

UNIVERSITE DE LILLE
FACULTE DE MEDECINE HENRI WAREMBOURG
Année 2023

THESE POUR LE DIPLOME D'ETAT
DE DOCTEUR EN MEDECINE

**Variation du bilan lipidique et de la lipoprotéine (a) au cours du
temps chez les patients hospitalisés pour un syndrome coronarien
aigu**

Présentée et soutenue publiquement le jeudi 12 octobre 2023 à 18h00
au Pôle Formation

Par Nabil HADJADJ-AOUL

JURY

Président :

Monsieur le Professeur Christophe BAUTERS

Assesseurs :

Madame le Docteur Cécile YELNIK

Monsieur le Docteur Hugo VERHEYDE

Directeur de thèse :

Monsieur le Professeur Gilles LEMESLE

Avertissement

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

Abréviations

| | |
|---------------|---|
| Lp(a) | Lipoprotéine (a) |
| LDL | <i>Low density lipoproteins</i> |
| HDL | <i>High density lipoproteins</i> |
| CT | Cholestérol total |
| TG | Triglycérides |
| OxPL | Phospholipides oxydés |
| SCA | Syndrome coronarien aigu |
| IDM | Infarctus du myocarde |
| STEMI | <i>ST Elevation Myocardial Infarction</i> |
| NSTEMI | <i>Non ST Elevation Myocardial Infarction</i> |
| AVC | Accident vasculaire cérébral |
| HF | Hypercholestérolémie familiale |
| ESC | <i>European Society of Cardiology</i> |
| AHA | <i>American Heart Association</i> |
| ECG | Électrocardiogramme |
| ETT | Échographie transthoracique |
| FEVG | Fraction d'éjection du ventricule gauche |
| ACR | Arrêt cardio respiratoire |
| IVA | Artère interventriculaire antérieure |

| | |
|--------------|---|
| Cx | Artère circonflexe |
| CD | Artère coronaire droite |
| IEC | Inhibiteur de l'enzyme de conversion |
| ARA 2 | Antagoniste des récepteurs à l'angiotensine 2 |
| PCSK9 | Proprotéine convertase kexine de type 9 |
| AMM | Autorisation de mise sur le marché |
| HR | Hazard ratio |
| RR | Risque relatif |
| OR | Odds Ratio |
| IC | Intervalle de confiance |
| SNP | <i>Single nucleotide polymorphism</i> |
| RAO | Rétrécissement aortique |
| NEJM | New England Journal of Medicine |

Sommaire

| | |
|---|------------------------------------|
| Thèse pour le diplôme d'Etat de Docteur en Médecine | 1 |
| Avertissement | 3 |
| Remerciements | Erreur ! Signet non défini. |
| Abréviations | 5 |
| Sommaire | 7 |
| Introduction | 11 |
| 1 Infarctus du myocarde, généralités et épidémiologie | 11 |
| 2 Facteurs de risque cardiovasculaire habituels..... | 14 |
| 3 LDL et maladie cardiovasculaire..... | 15 |
| 3.1 Épidémiologie | 15 |
| 3.2 Preuves génétiques | 18 |
| 3.3 Traitements..... | 20 |
| 4 Lipoprotéine (a)..... | 25 |
| 4.1 Structure et synthèse..... | 26 |
| 4.2 Propriétés physiopathologiques de la Lp(a) | 28 |
| 4.3 Études épidémiologiques et génétiques de l'association entre la Lp(a) et le risque cardiovasculaire..... | 32 |
| 4.4 Lp(a) et rétrécissement aortique serré..... | 35 |
| 4.5 Distribution et variabilité de la Lp(a) | 35 |
| 4.6 Traitements actuels | 37 |
| 4.7 Indications actuelles de dosage..... | 40 |
| 5 Objectifs..... | 41 |
| Matériel et méthodes | 43 |
| 1 Design de l'étude | 43 |

| | | |
|-------|---|----|
| 2 | Patients et données | 44 |
| 2.1 | Critères d'inclusion | 45 |
| 2.2 | Critères de non inclusion | 46 |
| 2.3 | Variables recueillies | 46 |
| 2.3.1 | Caractéristiques initiales | 46 |
| 2.3.2 | Données d'hospitalisation | 47 |
| 2.3.3 | Variables de suivi | 48 |
| 2.3.4 | Paramètres biologiques | 48 |
| 3 | Analyse statistique | 49 |
| | Résultats | 51 |
| 1 | Diagramme de flux..... | 51 |
| 2 | Description des patients à l'inclusion..... | 52 |
| 3 | Prise en charge initiale au cours de l'hospitalisation | 57 |
| 4 | Variation du bilan lipidique et de la Lp(a)..... | 63 |
| 4.1 | Bilan lipidique et dosage de Lp(a) initiaux | 63 |
| 4.2 | Variation du bilan lipidique de la Lp(a) au cours du temps | 67 |
| | Discussion..... | 73 |
| 1 | Comparabilité des caractéristiques des patients ainsi que de leur devenir | 73 |
| 2 | Variation du LDL et facteurs associés | 74 |
| 2.1 | Principaux résultats | 74 |
| 2.2 | Impact et perspectives thérapeutiques | 75 |
| 3 | Variation de la Lp(a) | 79 |
| 3.1 | Principaux résultats | 79 |
| 3.2 | Explications physiopathologiques..... | 80 |
| 3.2.1 | Variation en lien avec le traitement | 80 |
| 3.2.2 | Rôle de la Lp(a) en phase aiguë du SCA..... | 81 |

| | | |
|-----|---|----|
| 3.3 | Impact et perspectives thérapeutiques | 83 |
| 4 | Limites de l'étude..... | 86 |
| | Conclusion | 89 |
| | Liste des tableaux..... | 91 |
| | Liste des figures..... | 93 |
| | Références..... | 95 |

Introduction

1 Infarctus du myocarde, généralités et épidémiologie

Les maladies cardiovasculaires sont la première cause de mortalité dans le monde, et la deuxième en France après les cancers. L'étude « The 2010 Global Burden of Disease study » estime que les maladies cardiovasculaires ont causé 15,6 millions de décès dans le monde soit 29,6% du nombre total de décès (1). En Europe, une étude épidémiologique plus récente, datant de 2015, retrouve également une prépondérance de la mortalité d'origine cardiovasculaire, représentant 45% de tous les décès dans le continent, soit environ 4 millions de décès par an. Parmi les maladies cardiovasculaires, la coronaropathie est la cause de décès la plus courante, représentant 19% des décès chez les hommes et 20% chez les femmes (2). L'infarctus du myocarde (IDM) touche chaque année plusieurs dizaines de milliers de patients (environ 60 à 70000 hospitalisations par an en France).

Bien que, grâce aux progrès concernant la revascularisation précoce, les nouveaux traitements antiagrégants plaquettaires et la meilleure prise en charge des complications de l'infarctus, la mortalité cardiovasculaire ait baissé de manière considérable au cours des dernières décennies (la mortalité à 6 mois passant de 17,2% à 5,3% concernant les syndromes coronariens aigus (SCA) avec sus-décalage du segment ST et de 17,2% à 6,3% chez les patients avec un SCA sans sus-décalage du segment ST selon le registre FAST-MI), (3) l'incidence de cette pathologie baisse de manière beaucoup moins importante, (4) et la morbidité de l'IDM reste significative avec 28% d'insuffisance cardiaque à 10 ans. La récurrence d'IDM est également importante et survient chez 18% des patients dans cette cohorte britannique de 260

694 patients admis pour un premier épisode de SCA (5). L'impact économique des maladies cardiovasculaires est également majeur, avec un coût estimé à 282 milliards d'euros par an pour l'Union européenne, dont 77 milliards (27%) est lié aux coronaropathies (6).

Physiologiquement, l'IDM est défini comme une mort cellulaire en lien avec une ischémie prolongée, une inadéquation entre les besoins des cellules myocardiques et leurs apports en oxygène, liée la plupart du temps à une sténose ou une obstruction artérielle coronaire en amont.

L'ESC (European Society of Cardiology) et l'AHA (American Heart Association) ont proposé une définition universelle de l'IDM en lien avec des paramètres cliniques et biologiques (7). Celle-ci comporte quatre catégories ; l'IDM de type 1 qui nous intéresse dans notre sujet correspond à une élévation de la troponine au-dessus du 99^{ème} percentile, associée à au moins un critère parmi les suivants :

- Symptômes d'ischémie myocardique,
- Nouvelles modifications ECG,
- Preuve à l'imagerie d'une perte nouvelle de myocarde viable ou d'une anomalie nouvelle de la cinétique segmentaire dans un contexte cohérent avec une cause ischémique,
- Identification d'un thrombus coronaire par l'angiographie ou l'autopsie.

Nous n'aborderons pas les autres types d'IDM (pouvant être en lien avec un vasospasme coronarien, une dissection artérielle coronaire ou autre).

Concernant l'IDM de type 1 qui est de loin la forme la plus fréquente, l'obstruction de la lumière artérielle est en lien avec une rupture ou une érosion de plaque d'athérosclérose conduisant à la formation d'un thrombus obstruant

complètement ou partiellement la lumière artérielle (7), comme on peut le voir illustré sur la **Figure 1**.

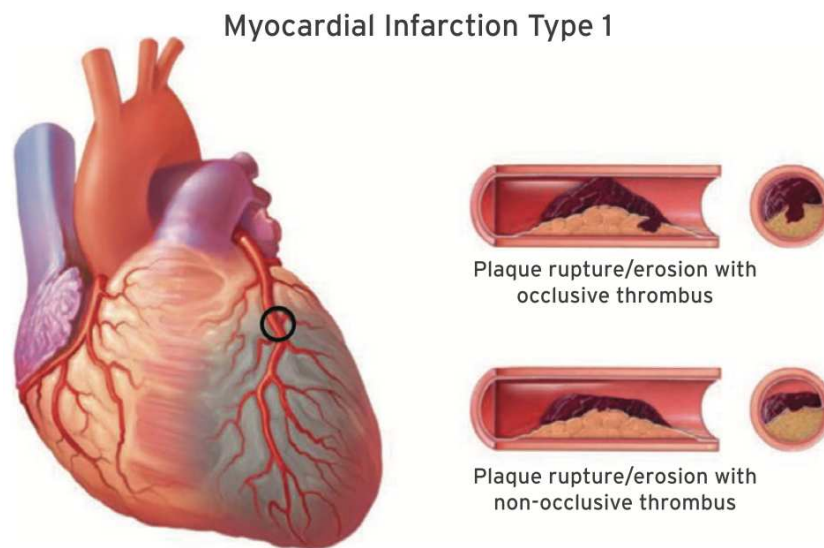


Figure 1- Illustration du mécanisme d'infarctus de type 1

La prise en charge actuelle de l'IDM repose sur plusieurs axes, et a fait l'objet de beaucoup d'innovations ces dernières années (8), elle comporte notamment :

- La revascularisation rapide par angioplastie, ou fibrinolyse en cas de centre d'angioplastie à plus de 2 heures (dans l'IDM avec sus-décalage du segment ST),
- L'administration de traitements antiagrégants plaquettaires et anticoagulants,
- L'hospitalisation en unité de soins intensifs pour la surveillance et la prise en charge des complications : risque de trouble du rythme ventriculaire, d'insuffisance cardiaque, de complications mécaniques.

2 Facteurs de risque cardiovasculaire habituels

Un des axes importants de la prise en charge habituelle de l'IDM consiste également au contrôle des facteurs de risque cardiovasculaires.

En effet, d'après les études épidémiologiques et l'analyse physiopathologique, plusieurs facteurs se combinent et amènent à une susceptibilité plus importante de développer des événements cardiovasculaires. Certains sont non modifiables comme l'âge, le sexe masculin, une prédisposition génétique avec l'antécédent d'évènement cardiovasculaires chez un parent au premier degré à un âge jeune ; d'autres sont modifiables et la prise en charge de ceux-ci a un rôle crucial chez le patient afin d'éviter de nouveaux événements cardiovasculaires (prévention secondaire).

Au-delà de cela, la prise en charge de ces facteurs dans la population générale, avant même la survenue d'évènements cardiovasculaires, est également un enjeu de santé publique.

Parmi les facteurs de risque modifiables on retrouve l'hypercholestérolémie, l'intoxication tabagique, le diabète, l'hypertension artérielle, le surpoids / l'obésité, le mode de vie sédentaire (9).

Concernant la maladie coronarienne en particulier, l'hypercholestérolémie a un rôle fondamental dans le développement de la maladie. En effet, d'un point de vue physiopathologique, l'athérosclérose est une maladie induite par les lipoprotéines conduisant à la formation de plaques à des sites spécifiques de l'arbre artériel par le biais d'une inflammation intinale, ainsi que des processus de nécrose, de fibrose et de calcification. Après plusieurs années de progression parfois indolente, parfois donnant lieu à une symptomatologie d'angor, ces plaques peuvent soudainement se

rompre, ou se fissurer provoquant une thrombose coronarienne potentiellement mortelle se présentant sous forme de SCA. Le mécanisme le plus fréquent est la rupture de plaque exposant un matériau de noyau nécrotique, hautement thrombogène, en contact avec la lumière artérielle (10).

Une concentration sanguine accrue de lipoprotéines contenant l'apolipoprotéine B, dont la lipoprotéine de basse densité (LDL) qui est la forme la plus prévalente, peut être une cause suffisante d'athérosclérose. Cela se produit notamment dans le cas de l'hypercholestérolémie familiale (HF) et d'autres hyperlipidémies génétiques (maladies monogéniques) (11). Cependant, le plus souvent, la maladie se développe à des niveaux plus bas de LDL en combinaison avec d'autres facteurs de risque, cités plus haut qui potentialisent l'athérosclérose (maladie multifactorielle) (9,12).

3 LDL et maladie cardiovasculaire

3.1 Épidémiologie

Le rôle du LDL (*Low Density Lipoprotein*) est étudié depuis maintenant plus de 50 ans ; les premières études épidémiologiques ont montré un rôle important de ce paramètre en termes de risque cardiovasculaire.

Une des preuves provient de l'expérience japonaise. Dans les années 1950-1960, des études épidémiologiques comparant l'incidence des maladies cardiovasculaires retrouvaient une nette différence entre les populations japonaises et américaines par exemple. En 1952, la mortalité due à la maladie coronarienne chez les hommes japonais âgés de 55 à 64 ans représentait environ 10 % de celle aux

États-Unis (13,14). Une étude comparant les résultats des autopsies consécutives de 352 cas à Kyushu et de 350 cas similaires à Boston révélait une différence significative dans la gravité de l'athérosclérose coronarienne entre le Japon et les États-Unis. Une évaluation quantitative montre que l'apparition de la maladie de l'intima se produit environ deux décennies plus tard au Japon et progresse ensuite à un rythme beaucoup plus lent. De plus, il a été constaté que l'incidence de l'IDM était 7 fois plus élevée dans la série américaine (13).

Les taux de LDL de la population japonaise étudiée était estimé à 0,8 g/L. Il est intéressant de noter que les japonais bénéficiaient de cette relative immunité contre la maladie coronarienne, même si la prévalence d'autres facteurs de risque notamment, le tabagisme, était beaucoup plus élevée au Japon qu'en Occident, (15) et que l'hypertension artérielle était tout aussi élevée (16). Même la population diabétique au Japon se portait mieux que celle des pays occidentaux. En 1985, près de 30 % des diabétiques britanniques de sexe masculin, mais seulement 15 % des diabétiques japonais de sexe masculin, présentaient une maladie coronarienne avérée (17). Cela suggère que si les taux de cholestérol sanguin sont suffisamment bas, les autres facteurs de risque dominants tels que le tabagisme, l'hypertension et le diabète représentent une menace moins importante.

Il a également été démontré que ces différences d'incidence entre le Japon et les pays occidentaux ne sont pas en lien avec une cause génétique. Deux études épidémiologiques astucieusement conçues ont montré que les Japonais qui avaient émigré et s'étaient installés de manière permanente à Hawaï ou en Californie présentaient des niveaux de cholestérol sanguin plus élevés et une incidence plus élevée de la maladie coronarienne que ceux qui étaient restés sur leur île d'origine

(18,19). Ces études et d'autres études sur les migrations ont montré que les différences de risque de maladie coronarienne entre les différentes populations ne sont certainement pas entièrement génétiques. Les facteurs environnementaux entrant en jeu sont les changements dans les habitudes alimentaires et d'activité physique prédisposant à une augmentation du taux de cholestérol sanguin et de l'obésité. Une étude menée par Keys dès 1957 a révélé que la teneur en matières grasses dans l'alimentation, exprimée en pourcentage des calories totales, était passée de 10 % à 15 % chez les Japonais vivant sur leur île d'origine, à environ 30 % chez les Japonais ayant migré à Hawaï et à près de 40 % chez ceux ayant migré à Los Angeles (20).

Sur le plan épidémiologique, des études de plus grande envergure ont également été conduites. Plusieurs méta-analyses de grandes études épidémiologiques prospectives, observant des données individuelles, ont de manière cohérente rapporté une association log-linéaire continue entre l'exposition aux niveaux de LDL plasmatique et le risque de maladies cardiovasculaires athérosclérotiques.

« The Emerging Risk Factors » (ERFC) a présenté les résultats d'une méta-analyse regroupant les données individuelles de 302 430 personnes sans maladie vasculaire préexistante, provenant de 68 études prospectives. Dans ces études, totalisant 2,79 millions de personnes-années de suivi, on a observé 8857 cas d'IDM non fatal et 928 décès par cardiopathie ischémique. Une association log-linéaire entre la concentration de LDL plasmatique et l'augmentation du risque d'IDM non fatal ou de décès par cardiopathie ischémique a été constatée. Bien que l'association entre la concentration de non-HDL (*High Density Liprotein*) et le risque de cardiopathie ischémique ait été rapportée dans l'analyse principale, toutes les études incluses dans

cette méta-analyse ont mesuré le cholestérol total (CT) , le HDL et les triglycérides, et ont rapporté la concentration de LDL calculée à l'aide de l'équation de Friedewald (21). De même, la « Prospective Studies Collaboration » a effectué une méta-analyse des données individuelles de 892 337 personnes sans maladie cardiovasculaire au départ, issues de 61 études de cohorte prospectives. Au cours de ces études, couvrant près de 12 millions de personnes-années de suivi, on a enregistré 33 744 décès par cardiopathie ischémique. Cette méta-analyse a révélé une forte association log-linéaire graduelle entre le CT plasmatique et le risque de mortalité par cardiopathie ischémique (22).

Au-delà des études épidémiologiques, et après avoir fait l'objet de controverse pendant de nombreuses années, la relation de causalité entre le taux de LDL et le développement de maladies cardiovasculaires induites par l'athérosclérose fait maintenant l'objet d'un consensus, et est soutenue à la fois par des preuves génétiques, des études de randomisation mendélienne, ainsi que par des essais thérapeutiques (23).

3.2 Preuves génétiques

Concernant les preuves génétiques : l'hypercholestérolémie familiale, maladie génétique autosomique dominante en lien avec la mutation dans les gènes codant pour des protéines clés impliquées dans les voies d'endocytose et de recyclage du LDL-récepteur, ce qui entraîne une diminution de l'absorption cellulaire du LDL et une augmentation de la concentration plasmatique de LDL (mutation perte de fonction dans le gène du LDL-récepteur, mutation perte de fonction dans le gène APOB ou mutation gain de fonction dans le gène PCSK9), est caractérisée par une élévation

importante du taux de LDL induisant une athérosclérose prématurée en particulier au niveau des artères coronaires (24). Dans un registre regroupant le suivi de 61 612 patients atteint d'hypercholestérolémie familiale, la maladie cardiovasculaire la plus fréquente était la coronaropathie avec une prévalence de 17,4% (l'atteinte prématurée était de 11,3%). Il est intéressant de noter que la prévalence de la coronaropathie augmentait progressivement avec l'augmentation du taux de LDL ($p < 0,0001$) contrairement aux AVC et à la maladie artérielle périphérique (25).

