVC : accident vasculaire cérébral

AAP : anti-agrégant plaquettaire

AI : Angor instable

ATCD : antécédent

CT : cholestérol total

CV : Cardio-vasculaire

EAL : Exploration d'une anomalie lipidique

FEVG : Fraction d'éjection ventricule gauche

HDL-c : HDL cholestérol

LDL-c : LDL cholestérol

TG : triglycérides

HTA : hypertension artérielle

AOMI : Artériopathie Oblitérante des Membres Inférieurs

ARA II : Antagoniste du Récepteur de l'Angiotensine 2

AVC : Accident Vasculaire Cérébral

FA : Fibrillation Atriale

FC : Fréquence Cardiaque

IDM : Infarctus Du Myocarde

IEC : Inhibiteur de l'Enzyme de Conversion

IPS : Index de Pression Systolique

PAD : Pression Artérielle Diastolique

PAS : Pression Artérielle Systolique

MACE : évènement cardiovasculaire majeur

RHD : règle hygiéno-diététique

SCA : syndrome coronarien aigu

STEMI : infarctus du myocarde avec élévation du segment ST

USICs : unités de soin intensifs cardiologiques

SCORE : systematic coronary risk estimation

ICP : intervention coronaire per-cutanée

Table des matières

Année : 2023	1
THÈSE POUR LE DIPLÔME D'ÉTAT	1
DE DOCTEUR EN MÉDECINE	1
I. INTRODUCTION	9
A. ATHEROSCLEROSE ET MALADIES CARDIOVASCULAIRES	9
1 . Définition	9
2 . Le syndrome coronarien	10
3 . Physiopathologie de la plaque d'athérome	11
4 . Facteurs de risques cardiovasculaires ^{5,6}	12
a . Facteurs de risques cardiovasculaires modifiables	13
b . Facteurs de risques cardiovasculaires non modifiables ^{5,6}	14
c . SCORE	14
5 . Prise en charge	17
a . Le traitement invasif	17
b . Médicamenteuse	19
c . Au long cours	19
d . Prévention	20
B. LA DYSLIPIDEMIE	21
1 . Définition	21
2 . Prise en charge	22
a . Médicamenteuse	23
➤ Les statines	23
➤ Ezétimibe	25
➤ Anti PCSK9	26
b . Règles hygiéno-diététiques	28
II. ETUDE CLINIQUE	31
A. Introduction	31
B. Objectif	32
C. Population et méthode	32
D. Recueil des données	33
E. Analyses statistiques	35
F. RÉSULTATS	35
1 . Caractéristiques de la population	35
2 . Concernant le traitement des patients :	41
3 . Concernant l'évolution du bilan biologique lipidique :	45
3 . Concernant les données pronostiques :	50
G. DISCUSSION	53
H. CONCLUSION	64
III. BIBLIOGRAPHIE	65
IV. Annexes	71

I. INTRODUCTION.

A. ATHEROSCLEROSE ET MALADIES CARDIOVASCULAIRES

1. Définition

Les maladies cardiovasculaires sont la 1^{ère} cause de mortalité dans le monde, avec 17,7 millions de décès soit près d'un décès sur 3¹. Selon santé publique France, elle a récemment régressé à la 2^{ème} place en France, suite à une baisse progressive depuis 30 ans. On retrouve une variation géographique : le taux de mortalité est plus élevé dans les pays du Nord et de l'est de l'Europe. L'incidence est 5 fois plus fréquente chez l'homme que chez la femme, avec une augmentation récente chez la femme, en lien avec l'augmentation du tabagisme. La différence entre les sexes diminue avec la ménopause.

Les maladies cardiovasculaires regroupent les pathologies qui affectent le cœur et les vaisseaux sanguins. Elles sont principalement dues à des dépôts de graisse sur les parois, on dit qu'elles sont induites par l'athérosclérose.

Selon l'OMS l'athérosclérose se définit par « *une association variable de remaniements de l'intima des artères de gros et moyens calibres consistant en une accumulation focale de lipides, de glucides complexes, de sang et de produits sanguins, de tissu fibreux et de dépôts calcaires, le tout accompagné de modifications de la média* ».

Cette obstruction empêche le sang de circuler jusqu'aux organes. Les manifestations

cliniques dépendent de la localisation de l'occlusion (AIT, AVC, AOMI, IDM, angor instable).

2. Le syndrome coronarien.

Le SCA est une urgence. En France, par an, il y a environ 100.000 SCA, avec 60% de STEMI². Le diagnostic doit être suspecté chez un patient présentant une douleur thoracique durant plus de 20mn, et confirmé par des examens complémentaires sans délai, tels qu'un électrocardiogramme et une prise de sang. Il s'agit d'une maladie silencieuse et asymptomatique, elle évolue par phase, pour aboutir à une obstruction soit brutale (STEMI / Non-STEMI), ou plus progressive (angor).

En cas d'occlusion, il existe une nécrose des cellules myocardiques dès 20 minutes, qui s'étendent de proche en proche, et concerne l'ensemble du muscle cardiaque en 12 heures.

L'infarctus peut être divisé en 2 grandes catégories :

- Le STEMI : avec sus-décalage ST sur l'électrocardiogramme. Il est la conséquence dans la grande majorité des cas, d'une occlusion aigue d'une artère coronaire, par un thrombus.
- Le Non STEMI : IDM, sans sus-ST à l'ECG, avec troponines positives. Sa prise en charge est moins urgente que celle de l'IDM sus-ST, en raison d'une occlusion le plus souvent partielle de l'artère. Il peut être la conséquence de plusieurs mécanismes :
 - *Occlusion partielle ou transitoire par un thrombus,*
 - *Inadéquation besoin / apports en oxygène.*

3. Physiopathologie de la plaque d'athérome.

Les parois artérielles se décomposent en 3 tuniques³, de la lumière vers l'extérieur ;

- *L'intima* : la plus interne, en contact avec les éléments du sang. Elle présente une couche de cellules endothéliales (endothélium) et une couche de tissu conjonctif (le sous endothélium).
- *La média* : composée de couches concentriques de cellules musculaires lisses. Elle est bordée par une couche de limitante élastique externe et une limitante élastique interne.
- *L'adventice* : faite de petits capillaires nommés « vaso-vasorum ».

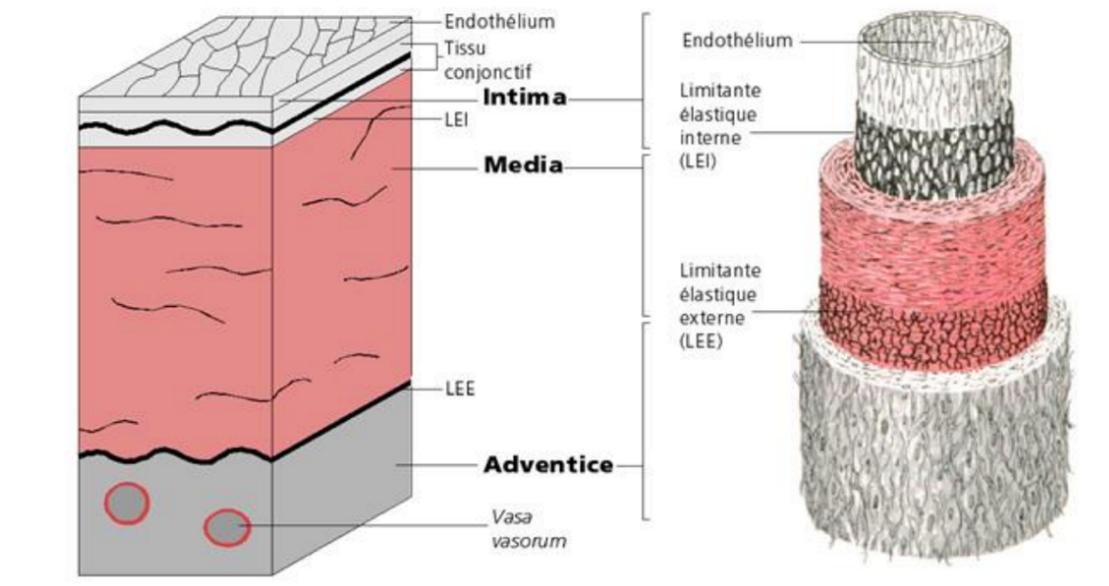


Figure 1 : Structures des parois artérielles³

Les différentes étapes de formation de la plaque d'athérome⁴ :

- Accumulation de LDL
- Expression des molécules d'adhésion, transfert de monocytes qui seront transformés en macrophages et cellules spumeuses ;
- Activation des récepteurs scavengers

- Dysfonction de l'endothélium, favorisée entre-autre par le tabagisme et les LDL oxydés,
- Réaction inflammatoire auto-entretenu qui aggrave la dysfonction de l'endothélium
- Migration des cellules musculaires lisses, de la média vers l'endothélium
- Sécrétion des facteurs de croissance, collagène, et matrice extra cellulaire
- Centre lipidique : organisation de l'intima des cellules spumeuses au sein du tissu inflammatoire
- Puis chape fibreuse

Les plaques peuvent ensuite évoluer de différentes manières :

- *Rupture de plaque* : complication brutale a l'origine d'évènements aigus. Par érosion, ou déchirure de chape. Le plus souvent, concerne des plaques jeunes. C'est cette rupture qui est à l'origine d'IDM ou AVC.
- *Progression de plaque* : réduction progression de la lumière des vaisseaux.
- *Hémorragie intra plaque* : par activation de facteur pro-coagulant.

4. Facteurs de risques cardiovasculaires^{5, 6}

Les causes de maladies coronaires sont multiples, la principale étant l'athérosclérose. Il peut s'agir d'une plaque d'athérome, ou d'un amas de cellules inflammatoires, de cholestérol.

Les facteurs de risques sont multiples et sont décomposés en modifiables et non modifiables.

a. *Facteurs de risques cardiovasculaires modifiables.*

Il s'agit des facteurs en lien avec l'environnement ⁷

- L'hypertension artérielle : PAS > 140 mmHg ou PAD > 90 mmHg, traitée ou non. Le traitement de l'HTA baisse de 40% le risque d'AVC, et 15% d'IDM.
- La dyslipidémie : l'un des principaux facteurs de risques des maladies cardiovasculaires est l'élévation du LDL-c. L'élévation du HDL-c au-dessus de 0,4 g/L pour un homme ou 0,5g/L pour une femme, est quant à lui, un facteur protecteur. L'efficacité du traitement anti-cholestérolémiant permet une baisse de 30% de la mortalité en 20 ans.
- Obésité, notamment abdominale avec périmètre abdominal supérieur à 102cm chez les hommes, ou 88cm chez les femmes.
- Le diabète, définit par une glycémie supérieure ou égale à 1,26g/L à jeun, qu'il soit traité ou non.
- Tabagisme : l'arrêt du tabac permet une disparation de l'augmentation du risque relatif en 3 ans et une diminution de 50% du risque de récidence.
- Sédentarité : facteur de risque indépendant mais qui aggrave aussi les autres facteurs de risque vu précédemment.
- L'insuffisance rénale chronique,
- Le syndrome métabolique : qui se définit par 3 critères parmi les suivants :
 - TAG > 1,5 g/L
 - PA > 135/85mmHg
 - Glycémie à jeun > 1,1 g/L
 - HDL < 0,4 g/L pour l'homme ou < 0,5g/L pour la femme
 - Obésité abdominale : périmètre abdominal > 102 cm pour l'homme

ou 88 pour la femme.

b. Facteurs de risques cardiovasculaires non modifiables^{5,6}.

Il s'agit de facteurs propres au patient, tels que :

- Age supérieur ou égal à 55 ans pour un homme, ou 65 ans pour une femme
- Sexe masculin (qui tend à s'équilibrer lors de la ménopause)
- Hérité cardiovasculaire (infarctus ou mort subite chez les parents ou la fratrie avant 55 ans pour un homme ou 65 ans pour une femme)

c. SCORE

Plus les facteurs de risque sont nombreux, plus le risque est grand.

On retrouve ces facteurs de risque dans différents scores, permettant de définir le haut risque multifactoriel, notamment le score Afssaps (HAS) ou le score de Framingham⁸.

Mesure des facteurs de risque traditionnels	
Afssaps, HAS	Score de Framingham
Homme \geq 55 ans ou Femme \geq 65 ans	Âge Sexe (homme/femme)
Hypertension artérielle (pression artérielle systolique \geq 140 et/ou pression artérielle diastolique \geq 90 mmHg et/ou traitement antihypertenseur)	Pression artérielle systolique (mmHg)
Hypercholestérolémie (LDL \geq 1,90 ; 1,60 ; 1,30 g/L selon le niveau de risque)	Cholestérol total (mmol/L ou g/L)
HypoHDLémie* (HDL > 0,40 g/L)	Cholestérol HDL (mmol/L ou g/L)
Tabagisme (> 1 cigarette/jour dans le mois qui précède)	Tabagisme actuel (présence/absence)
Hérédité coronarienne (infarctus du myocarde ou mort subite chez les parents ou la fratrie, avant 55 ans (hommes) ou avant 65 ans (femmes))	Non pris en compte
Somme des facteurs de risque	Risque d'événement coronarien à 10 ans**
0 à 1 : faible risque	< 10 % : faible risque
\geq 3 : risque intermédiaire à haut	10-20 % : risque intermédiaire
Facteurs de risque sévères : risque coronarien équivalent (v. tableau 1)	\geq 20 % : haut risque

Tableau 1 : mesure des facteurs de risques traditionnels⁸.

L'index SCORE est utilisé en prévention primaire, entre 40 et 65 ans pour les hommes et entre 50 et 65 ans pour les femmes et permet d'estimer la probabilité de survenue d'un évènement cardiovasculaire létal à 10 ans en tenant compte de l'âge, du sexe, du statut tabagique, de la pression artérielle systolique et du taux de cholestérol total. Il permet de classer les patients en groupe de risque.