Bien que la relation entre le LDL et le risque de maladies cardiovasculaires athérosclérotiques soit solide, graduelle et reproductible dans les méta-analyses d'études prospectives de cohorte, ces études n'étaient pas randomisées et sont donc sujettes inévitablement à des facteurs de confusion, à la causalité inverse et à d'autres biais. Les études de randomisation mendélienne introduisent un schéma de randomisation dans une étude observationnelle spécifiquement pour évaluer si l'association observée entre une exposition et un résultat est susceptible d'être causale. De nombreux variants de plusieurs gènes ont été signalés comme étant associés à des niveaux plus bas de LDL. Chacun de ces variants est hérité de manière aléatoire dans un processus appelé randomisation mendélienne. Si le variant étudié est associé uniquement au LDL et non à d'autres effets pléiotropes lipidiques ou non lipidiques, et si l'assignation est réellement aléatoire, alors la comparaison du risque de maladie athérosclérotique entre les personnes avec et sans un tel variant devrait fournir une estimation non biaisée de l'effet causal des niveaux plus bas de LDL sur le risque d'athérosclérose, de manière similaire à un essai randomisé à long terme. Les études de randomisation mendélienne ont systématiquement démontré que les variants de plus de 50 gènes associés à des niveaux plus bas de LDL (mais pas à d'autres prédictors ou intermédiaires potentiels d'athérosclérose) sont également

associés à un risque plus bas de maladie coronarienne (26,27), fournissant ainsi des preuves solides que le LDL est causalement associé au risque de maladie coronarienne. En effet, lorsque l'effet de chaque variant est tracé en fonction de son effet sur la coronaropathie, une association causale continue, dose-dépendante et log-linéaire entre l'amplitude du changement absolu des niveaux de LDL et le risque de coronaropathie sur la durée de vie est observée (*Figure 2*).

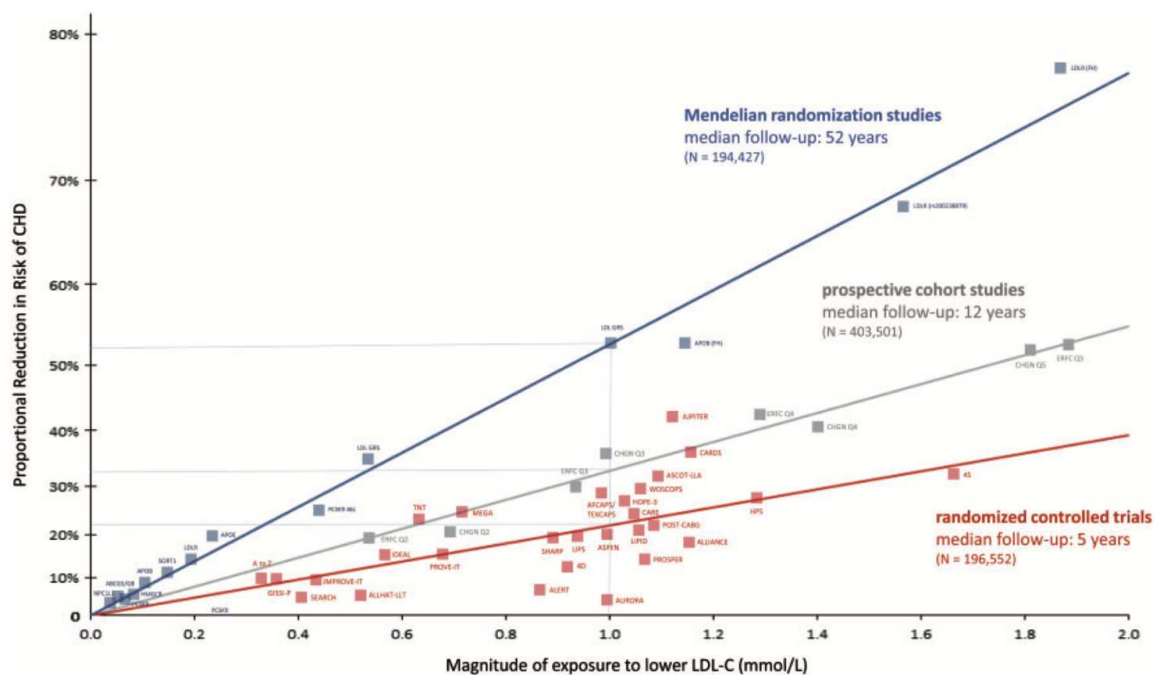


Figure 2 : Risque de coronaropathie et LDL

3.3 Traitements

Enfin, les preuves les plus manifestes du rôle causal du LDL proviennent des études randomisées contrôlées sur les thérapies abaissant le taux de LDL.

Tout d'abord concernant les statines, les résultats d'une méta-analyse prospective publiée dans le Lancet en 2005, regroupant les résultats 90 056 individus issus de 14 études randomisées comparant l'utilisation de statines versus un placebo

retrouve une différence moyenne de LDL à 1 an variant de 0,35 mmol/L à 1,77 mmol/L (moyenne de 1,09) dans ces essais en fonction de la molécule et la dose utilisée. Il y a eu une réduction proportionnelle de 12 % de la mortalité toutes causes confondues par mmol/L de réduction du LDL (RR 0,88, IC à 95 % 0,84 - 0,91 ; $p < 0,0001$). Cela correspond à une réduction de 19 % de la mortalité coronarienne (0,81, 0,76 - 0,85 ; $p < 0,0001$). On notait également des réductions correspondantes de l'IDM ou du décès de cause coronarienne (0,77, 0,74 - 0,80 ; $p < 0,0001$), et du nombre de revascularisation coronaire (0,76, 0,73- 0,80 ; $p < 0,0001$) (28). Dans une autre méta-analyse étudiant cette fois-ci l'efficacité et la sûreté d'un traitement par statines plus intensif (par exemple 40-80mg d'atorvastatine ou 10-20 mg de rosuvastatine) par rapport à une statine à la dose standard (par exemple 20-40mg de simvastatine), on retrouve des résultats positifs avec une réduction moyenne supplémentaire du cholestérol LDL à un an de 0,51 mmol/L comparativement aux schémas thérapeutiques moins intensifs, et les thérapies plus intensives ont entraîné une réduction significative de 15 % (IC à 95 % de 11 à 18 ; $p < 0,0001$) des événements cardiovasculaires majeurs, comprenant des réductions significatives séparées de 13 % (IC à 95 % de 7 à 19 ; $p < 0,0001$) de la mortalité coronarienne ou de l'IDM non fatal, de 19 % (IC à 95 % de 15 à 24 ; $p < 0,0001$) des revascularisations coronariennes et de 16 % (IC à 95 % de 5 à 26 ; $p = 0,005$) des accidents vasculaires cérébraux (AVC) ischémiques. Pour chaque réduction de 1,0 mmol/L du LDL, ces réductions supplémentaires de risque étaient similaires aux réductions proportionnelles observées dans les essais comparant les statines au groupe témoin (29).

D'autres thérapies qui réduisent le LDL, sans inhiber la HMG-CoA réductase, ont également démontré une réduction du risque d'évènements cardiovasculaires.

C'est le cas de l'ezetimibe qui agit en inhibant l'absorption intestinale de cholestérol en se liant au transporteur NPC1L1 (30). En inhibant l'absorption du cholestérol, l'ezetimibe réduit la quantité de cholestérol délivrée au foie, le foie réagit en augmentant l'expression des récepteurs LDL, ce qui entraîne une augmentation de l'élimination du LDL sanguin circulant. Son utilisation a d'abord été évaluée chez les patients porteurs d'un rétrécissement aortique serré dans l'étude SEAS (Simvastatin and Ezetimibe in Aortic Stenosis) et chez les patients insuffisants rénaux chronique dans l'étude SHARP (Study of Heart and Renal Protection). Dans ces deux études une réduction significative des événements cardiovasculaires dans le groupe simvastatine associée à l'ezetimibe par rapport au groupe simvastatine plus placebo a été observée, avec respectivement une réduction 22% d'événements ischémiques cardiovasculaires (HR 0,78 ; IC 95% 0,63 - 0,97; $p = 0,02$) dans l'étude SEAS (31) et une réduction 17% des événements cardiovasculaires majeur (RR 0,83, IC 95% 0,74 - 0,94; $p = 0,0021$) dans l'étude SHARP (32). Dans l'étude internationale IMPROVE-IT (Improved Reduction of Outcomes : Vytorin Efficacy International Trial), publiée dans le NEJM en 2015, l'ezetimibe a été ajouté à la simvastatine (40 mg) chez des patients après un SCA. Au total, 18 144 patients ont été randomisés pour recevoir soit la statine seule, soit la statine plus l'ezetimibe. Sur une période de 7 ans, 5314 patients ont présenté un événement cardiovasculaire. Il y a eu 170 événements en moins (32,7 % vs. 34,7 %) dans le groupe prenant la simvastatine plus l'ezetimibe ($p = 0,016$). La concentration moyenne de LDL au cours de l'étude était de 1,8 mmol/L (0,7 g/L) dans le groupe simvastatine et de 1,4 mmol/L (0,55 g/L) chez les patients prenant l'ezetimibe plus la simvastatine. (33)

Plus récemment, une dernière classe thérapeutique a vu le jour. Partant du principe que certaines hypercholestérolémies familiales sont en lien avec une mutation

gain de fonction du gène codant pour la protéine PCSK9 (24), différentes voies thérapeutiques ont été étudiées afin de cibler cette protéine. Une concentration élevée ou une fonction accrue de cette protéine dans le plasma entraîne une diminution de l'expression des récepteurs aux LDL en favorisant leur catabolisme lysosomal après liaison, ce qui conduit à une augmentation des concentrations plasmatiques de LDL. En revanche, une concentration ou une fonction réduite de PCSK9 est associée à des niveaux plus bas de LDL dans le plasma. Les stratégies thérapeutiques développées principalement à l'aide d'anticorps monoclonaux visent à réduire le taux de PCSK9 dans le plasma, ce qui empêche sa liaison aux récepteurs au LDL. En réduisant cette interaction, on favorise l'expression des récepteurs du LDL à la surface cellulaire, ce qui entraîne une diminution des niveaux de LDL circulant (34). Actuellement, les seuls inhibiteurs de PCSK9 ayant l'autorisation de mise sur le marché (AMM) sont deux anticorps monoclonaux entièrement humains, l'alirocumab et l'evolocumab. Par ailleurs, le traitement par statines augmente les niveaux sériques de PCSK9 circulant, et donc l'effet optimal de ces anticorps monoclonaux a été démontré en association avec les statines. Deux études majeures ont été menées, dont le design est proche avec l'utilisation de ces traitements en prévention secondaire et chez des patients recevant déjà un traitement hypolipémiant. La réduction du risque relatif variait de 15 à 20 % concernant le critère de jugement principal. Les deux études avaient des périodes de suivi relativement courtes ; sachant que les preuves issues des essais sur les statines indiquent que les avantages cliniques de la réduction du LDL peuvent n'apparaître qu'après environ un an, il est donc possible que ces essais aient sous-estimé l'impact potentiel d'un traitement à long terme.

- Dans l'étude FOURIER (Further Cardiovascular Outcomes Research with PCSK9 Inhibition in Subjects with Elevated Risk), 27 564 patients atteints de maladie

cardiovasculaire athérosclérotique (coronaropathie stable, maladie artérielle périphérique ou AVC) avec des taux de LDL de 1,8 mmol/L (0,7 g/L) ou plus élevés et recevant un traitement par statine, ont été assignés de manière randomisée pour recevoir de l'evolocumab ou un placebo. L'attribution à l'evolocumab a réduit le LDL médian de 2,38 mmol/L (0,92 g/L) au départ à une moyenne de 0,78 mmol/L (0,3 g/L) à 48 semaines. Après un suivi médian de 2,2 ans, le traitement par evolocumab a réduit de manière significative le risque relatif du critère de jugement principal (combinaison de décès cardiovasculaire, IDM, AVC, hospitalisation pour angor instable ou revascularisation coronaire) de 15 % (HR 0,85, IC à 95 % 0,79 - 0,92). Dans l'étude FOURIER, l'attribution à l'evolocumab n'a pas réduit le risque de mortalité cardiovasculaire (HR 1,05, IC à 95 % 0,88 - 1,25) ni la mortalité toutes causes confondues (35).

- L'étude ODYSSEY Outcomes (Evaluation of Cardiovascular Outcomes After an Acute Coronary Syndrome During Treatment With Alirocumab) a randomisé 18 924 patients après une hospitalisation pour IDM aigu ou angor instable, traités par des statines, et présentant un taux de LDL \geq 1,8 mmol/L (\geq 0,7 g/L), un taux de cholestérol non-HDL \geq 2,6 mmol/L (\geq 1 g/L), ou un taux d'ApoB \geq 80 mg/dL, pour recevoir des injections d'alirocumab ou un placebo correspondant. L'attribution à l'alirocumab a réduit le taux moyen de LDL initial de 2,38 mmol/L (0,92 g/L) à 1,24 mmol/L (0,48 g/L) à 12 mois. Il y a eu une réduction relative de 15% du critère d'évaluation principal (combinaison de décès d'origine coronarienne, IDM non mortel, AVC ischémique ou angor instable nécessitant une hospitalisation) (HR 0,85, IC à 95% 0,78 - 0,93) après un suivi médian de 2,8 ans. Bien qu'il y ait eu une réduction significative de la mortalité toutes causes confondues dans l'étude

ODYSSEY, il s'agissait d'un critère exploratoire et qui n'a pas été étayé par un effet significatif sur la mortalité cardiovasculaire (36).

A la suite de toutes ces études, les recommandations de la société européenne de cardiologie (ESC) sur la prise en charge des dyslipidémies publiées en 2019 nous donnent les recommandations suivantes concernant les traitements hypolipémiants à utiliser afin de diminuer le LDL (**Figure 3**) (37).

Recommendations for pharmacological low-density lipoprotein cholesterol lowering

| Recommendations | Class ^a | Level ^b |
|---|--------------------|--------------------|
| It is recommended that a high-intensity statin is prescribed up to the highest tolerated dose to reach the goals set for the specific level of risk. ^{32,34,38} | I | A |
| If the goals ^c are not achieved with the maximum tolerated dose of a statin, combination with ezetimibe is recommended. ³³ | I | B |
| For primary prevention patients at very-high risk, but without FH, if the LDL-C goal is not achieved on a maximum tolerated dose of a statin and ezetimibe, a combination with a PCSK9 inhibitor may be considered. | IIb | C |
| For secondary prevention, patients at very-high risk not achieving their goal ^c on a maximum tolerated dose of a statin and ezetimibe, a combination with a PCSK9 inhibitor is recommended. ^{119,120} | I | A |
| For very-high-risk FH patients (that is, with ASCVD or with another major risk factor) who do not achieve their goal ^c on a maximum tolerated dose of a statin and ezetimibe, a combination with a PCSK9 inhibitor is recommended. | I | C |
| If a statin-based regimen is not tolerated at any dosage (even after rechallenge), ezetimibe should be considered. ^{197,265,353} | IIa | C |
| If a statin-based regimen is not tolerated at any dosage (even after rechallenge), a PCSK9 inhibitor added to ezetimibe may also be considered. ^{197,265,353} | IIb | C |
| If the goal ^c is not achieved, statin combination with a bile acid sequestrant may be considered. | IIb | C |

© ESC 2019

Figure 3 – Recommandations de l’ESC sur le traitement visant à abaisser le LDL

4 Lipoprotéine (a)

Les premiers articles mentionnant la lipoprotéine (a) (Lp(a)) apparaissent en 1963, par Karl Berg, un scientifique norvégien, et décrivent la Lp(a) comme une nouvelle β -lipoprotéine déterminée de manière génétique (38). Puis c’est en 1987 que de nouvelles avancées ont été faites avec le séquençage du gène LPA codant pour

l'apolipoprotéine(a), une protéine présentant une homologie avec le plasminogène, qui explique la différence entre une particule de Lp(a) et une particule de LDL (39).

4.1 Structure et synthèse

Sur le plan moléculaire, comme on peut le voir sur la **Figure 4** (40), la particule de Lp(a) est une lipoprotéine complexe synthétisée par le foie, qui se compose d'une particule de LDL contenant l'apolipoprotéine B-100 liée de manière covalente à l'apolipoprotéine(a), via une liaison disulfure. La structure de l'apolipoprotéine(a) est proche de celle du plasminogène (proenzyme de la plasmine) ; elles possèdent tous deux une série de motifs hélicoïdaux en forme de bretzel (appelés kringles), qui jouent un rôle essentiel dans la reconnaissance des substrats. Le plasminogène comporte cinq kringles différents (désignés 1 à 5), suivis d'un domaine protéase pouvant être activé par le tPA (activateur tissulaire du plasminogène) ou l'UPA (activateur de l'urokinase du plasminogène) pour générer la plasmine, une enzyme fibrinolytique active. De son côté, l'apolipoprotéine(a) contient plusieurs copies d'une séquence qui ressemble étroitement au kringle 4 du plasminogène, ainsi que des séquences très similaires au kringle 5 du plasminogène et aux domaines de protéase sérine. Contrairement à celui présent dans le plasmine/plasminogène, le domaine de type protéase de l'apolipoprotéine(a) ne peut pas être clivé par les activateurs du plasminogène et est inactif sur le plan catalytique. Les motifs de type kringle IV de l'apolipoprotéine(a) peuvent être classés en 10 sous-classes selon leur séquence en acides aminés. Le kringle IV de type 1 de l'apolipoprotéine(a) ainsi que les kringles IV de type 3 à 10 sont présents en une seule copie dans toutes les molécules d'apolipoprotéine(a) tandis que le domaine kringle IV de type 2 de l'apolipoprotéine(a) est présent en un nombre variable de copies répétées, ce qui constitue la base

moléculaire de l'hétérogénéité de taille des isoformes de la Lp(a) (40). Il est important de noter que plus le nombre de copies du Kringle IV-2 est élevé, plus le taux de Lp(a) est bas. En effet, une chaîne plus courte du Kringle IV-2 favorise une synthèse hépatique plus facile, ce qui entraîne un taux plus élevé de Lp(a). Ainsi, la variation de la chaîne du Kringle IV-2, allant de 2 à 40, reflète une importante variabilité interindividuelle du taux de Lp(a).

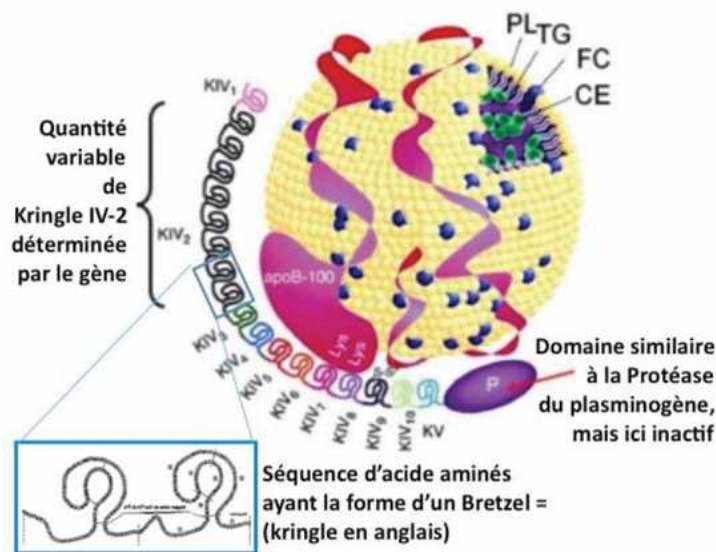


Figure 4 – Illustration de la composition de la Lp(a)

La caractéristique distinctive de la Lp(a) par rapport au LDL est la présence significative de phospholipides oxydés ayant des propriétés pro-inflammatoires et pro-calcifiantes. De plus, la similarité de sa structure avec le plasminogène, lui confère une propriété pro-thrombotique.

La production de la Lp(a) est réalisée au niveau hépatique : avec synthèse de l'apolipoprotéine(a) au niveau des hépatocytes et assemblage des différents composants à la surface cellulaire. La régulation de l'expression de la Lp(a) est encore mal comprise, mais elle implique plusieurs facteurs :

- Des facteurs de transcription tels que HNF1 α , HNF4 α , et les hormones sexuelles.
- Des facteurs qui limitent sa transcription, tels que les acides biliaires via le récepteur X du farnesoid (FXR).

La Lp(a) présente une durée de résidence plasmatique plus longue que le LDL. Cela peut s'expliquer par le fait que le composant apo(a), qui est attaché de manière covalente près du site de liaison du récepteur du LDL (LDLR) de l'APO-B et qui peut être de taille supérieure à l'APO-B, interfère avec l'amarrage au LDLR, réduisant la clairance par le LDLR et nécessite également une clairance par le biais de voies alternatives (41). Le mécanisme d'élimination n'est pas clair (clairance rénale ou hépatique). Le LDLR semble jouer un rôle modeste, car les statines augmentent le nombre de LDLR sans réduire la Lp(a), tandis que les inhibiteurs PCSK9 augmentent le nombre de LDLR mais réduisent la Lp(a). Cependant, des études sur des cultures cellulaires et des phénotypes cliniques de déficience du LDLR, comme chez les patients atteints d'hypercholestérolémie familiale due à des mutations du LDLR, montrent des niveaux plus élevés de Lp(a) par rapport aux frères et sœurs non affectés. Le rein, ainsi que d'autres mécanismes de clairance non définis avec d'autres récepteurs tel que le « scavenger receptor B1 », les récepteurs du plasminogène, ainsi que le clivage protéolytique de l'apo(a) pourraient également jouer un rôle dans le catabolisme de la Lp(a).

4.2 Propriétés physiopathologiques de la Lp(a)

La structure unique de la Lp(a) lui confère des propriétés spécifiques (*Figure 5*) (41) :

- Athérogènes : grâce à sa composante LDL, elle peut initier le processus athéromateux en favorisant la formation de cellules spumeuses, la production de radicaux oxygénés par les monocytes et la prolifération des cellules musculaires lisses. Toutefois, sur une base équimolaire, la Lp(a) est plus athérogène que le LDL car, par définition, elle contient non seulement tous les composants pro-athérogènes du LDL, mais aussi de l'apo(a) qui potentialise l'athérothrombose par le biais de mécanismes supplémentaires.
- Thrombogènes : l'apo(a) présente des similitudes structurelles importantes avec le plasminogène, le précurseur de la plasmine, une enzyme protéolytique responsable de la dissolution des caillots. Ainsi, la Lp(a) entre en compétition avec le plasminogène, inhibant son activation en plasmine par des activateurs tels que le t-PA, l'urokinase ou la streptokinase, favorisant ainsi la formation de caillots en entravant l'activation de la fibrinolyse. Ce phénomène est plus prononcé lorsque les isoformes d'apo(a) sont de petite taille, ce qui comme expliqué précédemment induit une concentration élevée de Lp(a).
- Pro-inflammatoires : le taux de phospholipides oxydés (OxPL) par particule d'apoB (OxPL/apoB) est un marqueur de risque cardiovasculaire puissant, indépendant des autres facteurs de risque hormis du taux de Lp(a). En effet, il a également été démontré que la Lp(a) est le transporteur préférentiel des OxPL (42,43). Des études ont montré que les OxPL présents sur la Lp(a) régulent à la hausse l'expression de gènes inflammatoires et induisent la libération d'interleukine-8 et de MCP1 (monocyte chemoattractant protein 1). La chimiokine MCP1, qui est physiquement présente sur la Lp(a), pourrait faciliter l'entrée de cette dernière dans la paroi vasculaire. De plus, l'apo(a) contient des sites de liaison à la lysine qui lui permettent de se fixer aux surfaces exposées

de l'endothélium endommagé, entraînant ainsi une accumulation de la Lp(a) dans les espaces sous-intimaux et favorisant l'inflammation (44). Ces mécanismes ont été observés in vivo en montrant que les patients présentant des niveaux élevés de Lp(a) présentaient une inflammation artérielle accrue, détectée par une augmentation de l'accumulation de 18-fluorodésoxyglucose dans les artères carotides et l'aorte. De plus, ces patients présentaient des monocytes qui produisaient davantage de cytokines pro-inflammatoires lorsqu'ils étaient stimulés et qui présentaient une capacité accrue de transmigration à travers une barrière de cellules endothéliales in vitro, ce qui reflète la pénétration des monocytes dans la paroi vasculaire. Ces effets pro-inflammatoires étaient associés à un trafic accru de monocytes vers la paroi artérielle, mesuré à l'aide de monocytes radiomarqués autologues, et étaient réduits lorsque les OxPL étaient neutralisés par un anticorps spécifique ou lorsque des constructions d'apo(a) dépourvues d'OxPL étaient utilisées (45). On retrouve cela également avec des données histologiques, on observe sur la **Figure 6** une coupe de rupture de plaque où l'on peut observer le peu de fixation d'APO-B (anticorps MB47), et le nombre important de macrophages (MACs) de phospholipides oxydés (E06), de Lp(a) (LPA4) et de LDL oxydé (46).

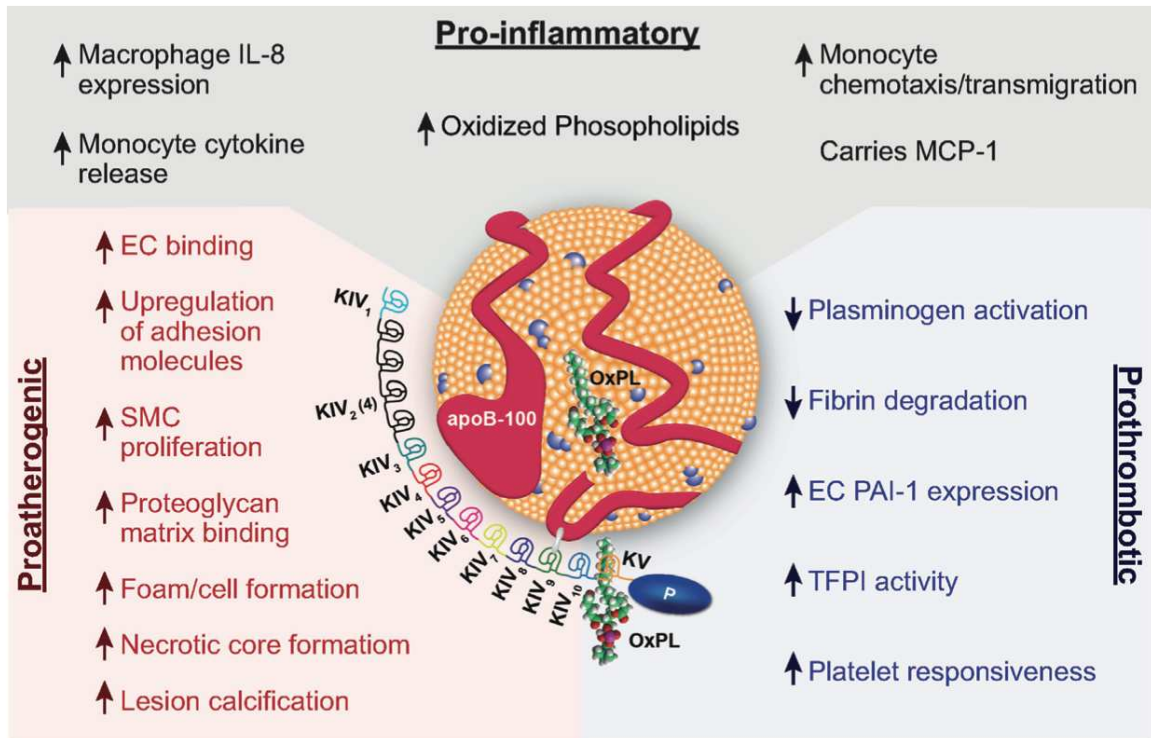


Figure 5 - Pathogénie de la lipoprotéine (a)

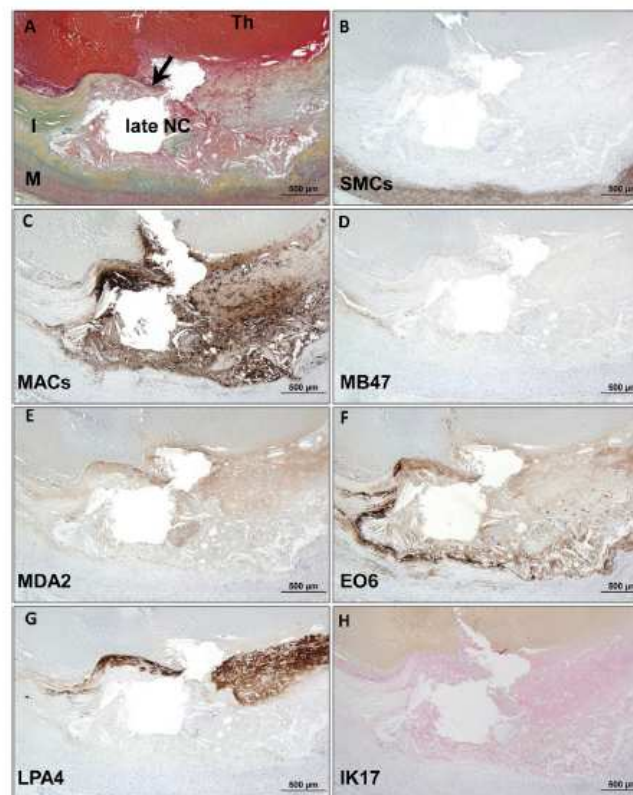


Figure 6 - Histologie de rupture de plaque

4.3 Études épidémiologiques et génétiques de l'association entre la Lp(a) et le risque cardiovasculaire

C'est en 2009, que l'intérêt sur la Lp(a) s'est renouvelé, avec des articles établissant l'association entre celle-ci et le risque de maladie cardiovasculaire sur le plan épidémiologique et génétique.

Une méta-analyse de 36 études prospectives incluant les données de 126 634 patients inclus entre janvier 1970 et mars 2009 étudiant la corrélation entre le taux de Lp(a) et le risque de maladie coronarienne, d'AVC et la mortalité non cardiovasculaire a été publiée en 2009. Cette étude retrouve une association linéaire entre la concentration de Lp(a) et la coronaropathie ainsi que les AVC avec les paramètres suivants :

- Le taux de maladie coronarienne dans les tiers supérieur et inférieur des distributions initiales de Lp(a) était respectivement de 5,6 (IC à 95% : 5,4 - 5,9) pour 1000 années-personnes et de 4,4 (IC à 95% : 4,2 - 4,6) pour 1000 années-personnes. Le risque relatif de maladie coronarienne, ajusté pour l'âge et le sexe uniquement, était de 1,16 (IC à 95% : 1,11 - 1,22) pour chaque augmentation de 3,5 fois la concentration habituelle de Lp(a) (c'est-à-dire un écart-type), et de 1,13 (IC à 95% : 1,09 - 1,18) après ajustement supplémentaire pour les lipides et les autres facteurs de risque conventionnels.
- Les risques relatifs ajustés correspondants étaient de 1,10 (IC à 95% : 1,02 - 1,18) pour les AVC ischémiques, de 1,01 (IC à 95% : 0,98 - 1,05) pour la mortalité non vasculaire, de 1,00 (IC à 95% : 0,97 - 1,04) pour les décès par cancer, et de 1,00 (IC à 95% : 0,95 - 1,06) pour les décès non vasculaires autres que le cancer (47).

De la même manière qu'exposé précédemment avec le LDL, des études de randomisation mendélienne ont également été réalisées avec la Lp(a) afin d'établir un argument de causalité supplémentaire entre ce facteur et la survenue d'IDM.

Une méta-analyse de 2009 a observé une augmentation du risque d'IDM avec l'augmentation des niveaux de Lp(a), ainsi qu'avec la diminution du nombre de répétitions KIV-2 de Lp(a) (associée à des niveaux élevés de Lp(a)) ; après ajustement multivarié, les rapports de risque pour les IDM avec des niveaux élevés de Lp(a) étaient respectivement de 1,2 (IC à 95 % : 0,9 - 1,6), 1,6 (IC à 95 % : 1,1 - 2,2), 1,9 (IC à 95 %, 1,2 - 3,0) et 2,6 (IC à 95 %, 1,6 - 4,1) pour les niveaux entre le 22e et le 66e percentile, le 67e et le 89e percentile, le 90e et le 95e percentile, et au-dessus du 95e percentile, par rapport aux niveaux inférieurs au 22e percentile ($p < 0,001$). Les répétitions KIV-2 variaient de 6 à 99 et expliquaient respectivement 21% et 27% de la variation des niveaux de Lp(a) plasmatique dans les deux études.

L'augmentation du risque d'IDM associée à des niveaux génétiquement élevés de Lp(a) a été constamment observée dans trois grandes études indépendantes, comprenant une étude prospective sur la population générale, une étude transversale sur la population générale et une étude cas-témoins. L'analyse des variables instrumentales (dans laquelle l'augmentation des niveaux de Lp(a) expliquée par le génotype KIV-2 était liée à l'IDM) a démontré directement que des niveaux génétiquement élevés de Lp(a) sont associés à un risque accru d'IDM, tout comme les élévations de Lp(a) plasmatique. Ces résultats sont cohérents avec une association causale entre des niveaux élevés de Lp(a) et une augmentation du risque d'IDM (48).

Dans une autre étude, évaluant les déterminants génétiques du niveau de Lp(a) et leur pertinence pour le risque de maladie coronarienne, après avoir étudié les polymorphismes mononucléotidiques (SNP) de 2100 gènes candidats pour tester les

associations chez 3145 sujets atteints de maladie coronarienne et 3352 sujets témoins, il a été retrouvé que trois régions chromosomiques (6q26–27, 9p21 et 1p13) étaient fortement associées au risque de maladie coronarienne. Le locus LPA sur 6q26–27 codant la Lp(a) avait la plus forte association. Il a été identifié une variation courante (rs10455872) sur le locus LPA avec un OR de 1,70 (IC à 95 % : 1,49 - 1,95) et une autre variation indépendante (rs3798220) avec un OR de 1,92 (IC à 95 % : 1,48 - 2,49). Les deux variants étaient fortement associés à une augmentation du niveau de Lp(a), une réduction du nombre de copies de LPA (qui détermine le nombre de répétitions du type 2 de kringle IV) et une petite taille de la Lp(a). Les études de réplication ont confirmé les effets des deux variants sur le niveau de Lp(a) et le risque de maladie coronarienne. Une méta-analyse a montré qu'avec un score de génotype impliquant les deux SNP LPA, les OR de maladie coronarienne étaient de 1,51 (IC à 95 % : 1,38 - 1,66) pour un variant et de 2,57 (IC à 95 % : 1,80 - 3,67) pour deux variants ou plus (**Figure 7**) (49).

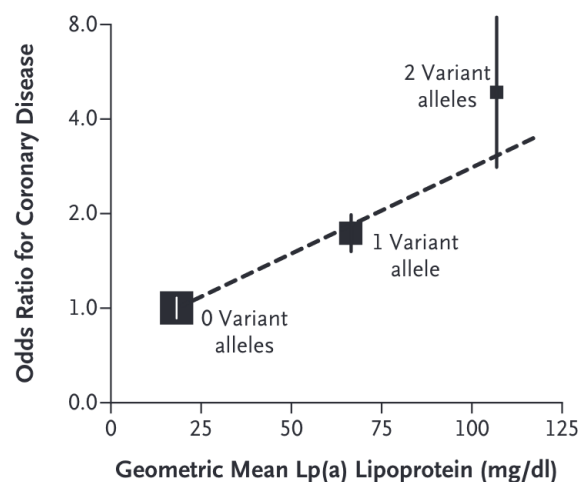


Figure 7 – Association entre le « LPA Genotype Score », le taux de Lp(a) et le risque de coronaropathie

L'analyse des variants individuels a révélé que l'association génétique la plus puissante avec la maladie coronarienne était le locus LPA, qui était numériquement plus puissant que les variants liés au LDL, PCSK9 et 9p21. Cette observation selon laquelle le gène LPA est l'un des facteurs de risque monogénique les plus forts (voire le plus fort) pour la coronaropathie est sous-estimée et souligne le potentiel de cibler la réduction de la Lp(a) pour réduire le risque de maladies cardiovasculaires avec des thérapies spécifiques.

4.4 Lp(a) et rétrécissement aortique serré

Une étude d'association pangénomique a étudié les variants génétiques associés aux calcifications valvulaires aortiques et au rétrécissement aortique (RAo) et a mis en évidence une association entre le variant (rs10455872 SNP) dans le gène LPA, déterminant la concentration plasmatique de Lp(a) et la sténose aortique (50).

Cette association a également été retrouvée dans une étude de cohorte prospective regroupant les données de 77 680 participants avec un suivi de 20 ans, où il a été montré une augmentation du risque de sténose aortique concentration-dépendante : les patients avec un taux de Lp(a) > au 90^{ème} percentile avait un risque multiplié par 2 à 3 de développer un RAo serré en comparaison aux patients avec un taux de Lp(a) inférieur au 5^{ème} percentile. L'association avec le variant rs10455872 du gène LPA décrite précédemment et d'autres variants génétiques a également été retrouvée suggérant la causalité de l'association entre le taux de Lp(a) et le RAo (51).

4.5 Distribution et variabilité de la Lp(a)

Concernant la distribution du taux de Lp(a) au sein de la population générale, dans la **Figure 8**, on peut observer les distributions typiques de Lp(a) chez les

Caucasiens : les niveaux plasmatiques de Lp(a) sont comparables entre les hommes et les femmes, avec une répartition asymétrique de la population montrant une tendance vers des niveaux élevés.

On considère un taux élevé de Lp(a) au-delà de 50mg/dL (environ le 80ème percentile).

Les niveaux les plus bas sont observés chez les Caucasiens non hispaniques (par exemple, médiane : 12 mg/dL ; plage interquartile : 5 - 32), les Chinois (11, 4 - 22) et les Japonais (13, 5 - 26), tandis que des niveaux légèrement plus élevés sont observés chez les Hispaniques (19, 8 - 43), et des niveaux encore plus élevés chez les Afro-Américains (39, 19 - 69) (52).

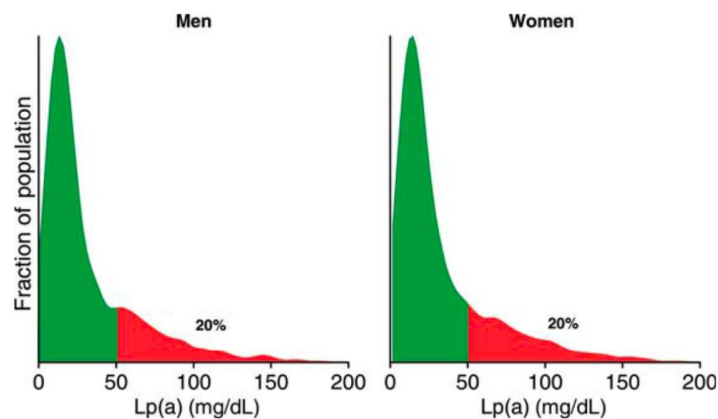


Figure 8 – Distribution de la Lp(a)

La variabilité de taux de Lp(a) est principalement de cause génétique, son taux est déterminé à plus de 90% par le gène de l'apolipoprotéine(a) (53). Il est important de noter que le mode de vie, l'activité physique, ainsi que le régime alimentaire n'influent que très peu sur le taux de Lp(a) chez un individu (54).

Étant donné la distribution du taux de Lp(a) au sein de la population et sa variabilité liée quasi exclusivement à l'héritage génétique, une étude souligne également que les individus présentant des niveaux extrêmement élevés de Lp(a) (>180 mg/dL ou >430 nmol/L) pourraient avoir un risque accru de maladies cardiovasculaires similaire à celui des personnes atteintes d'hypercholestérolémie familiale hétérozygote. Étant donné que près de 90% des niveaux de Lp(a) sont hérités, une élévation extrême de la Lp(a) pourrait indiquer l'existence d'une nouvelle dyslipidémie héréditaire associée à un risque extrêmement élevé de maladies cardiovasculaires et qui est deux fois plus répandue que l'HF.

Des études de randomisation mendélienne suggèrent que le bénéfice clinique de diminution de la Lp(a) est proportionnel à la réduction absolue de la concentration de la Lp(a) et que de larges réductions absolues de Lp(a) seraient nécessaires pour produire une réduction cliniquement significative du risque cardiovasculaire. En comparaison à la diminution du LDL, il faudrait une réduction de 100 mg/dL de Lp(a) pour obtenir un effet similaire à une réduction de 0,387 g/L (1 mmol/L) de LDL (55). Dans une autre étude plus récente, le taux de réduction de Lp(a) nécessaire pour le même effet serait plus faible, de 65,7 mg/dL (56).

4.6 Traitements actuels

Aucun traitement disponible à ce jour sur le marché en France n'a montré un effet sur le risque cardiovasculaire en agissant spécifiquement sur la Lp(a) mais de nombreux essais sont actuellement en cours.

L'effet des statines n'est pas encore clairement établi, plusieurs études rapportent initialement que le traitement par statines n'affectaient pas la concentration de Lp(a) (41), mais des données plus récentes suggèrent que les statines pourraient

augmenter le taux de Lp(a) d'environ 11% (57), de 8,5 à 19,6% dans une méta-analyse, reprenant les données de 5256 patients inclus dans des essais randomisés statines versus placebo (58).