SCORE Cardiovascular Risk Chart
10-year risk of fatal CVD

Low-risk regions of Europe

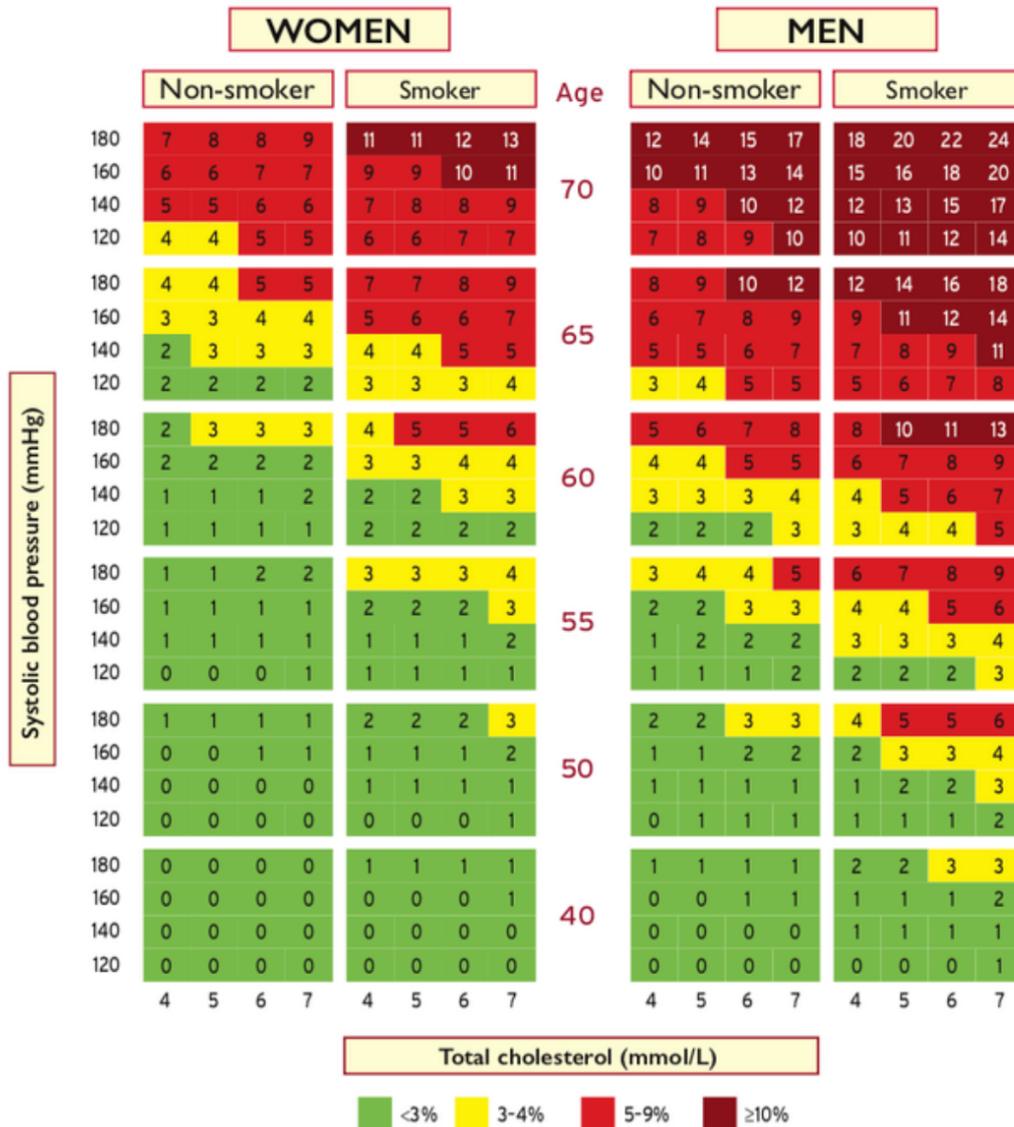


Tableau 2 : risque SCORE⁶

A noter, le calcul du SCORE n'est pas utilisable chez les hommes de moins de 40 ans, les femmes de moins de 50 ans, les patients de plus de 65 ans, ceux ayant déjà une maladie cardiovasculaire documentée, chez les diabétiques, les insuffisants rénaux chroniques modérés à sévères, les hypercholestérolémies familiales, et les hypertendus sévères (PA > 180/110mmHg). Ils sont déjà considérés comme à très haut risque cardiovasculaire⁶.

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

Tableau 3 : classification des risques cardio vasculaires⁶

5. Prise en charge

a. *Le traitement invasif.*

D'après les dernières recommandations de l'ESC 2020, il repose sur une coronographie ou intervention coronaire percutanée, dont les délais diffèrent selon plusieurs critères. Le score de **GRACE**⁹ permet de classer le non-STEMI. Il prend en compte plusieurs critères tels que :

- Classe Killip (I : pas de signe d'insuffisance cardiaque, II : râles et/ou turgescence des jugulaires, III : œdème pulmonaire, IV : choc cardiogénique),
- Pression artérielle systolique (mmHg),
- La fréquence cardiaque,
- L'âge,
- Le taux sérique de créatinine (mg/dl),

- L'arrêt cardiaque à l'admission,
- La modification du segment ST,
- L'augmentation des enzymes cardiaques (résultats initiaux après admission).

L'ICP doit être réalisée dans les 24h dans les cas suivants :

- Non-STEMI confirmé,
- Modification dynamique du ST ou sus ST transitoire,
- Score de GRACE a 140.

Un stratégie invasive immédiate (dans les 2h), est recommandée :

- En cas d'instabilité hémodynamique,
- Arythmies menaçantes,
- Complication mécanique de l'IDM,
- Douleur thoracique récurrente ou réfractaire malgré un traitement médical bien conduit,
- Insuffisance cardiaque liée au non-STEMI,
- Sous-ST > 1mm dans au moins 6 dérivations, avec un SUS-ST sur aVR et/ou V1.

La stratégie peut être retardée chez des patients avec hémodynamique qui reste stable, sans anomalie du segment ST, après récupération d'un arrêt cardiaque extra hospitalier.

Concernant le traitement des lésions lors de l'ICP, il existe plusieurs possibilités, soit on ne traite que la lésion responsable du SCA, soit on traite l'ensemble des lésions

retrouvées. L'étude *COMPLETE (2020)*¹⁰ retrouve une meilleure efficacité de la revascularisation complète (vs que la lésion responsable) sur la réduction du risque de décès de cause cardiovasculaire par infarctus du myocarde, après une prise en charge pour STEMI. Par-contre pour les non-STEMI, dans cette étude, seuls les patients avec une occlusion supérieure à 80% ont vu leur diminution du risque de décès de cause cardiovasculaire par IDM.

b. Médicamenteuse.

Toujours selon les recommandations de l'ESC 2020, il s'y associe une prise en charge médicamenteuse par :

- ASPIRINE en dose de charge 300mg.
- Inhibiteur de P2Y12 (PRASUGREL, CLOPIDOGREL ou TICAGRELOR), le PRASUGREL doit être préféré en cas d'angioplastie.
- Anticoagulation en l'absence de risque hémorragique, dans l'attente de la revascularisation.
- Antalgiques/ anxiolyse.

c. Au long cours.

Le patient vasculaire est pris en charge dans sa globalité, une bonne prise en charge nécessite un bon contrôle des facteurs de risques modifiables (réduction pondérale, diététicienne, activité physique, arrêt du tabac...), associée à une thérapeutique médicamenteuse optimale et observée.

La prise en charge médicamenteuse passe par une association de plusieurs classes thérapeutiques :

- Anti-agrégant plaquettaire par ASPIRINE et/ou CLOPIDOGREL (en cas de

mise en place d'un stent, la double anti-agrégation est recommandée 1 an, en l'absence de contre-indication),

- STATINE, ou association d'hypolipémiant,
- IEC (ou SARTAN),
- BETABLOQUANT,

Une revascularisation myocardique peut être indiquée secondairement après un SCA en cas de sténose significative.

Il convient dans tous les cas de rechercher d'autres atteintes vasculaires, notamment au niveau des membres inférieurs, et des troncs supra-aortiques par une échographie dédiée.

d. Prévention.

Quelle soit primaire ou secondaire, la prévention¹¹ a pour but de supprimer ou diminuer les facteurs de risques modifiables.

Des études ont essayé de montrer l'impact du mode de vie chez les patients coronariens¹² (EUROASIPIRE) : une grande partie de patients coronariens ont des modes de vie malsains (maintien du tabagisme, mauvaise alimentation, sédentarité), entraînant un impact négatif sur les principaux facteurs de risques cardiovasculaires.

Elle passe par :

- Prise en charge de la sédentarité et l'obésité par une activité physique régulière adaptée, L'ESC recommande 3h30 à 7h d'activité modéré par semaine ou 30 à 60 minutes par jour. Elle doit être adaptée au patient et à ses capacités : marche, course à pied, vélo, natation.

- Un arrêt du tabac, qui permet une diminution de 36% de la mortalité,¹³
- Une prise en charge de l'hypertension artérielle : apport sodique < 6g/j, augmentation de fruits et légumes,
- Alimentation adaptée : réduire les aliments d'origine animale (viandes, charcuterie), ou transformés, augmenter les produits frais : fruits, légumes, crudités, poissons, huiles végétales (acides gras essentiels), fruits secs (noix, amandes), légumineuses, céréales complètes et yaourts,
- Éducation thérapeutique, insister sur l'observance.

B. LA DYSLIPIDEMIE

1. Définition

La société française de Cardiologie, la définit par une anomalie qualitative ou quantitative des lipides sanguins. Le principal risque d'une dyslipidémie, est la maladie cardiovasculaire. Il est associé :

- Positivement à une la concentration de LDL-C,
- Négativement à la concentration de HDL-C,
- A l'hypertriglycémie qui est légèrement dépendante des autres marqueurs ou facteurs de risque.

La dyslipidémie peut aussi entraîner d'autres pathologies non cardiovasculaires, comme les pancréatites.

Le diagnostic se fait un bilan lipidique sanguin, appelé EAL (Exploration d'une anomalie lipidique), dans lequel on dose le cholestérol total, le HDL, les TG, puis on calcul le LDL-c selon la formule suivante :

LDL-C = Cholesterol total – HDL – TG/5. (Formule valable que pour des TG < 4g/L).

Un bilan lipidique normal, chez une personne sans facteur de risque, retrouve des dosages comme suit :

- LDL < 1,6g/L,
- HDL > 0,4g/L,
- TG < 1,5g/L.

Les dyslipidémies peuvent être primaires ou secondaires, il existait des classifications, notamment celle de FREDRICKSON, qui n'est plus utilisée, on préfère une classification en 3 catégories :

- Hypercholestérolémie pure : LDL > 1,6g/L
- Hypertriglycéridémie pure : TG > 1,5g/L
- Hyperlipidémie mixte : l'association des deux précédentes.

Elles sont le plus souvent primaires, mais il est nécessaire de toujours éliminer une cause secondaire de dyslipidémie (hypothyroïdie, cholestase, syndrome néphrotique, insuffisance rénale chronique, alcoolisme, diabète, corticoïdes...)

Lorsqu'elles sont primaires, elles sont la cause d'une anomalie génétique (mutation du gène du LDL-récepteur, APO-B, APO-E...).

2. Prise en charge.

Elle passe par une association thérapeutique médicamenteuse et modification du mode de vie.

La mise en route d'un traitement hypolipémiant, dépend des facteurs de risque

cardiovasculaire, et du groupe de risque. Chez les patients à bas risque, et intermédiaire, il convient de commencer par une modification du mode de vie, réévaluer à 3 mois, et y ajouter un traitement hypolipémiant si nécessaire. Concernant les groupes à haut risque et très haut risque, il convient d'associer directement les modifications du mode de vie et le traitement médicamenteux. Dans ce cas, la réévaluation à 3 mois permet de renforcer ou modifier le traitement. Dans notre étude, étant sur des patients à très haut risque, l'objectif était un LDL-C < 0,55g/L¹⁴.

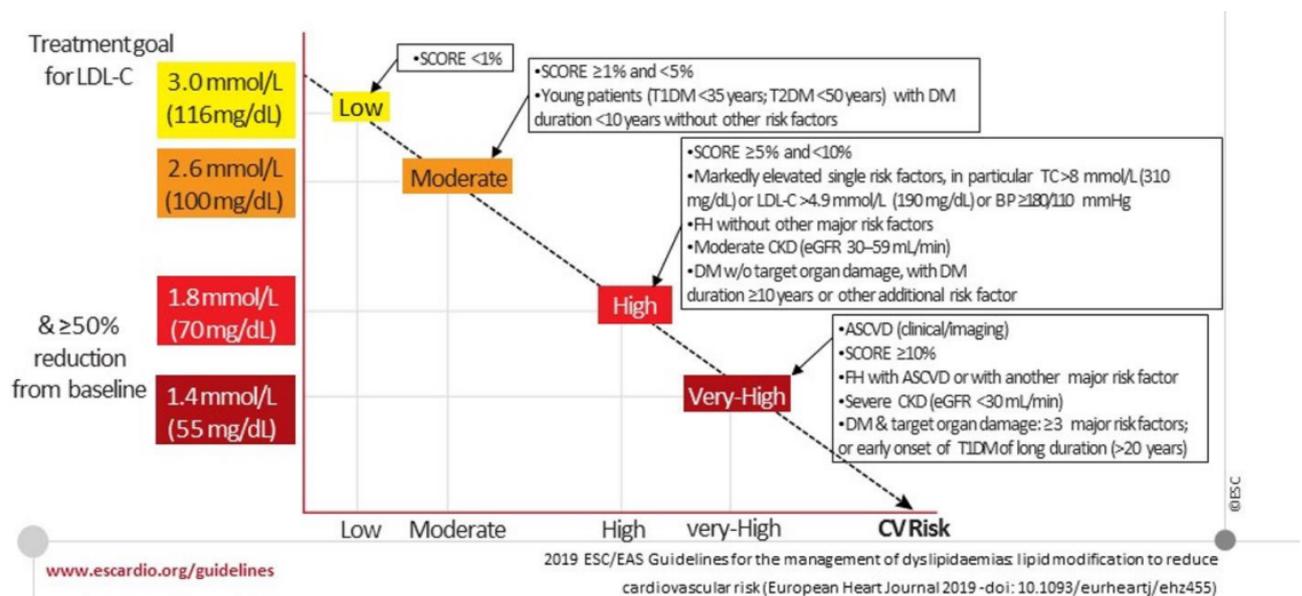


Figure 2 : Objectif de LDL-c dans les différents groupes de risque, selon ESC.¹⁴

a. Médicamenteuse.

➤ Les statines.

Il s'agit de la classe la plus utilisée.

Elle agit comme est un inhibiteur sélectif et compétitif de la **HMG-CoA réductase**, l'enzyme responsable du contrôle du taux de biotransformation de la 3-hydroxy-3-

méthyl-glutaryl-coenzyme A en mévalonate, un précurseur des stérols et en particulier du cholestérol.

Elle possède plusieurs mécanismes d'action :

- Elle diminue la cholestérolémie et les taux plasmatiques de lipoprotéines en inhibant l'HMG-CoA réductase et la synthèse hépatique du cholestérol,
- Elle augmente le nombre des récepteurs des LDL à la surface des hépatocytes, et augmente le captage et le catabolisme des LDL-c,
- Elle diminue la synthèse des LDL-c et le nombre de particules de LDL-c,
- Elle entraîne une augmentation importante et prolongée de l'activité des récepteurs des LDL ainsi qu'une amélioration qualitative des particules de LDL-c circulantes.

Les statines ne possèdent pas toutes la même intensité d'action, et ne permettent pas la même réduction du LDL-C.

Choix de la statine

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

Intensité basse (pourcentage de réduction du LDL-C : 20-29 %)

 Intensité moyenne (pourcentage de réduction du LDL-C : 30-39 %)

 Intensité forte (pourcentage de réduction du LDL-C : > 40 %)

 Hors AMM/non recommandé

✓ : statines les plus efficaces.

L'atorvastatine et la rosuvastatine ne possèdent pas d'indication validée (AMM) en prévention secondaire.

Tableau 4 : recommandation HAS 2017 statine.

Au-delà de la diminution du taux de LDL-c, la prescription de Statine à forte dose à démontrée son efficacité dans la diminution de la morbi-mortalité¹⁵. Plusieurs méta-analyses ont montrées qu'une diminution de 1mmol/l de LDL-c (0,39g/L), permettait

une diminution de 23% des évènements coronariens, et une baisse de 20% de mortalité.¹⁶

En prévention secondaire, en post infarctus, une haute dose d'emblée de Statine est recommandée, avec plusieurs études¹⁷(VOYAGER) ¹⁸ (DYSIS) qui ont démontrées une meilleure efficacité, permettant une réduction linéaire entre le taux de LDL-c et l'incidence des maladies cardiovasculaires à 5 ans.

L'efficacité des statines se juge sur le bilan lipidique à 3 mois de l'introduction. La tolérance est jugée sur la clinique, notamment la présence de myalgie, effet secondaire qui peut toucher 5 à 10% des patients¹⁹, et souvent à l'origine d'un arrêt prématuré du traitement, et sur la prise de sang, avec un contrôle du bilan hépatique et un dosage des CPK.

➤ **Ezétimibe.**

L'ézétimibe appartient à une classe d'agents hypolipémiants plus récents, qui inhibe de façon sélective l'absorption intestinale du cholestérol et des phytostérols apparentés.

Son mécanisme d'action diffère de celui des autres classes d'agents hypocholestérolémiants : la cible moléculaire de l'ézétimibe est le transporteur de stérols, **Niemann-Pick C1-Like 1 (NPC1L1)**, responsable de l'absorption intestinale du cholestérol et des phytostérols.

L'ézétimibe se trouve au niveau de la bordure en brosse de l'intestin grêle et inhibe l'absorption du cholestérol, il entraîne une diminution des apports au foie du cholestérol intestinal (les statines diminuent la synthèse hépatique du cholestérol).

Ses effets indésirables sont représentés par des troubles digestifs, a type de diarrhées, il peut aussi accentuer les myalgies et la toxicité hépatique des statines lorsqu'ils sont associés.

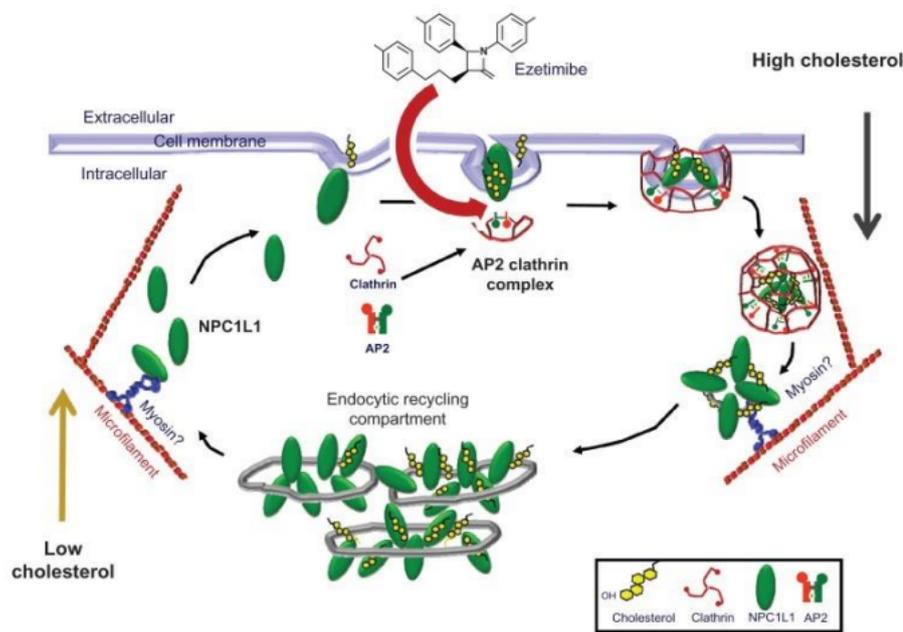


Figure 3 : mécanisme d'action de l'EZETIMIBE²⁰

Dans l'étude *IMPROVE-IT*²¹, l'ajout de l'ézétimibe à un traitement avec une statine a entraîné une réduction additionnelle des événements cardiovasculaires, comparativement à un traitement avec une statine seule.

➤ Anti PCSK9

Il s'agit d'anticorps monoclonaux, qui se lient à la protéine PCSK9. Elle permet de bloquer la liaison de cette dernière aux récepteurs LDL présents à la surface de la cellule hépatique, évitant ainsi leur dégradation. L'augmentation des LDL-r hépatiques se traduit par une réduction associée du LDL-c sérique²². Il permet une

réduction significative du taux de LDL-c, seul ou en association avec les autres traitements anti-cholestérolémiants²³.

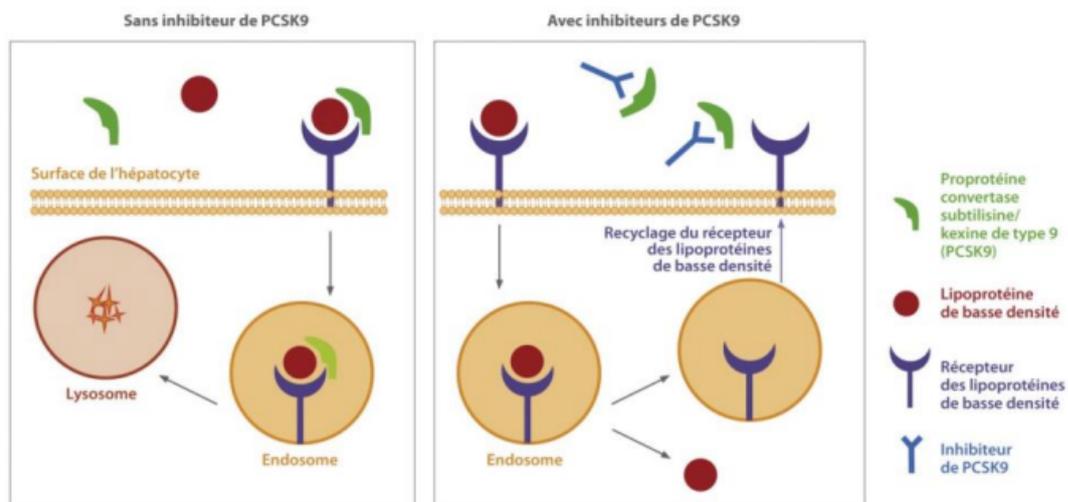


Figure 4 : mécanisme d'action des anti PCSK9²⁴

Les indications de l'autorisation de mise sur le marché (AMM) européenne des anti PCSK9 sont :

- L'hypercholestérolémie et dyslipidémie mixte : chez l'adulte présentant une hypercholestérolémie primaire (hétérozygote familiale et non familiale) ou une dyslipidémie mixte, en complément d'un régime alimentaire :
 - En association avec une statine seule ou une statine avec d'autres thérapies hypolipémiantes chez les patients ne pouvant atteindre les objectifs de LDL-C, sous statine à dose maximale tolérée ou,
 - Seul ou en association avec d'autres thérapies hypolipémiantes chez les patients intolérants aux statines, ou chez qui les statines sont contre-indiquées.
- L'hypercholestérolémie familiale homozygote : chez l'adulte et l'adolescent à partir de 12 ans présentant une hypercholestérolémie familiale homozygote en

association avec d'autres thérapies hypolipémiantes

Au-delà de son action anti-cholestérolémiants, les anti PCSK 9 semblent avoir des rôles complémentaires sur différents stades de l'athérosclérose, et sur la capacité à cibler d'autres membres de la famille des récepteurs LDL. En effet, la protéine PCSK9 semble contribuer au développement de la plaque d'athérome et de la thrombose, en favorisant l'activation plaquettaire, le recrutement de leucocytes, la formation de caillots, et également par des mécanismes non liés au changement lipidiques systémiques. Ils permettent donc, non seulement de diminuer le taux de LDL-c mais aussi d'atténuer les maladies cardiovasculaires²⁵.

Les anti-PCSK9 sont administrés par voie sous-cutanée, à raison d'une ou deux injections par mois en fonction du dosage. L'effet indésirable principal reste une réaction au point d'injection, à type d'érythème, douleur ou ecchymose.

Traitements	Réduction théorique du LDL-c
Statine d'intensité modéré - ROSUVASTATINE 5mg - ATORVASTATINE 10mg - SIMVASTATINE 20mg - 40mg - FLUVASTATINE 80mg	30%
Statine de forte intensité - ROSUVASTATINE 10mg - 20mg - 40mg - ATORVASTATINE 20mg - 40mg - 80mg - SIMVASTATINE 80mg	50%
Statine de forte intensité associée à l'ezetimibe	65%
Inhibiteur PCSK9	60%
Statine de forte intensité associée à un inhibiteur PCSK9	75%
Statine de forte intensité associée à un inhibiteur PCSK9 et à l'ezetimibe	85%

Tableau 5 : Réduction du taux de LDL-C selon les traitements hypolipémiants.²⁶

b. Règles hygiéno-diététiques.

Comme dans la prévention cardiovasculaire, la prise en charge globale du patient

nécessite une modification du mode de vie. Les RHD passent notamment par des mesures diététiques :

- Apport lipidique globale < 35 – 40% de l'apport énergétique total,
- Réduction des graisses saturées < 12%,
- Privilégier les graisses mono-insaturées et poly-insaturées, notamment les OMEGA 3,
- Limiter l'apport de cholestérol alimentaires < 300mg/j,
- Modérer l'apport sodé < 6g/j de sel,
- Réduction pondérale,
- Apport de 5 fruits ou légumes par jour,
- Limiter la consommation d'alcool à 2 unités par jour, avec au moins 2 jours dans la semaine sans alcool.

Le régime méditerranéen est un bon exemple d'alimentation équilibrée. En effet des études ont démontré qu'il permettait de diminuer le risque de présenter un évènement cardiovasculaire²⁷.

En résumé, selon les recommandations Américaines, une bonne prise en charge passe par une association médicament – règle hygiéno-diététique.

Concernant les thérapeutiques médicamenteuses, il convient de débiter par une STATINE forte dose, en l'absence de contre-indication, l'objectif étant un LDL-C < 0,55g/L et une baisse de 50% du LDL-C. A 3 mois, en cas de LDL > 0,7g/L, l'ajout d'un traitement par EZETIMIBE est recommandé. Si cet objectif n'est toujours pas atteint si bithérapie STATINE – EZETIMIBE, l'ajoute d'un anti PCSK9 se discute³⁰.

Les recommandations européennes de 2019 diffèrent : en cas de non-obtention de

l'objectif, elles recommandent l'utilisation du score CAC, et d'un echo-doppler des troncs supra-aortiques associé aux membres inférieurs, d'une mesure d'IPS, et d'une recherche de comorbidités, pour décider de l'ajout d'un traitement par EZETIMIBE.

II. ETUDE CLINIQUE

A. Introduction

Le bénéfice d'une bonne prise en charge des dyslipidémies en post infarctus a déjà été démontrée dans de nombreuses études contrôlées²⁸. Cela est devenu depuis longtemps un objectif prioritaire avec des recommandations de classe I, le plus haut niveau de preuve. Malgré tout, le LDL-c reste mal contrôlé chez une importante partie des patients, que ce soit en prévention primaire ou secondaire.

A ce jour, l'utilisation de STATINE est assez répandue pour la prise en charge des hypercholestérolémies, par-contre, en ce qui concerne les autres classes d'hypolipémiants, ils font rarement partis de l'arsenal thérapeutique proposé, et ce, même lors de mauvais contrôle sous STATINE²⁹. L'objectif du LDL cholestérol a été revu à la baisse dans les recommandations européennes, avec actuellement une cible inférieure à 0,55g/L.

De nombreuses données de registres de patients coronariens en phase chronique avaient montré que la prévalence de patient atteignant la cible de 0,7g/L était faible. Avec l'évolution des nouvelles recommandations proposant une cible de plus en plus basse, la prévalence des patients atteignant cet objectif de prévention doit être encore plus basse.

Les recommandations proposent une réévaluation cardio-vasculaire précoce afin d'adapter le traitement avec ajout d'Ezetimibe voir d'anti PCSK9.

Cela a été également accompagné par les équipes françaises, d'un modèle de lettre de sortie d'hospitalisation fixant les objectifs à atteindre.

B. Objectif.

Le but de notre étude était d'étudier la prévalence du bon contrôle du LDL-c à 1 mois d'un syndrome coronarien aigu, évaluer sa prédiction et son influence pronostique sur le bilan lipidique, dans une cohorte de patient sélectionnée après passage aux USIC du CRHU de Lille, entre 2018 et mai 2022.

C. Population et méthode.

La population est issue d'une cohorte de patient de plus de 18 ans pris en charge aux soins intensifs cardiologique du CHRU de Lille (USIC) de janvier 2018 à mai 2022, se présentant pour STEMI ou NSTEMI. Ils ont signé un consentement pré-inclusion. Après leur prise en charge initiale aux USIC, ils ont été revus à 1 mois, ils ont bénéficié d'une réévaluation clinique, une échocardiographie de contrôle, un echo-doppler des troncs supra-aortiques et des artères des membres inférieurs, un ECG, un bilan biologique et une mesure de la vitesse de l'onde de pouls standardisée. Puis ils ont bénéficié d'un suivi par un cardiologue dont la gestion des examens complémentaires à visée cardio-vasculaire étaient laissés à sa discrétion.

Les facteurs d'inclusion au protocole étaient : personne de plus de 18 ans, admis aux USICS, en capacité mentale et psychologique, pour une prise en charge d'un syndrome coronarien aigu d'origine athéromateuse et bénéficiant d'une revascularisation à la phase aiguë, affilié à la sécurité sociale, après accord et signature de consentement.

Les facteurs d'exclusion : les autres causes de douleur thoracique avec augmentation des enzymes cardiaques (Tako-Tsubo), les décès durant

l'hospitalisation, les personnes mineures, personnes sous mesure de protection (curatelle, tutelle), femmes enceintes, femmes allaitantes, refus du consentement, refus de participer au suivi. Les patients avec une fonction ventriculaire gauche altérée en fin d'hospitalisation (<45% de FEVG) ont été exclus.