La niacine se positionne comme le traitement oral le plus efficace pour réduire les concentrations de Lp(a) ; cependant, son effet diminue proportionnellement avec la dose, entraînant en moyenne une baisse d'environ 30 à 40% (59). Le mécanisme sous-jacent repose principalement sur l'inhibition de la synthèse de Lp(a) plutôt que sur une augmentation de son élimination. Dans le cadre de l'étude HPS2-THRIVE (Heart Protection Study 2 - Traitement du HDL pour réduire l'incidence des événements vasculaires), l'association niacine-laropiprant a engendré une réduction moyenne de 31% de la concentration de Lp(a). Cependant, cette réduction a présenté des variations en fonction de la taille de l'isoforme d'apo(a), se montrant moins marquée chez le quintile présentant des concentrations initiales élevées de Lp(a) et une petite taille d'isoforme. Malgré son efficacité pour agir sur les niveaux de Lp(a), la niacine n'a pas démontré de bénéfice cardiovasculaire significatif lors des essais cliniques HPS2-THRIVE (60) ou AIM-HIGH (Atherothrombosis Intervention in Metabolic Syndrome with Low HDL/High Triglycerides: Impact on Global Health Outcomes) (61). De plus, elle a été associée à une augmentation du risque d'effets indésirables tels que le développement de diabète de type 2, des saignements et des infections. En conséquence, la niacine ne constitue pas une option thérapeutique appropriée pour réduire les concentrations de Lp(a) chez les sujets à haut risque de maladies cardiovasculaires, et aucun médicament contenant de la niacine n'est actuellement approuvé en Europe.

Quant à l'ezetimibe ou aux fibrates, ces traitements n'ont que peu voire pas d'effet sur la concentration de Lp(a) (41).

Enfin, s'agissant des anticorps monoclonaux anti-PCSK9, tels que l'evolocumab et l'alirocumab, on observe une réduction des concentrations de Lp(a) de l'ordre de 20 à 30% avec ces traitements (62). Cependant, le mécanisme exact par lequel les inhibiteurs de PCSK9 diminuent les niveaux de Lp(a) demeure encore incertain. Les études ont présenté des résultats contradictoires, suggérant soit une augmentation de l'absorption médiée par les récepteurs LDLR, soit une diminution de la production des particules de Lp(a). De manière intéressante, des études de phase 3 avec l'alirocumab ont révélé des réponses discordantes entre les taux de LDL et ceux de Lp(a), laissant entendre que l'inhibition de PCSK9 réduirait les concentrations de Lp(a) par des voies de clairance alternatives autres que via les récepteurs LDLR. La réduction des concentrations de Lp(a) a été confirmée dans les deux grands essais de prévention cardiovasculaire cités précédemment : l'essai FOURIER avec l'evolocumab et l'essai ODYSSEY OUTCOMES avec l'alirocumab (35,36).

L'aphérèse des lipoprotéines est hautement efficace pour réduire les concentrations de Lp(a), avec des diminutions d'environ 60 à 75 % après une seule séance d'aphérèse. Cependant, en raison d'une reprise rapide, les concentrations reviennent à leur niveau initial en environ 7 jours, et l'aphérèse réalisée de manière hebdomadaire ou bimensuelle entraîne une réduction moyenne de 25 à 40 % sur l'intervalle. Bien que l'aphérèse de Lp(a) soit associée à des coûts élevés, à une consommation de temps et à une procédure invasive, les données issues d'un registre allemand indiquent qu'elle est généralement bien tolérée avec un faible taux d'effets secondaires (environ 5 %) (63). À ce jour, aucun essai clinique randomisé n'a démontré une réduction des événements cardiovasculaires en traitant les concentrations élevées de Lp(a) par aphérèse. Cependant, des analyses

rétrospectives ont suggéré que l'aphérèse régulière était associée à une diminution du taux annuel d'événements cardiovasculaires majeurs (64).

Une autre manière de diminuer le risque cardiovasculaire, si on n'arrive pas à diminuer le taux de Lp(a) serait d'intensifier la prise en charge des autres facteurs de risque cardiovasculaires chez les patients avec un taux de Lp(a) élevé. Au-delà de cela, certaines données suggèrent l'intérêt de l'utilisation de l'aspirine en prévention primaire chez les patients avec un taux de Lp(a) élevé bien qu'aucun essai randomisé n'ait encore été réalisé (65).

4.7 Indications actuelles de dosage

A la lumière de ce qui a été expliqué précédemment, les dernières recommandations de l'ESC indiquent l'intérêt d'un dosage de la Lp(a) dans les situations suivantes (non remboursé en France) :

- En prévention primaire chez les sujets avec :
 - hypercholestérolémie familiale ;
 - score de risque SCORE compris entre 5 et 10 % ;
 - histoire familiale de maladie cardiovasculaire prématurée ou d'élévation de la Lp(a).
- En prévention secondaire en cas de :
 - maladie cardiovasculaire précoce ;
 - récurrence d'événement cardiovasculaire sous une posologie optimale de statine.

La **Figure 9** rapporte les indications de dosage de la Lp(a) en prévention primaire selon les dernières recommandations européennes, on y retrouve notamment une

recommandation de classe IIa de doser la Lp(a) au moins une fois chez tout individu afin d'identifier les personnes avec un taux de Lp(a) > 180 mg/dL, ce qui serait l'équivalent du risque cardiovasculaire associé à une hypercholestérolémie familiale hétérozygote (37).

| | | | |
|---|-----|---|------------|
| Lp(a) measurement should be considered at least once in each adult person's lifetime to identify those with very high inherited Lp(a) levels >180 mg/dL (>430 nmol/L) who may have a lifetime risk of ASCVD equivalent to the risk associated with heterozygous familial hypercholesterolaemia. | IIa | C | © ESC 2019 |
| Lp(a) should be considered in selected patients with a family history of premature CVD, and for reclassification in people who are borderline between moderate and high-risk. | IIa | C | |

Figure 9 – Recommandations ESC 2019 sur les dyslipidémies, indications de dosage de la Lp(a)

5 Objectifs

Le travail présenté ici porte sur le dosage de la Lp(a) et du bilan lipidique à l'entrée d'hospitalisation, à la sortie ainsi qu'à distance de celle-ci (3 à 9 mois) chez les patients hospitalisés pour un SCA. Il s'agit d'une étude de cohorte prospective, incluant les patients hospitalisés en unité de soins cardiologiques pour un SCA avec ou sans élévation du segment ST. Nous étudierons également les variables associées aux évolutions du bilan lipidique au cours du temps.

L'utilisation du dosage de la Lp(a) est de plus en plus recommandée par les sociétés savantes de cardiologie, mais sa mise en pratique reste limitée. En évaluant ce marqueur et le bilan lipidique à l'entrée, à la sortie de l'hospitalisation, ainsi qu'entre 3 et 9 mois après la sortie, nous pouvons fournir des données précieuses sur son évolution au cours de l'évolution clinique de ces patients. Cette étude permettra

d'approfondir notre compréhension de la Lp(a) en tant que facteur de risque cardiovasculaire majeur.

Par ailleurs, en anticipant l'arrivée de nouveaux traitements visant à réduire le taux de Lp(a), nous pourrions évaluer l'impact potentiel de ces thérapies.

Matériel et méthodes

1 Design de l'étude

Nous avons mené une étude de cohorte observationnelle, prospective, incluant les patients hospitalisés pour un IDM avec ou sans sus-décalage du segment ST, en unité de soins intensifs cardiologiques à l'Institut Cœur Poumon au Centre Hospitalier Universitaire de Lille.

L'IDM était défini comme dans les recommandations européennes de cardiologie, avec détection d'une augmentation de la troponine cardiaque à haute sensibilité (hs-cTn) de type T ou I, avec au moins une valeur supérieure au 99e percentile de la limite supérieure de référence, et au moins un des critères suivants :

- Présence de symptômes d'ischémie myocardique,
- Nouveaux changements ischémiques à l'ECG,
- Apparition d'ondes Q pathologiques à l'ECG,
- Preuves d'imagerie montrant une perte de tissu myocardique viable ou une nouvelle anomalie régionale de la motilité cardiaque dans un schéma cohérent avec une étiologie ischémique,
- Thrombus intra-coronarien détecté lors d'une angiographie ou à l'autopsie. (8)

Le recueil des prélèvements biologiques spécifiques à l'étude (dosage de la lipoprotéine (a), et du bilan lipidique), ont été réalisés au cours de 3 visites, la première dans les 48 heures après l'admission du patient en hospitalisation, la deuxième dans

les 24h avant sa sortie, enfin la troisième était réalisée lors d'une consultation de suivi cardiologique entre 3 et 9 mois à la suite de l'hospitalisation.

2 Patients et données

Les patients ont été inclus du mois d'octobre 2022 au mois de juin 2023. L'inclusion était réalisée dans les 48 heures après l'admission du patient, celle-ci était réalisée au lit du patient, après explications transmises sur le protocole et les objectifs de l'étude.

Au cours de cette visite, étaient recueillies les données constitutives pour chaque patient comprenant l'âge, le sexe, et les données anthropométriques.

Le recueil des facteurs de risque cardiovasculaire a également été réalisé, ainsi que l'historique médical concernant la présence ou l'absence de coronaropathie et d'autres antécédents médicaux, qu'ils soient cardiovasculaires ou non.

Le traitement (avant hospitalisation et pendant hospitalisation) du patient était consigné, avec une attention particulière concernant les thérapeutiques hypolipémiantes, les médicaments antiagrégants (aspirine, inhibiteur P2Y12) et anticoagulants (AVK, AOD), ainsi que les médicaments à visée cardiovasculaire tels que les bêtabloquants, les IEC, les ARA2, les inhibiteurs calciques, les diurétiques, les dérivés nitrés, les traitements antidiabétiques et les IPP.

Les données des examens complémentaires à l'entrée tels que l'électrocardiogramme (ECG), l'échographie trans-thoracique (ETT) et le bilan biologique d'entrée étaient également analysés.

Les données de l'hospitalisation ont été recueillies par analyse du dossier médical, sur le logiciel « Sillage ».

A 3 mois de l'hospitalisation les patients étaient contactés de manière téléphonique ou par mail afin de programmer une consultation de suivi. Pour la troisième visite (entre 3 et 9 mois après l'hospitalisation), celle-ci était réalisée lors d'une consultation de suivi, avec interrogatoire du patient permettant de recueillir les différentes pathologies intercurrentes, complications présentées depuis sa sortie d'hospitalisation (réhospitalisation, épisode d'insuffisance cardiaque, arythmie, récurrence d'évènements ischémiques). Les modifications apportées au traitement de sortie étaient également notifiées. Un examen clinique, et un ECG étaient réalisés.

Concernant la réalisation des prélèvements biologiques spécifiques, le premier prélèvement était réalisé dans les 48 heures suivant l'admission, le deuxième prélèvement dans les 24 heures avant la sortie du patient, enfin le troisième prélèvement était réalisé lors d'une consultation de suivi, 3 à 9 mois après l'hospitalisation.

2.1 Critères d'inclusion

Pour être inclus, chaque patient devait remplir toutes les conditions ci-dessous :

- Homme ou femme âgé(e) de plus de 18 ans
- Patients admis dans les 48 heures suivant le début des symptômes en unité de soins intensifs cardiologique pour un IDM défini par :
 - Une élévation et chute typique de la troponine associée à au moins
 - Un des éléments suivants :
 - Symptômes compatibles avec une ischémie myocardique

- Apparition d'ondes Q pathologiques
- Troubles de la repolarisation en rapport avec une ischémie (sus ou sous-décalage du segment ST, inversion de l'onde T)
- Bénéficiant d'un régime de sécurité sociale
- Et ayant consenti à participer à l'étude.

En cas de décès précoce avant qu'un mouvement typique des marqueurs de nécrose soit constaté, le diagnostic sera affirmé par la clinique et la présence d'anomalies ECG typiques.

2.2 Critères de non inclusion

- IDM survenant dans les 48h après une intervention thérapeutique cardiovasculaire
- Diagnostic d'infarctus infirmé au cours de l'hospitalisation au profit d'un autre diagnostic

2.3 Variables recueillies

2.3.1 Caractéristiques initiales

Au cours de l'inclusion, les antécédents du patient, les facteurs de risque cardiovasculaires, le traitement à domicile, ont été recueillis par interrogatoire du patient et analyse des courriers médicaux disponibles (suivi cardiologique, courrier d'adressage du médecin traitant).

Les variables recueillies initialement comportaient l'âge, le sexe, les caractéristiques anthropométriques du patient (poids en kg, et taille en cm).

Concernant les facteurs de risque cardiovasculaire, le patient était interrogé sur l'antécédent d'hypertension artérielle, de dyslipidémie, d'hypercholestérolémie familiale, d'hérédité coronarienne et de diabète, le statut tabagique (non-fumeur, fumeur actif ou sevré) était également demandé.

Parmi les antécédents médicaux ou chirurgicaux, il a été consigné les antécédents de coronaropathie (IDM, antécédent de revascularisation percutanée ou chirurgicale), d'insuffisance cardiaque, de troubles du rythme supraventriculaire (fibrillation atriale, flutter), d'AVC, d'AOMI, d'insuffisance rénale chronique (définie avec un DFG < 60 mL/min/1,73 m²), de cancer, de maladie inflammatoire chronique, de maladie de système, de maladie thromboembolique veineuse, d'insuffisance respiratoire, de syndrome d'apnée du sommeil et d'événement hémorragique. Le traitement de fond avant hospitalisation a également été récupéré.

2.3.2 Données d'hospitalisation

Les données d'hospitalisation caractérisant l'événement aigu présenté par le patient ont été recueillies à partir du dossier médical.

Au cours de l'hospitalisation les variables suivantes ont été recueillies : le symptôme initial motivant la consultation ou l'appel du SAMU (douleur thoracique, dyspnée, syncope, ACR, trouble du rythme), les paramètres vitaux à l'entrée (fréquence cardiaque, pression artérielle, SpO₂, classification Killip), le diagnostic définitif (STEMI ou NSTEMI), les données de l'échographie transthoracique avec analyse de la FEVG, les données de la coronarographie avec recueil des lésions significatives retrouvées au niveau du tronc commun, de l'IVA, de l'artère circonflexe et de l'artère coronaire droite, du flux TIMI de l'artère responsable, de l'implantation

d'un stent avec la longueur totale de stent, l'angioplastie d'une lésion secondaire, et du délai de revascularisation.

La durée d'hospitalisation, ainsi que les complications présentées au cours de l'hospitalisation (décès, classification Killip maximale, récurrence ischémique, thrombose de stent, trouble du rythme supraventriculaire ou ventriculaire, troubles de conduction, complications mécaniques, thrombus intraventriculaire gauche, AVC, hémorragie, rythmiques, mécaniques), ont également été notées.

Le traitement de sortie a également été consigné.

Il est important de noter que la participation à l'étude n'a pas modifié la prise en charge thérapeutique des patients.

2.3.3 Variables de suivi

Lors de la consultation de suivi, en plus du recueil du bilan biologique, des informations ont été récupérées sur les modifications du traitement de sortie, les effets indésirables des traitements. Nous avons également recueilli les données des événements intercurrents à savoir une nouvelle hospitalisation, les événements ischémiques ou hémorragiques, les diagnostics intercurrents (en insistant sur les pathologies vasculaires, AVC, AOMI).

2.3.4 Paramètres biologiques

Le bilan biologique d'entrée a été récupéré avec dosage de l'hémoglobine (en g/dL), du taux de leucocytes (en G/L), de plaquettes (en G/L) du fibrinogène (en g/L) et de la créatinine (en mg/L).

Au cours de l'hospitalisation les valeurs minimales d'hémoglobine et de plaquettes ainsi que les valeurs maximales de troponine (en ng/L), du NT pro BNP (en pg/mL) et de créatinine ont été recueillis.

Le bilan lipidique comprenant un dosage du cholestérol total (CT), du LDL, du HDL ainsi que des triglycérides (TG) a été réalisé en plus du dosage de Lp(a) ont été réalisés lors des 3 visites.

Les prélèvements ont tous été envoyés et analysés au laboratoire de biologie du CHU de Lille. Le taux de Lp(a) plasmatique est déterminé par la méthode d'immunonéphélométrie, le bilan lipidique a lui été déterminé par méthode enzymatique.

3 Analyse statistique

Les données numériques sont présentées sous forme de nombre (pourcentage de la population) pour les variables qualitatives, et sous forme de médiane \pm écart interquartile (EI) pour les variables continues.

Les analyses statistiques ont été effectuées à l'aide du logiciel SPSS (SPSS Inc., Chicago, Illinois).

Pour les analyses bivariées, un test de Student était utilisé pour comparer des variables continues suivant une loi normale et un test de Mann Withney dans le cas contraire. Pour les variables catégorielles, un test de Khi-deux était utilisé.

L'association entre les différentes variables et l'évolution du bilan lipidique et de la Lp(a) au cours du temps a été testée par une analyse de régression linéaire.

Le seuil de significativité (p) retenu est celui de 0,05.

Résultats

1 Diagramme de flux

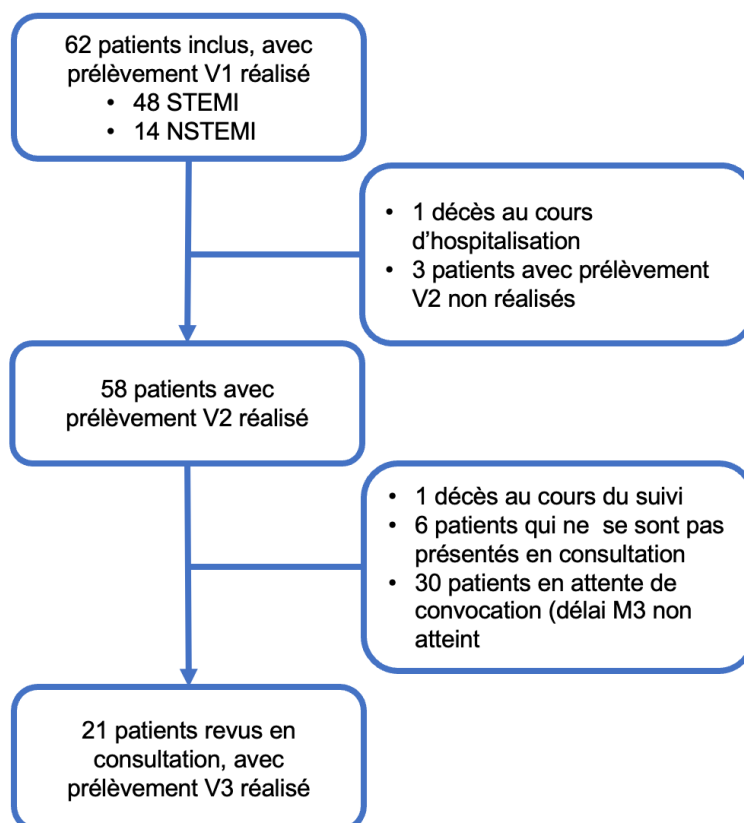


Figure 10 - Diagramme de flux de l'étude

Entre octobre 2022 et juin 2023, 62 patients hospitalisés en unité de soins intensifs cardiologiques au CHU de Lille pour un IDM ont été inclus dans notre étude. Parmi eux, 48 patients présentaient un IDM avec sus-décalage du segment ST et 14 présentaient un IDM sans sus-décalage du segment ST.

Au cours de l'hospitalisation un patient est décédé (après avoir été traité par assistance extracorporelle à la suite d'un choc cardiogénique en lien avec une récurrence

d'infarctus sur thrombose de stent), 3 patients sont sortis d'hospitalisation sans prélèvement V2 réalisé (sortie contre-avis médical, ou transfert dans d'autres services avant la réalisation du prélèvement).

Au cours du suivi, un patient est décédé (d'un trouble du rythme ventriculaire), 7 patients ne se sont pas présentés à la consultation de suivi. Trente patients sont en attente de convocation (à partir du troisième mois). Vingt et un patients ont été vus en consultation de suivi dans le cadre de l'étude, au cours de laquelle le prélèvement V3 a été réalisé. **(Figure 10)**

2 Description des patients à l'inclusion

Le **Tableau 1** rapporte les caractéristiques des patients à l'inclusion. L'âge médian des patients inclus était de 57 ans (écart interquartile 50 – 65), on retrouve une prédominance masculine avec 49 patients de sexe masculin (soit 79%).

Parmi les facteurs de risque cardiovasculaires connus, on retrouve 35,5% des patients avec une hypercholestérolémie connue (dont 50% sont traités par statines, 22% sont traités par une association statines + ezetimibe, le reste des patients étaient sous règles hygiéno-diététiques seules), 32,3% des patients sont hypertendus, 77,4% ont une histoire tabagique (dont 51,6% de tabagisme actif, 25,8% de tabagisme sevré), 31,6% ont une hérédité cardiovasculaire, enfin on retrouve 14,5% de diabète.

Concernant les antécédents notables, on retrouve 21% de coronaropathie (dont 12,9% d'IDM, 17,7% d'antécédent d'angioplastie coronarienne). En ce qui concerne les autres atteintes vasculaires : 4,8% des patients ont déjà présenté un AVC et 8,1% ont un antécédent d'AOMI.

Quant au traitement de fond, tout d'abord s'agissant du traitement hypolipémiant, parmi la population totale, 19,4% des patients et 8,1% prenaient respectivement une statine et/ou de l'ezetimibe. Au total, 17,7% des patients prenaient de l'aspirine, 3,2% prenaient du ticagrelor, 1,6% avaient du clopidogrel et 6,4% des patients avaient un traitement anticoagulant au long cours (4,8% par AOD et 1,6% par AVK). Par ailleurs 14,5% des patients avaient un traitement bêtabloquant et 27,4% un traitement par IEC ou ARA 2.

| Tableau 1 : Caractéristiques et antécédents | |
|---|---|
| Age (en années) ; médiane (EI) | 57 (50 – 65) |
| Homme ; n (%) | 49 (79 %) |
| Poids (en kg) ; médiane (EI) | 80 (70 – 88) |
| Taille (en cm) ; médiane (EI) | 172 (168 – 179) |
| Facteurs de risque cardiovasculaire | |
| HTA | 20 (32,3 %) |
| Hypercholestérolémie | 22 (35,5 %) |
| Hypercholestérolémie familiale | 0 |
| Hérédité cardiovasculaire | 18 (31,6 %) |
| Tabagisme (total - actif - sévère) | 48 (77,4 %) – 32 (51,6 %) – 16 (25,8 %) |
| Diabète | 9 (14,5 %) |
| Antécédents | |
| Coronaropathie | 13 (21 %) |
| - Infarctus du myocarde | 8 (12,9 %) |
| - Antécédent d'angioplastie | 11 (17,7 %) |
| - Antécédent de pontage | 0 |
| Insuffisance cardiaque | 1 (1,6 %) |
| FA/Flutter | 2 (3,2 %) |
| AVC | 3 (4,8 %) |
| AOMI | 5 (8,1 %) |
| Insuffisance rénale chronique (DFG < 60 mL/min) | 0 |
| Cancer | 5 (8,1 %) |
| Maladie inflammatoire chronique | 1 (1,6 %) |
| Maladie de système | 2 (3,2 %) |
| Maladie thromboembolique veineuse | 3 (4,8 %) |

| | |
|------------------------------------|-------------|
| Insuffisance respiratoire | 7 (11,3 %) |
| Syndrome d'apnée du sommeil | 4 (6,5 %) |
| Hémorragie majeure | 1 (1,5 %) |
| Ulcère gastroduodénal | 2 (3,2 %) |
| <i>Traitement de fond</i> | |
| Aspirine | 11 (17,7 %) |
| Ticagrelor | 2 (3,2 %) |
| Clopidogrel | 1 (1,6 %) |
| Anticoagulant oraux direct | 3 (4,8 %) |
| Anti-vitamine K | 1 (1,6 %) |
| IEC ou ARA 2 | 17 (27,4 %) |
| Autre antihypertenseur | 12 (19,4 %) |
| Bêtabloquant | 9 (14,5 %) |
| Statines | 12 (19,4 %) |
| Ezetimibe | 5 (8,1 %) |
| Insuline | 1 (1,6 %) |
| Antidiabétiques oraux | 7 (11,3 %) |

Pour ce qui est du bilan biologique, à l'entrée et en cours d'hospitalisation, les éléments pertinents sont rapportés dans le **Tableau 2**. Il est à noter que le pic de troponine médian est de 1747 ng/L (écart interquartile : 676,25 – 3064,0), la médiane de la valeur maximale du NT pro BNP est de 294,5 pg/mL (écart interquartile : 67,0 – 1173,5).

| Tableau 2 : Bilan biologique | |
|--|------------------------|
| HBA1c, % | 5,7 (5,5 – 6,0) |
| CRP, mg/L | 3 (3 – 7) |
| Hémoglobine (entrée), g/dL | 14,8 (14,07 – 15,8) |
| Plaquettes (entrée), G/L | 260 (220 – 298,5) |
| Fibrinogène, g/L | 3,5 (3,1 – 4,2) |
| Créatinine, mg/L | 8,0 (7,0 – 9,0) |
| Hémoglobine (valeur minimale), g/dL | 14,2 (12,5 – 15,1) |
| Plaquettes (valeur minimale), G/L | 229 (195 – 292) |
| Troponine (valeur maximale), ng/L | 1757 (676,25 – 3064,0) |
| NT pro BNP (valeur maximale), pg/mL | 294,5 (67,0 – 1173,5) |
| Créatinine (valeur maximale), mg/L | 9,0 (8,0 – 11,0) |

3 Prise en charge initiale au cours de l'hospitalisation

Le **Tableau 3** rapporte la prise en charge initiale des patients avec leur motif de consultation, les paramètres vitaux à l'admission ainsi que les principaux résultats de l'échographie d'entrée et de la coronarographie.

Le diagnostic retenu est celui d'IDM avec sus-décalage du segment ST pour 77,4% des patients et sans sus-décalage du segment ST pour 22,6% des patients.

Il est intéressant de noter que la FEVG médiane était de 52,5% avec un écart interquartile allant de 43,75% à 60%.

La coronarographie mettait en évidence des lésions pluri tronculaires chez 27,4% des patients, une sténose significative (> 50%) du tronc commun, de l'IVA, de l'artère circonflexe et de la coronaire droite chez respectivement 3,2%, 56,5%, 24,2% et 48,4% des patients. Une angioplastie avec implantation d'un stent a été réalisée chez 79% des patients, la revascularisation était complète chez 91,9% des patients qui ont eu une revascularisation.

Tableau 3 : Prise en charge initiale

| Symptôme initial | |
|---|--|
| • Douleur thoracique | 58 (93,5 %) |
| • Dyspnée | 6 (9,7 %) |
| • Syncope | 1 (1,6 %) |
| • ACR | 1 (1,6 %) |
| • Trouble du rythme (supraventriculaire / ventriculaire) | 1 (1,6 %) / 2 (3,2 %) |
| Paramètres vitaux d'entrée en hospitalisation | |
| • FC (bpm) | 78 (68 – 98) |
| • PAS / PAD (mmHg) | 130 (115 – 153) / 99,5 (83 – 111) |
| • SpO2 (%) | 98 (98 – 100) |
| • Killip (I – II – III – IV) | 58 (93,5 %) – 1 (1,6 %) – 1 (1,6 %) – 2 (3,2 %) |
| Diagnostic définitif : STEMI / NSTEMI | 48 (77,4 %) / 14 (22,6 %) |
| FEVG initiale (%) | 52,5 (43,75 – 60) |
| Coronarographie | |
| • Lésions pluri tronculaires | 17 (27,4 %) |
| • Lésions du tronc commun (sténose 50-99% - occlusion) | 2 (3,2 %) - 0 |
| • Lésions de l'IVA (sténose 50-99% - occlusion) | 21 (33,9 %) – 14 (22,6 %) |
| • Lésions de la Cx (sténose 50-99% - occlusion) | 8 (12,9 %) – 7 (11,3 %) |
| • Lésions de la CD (sténose 50-99% - occlusion) | 17 (27,4 %) – 13 (21 %) |
| TIMI initial artère responsable (0 – I – II – III) | 32 (55,2 %) – 2 (3,4 %) – 2 (3,4 %) – 22 (37,9 %) |
| Implantation d'un stent | 49 (79 %) |
| Longueur totale de stent (en mm) ; médiane (EI) | 29,5 (18 – 38) |
| Succès d'angioplastie (parmi ceux qui ont eu une revasc) | 55 (88,7 %) |

| | |
|---|-------------------|
| Revasc. d'une lésion secondaire (même séance ou autre coronarographie réalisée pendant l'hospitalisation) | 8 (12,9 %) |
| Revascularisation complète (parmi ceux qui ont eu une revasc) | 57 (91,9 %) |
| Délai de revascularisation par rapport aux symptômes (en min) ; médiane (EI) | 285 (155 – 645) |
| - STEMI | 1037 (544 – 2322) |
| - NSTEMI | |

Pour ce qui est du traitement de sortie, il est à noter que 100% des patients sont sortis avec une prescription de statines (de forte intensité sauf pour un patient), de l'ezetimibe a également été ajouté chez 74% des patients (*Tableau 4*).

| Tableau 4 : Traitement de sortie (n=61) | |
|---|-------------|
| Ticagrelor | 53 (86,9 %) |
| Aspirine | 61 (100 %) |
| Clopidogrel | 6 (9,8 %) |
| Anticoagulants oraux directs | 3 (4,9 %) |
| Antivitamine K | 0 |
| Bêtabloquant | 51 (83,6 %) |
| IEC ou ARA 2 | 57 (93,4 %) |
| Antagoniste des récepteurs minéralocorticoïdes | 11 (18 %) |
| Inhibiteur SGLT2 | 8 (13,1 %) |
| Inhibiteur de la pompe à protons | 49 (80,3 %) |
| Antidiabétiques oraux | 9 (14,5 %) |
| Insuline | 2 (3,4 %) |
| Autre antihypertenseur | 8 (13,1 %) |
| Statines | 61 (100 %) |
| • Atorvastatine 80 mg | 58 (93,5 %) |
| • Rosuvastatine 20 mg | 3 (4,8 %) |
| • Pravastatine 20 mg | 1 (1,6 %) |
| Ezetimibe | 46 (74,2 %) |

En ce qui concerne les complications au cours de l'hospitalisation, celles-ci sont rapportées dans le **Tableau 5**. Parmi les patients inclus, un décès est survenu (des suites d'un choc cardiogénique). Concernant la classe Killip (classification de la gravité d'insuffisance cardiaque aiguë) maximale au cours de l'hospitalisation on note respectivement 1,6%, 1,6% et 3,2% des patients en classe II – III et IV.

Une thrombose de stent est survenue chez un (1,6%) des patients.

En termes de trouble du rythme, on note 4,8% de trouble du rythme supraventriculaire (fibrillation atriale ou flutter), 1,6% de tachycardie ventriculaire soutenue et 3,2% de survenue de fibrillation ventriculaire.

Aucun patient inclus n'a présenté de complication mécanique de l'infarctus du myocarde.

La durée d'hospitalisation médiane était de 4 jours.

| <i>Tableau 5 : Complications intra hospitalière, durée d'hospitalisation</i> | |
|--|--|
| Décès | 1 (1,6 %) |
| Killip maximal (I – II – III – IV) | 58 (93,5 %) – 1 (1,6 %) – 1 (1,6 %) – 2 (3,2 %) |
| Récidive ischémique | 1 (1,6 %) |
| Thrombose de stent | 1 (1,6 %) |
| FA / Flutter | 3 (4,8 %) |
| FV | 2 (3,2 %) |
| TV soutenue | 1 (1,6 %) |
| BAV II ou III | 0 |
| Complications mécaniques | 0 |
| Thrombus intra ventriculaire gauche | 1 (1,6 %) |
| AVC | 0 |
| Hémorragie majeure | 6,5 |
| Pose de défibrillateur endocavitaire | 1 (1,6 %) |
| Durée d'hospitalisation (en jours), médiane (EI) | 4 (3 – 4) |

Parmi les patients qui devaient être revus en consultation de suivi, on note un décès (des suites de trouble du rythme ventriculaire).

Au cours de la consultation de suivi, pas de nouvel événement ischémique, ni de saignement majeur ont été rapportés. Une AOMI a été diagnostiquée chez deux patients.

Le traitement hypolipémiant a été incrémenté chez 3 patients (un ajout d'ezetimibe et 2 ajouts d'inhibiteur PCSK9). Aucun effet indésirable n'a été recensé.

4 Variation du bilan lipidique et de la Lp(a)

4.1 Bilan lipidique et dosage de Lp(a) initiaux

D'un point de vue descriptif, le LDL médian chez les patients inclus était de 1,52 g/L (écart interquartile : 1,09 – 1,78) à l'admission, de 1,04 g/L (écart interquartile 0,77 – 1,33) à la sortie d'hospitalisation et de 0,52 g/L (0,44 – 0,67) lors de la visite V3 (entre 3 et 9 mois après la sortie d'hospitalisation).

Quant au dosage médian de Lp(a), il était de 54,05 mg/dL (écart interquartile 13,7 – 140,5) à l'admission, 63,95 mg/L (écart interquartile 20,2 – 173,02) à la sortie et 36,8 mg/L (écart interquartile 10 – 183,4) lors de la visite V3.

Les autres paramètres du bilan lipidique sont rapportés dans le **Tableau 6**.

| | V1 (n = 62) | V2 (n = 58) | V3 (n = 21) |
|--------------------------|----------------------|-----------------------|--------------------|
| Cholestérol total | 2,29 (1,81 – 2,58) | 1,63 (1,41 – 2,08) | 1,23 (1,03 -1,32) |
| LDL | 1,52 (1,09 – 1,78) | 1,04 (0,77 – 1,33) | 0,52 (0,44 – 0,67) |
| HDL | 0,44 (0,39 – 0,53) | 0,38 (0,32 – 0,44) | 0,4 (0,33 – 0,45) |
| TG | 1,17 (0,84 – 1,65) | 1,29 (1,00 – 1,61) | 1,05 (0,76 – 1,45) |
| Lp(a) | 54,05 (13,7 – 140,5) | 63,95 (20,2 – 173,02) | 36,8 (10 – 183,4) |

En analyse univariée, on retrouvait une association significative entre le taux de LDL à l'entrée et les variables suivantes : l'âge ($p = 0,014$), l'antécédent d'hypercholestérolémie ($p = 0,006$), l'antécédent d'AOMI ($p = 0,048$), la créatinine ($p = 0,038$), le traitement de fond comprenant une statine ou de l'ezetimibe

(respectivement $p = 0,007$ et $0,017$), les différents paramètres sont rapportés dans le

Tableau 7.

| <i>Tableau 7 : Variables associées au taux de LDL à l'entrée</i> | | | |
|--|--|--------------------------------------|------------------------|
| Variables | Coefficient de régression non standardisé | Intervalle de confiance à 95% | Significativité |
| Sexe | -0,05 | (-0,35 ; 0,25) | 0,722 |
| Age | -0,01 | (-0,02 ; 0,00) | 0,014 |
| Antécédent d'HTA | -0,25 | (-0,50 ; 0,01) | 0,055 |
| Antécédent d'hypercholestérolémie | -0,34 | (-0,58 ; -0,10) | 0,006 |
| Hérédité coronarienne | 0,12 | (-0,15 ; 0,4) | 0,376 |
| Antécédent de tabagisme | 0,12 | (-0,02 ; 0,27) | 0,100 |
| Antécédent de diabète | -0,20 | (-0,54 ; 0,15) | 0,25 |
| Antécédent d'IDM | -0,34 | (-0,84 ; 0,16) | 0,163 |
| Antécédent d'angioplastie | -0,33 | (-0,874 ; 0,221) | 0,221 |
| Antécédent d'AOMI | -0,44 | (-0,87 ; 0,00) | 0,048 |
| CRP * | 0,00 | (-0,01 ; 0,01) | 0,894 |
| Hémoglobine * | 0,02 | (-0,07 ; 0,11) | 0,618 |
| Glycémie * | 0,10 | (-0,08 ; 0,27) | 0,269 |
| Créatinine * | -0,05 | (-0,10 ; 0,00) | 0,038 |
| Lp(a) * | 0,00 | (-0,002 ; 0,001) | 0,538 |
| Traitement de fond par statines | -0,41 | (-0,70 ; -0,12) | 0,007 |
| Traitement de fond par Ezetimibe | -0,524 | (-0,95 ; -0,10) | 0,017 |
| Lésions plurifonctionnelles | 0,17 | (-0,11 ; 0,44) | 0,226 |
| FEVG initiale | 0,00 | (-0,01 ; 0,02) | 0,608 |
| <i>* Biologie à l'entrée</i> | | | |

La même analyse a été réalisée avec le taux de Lp(a) à l'entrée. On observe une association significative entre le taux de Lp(a) et les variables suivantes : l'antécédent d'hypercholestérolémie ($p = 0,004$), l'hérédité coronarienne ($p = 0,002$), l'antécédent de diabète ($p = 0,019$), le traitement de fond par statines et par ezetimibe (respectivement $p = 0,002$ et $0,002$) ainsi que la présence de lésions pluritronculaires ($p = 0,021$). Les différents paramètres sont exposés dans le **Tableau 8**.

| <i>Tableau 8 : Variables associées au taux de Lp(a) à l'entrée</i> | | | |
|--|--|--------------------------------------|------------------------|
| Variables | Coefficient de régression non standardisé | Intervalle de confiance à 95% | Significativité |
| Sexe | -27,17 | (-83,58 ; 29,25) | 0,339 |
| Age | 0,84 | (-1,21 ; 2,89) | 0,419 |
| Antécédent d'HTA | -12,90 | (-62,48 ; 36,69) | 0,605 |
| Antécédent d'hypercholestérolémie | 68,58 | (22,89, 114,273) | 0,004 |
| Hérédité coronarienne | 82,29 | (32,54 ; 132,03) | 0,002 |
| Antécédent de tabagisme | -16,15 | (-44,627 ; 12,32) | 0,261 |
| Antécédent de diabète | 79,46 | (13,79 ; 145,14) | 0,019 |
| Antécédent d'IDM | 73,26 | (-43,27 ; 189,79) | 0,198 |
| Antécédent d'angioplastie | 42,12 | (-87,225 ; 171,47) | 0,494 |
| Antécédent d'AOMI | 23,44 | (-61,10 ; 107,98) | 0,581 |
| Cholestérol total * | 29,07 | (-7,45 ; 65,58) | 0,117 |
| LDL * | -13,56 | (-64,57 ; 37,45) | 0,597 |
| HDL * | 10,12 | (-160,27 ; 180,51) | 0,906 |
| Triglycérides * | 9,89 | (-6,83 ; 26,61) | 0,241 |
| CRP * | 0,17 | (-1,19 ; 1,52) | 0,805 |
| Hémoglobine * | -14,08 | (-30,278 ; 2,12) | 0,087 |
| Glycémie * | -6,42 | (-45,64 ; 32,79) | 0,738 |
| Créatinine * | -2,39 | (-11,806 ; 7,03) | 0,614 |
| Traitement de fond par statines | 89,96 | (34,23 ; 145, 70) | 0,002 |
| Traitement de fond par Ezetimibe | 124,52 | (46,33 ; 202,72) | 0,002 |
| Lésions pluritronculaires | 58,70 | (9,047 ; 108,345) | 0,021 |
| FEVG initiale | -0,89 | -3,14 ; 1,365) | 0,434 |
| <i>* Biologie à l'entrée</i> | | | |

4.2 Variation du bilan lipidique de la Lp(a) au cours du temps

On retrouve dans le **Tableau 9** et les **Figures 11 et 12** les différences entre les différents paramètres (CT, HDL, LDL et Lp(a)), entre la première visite et la deuxième (entrée et sortie d'hospitalisation), entre la première visite et la troisième (entre 3 et 9 mois après la sortie) et enfin entre la deuxième et la troisième visite. Les délais entre les prélèvements sont également rapportés dans ce tableau.