La présence d'antécédents d'AOMI est définie par des AOMI revascularisées, l'hérédité cardiovasculaire par la présence d'infarctus, ou de mort subite chez un apparenté homme au 1^{er} degré avant 55 ans, et/ou femme avant 65 ans, la présence d'un SAS par un appareillage nocturne, la présence d'antécédent d'une hypertension artérielle par l'existence d'un traitement anti-hypertenseur, l'hypertension artérielle par une PAS > 140mmHg, ou une PAD > 90mmHg, la présence d'antécédent de dyslipidémie par l'existence d'un traitement anticholestérolémiant, la présence de diabète par l'existence d'un traitement antidiabétique, une glycémie > 2g/L ou 2 glycémies > 1,26g/L.

D. Recueil des données

Les données ont été recueillies de façon prospective, par des professionnels, notamment des infirmières dédiées lors arrivées aux USIC, et lors du contrôle à 1 mois avec des données personnelles, cliniques, médicales, thérapeutiques pré hospitalières, et péri hospitalière.

Concernant le traitement hypolipémiant.

Les Statines ont été classées selon leur intensité : faible intensité (Pravastatine 10 ou 20mg, Fluvastatine 20 ou 40mg), modérée (Atorvastatine 10 ou 20, Rosuvastatine 2mg, Pravastatine 40 ou 80mg, fluvastatine 40 ou 80mg, formule à libération

prolongée), et forte intensité (Atorvastatine 40 et 80mg, Rosuvastatine 10 ou 20mg), en respectant le tableau de recommandation de l'HAS 2017.

Pour l'EZETIMIBE ou les anti-PCSK9, seule la présence ou l'absence est recueillie. Les données des traitements hypolipémiants ont été recueillies à l'arrivée aux soins intensifs, à la sortie de l'hôpital, à la consultation à 1 mois avec une proposition d'adaptation thérapeutique ou non, et à distance avec respect ou non de la proposition de changement à 1 mois.

Données de suivies.

Durant le suivi, nous avons recueillis, toujours par dossier médical informatique et appel des médecins référents, les complications à distance, notamment les évènements cardiovasculaires majeurs. Ils sont définis par :

- Décès de cause cardiovasculaire,
- AVC ischémique (déficit neurologique focal avec atteinte sur l'imagerie cérébrale),
- Récidive de syndrome coronaire aiguë,
- L'hospitalisation de cause cardiovasculaire,
- Hospitalisation pour insuffisances cardiaque,
- L'atteinte vasculaire périphérique avec hospitalisation pour revascularisation périphérique.

Ces évènements ont bénéficié d'une adjudication par deux médecins.

E. Analyses statistiques

La population était divisée en deux groupes, selon le contrôle du LDL-c : On considère un LDL-c contrôlé s'il était inférieur à 0,55g/l.

Les variables quantitatives étaient décrites par leur moyenne et leur écart type en cas de distribution normale, par leur médiane ainsi que leur 1er et 3ème quartile si la distribution n'était pas normale. Les variables qualitatives étaient décrites par leur effectif et leur fréquence en pourcentage. Pour toutes nos analyses, une valeur de $p < 0,05$ était considérée comme significative.

Une courbe de survie de Kaplan Meier a été réalisée, en séparant la population selon l'atteinte d'objectif de LDL. Un test du log rank permettait de rechercher une différence significative entre les courbes de survie.

Une analyse univariée de Cox est réalisée afin de prendre en compte le temps et rechercher une association entre les différents paramètres étudiés et la survenue d'événements majeurs. Les associations significatives étaient recherchées dans un modèle de COX « backward » multivarié afin de rechercher les meilleurs facteurs prédictifs de survenue d'événement.

Le Logiciel R (R: A language and environment for statistical computing. R Foundation for Statistical Computing, Vienna, Austria) étaient utilisés pour réaliser l'ensemble des statistiques.

F. RÉSULTATS.

1. Caractéristiques de la population.

Il a été proposé à 480 patients de participer à l'étude. Il existe 78 données manquantes concernant les dosages de LDL-c, et 10 perdus de vue.

Il nous reste un total de 392 patients : 156 LDL contrôlés, contre 236 non contrôlés à

1 mois.

On note dans le suivi, 34 évènements majeurs cardiovasculaires (décès, nouvel IDM, AVC, Insuffisance cardiaque, hospitalisation urgente).

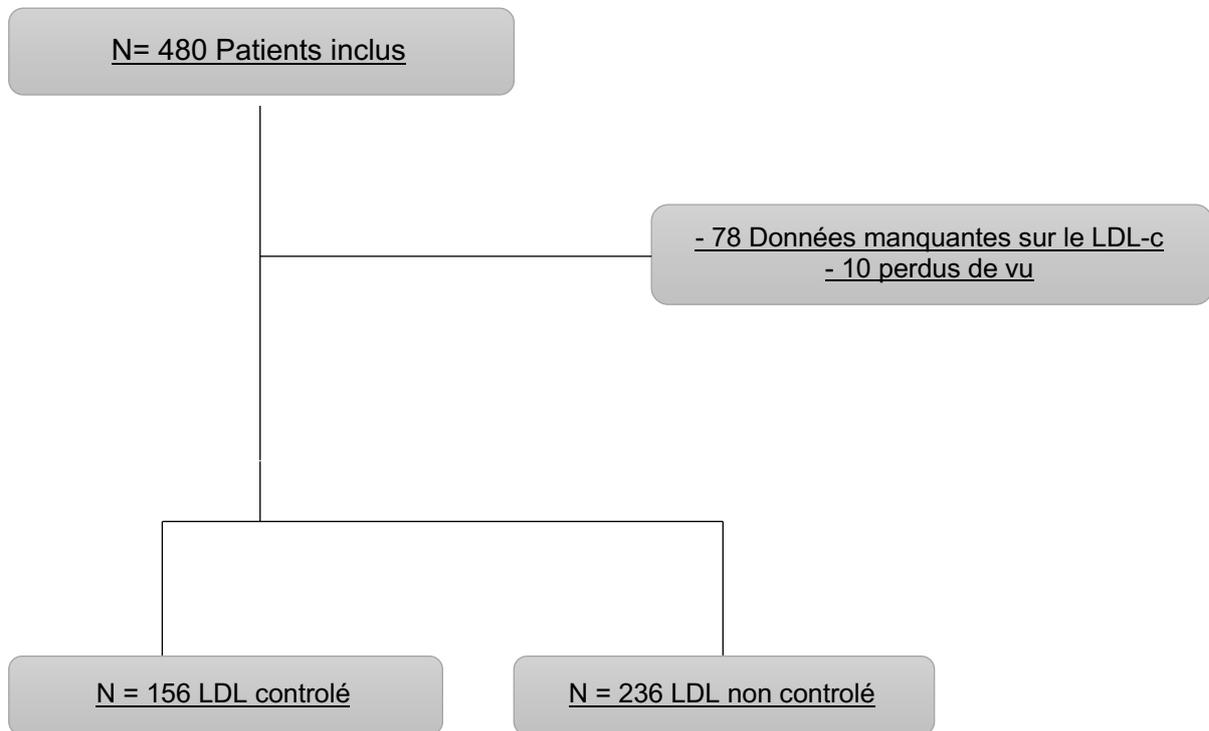


Figure 3 : diagramme de flux

- Admission aux USIC

Dans le tableau 6, nous avons présenté les données anthropométriques, les antécédents cardiovasculaires, des patients à leur arrivées aux UCIS, puis selon le groupe de LDL.

	<u>Population</u>	<u>LDL-c</u>	<u>LDL-c</u>	<u>p</u>
	<u>Globale</u>	<u>Contrôlé</u>	<u>Incontrôlé</u>	
<u>n</u>	392	156	236	
Sexe masculin : N, (%)	297 (75,8)	125 (80.1)	172 (72.9)	0.129
Age en année, médiane, (IQR)	58,05	59.00 [50.50, 65.00]	57.00 [50.00, 65.00]	0.391
ATCD de coronaropathie : N, (%)	35 (8,9)	12 (7.7)	23 (9.7)	0.605
ATCD AVC : N, (%)	8 (2)	2 (1.3)	6 (2.5)	0.624
ATCD insuffisance rénale : N, (%)	11 (2,8)	3 (1.9)	8 (3.4)	0.579
Antécédent d'AOMI : N, (%)	18 (4,6)	5 (3.2)	13 (5.5)	0.407
Antécédent de SAS : N, (%)	16 (4.1)	8 (5.3)	8 (3.4)	0.531
HTA : N, (%)	164 (42.1)	71 (45.8)	93 (39.6)	0.265
Diabète : N, (%)	66 (16.8)	37 (23.7)	29 (12.3)	0.005
Dyslipidémie initiale : N, (%)	157 (40.5)	58 (37.7)	99 (42.3)	0.420
Périmètre abdominal,	98.08 (13.33)	100.00 [92.50,	96.00 [89.00,	0.057

médiane, en cm (IQR)		106.50]	106.00]	
Tour de hanche, en cm, médiane, (IQR)	99.64 (10.54)	100.00 [94.75, 106.25]	98.00 [92.00, 105.00]	0.185
Hérédité cardiovasculaire N, (%)	118 (34.8)	40 (31.0)	78 (37.1)	0.301
IMC, médiane en kg/m ² (IQR)	25.90 (7.08)	26.83 [24.11, 29.61]	26.08 [23.57, 29.07]	0.306
Tabagisme initial N, (%)	272 (69.7)	101 (65.2)	171 (72.8)	0.137
Statut tabagique				0.718
Actif : N, (%)	197 (53.1)	73 (50.7)	124 (54.6)	
Non-fumeur : N, (%)	88 (23.7)	37 (25.7)	51 (22.5)	
Sevré : N, (%)	86 (23.2)	34 (23.6)	52 (22.9)	
Nombre de paquet-année, médiane (IQR)	26.95 (18.62)	20.00 [12.25, 40.00]	30.00 [13.00, 40.00]	0.391
NYHA initiale : N, (%)				0.044
1	302 (78.2)	110 (72.4)	192 (82.1)	
2	75 (19.4)	36 (23.7)	39 (16.7)	
3	9 (2.3)	6 (3.9)	3 (1.3)	
STEMI : N, (%)	254 (67.0)	96 (63.6)	158 (69.3)	0.294

Délais de prise en charge				0.675
Récent N, (%)	280 (74.3)	110 (73.8)	170 (74.6)	
Semi récent N, (%)	45 (11.9)	16 (10.7)	29 (12.7)	
Tardif N, (%)	52 (13.8)	23 (15.4)	29 (12.7)	
Résultat optimal coronarographie N, (%)	300 (79.4)	119 (80.4)	181 (78.7)	0.787

Tableau 6 : Caractéristiques, et antécédents de la population globale et selon le groupe de LDL- à l'arrivée aux USICs.

Légende : AOMI : artériopathie oblitérante des membres inférieurs, ATCD ; antécédents, AVC : accident vasculaire cérébral, HTA : hypertension artérielle, IQR : inter-quartile, IMC : index de masse corporelle, SAS : syndrome d'apnée du sommeil, STEMI : ST segment elevation myocardial infarction.

A l'entrée des soins intensifs, il existe une très nette prédominance masculine avec 75,8% patients qui sont des hommes. L'âge médian est de 58 ans. 8,9% des patients présentaient déjà des antécédents de coronaropathie. Il existe presque 70% de fumeur ou ex-fumeur, dans la population globale. La proportion de patients diabétiques est plus élevée dans le groupe LDL-c contrôlé (p=0,05). Il n'est pas retrouvé d'autres associations significatives permettant de prédire le bon ou mauvais contrôle du LDL dans les antécédents et les données anthropométriques du patient. La plupart des patients présentaient des infarctus récents (75% des patients), c'est à dire admis avant la 12^{ème} heure après le début de la symptomatologie.

- A 1 mois.

	Globale	LDL-c Controlé	LDL-c non controlé	p
N	392	156	236	
PAS, en mmHg, médiane (IQR)	129.67 (55.03)	127.00 [110.00, 141.00]	125.00 [113.00, 140.00]	0.920
PAD, en mmHg, médiane (IQR)	71.67 (10.63)	71.00 [66.00, 78.00]	70.00 [64.75, 78.00]	0.491
FC, en battements/s, médiane (IQR)	62.40 (11.48)	63.00 [56.00, 70.00]	60.00 [53.00, 67.00]	0.029
FEVG, en pourcentage, médiane (IQR)	0.58 (0.09)	0.59 [0.52, 0.64]	0.59 [0.52, 0.64]	0.832
VTDVG, médiane en mL/m ² (IQR)	121.86 (29.29)	122.60 [98.62, 138.80]	118.90 [97.60, 135.00]	0.237
MVGi médiane, en g/m ² (IQR)	86.18 (22.19)	85.00 [70.00, 99.00]	83.00 [72.00, 98.00]	0.959
TAPSE en mm, (IQR)	23.47 (4.33)	24.00 [21.00, 26.42]	23.00 [20.08, 25.85]	0.281
Ratio E/A, médiane (IQR)	1.55 (2.86)	1.04 [0.84, 1.35]	1.31 [0.98, 1.71]	0.030
E.E' Médiane, (IQR)	9.35 (7.60)	8.15 [6.68, 10.19]	8.09 [6.54, 10.21]	0.919
Volume OG,	35.45	34.00 [28.00, 40.25]	34.00 [29.25, 40.25]	0.555

médian en mL/m ² (IQR)	(9.77)		40.00]	
PAPs, en mmHg médiane, (IQR)	28.82 (8.72)	29.00 [25.00, 33.77]	27.00 [23.00, 32.92]	0.176
T6M, distance médiane, en m (IQR)	486.71 (103.01)	500.00 [450.00, 570.00]	485.00 [425.00, 550.00]	0.104

Tableau 7 : Caractérisation de la gravité des patients, et données écho
cardiographiques, à 1 mois, et selon les groupes de LDL-c

Légence : FEVG : fraction d'éjection du ventricule gauche, IQR : inter-quartile, MVGi :_masse ventriculaire gauche indexée, OG : oreillette gauche, PAD : Pression artérielle diastolique, PAS : pression artérielle systolique, PAPs : pression artérielle pulsée, TAPSE : tricuspide annulaire plane systolique excursions, T6m : Test de marche 6min, VTDVG : volume télédiastolique du ventricule gauche.

Dans ce tableau, la fréquence cardiaque plus élevée semble corrélée de façon positive au bon contrôle du LDL-c, cette corrélation positive existe aussi le ratio échographique E/A.

Les patients avaient des fonctions ventriculaires gauches comparables.