On note une baisse significative de LDL moyenne de 0,38 g/L (écart type 0,28) entre V1 et V2, de 0,54 g/L (écart-type 0,37) entre V2 et V3 et au total de 0,89 g/L entre V1 et V3. Concernant la Lp(a), la variation au cours de l'hospitalisation entre V1 et V2 correspond à une augmentation significative du taux de Lp(a) de 20,25 mg/dL (écart-type 30,39), la variation entre V2 et V3 est quant à elle non significative, avec une augmentation de 8,34 mg/dL (écart-type 27,72),

| Tableau 9 : Variation du bilan lipidique | | | | | | |
|---|---|-------------------|-------------------|-------------------|-------------------|-------------------|
| | Variation V1 – V2 ; moyenne (écart-type) | Valeur de p | Variation V2 - V3 | | Variation V1 – V3 | |
| Cholestérol total | 0,46 (0,33) | <0,0001 | 0,56 (0,47) | <0,0001 | 0,95 (0,56) | 0,000 |
| HDL | 0,06 (0,08) | <0,0001 | -0,02 (0,09) | 0,231 | 0,03 (0,09) | 0,114 |
| TG | 0,12 (0,75) | 0,219 | 0,17 (0,54) | 0,172 | 0,10 (0,77) | 0,544 |
| LDL | 0,38 (0,28) | <0,0001 | 0,54 (0,37) | <0,0001 | 0,89 (0,47) | <0,0001 |
| <i>Délai entre les prélèvements en jours ; moyenne (écart-type)</i> | 3 (1,68) | | 115,9 (30,2) | | 119,2 (30,98) | |
| Lp(a) | -20,25 (30,39) | <0,0001 | -8,34 (27,72) | 0,195 | -25,62 (38,06) | 0,007 |
| <i>Délai entre les prélèvements en jours ; moyenne (écart-type)</i> | 2,87 (1,59) | | 115,9 (30,2) | | 114,7 (29,1) | |

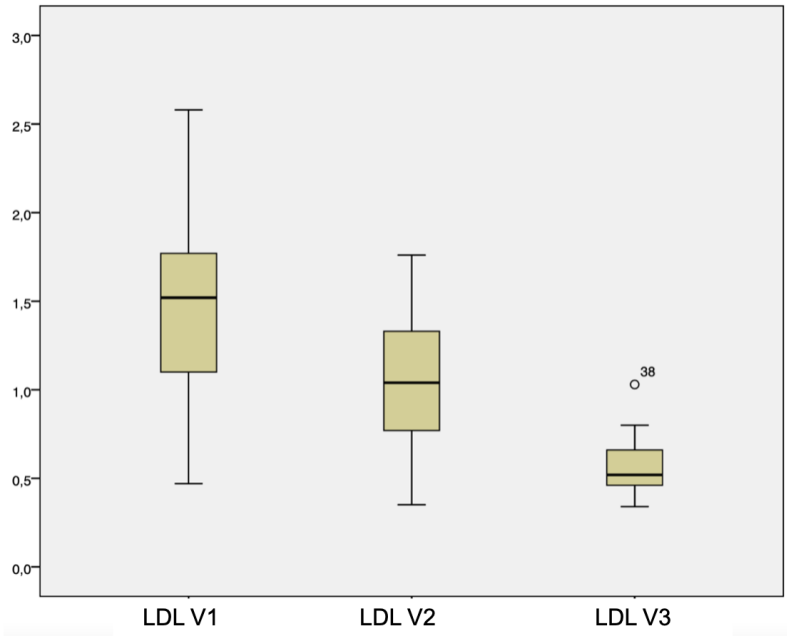


Figure 11 - Dosage du LDL en fonction du temps

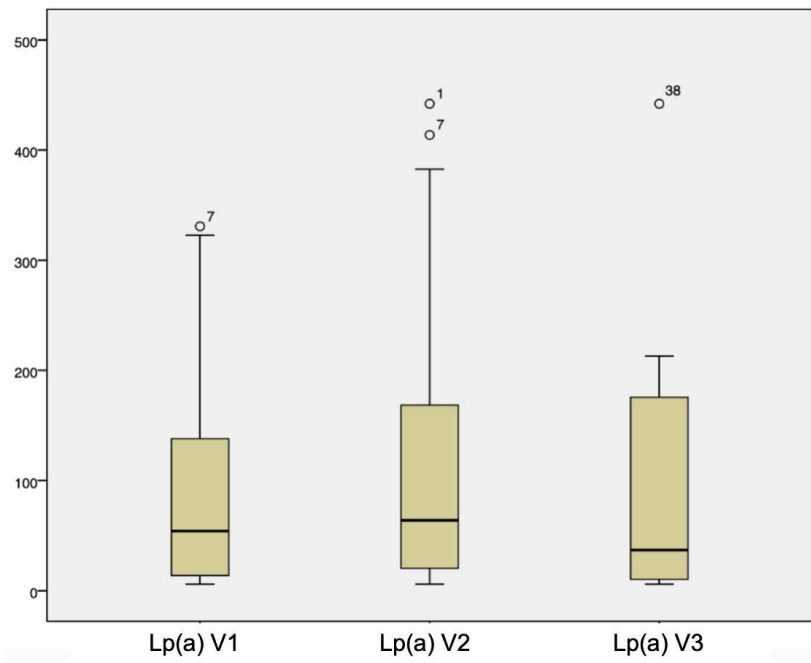


Figure 12 - Dosage de la Lp(a) en fonction du temps

Pour la suite des analyses, et notamment l'étude de la corrélation entre la variation des différents paramètres et l'étude des variables associées à cette variation nous utiliserons le pourcentage de variation entre les différents prélèvements rapportés dans le **Tableau 10**. N'ayant que trop peu de patients ayant réalisé la visite V3 nous nous sommes intéressés uniquement aux variables associées à la variation entre V1 et V2.

Tableau 10 : Pourcentage de variation du bilan lipidique

| | Variation V1 – V2 ; médiane (écart-interquartile) | Variation V2 - V3 | Variation V1 – V3 |
|--------------|---|---------------------------|---------------------------|
| LDL | -24% (-14,57 ; -39,34) | -41,42% (-31,30 ; -62,60) | -56,93% (-46,18 ; -71,36) |
| Lp(a) | +20,17% (7,43 ; 41,35) | +6,17% (-40,4 ; 26,27) | +22,42% (0,84 ; 41,10) |

Nous retrouvons une association entre le pourcentage de baisse du LDL entre V1 et V2 et les variables suivantes : l'antécédent de diabète ($p = 0,004$), le taux de LDL initial ($p = 0,016$), le taux de CRP ($p = 0,035$), le taux d'hémoglobine ($p = 0,009$), et évidemment la durée d'hospitalisation ainsi que le délai entre les deux prélèvements respectivement ($p = 0,009$ et $0,001$) (**Tableau 11**).

| <i>Tableau 11 : Variables associées à la baisse du LDL entre V1 et V2</i> | | | |
|---|--|--------------------------------|------------------------|
| Variabiles | Coefficient de régression non standardisé | Intervalle de confiance | Significativité |
| Sexe | 5,31 | (-0,515 ; 15,76) | 0,314 |
| Age | 0,00 | (-0,37 ; 0,37) | 0,998 |
| Antécédent d'HTA | -2,04 | (-11,01 ; 6,94) | 0,651 |
| Antécédent d'hypercholestérolémie | -1,40 | (-10,02 ; 7,39) | 0,750 |
| Hérédité coronarienne | -1,38 | (-11,15 ; 8,39) | 0,778 |
| Antécédent de tabagisme | 2,08 | (-3,13 ; 7,29) | 0,427 |
| Antécédent de diabète | -16,37 | (-27,33 ; -5,41) | 0,004 |
| Antécédent d'IDM | -14,37 | (-32,509 ; 3,77) | 0,111 |
| Antécédent d'angioplastie | -8,13 | (-29,11 ; 12,85) | 0,420 |
| Antécédent d'AOMI | 0,57 | (-14,66 ; 15,79) | 0,941 |
| LDL * | 10,97 | (2,15 ; 19,78) | 0,016 |
| CRP * | -0,32 | (-0,62 ; -0,02) | 0,035 |
| Hémoglobine * | 3,86 | (1,00 ; 6,72) | 0,009 |
| Glycémie * | -0,24 | (-6,87 ; 6,38) | 0,940 |
| Créatinine * | 0,75 | (-0,98 ; 2,48) | 0,390 |
| Lp(a) * | -0,02 | (-0,07 ; 0,3) | 0,336 |
| Traitement de fond par statines | -1,98 | (-12,53 ; 8,54) | 0,706 |
| Traitement de fond par Ezetimibe | -7,86 | (-22,94 ; 7,22) | 0,301 |
| Traitement de sortie par Ezetimibe | 3,72 | (-6,45 ; 12,99) | 0,503 |
| FEVG initiale | 0,17 | (-0,26 ; 0,60) | 0,43 |
| Durée d'hospitalisation | 2,04 | (0,53 ; 3,55) | 0,009 |
| Délai entre les prélèvements V1 et V2 | 3,91 | (1,62 ; 6,20) | 0,001 |
| <i>* Biologie à l'entrée</i> | | | |

Une analyse a été réalisée afin d'analyser la corrélation entre la baisse du taux de LDL entre V1 et V3 et entre V1 et V2. On retrouve un coefficient de corrélation à 0,094 avec un p à 0,687 non significatif. La baisse du LDL entre V1 et V3 est en revanche bien corrélée à la baisse entre V2 et V3, un coefficient de corrélation à 0,864 avec un $p < 0,0001$.

Concernant la variation de Lp(a), nous avons étudié les variables associées à l'augmentation constatée de Lp(a) entre V1 et V2, on retrouve une association significative entre la variation de Lp(a) et la créatinine à l'entrée ($p = 0,001$) ainsi que le délai entre les deux premiers prélèvements ($p = 0,028$) (**Tableau 12**).

Tableau 12 : Variables associées à la variation de la Lp(a) entre V1 et V2

| | Coefficient de régression non standardisé | Intervalle de confiance | Significativité |
|---------------------------------------|---|-------------------------|-----------------|
| Sexe | -11,57 | (-32,08 ; 8,96) | 0,263 |
| Age | -0,40 | (-1,13 ; 0,33) | 0,278 |
| Antécédent d'HTA | -14,51 | (-32,06 ; 3,05) | 0,103 |
| Antécédent d'hypercholestérolémie | 4,60 | (-13,14 ; 22,33) | 0,605 |
| Hérédité coronarienne | 10,99 | (-8,45 ; 30,43) | 0,262 |
| Antécédent de tabagisme | 10,77 | (0,86 ; 20,69) | 0,034 |
| Antécédent de diabète | 7,233 | (-17,03 ; 31,50) | 0,553 |
| Antécédent d'IDM | 3,88 | (-12,92 ; 20,68) | 0,624 |
| Antécédent d'angioplastie | 9,29 | (-7,43 ; 26,01) | 0,249 |
| Antécédent d'AOMI | -5,86 | (-35,69 ; 23,97) | 0,695 |
| LDL * | 12,65 | (-5,89 ; 31,18) | 0,177 |
| CRP * | -0,16 | (-0,77 ; -0,44) | 0,595 |
| Hémoglobine * | -2,44 | (-8,49 ; 3,61) | 0,422 |
| Glycémie * | -2,82 | (-10,92 ; 5,28) | 0,477 |
| Créatinine * | -5,19 | (-8,31 ; -2,08) | 0,001 |
| Lp(a) * | 0,08 | (-0,02 ; 0,17) | 0,101 |
| Traitement de fond par statines | -5,98 | (-15,40 ; 27,36) | 0,577 |
| Traitement de fond par Ezetimibe | 14,75 | (-14,85 ; 44,35) | 0,322 |
| Traitement de sortie par Ezetimibe | 13,214 | (-6,64 ; 33,07) | 0,188 |
| FEVG initiale | 0,45 | (-0,41 ; 1,30) | 0,298 |
| Durée d'hospitalisation | -2,40 | (-5,54 ; 0,74) | 0,131 |
| Délai entre les prélèvements V1 et V2 | -5,72 | (-10,81 ; -0,63) | 0,028 |
| * Biologie à l'entrée | | | |

Discussion

1 Comparabilité des caractéristiques des patients ainsi que de leur devenir

Afin d'évaluer la représentativité de la population de notre étude nous avons décidé de comparer celle-ci à celle du registre FAST-MI (3) qui est un registre français analysant les évolutions des caractéristiques des patients, de la prise en charge et du devenir à 6 mois chez les patients hospitalisés pour un infarctus du myocarde, sur une période de 20 ans de 1995 à 2015, et ayant inclus 3813 patients dans 204 centres pour la dernière analyse en 2015.

On retrouve un âge médian plus jeune dans notre population (57 ans contre 63 ans +/- 14 dans le groupe STEMI de FAST-MI), la proportion d'homme est similaire (79% dans notre étude, 75% dans le registre).

Concernant les facteurs de risque cardiovasculaires, les proportions sont également semblables avec : 32% de patients hypertendus (contre 45% dans le registre), 35,5% de dyslipidémie (contre 36%), 14,5% de patients diabétiques (contre 16,5%), 51,6% de fumeur actif (contre 42%) (3).

En revanche, dans notre étude, on retrouve une différence quant à la proportion de NSTEMI parmi les infarctus du myocarde avec un taux de 22,6% dans notre étude contre 51% dans le registre. Il est à noter que ce taux de NSTEMI a augmenté de manière progressive depuis les 20 dernières années dans le registre (29% en 1995, 47% en 2005 et 51% en 2015). La différence peut être expliquée par le fait que les

patients n'ont pas été inclus de manière successive, et qu'il y a un délai limité entre l'admission en hospitalisation et l'inclusion. En conséquence, on observe une tendance à inclure de manière préférentielle les STEMI qui s'explique par le fait que la plupart des patients étaient inclus après la réalisation de la coronarographie (l'inclusion avant celle-ci pouvait entraîner un nombre important d'erreur diagnostique) et que les patients atteints d'un STEMI ont une coronarographie réalisée immédiatement.

En ce qui concerne l'évolution clinique des patients et notamment des complications, on retrouve un taux de mortalité semblable à ce qui est décrit avec un décès en cours d'hospitalisation et un décès au cours du suivi (soit un taux de mortalité à 3,2%), dans le registre FAST MI le taux de mortalité à 6 mois est de 5,3%.

2 Variation du LDL et facteurs associés

2.1 Principaux résultats

Notre étude de cohorte prospective incluant 62 patients hospitalisés en unité de soins intensifs cardiologiques au CHU de Lille pour un syndrome coronarien aigu a pu mettre en évidence une baisse significative du LDL chez ces patients en cours d'hospitalisation avec une médiane de -24% (-14,57 ; -39,34), et entre l'hospitalisation puis la consultation de suivi (3 à 9 mois après l'hospitalisation) avec une médiane de -56,93% (-46,18 ; -71,36).

Il est à noter également que le pourcentage de baisse du LDL entre les deux premiers prélèvements est indépendant du taux de Lp(a) initial (coefficient de corrélation à -0,02, $p = 0,336$).

Le pourcentage de baisse du LDL entre V1 et V2 est associé aux variables suivantes : l'antécédent de diabète ($p = 0,004$), le taux de LDL initial ($p = 0,016$), le taux de CRP ($p = 0,035$), le taux d'hémoglobine ($p = 0,009$), la durée d'hospitalisation ainsi que le délai entre les deux prélèvements respectivement ($p = 0,009$ et $0,001$).

Concernant le taux de HDL et de TG, on ne met pas en évidence de variation significative de ces paramètres au cours du suivi.

2.2 Impact et perspectives thérapeutiques

Le taux de LDL à l'admission dans notre étude est particulièrement élevé (médiane 1,52 g/L). Malgré cela, il est intéressant de noter que les taux de LDL obtenus dès la première consultation de suivi dans notre population sont satisfaisants avec plus de la moitié des patients avec un LDL $< 0,55$ g/L donc dans les objectifs de LDL en prévention secondaire et plus de 75% des patients avec un LDL $< 0,7$ g/L. Cela est liée à la prescription dès la sortie d'un traitement hypolipémiant intensif basé sur le taux de LDL d'entrée : 74% des patients inclus ressortent avec un traitement hypolipémiant associant une statine et de l'ezetimibe.

Notre stratégie thérapeutique, est plus intensive que celle préconisée par les recommandations européennes de 2019 sur les dyslipidémies, recommandant un traitement par étapes avec initiation de statines puis ajout d'ezetimibe en cas d'objectif de LDL non atteint (37). Une autre stratégie, recommandée par un consensus d'experts français publiée dans *l'European Heart Journal* adapte le traitement hypolipémiant de manière personnalisée, en fonction du taux initial de LDL selon le schéma illustré dans la **Figure 13** (66).

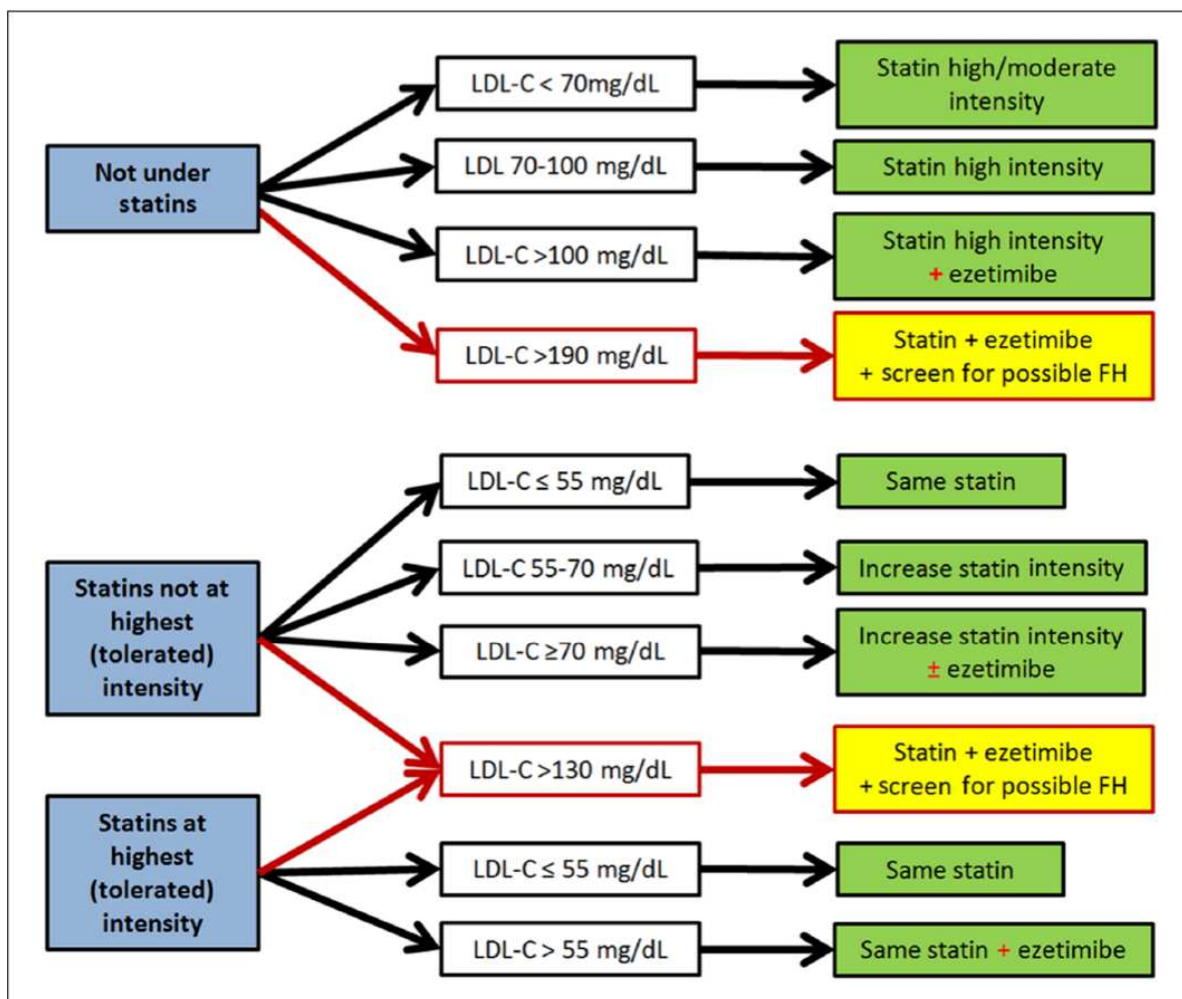


Figure 13 - Algorithme de prescription du traitement hypolipémiant

Nous pouvons comparer nos résultats à une étude rétrospective, lyonnaise, publiée en 2021, soulignant le gap qu'il existe entre la « vraie-vie » et les recommandations. Celle-ci a inclus 248 patients hospitalisés pour un SCA avec sus-décalage du segment ST et ayant eu une visite de contrôle à un mois, on observe que seulement 18% des patients atteignent l'objectif de LDL < 0,55 g/L. En analysant leur traitement de sortie, 95% étaient traités par statines, 90% recevaient une statine de haute intensité et seulement 3% des patients étaient traités par ezetimibe (67).

Dans une autre étude de plus grande envergure, le programme "EuroPath ACS", qui vise à étudier et améliorer la prise en charge des traitements hypolipémiants

après un infarctus, et comporte deux enquêtes successives sur la prescription de ces traitements, menées en 2018 et 2022. Environ 500 cardiologues européens ont participé à ces enquêtes, analysant les prescriptions et les parcours de soins de 2650 patients. La comparaison de ces deux enquêtes permet d'évaluer l'impact des recommandations de 2019 sur l'évolution de la prise en charge des dyslipidémies. L'analyse des enquêtes EuroPath I et IV montre que, bien que les caractéristiques des patients n'aient pas changé entre 2018 et 2022, leur taux initial de LDL à l'admission était plus bas en 2022 ($1,25 \pm 0,54$ g/L contre $1,43 \pm 0,89$ g/L en 2018), suggérant une meilleure prévention avant l'infarctus. Le taux de prescription de statines à la sortie de l'hôpital est resté stable, avoisinant les 90 % pour les deux périodes. Cependant, en 2022, l'intensité du traitement initial a été plus élevée, avec 78 % de prescriptions de statines à forte intensité (contre 72 % en 2018), et 34 % des cas ont prescrit dès le départ l'association avec l'ezetimibe (par rapport à 13 % en 2018). L'utilisation des inhibiteurs de PCSK9 a été limitée pendant la phase hospitalière, concernant 7 % des patients en 2022 (contre 1 % en 2018). Malgré une évolution favorable des prescriptions en phase aiguë, elles demeurent insuffisantes, en effet le taux moyen de LDL lors de la première visite de suivi (à 16 semaines) était en moyenne de $0,85 \pm 0,45$ g/L, avec seulement 18 % des patients ayant un taux de LDL inférieur à 0,55 g/L. Les ajustements thérapeutiques pendant le suivi ont également montré une efficacité limitée, puisqu'après 12 mois, seuls 31 % des patients avaient atteint leur objectif de LDL (68,69).