2. Concernant le traitement des patients :

	Population globale	LDL-c contrôlé	LDL-c incontrôlé	p
n	392	156	236	
Statine : N, (%)	64 (19.6)	20 (16.8)	44 (21.3)	0.407
Forte : N, (%)	8 (6.6)	1 (1.9)	7 (10.0)	
Modérée : N, (%)	17 (13.9)	7 (13.5)	10 (14.3)	
Faible : N, (%)	39 (32.0)	12 (23.1)	27 (38.6)	
Ezetrol : N, (%)	19 (5.8)	7 (5.9)	12 (5.8)	1.000

Tableau 8 : Traitement à l'arrivée aux USICS dans la population globale, et selon le groupe de LDL-c.

	<u>Population globale</u>	<u>LDL-c contrôlé</u>	<u>LDL-c incontrôlé</u>	<u>p</u>
<u>n</u>	392	156	236	
Statine : N, (%)	371 (94,6)	151 (97)	227 (95)	0.117
Aucune : N, (%)	14 (3,5)	5 (2,5)	9 (4,2)	
Faible : N, (%)	3 (0,7)	1 (0.6)	2 (0.8)	
Modérée : N, (%)	4 (0,01)	1 (0.6)	3 (1.2)	
Forte : N, (%)	371 (94)	149 (96,1)	222 (93,6)	
Ezetrol : N, (%)	97 (24,7)	45 (29.0)	52 (22.0)	0.126

Tableau 9 : Classement des traitements hypolipémiants dans la population globale à la sortie des USICs et selon le groupe de LDL-c

	<u>Population</u> <u>globale</u>	<u>LDL-c</u> <u>contrôlé</u>	<u>LDL-c</u> <u>incontrôlé</u>	<u>p</u>
<u>n</u>	392	156	236	
Statine				0.442
Aucune : N, (%)	11 (2,8)	5 (2,5)	6 (2,9)	
Faible : N, (%)	4 (1)	1 (0.6)	3 (1.2)	
Modérée : N, (%)	7 (1,7)	2 (1,3)	5 (2,1)	
Forte : N, (%)	373 (95,1)	149 (96,1)	224 (96,1)	
Ezetrol : N, (%)	98 (25)	43 (27,7)	55 (23.3)	0.337
Kardegic : N, (%)	375 (95.6)	151 (97.4)	224 (95.6)	0.549
Double AAP				0,399
Ticagrelor : N, (%)	356 (90,1)	144 (92.9)	212 (91)	
Prasugrel : N, (%)	1 (0.2)	0 (0.0)	1 (0,04)	
Clopidogrel : N, (%)	21 (5,3)	9 (5.8)	12 (5)	
Bétabloquant : N, (%)	369 (94.1)	146 (94.2)	223 (94)	0.803
IEC / ARA II : N, (%)	374 (95.4)	153 (98.7)	221 (93,2)	0.061
Anti aldostérone : N, (%)	42 (10.7)	16 (10.3)	26 (10,9)	0.961
Anticoagulant: N, (%)	37 (9.4)	10 (6.4)	27 (11.4)	0.136
Diurétique : N, (%)	18 (4,5)	9 (5.8)	9 (3,8)	0.798

Tableau 10 : Classement des traitements dans la population globale à 1 mois, et
selon le groupe de LDL-c

Légende : ARA II : antagonistes des récepteurs de l'angiotensine 2, IEC : inhibiteur de l'enzyme de conversion.

A l'arrivée aux soins intensifs :

64 patients étaient déjà sous statine, 20 dans le groupe LDL contrôlé, et 44 dans le groupe LDL-c non contrôlé ; 8 sous forte dose, 17 sous dose intermédiaire, et 39 sous faible dose, sans différence significative.

19 patients étaient déjà sous Ezetrol, 7 dans le groupe LCL-c contrôle et 12 dans le groupe LDL-c incontrôlé, sans différence significative.

A la sortie des soins intensifs :

371 patients étaient mis sous Statine : 151 (97%) dans le groupe contrôlé avec 149 fortes doses (96,1%) ; 1 dose modérée et 1 faible dose, 227 statines au total dans le groupe non contrôlé (95%) avec 222 fortes doses (93,6%), 3 doses modérées, et 2 faibles doses.

L'Ezetrol était présent pour 97 patients à la sortie des soins : 45 dans le groupe contrôlé (29%) contre 52 dans le groupe non contrôlés (22%).

Il n'existe pas de différence significative concernant le traitement hypolipémiant, à la sortie des soins intensifs, quel que soit le groupe de LDL-c.

A l'arrivée en consultation, à 1 mois :

384 patients étaient sous Statine, 373 sous forte dose (149 dans le groupe LDL contrôlé, et 224 dans le groupe LDL non contrôlé), 7 étaient sous Statine à dose modérée (2 dans le groupe contrôlé et 5 dans le groupe non contrôlé), 4 étaient sous faible dose (1 dans le groupe contrôlé et 3 dans le groupe non contrôlé). Il n'y avait de différence significative sur le LDL-c, quel que soit la dose de Statine, entre ces groupes. 98 patientes étaient sous Ezetrol seul, 43 dans le groupe contrôlé, contre 55 dans le groupe non contrôlé.

Concernant les autres traitements post STEMI, il n'existait pas de différence significative entre les groupes de LDL-c.

De même, il n'existe pas de différence significative entre les deux groupes sur les traitements non lipidiques. L'ensemble des thérapeutiques de prévention cardiovasculaire a été recueillies.

Modification de traitement à 1 mois.

A la suite de cette consultation, 14 patients au total se sont vus proposés une modification thérapeutique sur les doses ou classe de Statine 2 dans le groupe contrôlé, 17 dans le groupe LDL-c non contrôlé, 87 patients ont eu une proposition d'ajout d'Ezetrol, 4 dans le groupe contrôlé, 83 dans le groupe non contrôlé.

3. Concernant l'évolution du bilan biologique lipidique :

	Population globale	LDL contrôlé	LDL incontrôlé	p
n	392	156	236	
Pic Troponines initial en ng/mL, médiane, (IQR)	3135.77 (4180.81)	1717.00 [568.00, 3861.50]	1743.50 [538.25, 4335.25]	0.748
NT proBNP initial en ng/L, médiane, (IQR)	827.03 (2243.70)	200.00 [54.00, 630.00]	207.00 [60.00, 665.00]	0.525
HBA1C initiale médiane en %	6.03 (1.28)	5.70 [5.40, 6.40]	5.60 [5.40, 5.90]	0.092

(IQR)				
CT initial, en g/L, médiane, (IQR)	2.07 (0.51)	1.95 [1.66, 2.20]	2.10 [1.79, 2.48]	<0.001
LDL-c Initial, médiane, en g/L (IQR)	1.35 (0.43)	1.21 [0.99, 1.44]	1.42 [1.12, 1.69]	<0.001
HDL-c initial, médiane, en g/L (IQR)	0.43 (0.14)	0.40 [0.34, 0.46]	0.41 [0.35, 0.52]	0.123
TAG initial en g/L, médiane, (IQR)	1.64 (2.40)	1.28 [0.87, 1.72]	1.25 [0.81, 1.87]	0.817
Hémoglobine initiale, en g/dL médiane, (IQR)	14.58 (6.89)	14.60 [13.20, 15.50]	14.30 [13.20, 15.20]	0.301

Tableau 11 : biologie de la population à l'entrée des USICs, de la population globale et selon leur groupe de LDL-c.

Légende : CT : cholestérol total, HBA1C : hémoglobine glyquée, HDL-c : high density lipoproteins cholesterol, IQR : inter-quartile, LDL-c : low density lipoproteins cholesterol, TAG : triglycérides.

Il n'existe aucun paramètre biologique dans ce tableau, corrélée de façon positive ou négative, permettant de prédire un bon ou mauvais contrôle du LDL-c des patients lors de leur arrivées aux USICs, notamment.

	Population globale	LDL contrôlé	LDL incontrôlé	p
n	392	156	236	
CT en g/L, médiane, (IQR)	1.28 (0.33)	1.03 [0.92, 1.15]	1.38 [1.23, 1.60]	<0.001
LDL-c en g/L, médiane, (IQR)	0.66 (0.27)	0.44 [0.37, 0.51]	0.76 [0.65, 0.90]	<0.001
HDL-c en g/L, médiane, (IQR)	0.40 (0.11)	0.36 [0.31, 0.41]	0.40 [0.33, 0.48]	0.001
TAG en g/L, médiane, (IQR)	1.46 (3.80)	1.00 [0.75, 1.39]	1.09 [0.80, 1.47]	0.481
Cholestérol non HDL, en g/L, médiane, (IQR)	0.88 (0.31)	0.63 [0.57, 0.76]	0.97 [0.84, 1.15]	<0.001
LDL-c contrôlé ET baisse de 50%, N (%)	128 (33.2)	128 (84.2)	0	<0.001
Baisse de 50% du LDL-c, N (%)	225 (58.4)	128 (84.2)	97 (41.6)	<0.001

Hémoglobine en g/L, médiane, (IQR)	13.98 (1.63)	14.00 [13.00, 15.05]	14.00 [13.20, 15.00]	0.706
HBA1C en %, (IQR)	6.32 (3.17)	5.90 [5.60, 6.55]	5.90 [5.60, 6.20]	0.348
Glycémie à jeun en g/L, médiane, (IQR)	1.08 (0.27)	1.02 [0.93, 1.15]	1.03 [0.94, 1.12]	0.720
TGO en Ui/L, médiane, (IQR)	29.22 (11.04)	25.00 [21.00, 32.00]	27.00 [24.00, 37.00]	0.171
TGP en Ui/L, médiane, (IQR)	42.52 (24.99)	30.50 [23.75, 44.50]	38.00 [28.00, 49.75]	0.117
GGT en Ui/L, médiane, (IQR)	46.12 (39.49)	31.00 [22.00, 50.00]	33.00 [25.00, 64.00]	0.301
Albumine en g/L, médiane, (IQR)	43.45 (2.90)	43.00 [42.50, 44.20]	44.00 [41.80, 45.30]	0.648
CRP en mg/L, médiane, (IQR)	3.48 (7.46)	1.70 [0.80, 2.68]	1.00 [0.76, 2.60]	0.316

Tableau 12 : données biologiques des patients à 1 mois, dans la population globale et selon leur groupe de LDL-c.

Légende : CRP : protéine C-réactive, CT : cholestérol total, GGT : gamma GT, HBA1C : hémoglobine glyquée, HDL-c : high density lipoproteins cholesterol, IQR : inter-quartile, LDL-c : low density lipoproteins cholesterol, TAG : triglycérides. TGO : Glutamate-oxaloacetate-transaminase, TGP : glutamyl-pyruvate-transaminase,

Données biologiques à l'arrivée aux soins intensifs :

Le cholestérol total dans la population globale était à 2.07g/L, avec un LDL moyen à 1.35g/L, un HDL à 0.43g/L, des TAG à 1.64g/L.

Dans le groupe LDL-c contrôlé, le cholestérol total initial était en moyenne à 1.95 [1.66, 2.20] avec des LDL à 1.21 [0.99, 1.44], des HDL à 0.40 [0.34, 0.46], des TAG à 1.28 [0.87, 1.72].

Dans le groupe LDL-c non contrôlé, le cholestérol total initial était en moyenne à 2.10 [1.79, 2.48], les LDL à 1.42 [1.12, 1.69], les HDL à 0.41 [0.35, 0.52], les TAG à 1.25 [0.81, 1.87].

Les taux initiaux de LDL cholestérol, de cholestérol total, étaient significativement plus haut dans le groupe non contrôlé.

Données biologiques à 1 mois.

Dans la population globale, le cholestérol total était en moyenne à 1,28g/L, le LDL 0,66g/L, le HDL 0,4g/L.

Dans le groupe LDL contrôlé, le cholestérol total était en moyenne à 1.03 [0.92, 1.15], le LDL-c à 0.44 [0.37, 0.51], le HDL à 0,36 g/L, les TAG 1.00 [0.75, 1.39], le

cholestérol non HDL est à 0.63 [0.57, 0.76].

Dans le groupe LDL non contrôlé, le cholestérol total était en moyenne à 1.38 [1.23, 1.60], le LDL à 0.76 [0.65, 0.90], le HDL à 0.40 [0.33, 0.48], le cholestérol non HDL 0.97 [0.84, 1.15], les TGA à 1.09 [0.80, 1.47].

Il n'existait pas de différence significative sur le dosage des TAG. On retrouve un taux significativement plus bas du taux de cholestérol non HDL sur le groupe LDL-c contrôlé.

Parmi les patients contrôlés à 1 mois, avec un LDL-c inférieur à 0,55g/L, seul 128 avec une baisse d'au moins 50% du LDL-c initial. Dans le groupe non contrôlé, 97 patients avaient baissés leur LDL-c de 50%.

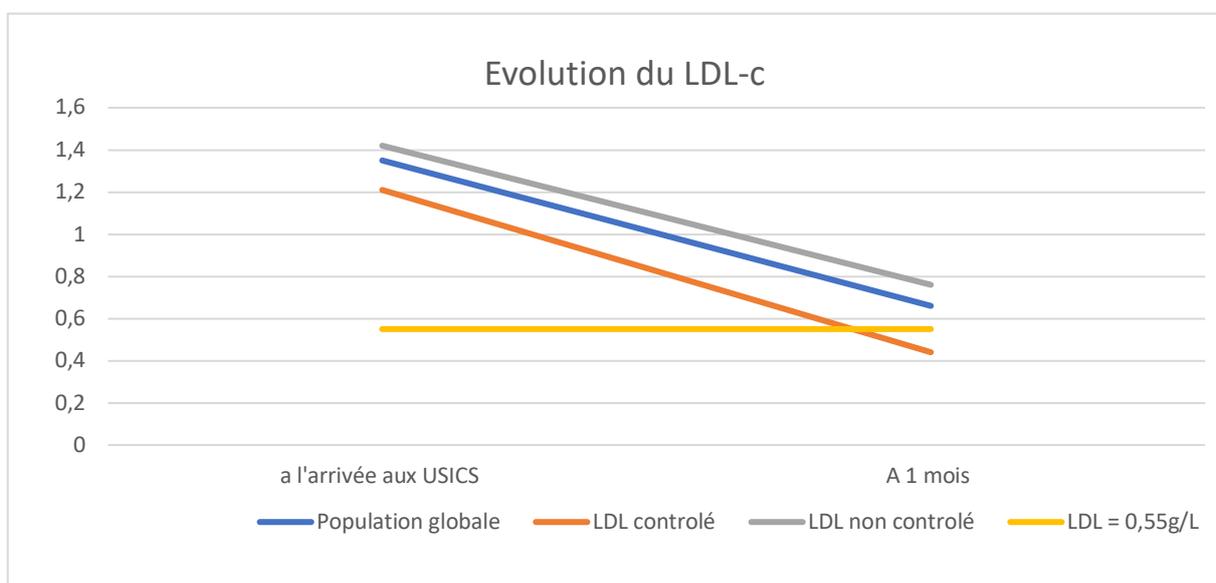


Figure 4 : évolution du LDL-c entre l'arrivée aux soins et le contrôle à 1 mois, selon les groupes de LDL-c.