Il faut savoir de plus que l'atteinte des objectifs de LDL a un impact pronostic chez les patients. Dans une autre étude publiée en 2017, incluant cette fois une population de patients avec une coronaropathie stable, inclus dans le registre CORONOR et étudiant les déterminants et l'impact pronostic de l'atteinte des objectifs

de LDL, on observe que parmi les 3757 des patients, 885 (23,6 %) d'entre eux avaient un LDL < à 0,7 g/L (cible de l'époque). Le risque relatif ajusté pour le critère combinant le décès cardiovasculaire, l'IDM, l'AVC ischémique et la revascularisation myocardique était de 1,31 (IC 95 % : 1,09 - 1,58 ; p = 0,004) pour un LDL > à 0,7 g/L par rapport à un LDL < à 0,7 g/L. En comparaison avec les patients ayant un LDL < à 0,7 g/L, les HR ajustés étaient de 1,27 (IC 95 % : 1,05 - 1,55 ; p = 0,016) pour un LDL de 0,7 à 0,99 g/L et de 1,38 (IC 95 % : 1,12 - 1,70 ; p = 0,003) pour un LDL \geq 1 g/L (70).

Cela a également été démontré au décours d'un IDM. Dans cette étude qui a inclus les patients admis dans les suites d'un IDM, les changements du taux de LDL entre l'IDM et une visite de suivi de 6 à 10 semaines ont été analysés. Au total, 40 607 patients ont été suivis pendant une médiane de 3,78 ans. La réduction médiane du LDL était de 1,20 mmol/L. Les patients ayant une réduction plus importante du LDL (1,85 mmol/L, 75e percentile) par rapport à une réduction plus faible (0,36 mmol/L, 25e percentile) présentaient des risques plus faibles pour tous les résultats : le critère composite de mortalité cardiovasculaire, d'IDM et d'accident vasculaire cérébral ischémique était de 0,77 (0,70 – 0,84) ; la mortalité toutes causes confondues était de 0,71 (0,63 – 0,80). Les patients ayant une réduction du LDL de plus de 50 % grâce à l'utilisation de statines de forte intensité à la sortie présentaient une incidence plus faible de tous les résultats par rapport à ceux utilisant une statine de moindre intensité (71).

La plus grande proportion de patients ayant atteint les objectifs de LDL lors de la consultation de suivi dans notre étude, en lien avec la prescription plus fréquente d'une bithérapie hypolipémiante pourrait donc avoir un impact clinique. Néanmoins, celui-ci ne peut être mesuré en raison du faible effectif de l'étude et de l'absence de suivi prolongé.

Enfin, l'étude randomisée PACMAN-AMI portant sur l'utilisation d'un inhibiteur PCSK9 initié en phase aiguë d'IDM a démontré qu'il provoque évidemment une diminution rapide du taux de LDL mais surtout que celle-ci entraîne une réduction des plaques d'athérome dans les artères coronaires ainsi qu'à un remodelage de celles-ci avec renforcement de la structure fibreuse et diminution de la charge lipidique évaluée par imagerie endocoronaire à un an (72). Actuellement, une étude clinique randomisée (AMUNDSEN-real) est en cours pour évaluer l'impact thérapeutique de l'utilisation d'evolocumab versus placebo dès la phase aiguë d'IDM indépendamment du LDL initial.

Une autre possibilité d'ajuster le traitement hypolipémiant au décours de l'IDM pourrait être d'adapter celui-ci à la sortie en fonction de la réponse observée sur la baisse du LDL au cours de l'hospitalisation, néanmoins on retrouve dans notre étude un résultat non significatif sur la corrélation entre la baisse totale du LDL (entre V1 et V3) et la baisse entre les 2 premiers prélèvements (entre V1 et V2) (coefficient de corrélation à 0,094 avec un p à 0,687 non significatif), cela n'apparaît donc pas pertinent.

3 Variation de la Lp(a)

3.1 Principaux résultats

Concernant la Lp(a), on observe une augmentation significative de son taux avec une médiane de 20,17% (7,43 ; 41,35) en cours d'hospitalisation et +22,42% (0,84 ; 41,10) entre l'entrée en hospitalisation et la consultation de suivi.

Il est également intéressant de noter que la concentration de Lp(a) à l'entrée est associée de manière significative avec l'antécédent d'hypercholestérolémie ($p = 0,004$), l'hérédité coronarienne ($p = 0,002$), l'antécédent de diabète ($p = 0,019$), le traitement de fond par statines et par ezetimibe (respectivement $p = 0,002$ et $0,002$) ainsi que la présence de lésions plurifocales à la coronarographie ($p = 0,021$).

3.2 Explications physiopathologiques

3.2.1 Variation en lien avec le traitement

La variation du LDL sous statines est bien connue et décrite de manière détaillée depuis de nombreuses années, comme expliquée dans l'introduction.

En revanche, physiologiquement, l'observation selon laquelle la thérapie par statines entraîne une augmentation des niveaux de Lp(a) est inattendue, étant donné que les statines augmentent le nombre de récepteurs aux LDL (LDLR) à la surface des hépatocytes, ce qui pourrait logiquement augmenter la clairance de la Lp(a) de la circulation. Une étude expérimentale a donc testé afin de mieux comprendre les mécanismes potentiels par lesquels le traitement par statines pourrait entraîner une augmentation des niveaux de Lp(a), et savoir si le traitement par statines augmenterait l'expression de l'ARNm de LPA et donc l'assemblage de la Lp(a). Pour cela, la lignée cellulaire hépatomateuse humaine HepG2 a été traitée avec de l'atorvastatine à des concentrations de 5 ou 10 mM pendant 24 heures et l'expression des ARNm de LDLR, PCSK9 et LPA a été évaluée. Le traitement à l'atorvastatine a augmenté les niveaux d'ARNm de LDLR de 1,7 fois et les niveaux d'ARNm de PCSK9 de 1,5 fois par rapport aux cellules non traitées. De manière intéressante, l'expression d'ARNm de LPA était également augmentée de 1,5 fois avec le traitement à l'atorvastatine à 10 mM. Des

résultats similaires ont été obtenus avec le traitement à la pravastatine, où les niveaux d'ARNm de LPA ont été significativement augmentés à la fois à 5 et 10 mM (58). Dans une deuxième étude, les cellules HepG2 ont été traitées avec 10 mM d'atorvastatine pendant 12 et 24 heures. Les niveaux d'ARNm de LDLR ont augmenté de manière significative de 1,6 et 1,9 fois en fonction du temps de traitement, tout comme les niveaux d'ARNm de PCSK9, qui ont été multipliés par deux et quatre, respectivement. L'atorvastatine a également induit une augmentation significative de 1,5 fois de l'expression d'ARNm de LPA, mais cette augmentation s'est produite avec un léger délai par rapport à l'expression de LDLR et PCSK9. Enfin, des doses croissantes d'atorvastatine augmentaient de manière significative à la fois la quantité absolue d'expression et de sécrétion de l'apolipoprotéine(a) par rapport à la protéine cellulaire, ainsi que la quantité relative normalisée par rapport à l'absence de traitement à l'atorvastatine (58). Ces résultats suggèrent que le traitement par statines pourrait influencer la synthèse et la sécrétion de Lp(a), contribuant ainsi à l'augmentation des niveaux de Lp(a) observée chez les patients sous statines. Cependant, des études supplémentaires sont nécessaires pour approfondir ces mécanismes et clarifier le rôle exact des statines dans la régulation de la Lp(a).

3.2.2 Rôle de la Lp(a) en phase aiguë du SCA

Un autre axe d'explication de la variation de Lp(a) retrouvée dans notre étude est aussi le rôle de la Lp(a) au cours de la phase aiguë de l'IDM. Une étude a été menée dans le but de tester l'hypothèse que le dosage des LDL oxydés (OxLDL) étaient liés aux SCA. Des échantillons plasmatiques sériés ont été obtenus de manière prospective auprès de patients ayant subi un infarctus aigu du myocarde, un angor instable, une maladie coronarienne stable, des patients avec des une coronarographie normale, ainsi que de sujets en bonne santé (au total 66 patients répartis dans les

différents groupes). Les prélèvements ont été effectués à différents moments (entrée dans l'étude, sortie d'hospitalisation (uniquement pour le groupe IDM), et à 30, 120 et 210 jours).

Entre autres dosages, les taux plasmatiques de LDL, OxLDL-E06 (reflétant par la teneur en phospholipides oxydés (OxPL) par apolipoprotéine B-100) et de Lp(a) ont été étudiés.

Les niveaux d'OxLDL-E06 ont augmenté de 54 % ($p < 0,01$) dans le groupe IDM à la sortie de l'hôpital, et de 36 % à 30 jours. Aucune modification significative des marqueurs OxLDL n'a été observée dans les autres groupes. Les niveaux d'OxLDL-E06 ont fortement suivi l'élévation aiguë de la Lp(a) dans le groupe IDM, suggérant que les phospholipides oxydés sont liés de manière préférentielle à la Lp(a). L'OxLDL-E06 oxydé a également montré une corrélation extrêmement forte avec la Lp(a) dans l'ensemble de la cohorte de patients ($r = 0,91$, $p < 0,0001$). Il y a eu une augmentation d'environ deux fois de la Lp(a) dans le groupe IDM, qui était significativement différente à chaque point temporel par rapport aux autres groupes. Aucune variation temporelle significative de la Lp(a) n'a été observée dans les autres groupes.

Dans cette étude, l'observation selon laquelle les niveaux de Lp(a) augmentent d'environ deux fois après un IDM soulève des questions intéressantes sur le rôle de la Lp(a) en tant que réactant de phase aiguë dans certaines circonstances. Bien que les niveaux basaux de Lp(a) soient principalement déterminés génétiquement, cette augmentation significative après un IDM suggère un mécanisme réactif à l'événement cardiaque aigu, similaire à d'autres réactants de phase aiguë.

Une observation notable est que les niveaux de Lp(a) augmentent de manière concomitante avec ceux de certains produits oxydatifs toxiques, appelés produits

phospholipidiques oxydés (OxPL). Cette corrélation étroite implique que la Lp(a) a une forte affinité pour les OxPL. Les OxPL sont des sous-produits oxydatifs toxiques qui se libèrent lors de lésions cellulaires, comme la rupture de plaques athéroscléreuses ou la mort des cellules myocardiques.

Cette préférence de liaison entre Lp(a) et les OxPL suggère que la Lp(a) peut agir comme un vecteur pour transporter ces produits toxiques avec un rôle de Lp(a) "nettoyeur" des OxPL nouvellement libérés (73).

En fin de compte, les propriétés pro-athérogènes de la Lp(a), en particulier lorsque les niveaux plasmatiques sont élevés, pourraient être attribuées à sa forte affinité pour la paroi vasculaire en présence de ces produits oxydatifs, ce qui pourrait induire une inflammation accrue et également un effet prothrombotique (du fait de la ressemblance avec le plasminogène).

Cela est corroboré par des observations provenant d'une étude plus ancienne, ayant évalué in vivo sur des prélèvements d'athérectomie le taux de Lp(a) et de macrophages des différentes plaques. Ce qui a permis de montrer une présence plus importante de Lp(a) dans les plaques coronariennes instables par rapport aux plaques stables, ainsi qu'une co-localisation avec les macrophages (74).

3.3 Impact et perspectives thérapeutiques

Concernant les perspectives thérapeutiques visant spécifiquement la Lp(a), comme précisé dans l'introduction il n'existe à heure actuelle aucun traitement spécifique ayant démontré une efficacité clinique en agissant de manière ciblée sur la Lp(a). Celle-ci doit est actuellement utilisée comme un marqueur de risque cardiovasculaire supplémentaire incitant le cardiologue à agir de manière plus efficace sur les autres facteurs de risque.

Son utilité dans le cadre de la prévention secondaire est donc remise en cause, la survenue d'un évènement cardiovasculaire, ici le SCA, justifie à elle seule la prise en charge intensive et efficace des autres facteurs de risque.

Elle contribue néanmoins à l'évaluation de ce qu'on appelle le « risque ischémique résiduel » composé de multiples paramètres contribuant à un risque de développer un nouvel évènement ischémique malgré la prise en charge standard des facteurs de risque cardiovasculaire, on y retrouve la Lp(a) mais aussi le taux de triglycérides (qui pourrait bénéficier d'un traitement par icosapent ethyl (75)) ; le risque ischémique lié au nombre, à la longueur et au diamètre des stents implantés (qui pourrait bénéficier d'une prolongation de la double anti-agrégation plaquettaire au-delà de 12 mois (76)) ; le risque induit par l'inflammation (qui pourrait bénéficier d'un traitement par colchicine (77) ou anti IL-1B).

Nous pouvons nous poser la question de l'utilisation future de la Lp(a) une fois des traitements disponibles, en effet plusieurs molécules visant à abaisser le taux de Lp(a) sont actuellement en cours d'étude afin d'évaluer le bénéfice de ceux-ci sur la réduction du risque cardiovasculaire.

L'essai de phase 3, Lp(a)-HORIZON (Évaluation de l'impact de la réduction de la Lp(a) avec TQJ230 sur les évènements cardiovasculaires majeurs chez les patients atteints de maladies cardiovasculaires) (NCT04023552), recrute jusqu'à 7680 patients ayant des antécédents d'IDM, d'AVC ischémique ou de maladie artérielle périphérique symptomatique survenu de 3 mois à 10 ans avant la randomisation, sous traitement recommandé visant à réduire le LDL, et avec une Lp(a) > 70 mg/dl, randomisés pour recevoir soit 80 mg de pelacarsen (qui est un oligonucléotide antisens) par voie sous-cutanée mensuellement, soit un placebo.

Deux critères d'évaluation principaux ont été définis, dont l'un sera considéré comme positif si une significativité statistique est atteinte :

- 1) Le délai jusqu'à la première occurrence d'un événement cardiovasculaire majeur, constitué des critères composites de décès d'origine cardiovasculaire, d'infarctus du myocarde non mortel, d'accident vasculaire cérébral non mortel et de revascularisation coronaire urgente nécessitant une hospitalisation) chez les patients avec une Lp(a) \geq 70 mg/dl ;
- 2) Le délai jusqu'à l'événement cardiovasculaire majeur chez les sujets ayant une Lp(a) de base \geq 90 mg/dl.

Il est prévu que le médicament entraîne une réduction de 80 % de la concentration de Lp(a), ce qui donnera une Lp(a) moyenne sous traitement $<$ 20 mg/dl. L'essai devrait avoir une durée d'environ 4,25 années, au cours desquelles 993 événements du critère d'évaluation principal devraient se produire, et les résultats devraient être disponibles en 2024 (78).

Une étude de phase II a été publiée avec un autre traitement l'olpasiran qui est une molécule d'ARN interférent (siARN) qui interrompt l'expression du gène LPA en dégradant l'ARN messager (ARNm) qui code la protéine apo(a), empêchant ainsi sa traduction et l'assemblage ultérieur de la particule Lp(a) dans l'hépatocyte. Cette étude a démontré une réduction significative du taux de Lp(a) avec des doses croissantes d'olpasiran (79). Une étude phase III, incluant des patients avec antécédent de maladie cardiovasculaire confirmée avec l'un des éléments suivants : IDM (de type 1 présumé dû à la rupture/érosion de la plaque) et/ou revascularisation coronaire par intervention coronaire percutanée associé à au moins 1 facteur de risque additionnel associée à un taux de Lp(a) lors du screening \geq 100mg/dL, est également en cours.

Dans notre population, on constate que 45% des patients suivis ont un taux de Lp(a) \geq 70 mg/dL lors du troisième prélèvement. Si le seuil de 90 mg/dL est retenu, cela représenterait 35% des patients de notre population mais il faut admettre encore une fois que l'âge particulièrement jeune de nos patients peut artificiellement augmenter cette proportion cible.

Notre étude souligne donc l'impact important que ces traitements pourraient avoir dans un futur proche avec une proportion de patient significative qui pourrait tirer bénéfice de ces nouvelles thérapeutiques lors de leur mise en disponibilité sur le marché en cas de résultats positifs.

De plus, en raison de l'augmentation significative le Lp(a) que nous avons observé au cours du temps au décours d'un SCA, le dosage de celle-ci devrait être répété au moins une fois à distance de l'événement.

4 Limites de l'étude.

Les deux principales limites de notre étude restent le nombre de patients inclus, et le fait que tous les patients n'ont pas été revus en consultation de suivi.

Cela s'explique par le choix de mener une étude prospective afin d'avoir une collecte de données plus complète et un meilleur suivi pour la réalisation des prélèvements.

Il faut savoir que l'étude n'est pas terminée et se poursuit afin que tous les patients inclus soient évidemment revus, il est également prévu de poursuivre l'inclusion des patients encore au moins un an. Un travail complémentaire avec des données plus robustes sera alors présenté.

Une des autres limites, liée au faible effectif, est l'absence de puissance pour démontrer un impact clinique en lien avec le taux de LDL, de Lp(a) ainsi que leur variation.

Conclusion

En raison de nouveaux traitements actuellement à l'étude, la Lp(a) a suscité un regain d'intérêt depuis quelques années par la communauté cardiologique. Notre étude a tenté donc d'évaluer la variation de ce paramètre ainsi que celle du bilan lipidique, chez les patients hospitalisés pour un IDM. Il s'agit d'une étude prospective, observationnelle chez les patients atteints d'IDM hospitalisés enUSIC au CHU de Lille.

Grâce à notre étude nous avons pu étudier la variation du bilan lipidique et de la Lp(a) entre le jour d'hospitalisation, la sortie ainsi que lors d'une consultation de suivi entre 3 et 9 mois après la sortie.

Nous avons retrouvé une baisse significative du LDL, qui était évidemment attendue, grâce à l'initiation du traitement hypolipémiant en prévention secondaire mais qui est plus importante dans notre population en comparaison à celles d'autres études, en lien avec prescription plus fréquente de bithérapie hypolipémiante associant une statine de haute intensité à de l'ezetimibe, et cela pourrait avoir un impact pronostic que nous n'avons pas pu mesurer en raison du faible effectif de notre population.

Quant à la Lp(a), il a été observé une augmentation significative de son taux entre les deux premiers prélèvements, suggérant un rôle physiologique, encore mal décrit, de cette lipoprotéine au cours de la phase aiguë de l'IDM.

Enfin, une augmentation de la Lp(a) > 70 mg/dL (seuil à partir duquel les patients sont éligibles aux différentes études visant à abaisser le risque

cardiovasculaire en jouant sur la Lp(a)) a été retrouvé chez 45% de nos patients ce qui suggère une large prescription de ces traitements en cas de résultat positif des études actuellement en cours.