3. Concernant les données pronostiques :

Concernant les événements majeurs cardiovasculaires, il en existe 34 au total, avec un délai moyen à 28,79 mois, dans le groupe contrôlé le délai était de 28.00 [14.50, 42.00], contre 34.00 [16.00, 41.00] dans le groupe non contrôlé, il n'existe pas de différence significative entre ces groupes.

Il y a eu 34 nouvelles hospitalisations de cause cardiovasculaire, 14 insuffisances cardiaques (14%), 11 nouveaux infarctus (6,5%), 6 AVC ou AIT (1,6%), 9 décès (2,4%) dont 5 (2,1%) de cause cardiovasculaire. Il n'existait pas de différence significative entre les groupes LDL-c contrôlé et LDL-c incontrôlé. La courbe de survie selon le LDL-c à 1 mois, ne montre pas de différence significative entre ces deux groupes (p=0,9).

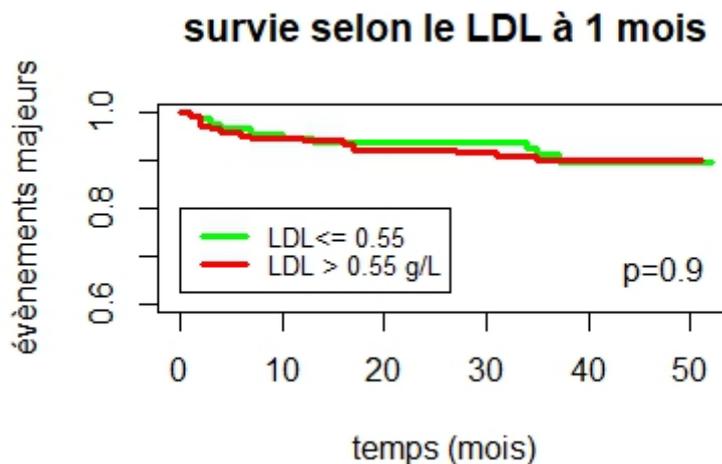


Figure 5 : courbe de survie selon le LDL-c à 1 mois.

	<u>Univarié</u>		<u>Multivarié</u>	
	<u>B ± SE / HR[CI95%]</u>	<u>p</u>	<u>B ± SE / HR[CI95%]</u>	<u>p</u>
<u>Age</u>	<u>0.04 ± 0.01</u>	<u>0.01</u>	<u>0.02 ± 0.02</u>	<u>0.40</u>
<u>Sexe (msc)</u>	<u>0.86</u> <u>[0.40;1.87]</u>	<u>0.71</u>		
<u>Hypertension</u>	<u>1.39</u> <u>[0.69;2.77]</u>	<u>0.36</u>		
<u>Diabète</u>	<u>2.54</u> <u>[1.20;5.38]</u>	<u>0.01</u>	<u>4.5 [1.6;13.2]</u>	<u><0.01</u>
<u>Dyslipidémie</u>	<u>1.49</u> <u>[0.75;2.98]</u>	<u>0.26</u>		
<u>IMC (kg/m²)</u>	<u>0.01 ± 0.03</u>	<u>0.72</u>		
<u>Cholesterol total</u>	<u>1.40 ± 0.57</u>	<u>0.01</u>		

<u>LDL à 1 mois</u>	<u>0.51 ± 0.58</u>	<u>0.37</u>		
<u>LDL>0,55 g/L</u>	<u>0.95</u> <u>[0.52;2.16]</u>	<u>0.89</u>		
<u>LDL contrôlé (ET)</u>	<u>0.83</u> <u>[0.38;1.80]</u>	<u>0.69</u>		
<u>LDL contrôlé (OU)</u>	<u>1.5 [0.33;1.36]</u>	<u>0.26</u>		
<u>HDL</u>	<u>1.6 ± 1.9</u>	<u>0.39</u>		
<u>Cholestérol non-HDL</u>	<u>1.33 ± 0.58</u>	<u>0.02</u>	<u>0.92 ± 0.54</u>	<u>0.09</u>
<u>Triglycérides</u>	<u>0.02 ± 0.04</u>	<u>0.50</u>		
<u>TM6'</u>	<u>-0.004±0.002</u>	<u>0.02</u>		
<u>FEVG (%)</u>	<u>-6.9 ± 1.6</u>	<u><0.001</u>		
<u>VTDVG (mL)</u>	<u>0.01 ± 0.01</u>	<u>0.12</u>		
<u>SLG (%)</u>	<u>-0.15 ± 0.04</u>	<u><0.001</u>		
<u>VOGi (mL/m²)</u>	<u>0.03 ± 0.01</u>	<u>0.04</u>		
<u>TAPSE (mm)</u>	<u>-0.08 ± 0.04</u>	<u>0.04</u>		
<u>VOP (m/s)</u>	<u>0.13 ± 0.03</u>	<u><0.001</u>		

Tableau 13 : analyse univariée et multivariée selon COX.

Légende : CT : cholestérol total, FEVG : fraction d'éjection du ventricule gauche, HDL-c : high density lipoproteins cholesterol, LDL-c : low density lipoproteins cholesterol, SLG (strain global longitudinal, TAPSE : tricuspid annular plane systolic excursion, T6m : Test de marche 6min, VTDVG : volume télédiastolique du ventricule gauche, VOGi : volume oreillette gauche indexé, VOP : vitesse onde de pouls,

En analyse univariée, on retrouve une différence significative sur le cholestérol non HDL entre ces deux groupes avec un p=0.02, non confirmé sur l'analyse multivariée (p=0.09). Ce sur-risque existe aussi sur des données échographiques telles que la bonne FEVG, TAPSE (tricuspid annular plane systolic excursion), SLG (strain global longitudinal), VOP (vitesse de l'onde de pouls), VOGi.

De même, le diabète semble lié à un meilleur contrôle du LDL-c, confirmée sur l'analyse multivariée p=0.01.

survie selon le cholestérol non HDL à 1 mois

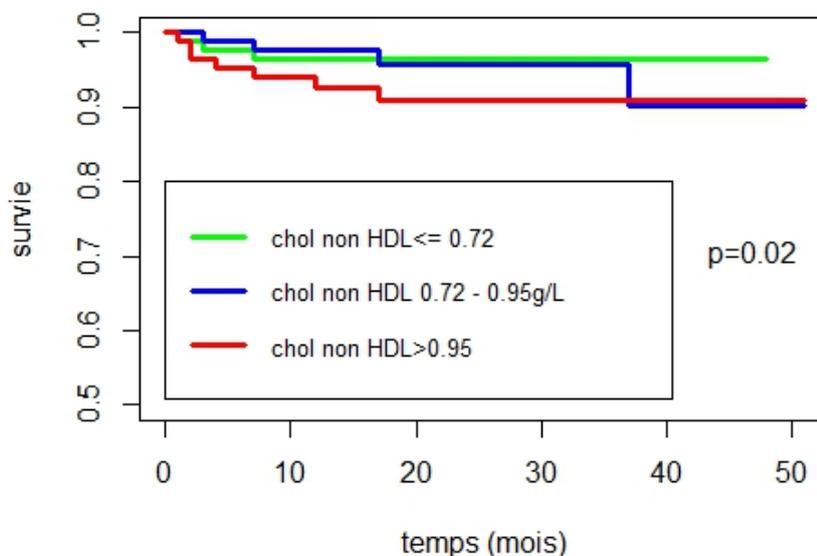


Figure 6 : Courbe de survie selon les terciles de cholestérol non HDL.

Sur la courbe de survie selon le cholestérol non HDL à 1 mois, il existe une différence significative de survie selon le tercile du cholestérol non HDL. S'il est inférieur à 0,72g/L, la survie est meilleure à 50 mois, par rapport aux groupes de cholestérol non HDL compris entre 0,72g/L à 0,95G/L, et le groupe supérieur à 0,95g/L, avec $p=0,02$

G. DISCUSSION.

Concernant le bon contrôle du bilan lipidique :

Ce travail a pour objectif principal d'évaluer la prévalence d'un bon contrôle du bilan lipidique dans une population de patients en prévention secondaire d'un évènement cardiovasculaire majeur. On note une prévalence de 39.8 % de patients ayant atteint l'objectif de contrôle lipidique fixé par les recommandations européennes de cardiologie.

Ce chiffre peut paraître décevant au premier abord, car l'on sait que le bénéfice

d'avoir un taux de LDL cholestérol bas apporte un bénéfice clinique majeur en termes de diminution du risque des événements ischémiques. Par-contre, cette prévalence est très importante par rapport à certains registres et études observationnelles. Dans l'étude EUROASPIRE IV³¹ publiée en 2016, un peu moins de 20 % de la population de patients coronariens (syndrome coronaire aigu récent ou revascularisation myocardique) atteignait l'objectif de contrôle fixé alors à 0.7 g/L malgré un taux de prescription de statine de 86%. L'étude observationnelle européenne DA VINCI³⁰ menée sur 18 pays entre 2017 et 2018 estimait par extrapolation que si on analysait les résultats au vu des objectifs réactualisés de 2019, on retrouverait un taux de patients contrôlés inférieur à 33%.

On peut donc s'interroger sur les raisons d'avoir un taux assez élevé de patients ayant atteint l'objectif dans notre travail. Les explications sont nombreuses. Notre travail s'intéresse à une population spécifique de patients coronariens car tous les patients ont été inclus dans les suites immédiates d'un syndrome coronaire aigu. Les patients ayant présenté un syndrome coronaire aigu ont souvent des taux de prescriptions de traitement de prévention secondaire plus important que les coronariens stables revascularisés de façon programmée suite à un test d'ischémie.

Le timing entre l'évènement cardiovasculaire majeur et l'évaluation du bilan lipidique est également très court, cette notion est extrêmement importante puisque la prévalence du bon contrôle lipidique diminue avec le temps. Cela est probablement en relation directe avec l'observance thérapeutique qui diminue avec le temps, les doses de statines risquent d'être diminuées au fur et à mesure du suivi en relation avec des effets secondaires objectifs ou non, et les règles d'hygiène de vie notamment alimentaires sont de moins en moins respectés plus on s'éloigne de

l'évènement cardiovasculaire majeur.

Notre expérience locale du registre CORONOR³², mené sur une large population de patients coronariens et coordonné par le Professeur BAUTERS avaient déjà souligné ces différents éléments. On retrouve également dans notre travail, une autre notion mise en lumière par le Pr BAUTERS, à savoir que la proportion de patients diabétiques étaient plus importantes dans le groupe de patients ayant atteints l'objectifs. Deux explications sont avancées pour expliquer cette plus grande proportion de patients diabétiques ayant atteint l'objectif, la première : les patients diabétiques ont des taux de cholestérol total souvent plus bas, la seconde : les patients diabétiques ont souvent à plus haut risque de récidence et les médecins ont peut-être tendance à avoir des stratégies plus agressives en termes de prescription de dose de statines.

La force de ce travail est d'apporter des données épidémiologiques nouvelles et intéressantes sur une population de patients ayant un traitement médical bien conduits. Même si l'étude a débuté légèrement avant les nouvelles recommandations de 2019 concernant la cible de LDL<0.55 g/L, le taux de prescription de statine à forte dose et d'ezetimibe est élevé par rapport aux données globale de la littérature.

La stratégie d'intervention en post infarctus, semble bien généralisée dans l'étude que nous présentons, avec 98,5% des patients sous Statine, dont 96,6% sous forte dose. Une cohorte Américaine³³ s'est intéressée à la prescription de Statines, chez des patients ayant des maladies athéromateuses (coronaire ou périphérique), pour laquelle seule 76,1% des patients étaient sous Statine, avec 39,4% de haute

intensité à 1 an.

A 1 mois, 14 patients au total se sont vus proposés une modification thérapeutique sur les doses ou classe de Statine : 2 dans le groupe contrôlé, 17 dans le groupe LDL-c non contrôlé, 87 patients ont eu une proposition d'ajout d'Ezetrol, 4 dans le groupe contrôlé, 83 dans le groupe non contrôlé. Il existe donc, dans le groupe non contrôlé, 95 patients à 1 mois, sous monothérapie par Statine, sans proposition d'ajout d'Ezetimibe, qui auraient pu bénéficier de cette bithérapie, son efficacité en prévention secondaire a été très largement démontrée, et ce, même en post infarctus immédiat. L'étude IMPROVE-IT²¹, compare l'ajout d'Ezetimibe à une Statine, chez des patients en post SCA, par rapport à une association Placebo-Statine. Elle retrouve une différence significative du taux de LDL-c de 24% à 1 an et une réduction absolue du risque de 2% à 7 ans du SCA.

Comment expliquer la perte de données initiales à savoir le nombre important de patients ne réalisant pas le bilan à 1 mois avant la consultation qui leur ait proposé. On note de 88 données manquantes sur le LDL-c, soit un total de patient estimé à 392. Pourtant, tous les patients sortants des USIC se voyaient proposer le rendez-vous à 1 mois, avec une ordonnance pour une prise de sang, à effectuer avant la consultation. Notre population initiale se base uniquement sur des patients ayant une maladie athéromateuse coronaire, et non sur une maladie athéromateuse périphérique. Les patients avec des atteintes vasculaires périphériques sont souvent moins bien traités et moins observants que les patients avec atteinte coronaire³⁴. La proportion de patients ne réalisant pas les examens est restée très élevée, dans une population sélectionnée puisqu'ils ont accepté le principe de participation à une

étude clinique certes observationnelle.

Cette problématique n'est pas forcément nouvelle, une publication récente de l'étude ACS EuroPath III initiative³⁵ retrouvait différents éléments d'éducation thérapeutique à travailler pour améliorer cette problématique. Certains éléments étaient liés à l'organisation du système de soins comme l'absence de médecins référents identifiée dans les lettres de sortie d'hospitalisation ou d'objectif de contrôle de chaque facteur de risque cardiovasculaire précisée dans les courriers, des éléments liés au facteur « patient » avec une mauvaise compréhension ou un manque d'implication dans l'importance de la gestion de la dyslipidémie associée souvent à l'image négative des statines et enfin des facteurs liés au médecin comme l'inertie thérapeutique et un manque de connaissance des médecins référents sur les recommandations actualisées des objectifs lipidiques. Les idées proposées pour améliorer ce problème sont assez simples à mettre en place, il faut avoir une vigilance accrue dans la rédaction des courriers de sortie, bien identifier les correspondants et enfin travailler sur l'éducation des patients et des médecins référents³⁶.

Concernant la partie pronostique et l'association au risque de MACE durant le suivi.

Nous n'avons pas objectivé d'association statistique significative entre les deux groupes de patients en fonction de leur taux de LDL. Si le sujet du travail n'est pas principalement lié à une étude pronostique des différents paramètres du bilan lipidique, il est intéressant de noter que le taux de cholestérol total et le taux de cholestérol non -HDL sont associés à un surrisque d'évènements cardiovasculaires

dans le suivi. Malgré une thérapeutique adaptée aux recommandations, les différents paramètres du bilan lipidique ont également une influence pronostique. Ceci a été déjà démontré dans de nombreuses observations que ce soit en prévention primaire ou secondaire ou dans des populations à surrisque comme la population diabétique, les réflexions futures sur la recherche concernant la gestion de la dyslipidémie ne devront plus être uniquement centré sur le LDL. On retrouve également dans cette population, un taux très important de toutes les thérapeutiques indispensables en prévention secondaires.

Concernant les autres pistes thérapeutiques :

Dans notre étude, il n'est retrouvé qu'une seule prescription d'anti PCSK9, à distance du SCA, chez un patient jeune, porteur d'une hypercholestérolémie familiale documentée.

L'intérêt d'anti PCSK9 a été démontré dans plusieurs études. Un essai clinique randomisé³⁷ en double aveugle a évalué l'intérêt d'une prescription initiale d'anti PCSK9, chez des patients présentant un SCA avec ST+. L'Alirocumab a permis de réduire de 22% de plus le LDL-c par rapport au traitement de fond par Statine forte dose seul. Au-delà de son action anti cholestérolémiants, les anti PCSK 9 semblent avoir des rôles complémentaires sur différents stades de l'athérosclérose, et sur la capacité à cibler d'autres membres de la famille des récepteurs LDL. En effet, la protéine PCSK9 semble contribuer au développement de la plaque d'athérome et de la thrombose, en favorisant l'activation plaquettaire, le recrutement de leucocytes, la formation de caillots, et également par des mécanismes non liés au changement lipidique systémique. Ils permettent donc, non seulement de diminuer le taux de LDL-c mais aussi d'atténuer les maladies cardiovasculaires²⁵.

Les anti PCSK9 jouent un rôle sur la diminution de la lipoprotéine A.

Son rôle dans l'athérosclérose n'est pas bien connu. Lorsqu'elle est élevée, on retrouve une augmentation des atteintes d'organes cibles, avec une augmentation du risque de rupture de plaque et thrombose coronaire, et dans le risque de récurrence de coronaropathie³⁸. Il existe une variabilité génétique de la Lp(a) sur l'expression de la maladie cardiovasculaire est variable³⁹.

L'Evolocumab permet de réduire de manière significative les taux de Lp(A), avec un intérêt encore plus prononcé chez les patients ayant un taux très élevé de Lp(A)⁴⁰.

L'inclisiran, ARN interférant qui cible l'ARN messager est en cours d'étude de phase 3 (étude Michos)⁴¹ pour trouver un bénéfice sur la réduction des MACE chez les patients atteints de maladie cardiovasculaire.

Le manque de recours aux anti-PCSK 9 pourraient s'expliquer, sur les patients inclus il y a plusieurs années, par le manque de recul et de connaissance sur cette classe. De nombreux efforts ont été faits pour faire connaître cette classe, ainsi que de nombreuses études pour prouver la bonne tolérance des anti-PCSK9. Une étude récente⁴² s'est intéressée à 2 essais cliniques sur l'Inclisiran. Le critère principal était la baisse du LDL-c. Ils se sont penchés sur les événements indésirables graves de l'Inclisiran (vs placebo). Il est retrouvé une baisse significative du taux de LDL-c de 52,3 % (intervalle de confiance [IC] à 95 %, 48,8 à 55,7) dans l'essai ORION-10 et de 49,9 % (IC à 95 %, 46,6 à 53,1) dans l'essai ORION-11 sans différence sur les événements indésirables graves. L'événement indésirable principal, significatif, était une réaction plus fréquente au point d'injection.

L'étude FOURIER-OLE⁴³ retrouve à 12 semaines, chez les patients traités, un LDL-C

médian de 30 mg/dL, 63,2 % des patients ont atteint un LDL-C < 40 mg/dL sous evolocumab. Les incidences d'événements indésirables graves, d'événements musculaires, de diabète d'apparition récente, d'accident vasculaire cérébral hémorragique et d'événements neurocognitifs avec l'evolocumab à long terme n'ont pas dépassé celles des patients traités par placebo au cours de l'étude. Les patients randomisés pour l'evolocumab (versus placebo) présentaient un risque de décès cardiovasculaire, d'infarctus du myocarde, d'accident vasculaire cérébral, ($p = 0,008$), un risque réduit de 20 % de décès cardiovasculaire, d'infarctus du myocarde ou d'accident vasculaire cérébral (risque relatif, 0,80 [IC à 95 %, 0,68-0,93] ; $P = 0,003$) ; et un risque de décès cardiovasculaire inférieur de 23 % (risque relatif, 0,77 [IC à 95 %, 0,60-0,99] ; $P = 0,04$).

La difficulté de prescription pourrait aussi expliquer la très faible proportion de patient bénéficiant de ce traitement. Il s'agit d'un médicament prescrit sur ordonnance d'exception, avec demande d'entente préalable. La prescription initiale est réservée à certains spécialistes : cardiologue, endocrinologue, neurologue, médecine interne ou médecine vasculaire. Le renouvellement de traitement infra-annuel n'est pas restreint, et est donc ouvert aux médecins généralistes. Il existe un contrôle lors de la prescription initiale, et des contrôles lors des renouvellements infra annuelles par les généralistes.

Les indications selon l'HAS, des anti-PCSK9 sont :

- En prévention primaire ou secondaire, chez les patients atteints d'hypercholestérolémie familiale homozygote, à partir de 12 ans,
- Prévention secondaire du risque cardiovasculaire chez les patients atteints d'une maladie athéromateuse avérée, qui restent non contrôlés malgré un

traitement hypolipémiant optimal.

- Extension de l'indication depuis juillet 2022, pour l'Alirocuma (Praluent®), en avril 2023 pour Evolocumab (Repatha®) : contre-indication et/ou d'intolérance aux statines et/ou à l'ézétimibe en association à un traitement hypolipémiant optimisé ou seul en cas de contre-indication ou d'intolérance avérée à la fois aux statines et à l'ézétimibe.
- Extension de Repatha® chez les enfants et adolescents à partir de 10 ans présentant hypercholestérolémie familiale hétérozygote, insuffisamment contrôlée (LDL-c > 1,30 g/L) sous traitement oral maximal toléré, associé à un régime alimentaire, et un traitement hypolipémiant optimisé ou en monothérapie en cas de contre-indication ou d'intolérance avérée à la fois aux statines et à l'ézétimibe.

Pour aider la prescription, il existe un téléservice mis en place par l'assurance maladie, pour effectuer cette démarche dématérialisée. L'assurance maladie rend son accord sous 15 jours.

L'essai CLEAR Harmony⁴⁴, s'est intéressé à la prescription de l'acide Bempédoïque. L'association Statine – acide Bempédoïque permet une diminution significative de 18% du taux de LDL-c par rapport à la prescription de Statine forte dose – placebo.

Plusieurs études tendent à dire que les LDL-c seuls, ne peut suffire à expliquer les événements cardiovasculaires majeurs. Une étude espagnole s'est intéressée à ces marqueurs, et retrouve que la troponine, le NT pro-BNP et la CRP étaient des prédicteurs d'événements indésirables⁴⁴.

L'inflammation joue de multiples rôles dans la progression et la déstabilisation de la maladie athéroscléreuse. Les statines semblent aussi jouer un rôle sur l'abaissement du seuil de CRP et donc l'inflammation.

Des essais randomisés⁴⁵ ont montrés qu'un traitement anti inflammatoire par le canakinumab (qui inhibe la voie inflammatoire de l'interleukine-1 β) ou la colchicine à faible dose peut réduire significativement les taux d'événements cardiovasculaires chez les patients ayant subi un infarctus du myocarde ou une maladie coronarienne chronique. Cibler l'inflammation chez ses patients, nécessite une prise en charge individualisée.

En plus de la réduction du LDL-C et du contrôle de la pression artérielle, cibler l'inflammation systémique, pourrait permettre d'améliorer le pronostic de ses patients.

Concernant l'observance thérapeutique :

L'observance des patients n'a pas été évaluée. Plusieurs études tendent à démontrer que l'observance thérapeutique des statines est mauvaise, notamment en raison de nombreux effets secondaires, particulièrement, les myalgies qui peuvent représenter jusqu'à 10% des prescriptions¹⁹.

Une méta-analyse plus récente, par l'équipe d'Ibaete Bytysi, traite des effets indésirables des statines⁴⁷, le but étant d'estimer la prévalence globale de l'intolérance aux statines, et d'identifier les facteurs de risques ou conditions qui pourraient augmenter le risque d'intolérance aux statines. Cette prévalence s'élevait à 9,1% [IC95% : 8.0-10%]. L'intolérance était significativement liée à l'âge, le sexe féminin, l'ethnie, l'obésité, le diabète, l'hypothyroïdie, l'insuffisance hépatique,

l'insuffisance rénale chronique, la prescription d'inhibiteur calcique concomitante, la consommation d'alcool, et l'augmentation des doses de statines.

L'adhésion du patient est primordiale dans la prise en charge des dyslipidémies. Les recommandations récentes se base sur une discussion générale du risque cardiovasculaire avec le patient, avant d'initier le traitement. Les Statines souffrent d'une mauvaise image, en lien avec des campagnes de remise en cause, entraînant une méfiance du grand public.

La décision doit être prise en accord avec le patient, c'est la « décision partagée ».

Pour améliorer l'observance thérapeutique des patients, et son adhésion, des stratégies de prescriptions individualisées ont été étudiées, notamment avec un essai clinique randomisé Coréen⁴⁸, qui a réalisé une étude de non infériorité montrant qu'une prescription de Statine, quelle que soit son intensité, avec pour objectif un LDL-c compris entre 0,5g/L et 0,7g/L n'était pas inférieure à la prescription de Statine haute intensité avec comme objectif un LDL-c strictement inférieur à 0,5g/L, sur la mortalité à 3 ans, l'infarctus du myocarde, l'AVC ou la revascularisation coronarienne.

Limites :

Tout d'abord il s'agit d'une étude monocentrique, sur le CHRU de Lille, entraînant un biais effet-centre, les patients sélectionnés ont accepté de participer à une étude et de revenir sur le centre peu importe leur secteur d'habitation ou leur suivi médical antérieur. Il reste des interrogations, notamment sur l'observance du traitement qui n'a pas été évaluée ici. La population reste relativement modeste et le suivi est assez court pour pouvoir tirer des conclusions plus fines dans l'analyse pronostique.

L'évolution des différents thérapeutiques et de leur dosage n'a pas été évaluée.

H. CONCLUSION

Cette étude monocentrique, sur des patients ayant présentés un infarctus, et admis au CHRU de Lille, retrouve 39,8% de patients ayant un LDL-c contrôlé, à 1 mois. La proportion de patients ayant un LDL contrôlé est plus élevée dans le groupe de patients diabétiques.

La prescription de statine haute intensité est bien généralisée dans notre étude, avec 98,5% des patients sous Statine à 1 mois, dont 96,8% sous haute intensité, contrairement à la prescription d'Ezetimibe qui reste insuffisant.

Il reste un important travail à effectuer, pour commencer, auprès des patients pour s'assurer de leur adhésion et de leur observance, ensuite, auprès des équipes médicales, pour favoriser la prescription rapide d'Ezetimibe en cas de non-contrôle du LDL-c, puis des anti-PCSK9 en cas d'insuffisance de contrôle sous bithérapie. Il faut également continuer à travailler sur l'exploration des thérapeutiques ayant une action directe sur le cholestérol non HDL, notamment la lipoprotéine A et ne plus avoir seulement une réflexion centrée uniquement sur la cible de LDL.

III. BIBLIOGRAPHIE.

- 1 : Cardiovascular diseases (CVDs). [https://www.who.int/fr/news-room/factsheets/detail/cardiovascular-diseases-\(cvds\)](https://www.who.int/fr/news-room/factsheets/detail/cardiovascular-diseases-(cvds)).
- 2 : Analyse des complications cardiovasculaires survenant lors des transferts inter-hospitaliers de patients ayant un syndrome coronarien sans elevation du segment ST non complique, S. Bawejski, E. Trebouet , E. Boiffard, Annales de Cardiologie et d'Angeiologie 63. 228–234 (2014)
- 3 : Histologie humaine. (Stevens, A., Lowe, J. S. & Validire, P. (1997).
- 4 : Pathophysiology and treatment of atherosclerosis. Bergheanu, S. C., Bodde, M. C. & Jukema, J. W. . Neth. Heart J. 25, 231–242 (2017)
- 5 : Haute Autorité de Santé. Evaluation_du_niveau_de_risque_cardiovasculaire. HAS.
- 6 : Predicting death after acute myocardial infarction. Trends Cardiovasc. Castro-Dominguez, Y., Dharmarajan, K. & McNamara, R. L. Med. 28, 102–109 (2018).
- 7 : Maladie coronarienne (athéroscléorse), insittut de cardiologie de l'université d'Ortawa, (cité de 8 juin 2022). Disponible sur ; <https://ottawaheart.ca/fr/maladie-du-c%C5%93ur/maladie-coronarienne-athC3%A9rosccl%C3%A9rose>
- 8 : Facteurs de risques cardiovasculaires et prévention, G Chironi, A Simon, rev Prat, 2010.
- 9 : La stratification du risque, S. Charpentier, annales de la Sfm. (2014,)
- 10 : complete revascularization with multivessel PCI for myocardial infraction. N Engl
- 11: 2019 ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias: lipid modification to reduce cardiovascular risk. Mach, F. et al. Eur. Heart J. 41, 111–188

(2020).

12 : Lifestyle and impact on cardiovascular risk factor control in coronary patients across 27 countries: Kotseva K, et al. Results from the European Society of Cardiology ESC-EORP EUROASPIRE V registry. *Eur J Prev Cardiol.* 26(8):824-35.

(2019).

13 : Guidelines for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation. Borja Ibanez, Stefan James, Stefan Agewall et al. *ESC European Heart Journal* 00, 1-66. (2017),

14 : 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. *Knuuti J.* 2019 ESC. 25 (2): 119-80 (2020)

15 : Randomised trial of cholesterol lowering in 4444 patients with coronary heart disease: the Scandinavian Simvastatin Survival Study (4S). *The Lancet* 344, 1383–1389 (1994).

16 : Interpretation of the evidence for the efficacy and safety of statin therapy. Collins, R. et al. *The Lancet* 388, 2532–2561 (2016).

17 : Meta-analysis of comparative efficacy of increasing dose of Atorvastatin versus Rosuvastatin versus Simvastatin on lowering levels of atherogenic lipids (from VOYAGER), Stephen J Nicholls 1, Gunnar Brandrup-Wognsen, Mike Palmer, Philip J Barter

18 : Suboptimal achievement of low-density lipoprotein cholesterol targets in French patients with coronary heart disease. Contemporary data from the DYSIS II ACS/CHD study. Ferrières J, et al. *Arch Cardiovasc Dis.* 110(3):167-78. (2017)

19 : Statins and muscular side-effects, Christine Brosteaux, Juan Ruiz, Thierry Buclin, Thierry Kuntzer, Nicolas Rodondi, *Rev Med Suisse*, 10;6 (5239): 510, 512-4, 516-7.

(2010, Mars)

20 : Ezetimibe therapy: mechanism of action and clinical update. Phan, B. A. P., Dayspring, T. D. & Toth, P. Vasc. Health Risk Manag. 8, 415–427 (2012).

21 : Baseline Low-Density Lipoprotein Cholesterol and Clinical Outcomes of Combining Ezetimibe With Statin Therapy in IMPROVE-IT, Kazuma Oyama 1, Robert P Giugliano 2, Michael A Blazing 3, Jeong-Gun Park 4, Andrew M Tershakovec 5, Marc S Sabatine, Coll Cardiol. 78 (15) : 1499-507 (12 oct, 2021)

22 : Descamps, O. S. LES INHIBITEURS DE PCSK9 : UNE NOUVELLE CLASSE D'HYPOLIPÉMIANTS.

23 : A 52-week placebo-controlled trial of evolocumab in hyperlipidemia Dirk J Blom 1, Tomas Hala, Michael Bolognese, Michael J Lilestol, Phillip D Toth, Lesley Burgess, Richard Ceska, et Al. DESCARTES Investigators, N Engl J Med, 8;370 (19):1809-19 (2014 May)

24 : Les nouveaux hypocholestérolémiants. S : 41. Coudert, P. & Daulhac-Terrail, L. Actual. Pharm. 59, 50– 74, 52 (2020).

25 : PCSK9 Biology and Its Role in Atherothrombosis, Christina Barale, Elena Melchionda, Alessandro Morotti, Isabella Russo, Int J Mol Sci, 30;22 (11):5880. (2021 may)

26 : Hypolipémiants : comment prescrire ? <https://www.cardio-online.fr/Actualites/A-laune/Comment-prescrire-traitement-hypolipemiant>.

27 : Lipid modification to reduce cardiovascular risk. Mach, F. et al. 2019 ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias: Eur. Heart J. 41, 111–188 (2020).

28 : What Lessons Have We Learned and What Remains to be Clarified for PCSK9 Inhibitors? A Review of FOURIER and ODYSSEY Outcomes Trials. Furtado RHM, Giugliano RP. Cardio Ther. (1): 59-73. (Juin 2020)

- 29 : LDL cholesterol in adults in metropolitan France: Mean concentration, awareness and treatment in 2015, and trends since 2006
- 30 : EU-Wide Cross-Sectional Observational Study of Lipid-Modifying Therapy Use in Secondary and Primary Care: the DA VINCI study. Ray KK, et al. *Eur J Prev Cardiol.* 28(11):1279-89. (2021)
- 31 : EUROASPIRE IV: A European Society of Cardiology survey on the lifestyle, risk factor and therapeutic management of coronary patients from 24 European countries Kornelia Kotseva, David Wood, Dirk De Bacquer, Guy De Backer, Lars Rydén, Catriona Jennings, Viveca Gyberg, *Eur J Prev Cardiol.* 23(6):636-48. (2016)
- 32 : Reaching low-density lipoprotein cholesterol treatment targets in stable coronary artery disease: Determinants and prognostic impact. C Bauters, O Tricot , G Lemesle , T Meurice, O Hennebert, M Farnier, N Lamblin.: *Arch cardiovasc Dis.* 111(11):634-43. (Nov 2020)
- 33 : Gaps in Guideline-Based Lipid-Lowering Therapy for Secondary Prevention in the United States: A Retrospective Cohort Study of 322 153 Patients Ann Marie Navar, Ahmed A. Kolkailah, Anand Gupta, Kristin Khalaf Gillard, Marc K. Israel, Yiqing Wang and Eric D. Peterson. *Circulation: Cardiovascular Quality and Outcomes.*
- 34 : Cardiovascular risk factor control and outcomes in peripheral artery disease patients in the Reduction of Atherothrombosis for Continued Health (REACH) Registry, P. Cacoub a, Maria Teresa B. Abola b, Iris Baumgartner c, Deepak L. Bhatt d, Mark A. Creager e, Chiau-Suong Liau et al ; 204 (2): e86-92. (juin 2009)
- 35 : Addressing current challenges in optimization of lipid management following an ACS event: Outcomes of the ACS EuroPath III initiative. Alberico L Catapano, Raffaele De Caterina, J Wouter Jukema, Robert Klempfner, Ulf Landmesser et al.

Clin Cardiol. 46;(4):407-415. doi: 10.1002/clc.23988. (2023 Apr)

36 : Proposal for a standardized discharge letter after hospital stay for acute myocardial infarction. Francois Schiele, Gilles Lemesle, Denis Angoulvant, Michel Krempf. Eur Heart J Acute Cardiovasc Care.9(7):788-801. (2020 Oct)

37 : Effects of routine early treatment with PCSK9 inhibitors in patients undergoing primary percutaneous coronary intervention for ST-segment elevation myocardial infarction: a randomised, double-blind, sham-controlled trial. Mehta SR, Pare G, Lonn EM, Jolly SS, Natarajan MK, Pinilla-Echeverri N, Schwalm JD, Sheth TN, Sibbald M, Tsang M, Valettas et al. EuroIntervention 2022 (11):e888-e896. (Dec 2018)

38: Lipoprotein (a), an independent cardiovascular risk marker. Saeedi R, Frohlich J. Clin Diabetes Endocrinol. 2:7. (2016)

39: Lipoprotein (a): impact by ethnicity and environmental and medical conditions. Enkhmaa B, Anuurad E, Berglund L. J Lipid Res. 57(7):1111–25 (2016)

40: Lipoprotein(a), PCSK9 Inhibition, and Cardiovascular Risk. O'Donoghue ML, Fazio S, Giugliano RP, Stroes ESG, Kanevsky E, Gouni-Berthold I, Im K, Lira Pineda A, Wasserman SM, Češka R, Ezhov MV, Jukema JW, Jensen HK, Tokgözoğlu SL, Mach F, Huber K, Sever PS, Keech AC, Pedersen TR, Sabatine MS. Circulation . 2019 ;139(12):1483-1492. (Mar 19)

41: Lipid management for the Prevention of Atherosclerotic cardiovascular Disease. : Michos ED, McEvoy JW, Blumenthal RS, Jarcho JA, editeur. N Engl J Med 17 oct , 381(16):1557-67 (2019)

42 : Two Phase 3 Trials of Inclisiran in Patients with Elevated LDL Cholesterol Kausik K Ray, R Scott Wright,, David Kallend, Wolfgang Koenig, Lawrence A Leiter, Frederick J Raal, et al. N Engl J Med 16;382(16):1507-1519 (2020 Apr)

43: Long-Term Evolocumab in Patients With Established Atherosclerotic

Cardiovascular Disease. M O'Donoghue, R Giugliano, Wiviott, Dan Atar Anthony Keech, J, Kuder, et al. *Circulation*, 11;146(15):1109-1119. (2022 Oct)

44: Safety and Efficacy of Bempedoic Acid to Reduce LDL Cholesterol. Kausik K. Ray, M.D., M.Phil., Harold E. Bays, M.D., Alberico L. Catapano, Ph.D., Narendra D. Lalwani, Ph.D., M.B.A., et al. March 14, 2019. *N Engl J Med* ; 380:1022-1032 (2019)

45: 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 A. Tello-Montoliu, F. Marín, V. Roldán, L. Mainar, M. T. López, F. Sogorb, V. Vicente, G. Y. H. Lip. *J intern Med*. 262(6):652-8 (2007)

46: Targeting residual cardiovascular risk in the statin era: cholesterol or inflammation? Giovanna Liuzzo, Carlo Patrono, *European Heart Journal*, Pages 1973–1975 (June 2023)

47: Prevalence of statin intolerance: a meta-analysis. Bytyçi I, oenson PE, Mikhailidis DP, Wong ND, Hernandez AV, Sahebkar A, et al. *Eur Heart J*. 43 (34) : 3212-23. (sept 2022)

48: Treat-to-Target or High-Intensity Statin in Patients With Coronary Artery Disease: A Randomized Clinical Trial, Sung Jin Hong 1, Yong Joon Lee 1, Seung Jun Lee 1, Bum Kee Hong 2, Woong Chol Kang 3, Jong Young Lee 4, Jin-Bae Lee 5, et al. *JAMA*. 4;329(13):1078-1087. (2023 Apr)

IV. Annexes.

Figure 1 : Structures des parois artérielles³

Tableau 1 : mesure des facteurs de risques traditionnels⁸.

Tableau 2 : risque SCORE.⁶

Tableau 3 : classification des risques cardio vasculaires.⁶

Figure 2 : Objectif de LDL-c dans les différents groupes de risque, selon ESC.¹⁴

Tableau 4 : recommandation HAS 2017 statine.

Figure 3 : mécanisme d'action de l'EZETIMIBE²⁰

Figure 4 : mécanisme d'action des anti PCSK9²⁴

Tableau 5 : Réduction du taux de LDL-C selon les traitements hypolipémiants.²⁶

Figure 3 : diagramme de flux.

Tableau 6 : caractéristiques, et antécédents de la population globale et selon le groupe de LDL- à l'arrivée aux USICs.

Tableau 7 : Caractérisation de la gravité des patients, et données écho cardiographiques, à 1 mois, selon les groupes de LDL-c.

Tableau 8 : traitement à l'arrivée aux USICS dans la population globale, et selon le groupe de LDL-c.

Tableau 9 : Classement des traitements hypolipémiants dans la population globale à la sortie des USICs et selon le groupe de LDL-c.

Tableau 10 : Classement des traitements dans la population globale à 1 mois, et selon le groupe de LDL-c.

Tableau 11 : biologie de la population à l'entrée des USICs, de la population globale et selon leur groupe de LDL-c.

Tableau 12 : données biologiques des patients à 1 mois, dans la population globale et selon leur groupe de LDL-c.

Figure 4 : évolution du LDL-c entre l'arrivée aux soins et le contrôle à 1 mois, selon les groupes de LDL-c.

Figure 5 : courbe de survie selon le LDL-c à 1 mois.

Tableau 13 : analyse univariée et multivariée selon COX.

Figure 6 : Courbe de survie selon les terciles de cholestérol non HDL.

AUTEURE : Nom : PLOVIER **PRENOM : LOREEN**

DATE DE SOUTENANCE : 13/09/2023

TITRE DE LA THESE : CONTROLE LIPIDIQUE EN POST SYNDROME CORONARIEN AIGUE AVEC STRATEGIE D'INTERVENTION (PRESCRIPTION DE STATINE A HAUTE INTENSITE) : ÉVALUATION DE SA PREVALENCE, DE SA PREDICTION ET DE SON INFLUENCE PRONOSTIQUE, DANS LA COHORTE RIGID-MI.

THESE - MEDECINE - LILLE 2023

CADRE DE CLASSEMENT : MEDECINE VASCULAIRE
DES + FST/OPTION : MEDECINE VASCULAIRE

MOTS-CLES : DYSLIPIDEMIE, PREVENTION CARDIOVASCULAIRE, SYNDROME CORONARIEN AIGU

L'objectif de cette étude est d'évaluer la prévalence de bon contrôle du LDL-c (inférieur à 0,55g/L), sa prédiction et son influence pronostique.

Méthode : Cohorte, monocentrique, prospective au CHRU de Lille, de patients pris en charge pour SCA, aux USIC entre janvier 2018 et mai 2022. Ils ont bénéficié à 1 mois d'une réévaluation complète. Le statut traitement lipidique est recueilli à l'arrivée et à la sortie des USICs, à la consultation à 1 mois, ainsi que la proposition de modification de traitement. Puis une analyse de Cox est réalisée pour rechercher une association entre les différents paramètres étudiés du bilan lipidique et la survenue d'événements cardiovasculaires majeurs dans le suivi.

Résultats : Parmi les 392 patients, il existe 156 (39,7%) Il existe une proportion plus importante de patient contrôlé chez les diabétiques. A 1 mois : 98,5% des patients sont sous Statine, dont 96,6% sous forte dose. 14 patients au total se sont vus proposés une modification thérapeutique sur les Statines : 2 dans le groupe contrôlé, 17 dans le groupe LDL-c non contrôlé, 87 patients ont eu une proposition d'ajout d'Ezetrol, 4 dans le groupe contrôlé, 83 dans le groupe non contrôlé. 95 patients non contrôlés à 1 mois, n'ont pas eu de proposition d'ajout d'Ezetimibe. Il n'y a eu qu'une seule prescription d'anti-PCSK9. Dans le suivi, ont été recensés 34 évènements cardiovasculaires majeurs. : 14 insuffisances cardiaques (14%), 11 nouveaux infarctus (6,5%), 6 AVC ou AIT (1,6%), 9 décès (2,4%) dont 5 (2,1%) de cause cardiovasculaire. On ne retrouve pas d'association entre un taux de LDL-c < 0,55g/L, et le risque d'évènements majeurs. Il existe une association significative en termes d'évènements, chez les patients présentant un cholestérol non HDL < 0,72g/L (p=0,02).

Conclusion : Les objectifs de LDL-c sont atteints chez un faible nombre de patients malgré une stratégie médicale optimale. L'Ezetimibe n'est pas assez utilisé chez les patients non contrôlés. On note une association significative entre le risque d'évènements et le taux de cholestérol non HDL dans ce contexte. Les futures stratégies de prise en charge pourraient se tourner vers la prescription d'anti-PCSK9. Les prises en charge doivent s'individualiser, et permettent une meilleure adhésion au traitement et ainsi qu'une meilleure observance.

Composition du Jury :

Président : Pr BAUTERS Christophe

Assesseurs : Pr LEMESLE Gilles, Dr YELNIK Cécile

Directeur de thèse : Dr DELSART Pascal