Liste des tableaux

| | |
|---|------|
| Tableau 1 : Caractéristiques et antécédents, | p 54 |
| Tableau 2 : Bilan biologique, | p 56 |
| Tableau 3 : Prise en charge initiale, | p 58 |
| Tableau 4 : Traitement de sortie, | p 60 |
| Tableau 5 : Complications intra hospitalière, durée d'hospitalisation, | p 62 |
| Tableau 6 : Bilan lipidique, | p 63 |
| Tableau 7 : Variables associées au taux de LDL à l'entrée, | p 64 |
| Tableau 8 : Variables associées au taux de Lp(a) à l'entrée, | p 66 |
| Tableau 9 : Variation du bilan lipidique, | p 67 |
| Tableau 10 : Pourcentage de variation du bilan lipidique, | p 69 |
| Tableau 11 : Variables associées à la baisse du LDL-c entre V1 et V2, | p 70 |
| Tableau 12 : Variables associées à la variation de la Lp(a) entre V1 et V2..... | p 62 |

Liste des figures

| | |
|--|------|
| Figure 1 : Illustration du mécanisme d'infarctus de type 1, | p 13 |
| Figure 2 : Risque de coronaropathie et LDL, | p 20 |
| Figure 3 : Recommandations de l'ESC sur le traitement visant à abaisser le LDL, | p 27 |
| Figure 4 : Illustration de la composition de la Lp(a), | p 27 |
| Figure 5 : Pathogénie de la lipoprotéine (a), | p 31 |
| Figure 6 : Histologie de rupture de plaque, | p 31 |
| Figure 7 : Association entre le « LPA Genotype Score », le taux de Lp(a) et le risque de coronaropathie, | p 34 |
| Figure 8 : Distribution de la Lp(a), | p 36 |
| Figure 9 : Recommandations ESC 2019 sur les dyslipidémies, indications de dosage de la Lp(a), | p 41 |
| Figure 10 : Diagramme de flux de l'étude, | p 51 |
| Figure 11 : Dosage du LDL en fonction du temps, | p 68 |
| Figure 12 : Dosage de la Lp(a) en fonction du temps, | p 68 |
| Figure 13 : Algorithme de prescription du traitement hypolipémiant, | p 76 |

Références

1. Murray CJL, Lopez AD. Measuring the Global Burden of Disease. *N Engl J Med.* août 2013;369(5):448-57.
2. Townsend N, Nichols M, Scarborough P, Rayner M. Cardiovascular disease in Europe — epidemiological update 2015. *Eur Heart J.* 21 oct 2015;36(40):2696-705.
3. Puymirat E, Simon T, Cayla G, Cottin Y, Elbaz M, Coste P, et al. Acute Myocardial Infarction: Changes in Patient Characteristics, Management, and 6-Month Outcomes Over a Period of 20 Years in the FAST-MI Program (French Registry of Acute ST-Elevation or Non-ST-Elevation Myocardial Infarction) 1995 to 2015. *Circulation.* 14 nov 2017;136(20):1908-19.
4. Fuster V, Mearns BM. The CVD paradox: mortality vs prevalence. *Nat Rev Cardiol.* nov 2009;6(11):669-669.
5. Conrad N, et al. MI-TRAJECTORY- subsequent cardiovascular disease trajectories following myocardial infarction
6. Luengo-Fernandez R, Walli-Attaei M, Gray A, Torbica A, Maggioni AP, Huculeci R, et al. Economic burden of cardiovascular diseases in the European Union: a population-based cost study. *Eur Heart J.* 26 août 2023;ehad583.
7. Thygesen K, Alpert JS, Jaffe AS, Chaitman BR, Bax JJ, Morrow DA, et al. Fourth Universal Definition of Myocardial Infarction (2018). *Circulation [Internet].* 13 nov 2018 [cité 13 mai 2023];138(20).
8. Rossello X, Dan GA, Dweck MR, Galbraith M, Hinterbuchner L, Jankowska EA, et al. 2023 ESC Guidelines for the management of acute coronary syndromes.
9. Yusuf S, Hawken S, Ôunpuu S, Dans T, Avezum A, Lanas F, et al. Effect of potentially modifiable risk factors associated with myocardial infarction in 52 countries (the INTERHEART study): case-control study. 2004;364.
10. Bentzon JF, Otsuka F, Virmani R, Falk E. Mechanisms of Plaque Formation and Rupture. *Circ Res.* 6 juin 2014;114(12):1852-66.
11. Rahalkar AR, Hegele RA. Monogenic pediatric dyslipidemias: Classification, genetics and clinical spectrum. *Mol Genet Metab.* mars 2008;93(3):282-94.
12. Borén J, Chapman MJ, Krauss RM, Packard CJ, Bentzon JF, Binder CJ, et al. Low-density lipoproteins cause atherosclerotic cardiovascular disease: pathophysiological, genetic,

and therapeutic insights: a consensus statement from the European Atherosclerosis Society Consensus Panel. *Eur Heart J.* 21 juin 2020;41(24):2313-30.

13. Gore I, Nakashima T, Imai T, White PD. Coronary atherosclerosis and myocardial infarction in Kyushu, Japan, and Boston, Massachusetts. *Am J Cardiol.* 1962;10:400–406.

14. Kimura N. Analysis of 10,000 postmortem examinations in Japan. In- Keys A, White PD, eds. *World Trends in Cardiology- Selected Papers From Second World Congress of Cardiology.* New York, NY- Hoeber- Harper; 1956.

15. Todd GF. Cigarette consumption per adult of each sex in various countries. *J Epidemiol Community Health.* 1978;32-289–293.

16. Stehle G, Hinohara S, Cremer P, Feng Z, Bernhardt R, Goto Y, et al. Differences in the risk factor patterns for coronary heart disease in China, Japan, and Germany. *Klin Wochenschr.* sept 1991;69(14):629-32.

17. Diabetes Drafting Group. Prevalence of small vessel and large vessel disease in diabetic patients from 14 centres: The World Health Organisation multinational study of vascular disease in diabetics. *Diabetologia.* sept 1985;28(S1):615-40.

18. Robertson TL, Kato H, Rhoads GG, Kagan A, Marmot M, Syme SL, et al. *Epidemiologic Studies of Coronary Heart Disease and Stroke In Japanese Men Living in Japan, Hawaii and California.*

19. Marmot MG, Syme SL, Kagan A, Kato H, Cohen JB, Belsky J. Epidemiologic studies of coronary heart disease and stroke in Japanese men living in Japan, Hawaii and California: prevalence of coronary and hypertensive heart disease and associated risk factors. *Am J Epidemiol.* déc 1975;102(6):514-25.

20. Keys a. Diet and the epidemiology of coronary heart disease. *J am med assoc.* 24 août 1957;164(17):1912.

21. Lipid-Related Markers and Cardiovascular Disease Prediction. *JAMA [Internet].* 20 juin 2012 [cité 30 mai 2023];307(23).

22. Blood cholesterol and vascular mortality by age, sex, and blood pressure: a meta-analysis of individual data from 61 prospective studies with 55 000 vascular deaths. *The Lancet.* déc 2007;370(9602):1829-39.

23. Ference BA, Ginsberg HN, Graham I, Ray KK, Packard CJ, Bruckert E, et al. Low-density lipoproteins cause atherosclerotic cardiovascular disease. 1. Evidence from genetic, epidemiologic, and clinical studies. A consensus statement from the European Atherosclerosis Society Consensus Panel. *Eur Heart J.* 21 août 2017;38(32):2459-72.

24. Nordestgaard BG, Chapman MJ, Humphries SE, Ginsberg HN, Masana L, Descamps OS, et al. Familial hypercholesterolaemia is underdiagnosed and undertreated in the general population: guidance for clinicians to prevent coronary heart disease: Consensus Statement of the European Atherosclerosis Society. *Eur Heart J*. 1 déc 2013;34(45):3478-90.
25. Vallejo-Vaz AJ, Stevens CAT, Lyons ARM, Dharmayat KI, Freiburger T, Hovingh GK, et al. Global perspective of familial hypercholesterolaemia: a cross-sectional study from the EAS Familial Hypercholesterolaemia Studies Collaboration (FHSC). *The Lancet*. nov 2021;398(10312):1713-25.
26. Ference BA, Yoo W, Alesh I, Mahajan N, Mirowska KK, Mewada A, et al. Effect of Long-Term Exposure to Lower Low-Density Lipoprotein Cholesterol Beginning Early in Life on the Risk of Coronary Heart Disease. *J Am Coll Cardiol*. déc 2012;60(25):2631-9.
27. the CARDIoGRAMplusC4D Consortium. A comprehensive 1000 Genomes-based genome-wide association meta-analysis of coronary artery disease. *Nat Genet*. oct 2015;47(10):1121-30.
28. Efficacy and safety of cholesterol-lowering treatment- prospective meta-analysis of data from 90 056 participants in 14 randomised trials of statins.
29. Cholesterol Treatment Trialists' (CTT) Collaboration. Efficacy and safety of more intensive lowering of LDL cholesterol: a meta-analysis of data from 170 000 participants in 26 randomised trials. *The Lancet*. nov 2010;376(9753):1670-81.
30. Garcia-Calvo M, Lisnock J, Bull HG, Hawes BE, Burnett DA, Braun MP, et al. The target of ezetimibe is Niemann-Pick C1-Like 1 (NPC1L1). *Proc Natl Acad Sci*. 7 juin 2005;102(23):8132-7.
31. Rossebø AB, Pedersen TR, Boman K, Brudi P, Chambers JB, Egstrup K, et al. Intensive Lipid Lowering with Simvastatin and Ezetimibe in Aortic Stenosis. *N Engl J Med*. 25 sept 2008;359(13):1343-56.
32. Baigent C, Landray MJ, Reith C, Emberson J, Wheeler DC, Tomson C, et al. The effects of lowering LDL cholesterol with simvastatin plus ezetimibe in patients with chronic kidney disease (Study of Heart and Renal Protection): a randomised placebo-controlled trial. *The Lancet*. juin 2011;377(9784):2181-92.
33. Cannon CP, Blazing MA, Giugliano RP, McCagg A, White JA, Theroux P, et al. Ezetimibe Added to Statin Therapy after Acute Coronary Syndromes. *N Engl J Med*. 18 juin 2015;372(25):2387-97.
34. Norata GD, Tibolla G, Catapano AL. Targeting PCSK9 for Hypercholesterolemia. *Annu*

Rev Pharmacol Toxicol. 6 janv 2014;54(1):273-93.

35. Sabatine MS, Giugliano RP, Keech AC, Honarpour N, Wiviott SD, Murphy SA, et al. Evolocumab and Clinical Outcomes in Patients with Cardiovascular Disease. *N Engl J Med.* 4 mai 2017;376(18):1713-22.
36. Schwartz GG, Steg PG, Szarek M, Bhatt DL, Bittner VA, Diaz R, et al. Alirocumab and Cardiovascular Outcomes after Acute Coronary Syndrome. *N Engl J Med.* 29 nov 2018;379(22):2097-107.
37. 2019 ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias- lipid modification to reduce cardiovascular risk.
38. Berg K. A new serum type system in man - The Lp system. *Acta Pathol Microbiol Scand.* 18 août 2009;59(3):369-82.
39. cDNA sequence of human apolipoprotein(a) is homologous to plasminogen.
40. Koschinsky ML, Marcovina SM. Structure-function relationships in apolipoprotein(a): insights into lipoprotein(a) assembly and pathogenicity: *Curr Opin Lipidol.* avr 2004;15(2):167-74.
41. Tsimikas S. A Test in Context: Lipoprotein(a). *J Am Coll Cardiol.* févr 2017;69(6):692-711.
42. Bergmark C, Dewan A, Orsoni A, Merki E, Miller ER, Shin MJ, et al. A novel function of lipoprotein [a] as a preferential carrier of oxidized phospholipids in human plasma. *J Lipid Res.* oct 2008;49(10):2230-9.
43. Tsimikas S, Mallat Z, Talmud PJ, Kastelein JJP, Wareham NJ, Sandhu MS, et al. Oxidation-Specific Biomarkers, Lipoprotein(a), and Risk of Fatal and Nonfatal Coronary Events. *J Am Coll Cardiol.* sept 2010;56(12):946-55.
44. Scipione CA, Sayegh SE, Romagnuolo R, Tsimikas S, Marcovina SM, Boffa MB, et al. Mechanistic insights into Lp(a)-induced IL-8 expression: a role for oxidized phospholipid modification of apo(a). *J Lipid Res.* déc 2015;56(12):2273-85.
45. Van Der Valk FM, Bekkering S, Kroon J, Yeang C, Van Den Bossche J, Van Buul JD, et al. Oxidized Phospholipids on Lipoprotein(a) Elicit Arterial Wall Inflammation and an Inflammatory Monocyte Response in Humans. *Circulation.* 23 août 2016;134(8):611-24.
46. Van Dijk RA, Kolodgie F, Ravandi A, Leibundgut G, Hu PP, Prasad A, et al. Differential expression of oxidation-specific epitopes and apolipoprotein(a) in progressing and ruptured human coronary and carotid atherosclerotic lesions. *J Lipid Res.* déc 2012;53(12):2773-90.

47. Lipoprotein(a) Concentration and the Risk of Coronary Heart Disease, Stroke, and Nonvascular Mortality. *JAMA*. 22 juill 2009;302(4):412.
48. Kamstrup PR. Genetically Elevated Lipoprotein(a) and Increased Risk of Myocardial Infarction. *JAMA*. 10 juin 2009;301(22):2331.
49. Clarke R, Peden JF, Hopewell JC, Kyriakou T, Goel A, Heath SC, et al. Genetic Variants Associated with Lp(a) Lipoprotein Level and Coronary Disease. *N Engl J Med*. 24 déc 2009;361(26):2518-28.
50. Thanassoulis G, Campbell CY, Owens DS, Smith JG, Smith AV, Peloso GM, et al. Genetic Associations with Valvular Calcification and Aortic Stenosis. *N Engl J Med*. 7 févr 2013;368(6):503-12.
51. Kamstrup PR, Tybjaerg-Hansen A, Nordestgaard BG. Elevated Lipoprotein(a) and Risk of Aortic Valve Stenosis in the General Population. *J Am Coll Cardiol*. févr 2014;63(5):470-7.
52. Nordestgaard BG, Chapman MJ, Ray K, Borén J, Andreotti F, Watts GF, et al. Lipoprotein(a) as a cardiovascular risk factor: current status. *Eur Heart J*. déc 2010;31(23):2844-53.
53. Boerwinkle E, Leffert CC, Lin J, Lackner C, Chiesa G, Hobbs HH. Apolipoprotein(a) gene accounts for greater than 90% of the variation in plasma lipoprotein(a) concentrations. *J Clin Invest*. 1 juill 1992;90(1):52-60.
54. Tziomalos K, Athyros VG, Wierzbicki AS, Mikhailidis DP. Lipoprotein a: where are we now? *Curr Opin Cardiol*. juill 2009;24(4):351-7.
55. Burgess S, Ference BA, Staley JR, Freitag DF, Mason AM, Nielsen SF, et al. Association of *LPA* Variants With Risk of Coronary Disease and the Implications for Lipoprotein(a)-Lowering Therapies: A Mendelian Randomization Analysis. *JAMA Cardiol*. 1 juill 2018;3(7):619.
56. Lamina C, Kronenberg F, for the Lp(a)-GWAS-Consortium. Estimation of the Required Lipoprotein(a)-Lowering Therapeutic Effect Size for Reduction in Coronary Heart Disease Outcomes: A Mendelian Randomization Analysis. *JAMA Cardiol*. 1 juin 2019;4(6):575.
57. Yeang C, Hung MY, Byun YS, Clopton P, Yang X, Witztum JL, et al. Effect of therapeutic interventions on oxidized phospholipids on apolipoprotein B100 and lipoprotein(a). *J Clin Lipidol*. mai 2016;10(3):594-603.
58. Tsimikas S, Gordts PLSM, Nora C, Yeang C, Witztum JL. Statin therapy increases lipoprotein(a) levels. *Eur Heart J*. 21 juin 2020;41(24):2275-84.

59. Scanu AM, Bamba R. Niacin and Lipoprotein(a): Facts, Uncertainties, and Clinical Considerations. *Am J Cardiol.* avr 2008;101(8):S44-7.
60. The HPS2-THRIVE Collaborative Group. Effects of Extended-Release Niacin with Laropiprant in High-Risk Patients. *N Engl J Med.* 17 juill 2014;371(3):203-12.
61. The AIM-HIGH Investigators. Niacin in Patients with Low HDL Cholesterol Levels Receiving Intensive Statin Therapy. *N Engl J Med.* 15 déc 2011;365(24):2255-67.
62. Raal FJ, Giugliano RP, Sabatine MS, Koren MJ, Langslet G, Bays H, et al. Reduction in Lipoprotein(a) With PCSK9 Monoclonal Antibody Evolocumab (AMG 145). *J Am Coll Cardiol.* avr 2014;63(13):1278-88.
63. Schettler VJJ, Neumann CL, Peter C, Zimmermann T, Julius U, Roeseler E, et al. Current insights into the German Lipoprotein Apheresis Registry (GLAR) – Almost 5 years on. *Atheroscler Suppl.* nov 2017;30:50-5.
64. , for the Group of Clinical Investigators, Jaeger BR, Richter Y, Nagel D, Heigl F, Vogt A, et al. Longitudinal cohort study on the effectiveness of lipid apheresis treatment to reduce high lipoprotein(a) levels and prevent major adverse coronary events. *Nat Rev Cardiol.* mars 2009;6(3):229-39.
65. Lacaze P, Bakshi A, Riaz M, Polekhina G, Owen A, Bhatia HS, et al. Aspirin for Primary Prevention of Cardiovascular Events in Relation to Lipoprotein(a) Genotypes. *J Am Coll Cardiol.* oct 2022;80(14):1287-98.
66. Schiele F, Farnier M, Krempf M, Bruckert E, Ferrières J, Angoulvant D, et al. A consensus statement on lipid management after acute coronary syndrome. *Eur Heart J Acute Cardiovasc Care.* sept 2018;7(6):532-43.
67. Cambet T, Bochaton T, Bel F, Derimay F, Varillon Y, Amaz C, et al. Lipid goal achievements after acute myocardial infarction: the gap between real-life and ESC 2019 guidelines. *Eur J Prev Cardiol.* 11 mars 2022;29(2):e65-7.
68. Laufs U, Catapano AL, De Caterina R, Schiele F, Sionis A, Zaman A, et al. The effect of the 2019 ESC/EAS dyslipidaemia guidelines on low-density lipoprotein cholesterol goal achievement in patients with acute coronary syndromes: The ACS EuroPath IV project. *Vascul Pharmacol.* févr 2023;148:107141.
69. Landmesser U, Pirillo A, Farnier M, Jukema JW, Laufs U, Mach F, et al. Lipid-lowering therapy and low-density lipoprotein cholesterol goal achievement in patients with acute coronary syndromes: The ACS patient pathway project. *Atheroscler Suppl.* déc 2020;42:e49-58.

70. 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.
71. Schubert J, Lindahl B, Melhus H, Renlund H, Leosdottir M, Yari A, et al. Low-density lipoprotein cholesterol reduction and statin intensity in myocardial infarction patients and major adverse outcomes: a Swedish nationwide cohort study. *Eur Heart J.* 20 janv 2021;42(3):243-52.
72. Räber L, Ueki Y, Otsuka T, Losdat S, Häner JD, Lonborg J, et al. Effect of Alirocumab Added to High-Intensity Statin Therapy on Coronary Atherosclerosis in Patients With Acute Myocardial Infarction: The PACMAN-AMI Randomized Clinical Trial. *JAMA.* 10 mai 2022;327(18):1771.
73. Tsimikas S, Bergmark C, Beyer RW, Patel R, Pattison J, Miller E, et al. Temporal increases in plasma markers of oxidized low-density lipoprotein strongly reflect the presence of acute coronary syndromes. *J Am Coll Cardiol.* févr 2003;41(3):360-70.
74. Dangas G, Mehran R, Harpel PC, Sharma SK, Marcovina SM, Dube G, et al. Lipoprotein(a) and inflammation in human coronary atheroma: association with the severity of clinical presentation. *J Am Coll Cardiol.* déc 1998;32(7):2035-42.
75. Bhatt DL, Steg PG, Miller M, Brinton EA, Jacobson TA, Ketchum SB, et al. Cardiovascular Risk Reduction with Icosapent Ethyl for Hypertriglyceridemia. *N Engl J Med.* 3 janv 2019;380(1):11-22.
76. Giustino G, Chieffo A, Palmerini T, Valgimigli M, Feres F, Abizaid A, et al. Efficacy and Safety of Dual Antiplatelet Therapy After Complex PCI. *J Am Coll Cardiol.* oct 2016;68(17):1851-64.
77. Tardif JC, Kouz S, Waters DD, Bertrand OF, Diaz R, Maggioni AP, et al. Efficacy and Safety of Low-Dose Colchicine after Myocardial Infarction. *N Engl J Med.* 26 déc 2019;381(26):2497-505.
78. Tsimikas S, Moriarty PM, Stroes ES. Emerging RNA Therapeutics to Lower Blood Levels of Lp(a). *J Am Coll Cardiol.* mars 2021;77(12):1576-89.
79. O'Donoghue ML, G. López JA, Knusel B, Gencer B, Wang H, Wu Y, et al. Study design and rationale for the Olpasiran trials of Cardiovascular Events And lipoprotein(a) reduction-DOSE finding study (OCEAN(a)-DOSE). *Am Heart J.* sept 2022;251:61-9.

AUTEUR : Nom : HADJADJ-AOUL

Prénom : Nabil

Date de soutenance : Jeudi 12 octobre 2023

Titre de la thèse : Variation du bilan lipidique et de la lipoprotéine (a) au cours du temps chez les patients hospitalisés pour un syndrome coronarien aigu

Thèse - Médecine - Lille 2023

Cadre de classement : Cardiologie

DES : Médecine cardiovasculaire

Mots-clés : Prévention cardiovasculaire / Infarctus du myocarde / Syndrome coronarien aigu / Lipidologie / LDL / Lipoprotéine (a)

Résumé :

Contexte : Les maladies cardiovasculaires sont la 1^{ère} cause de mortalité dans le monde, c'est un enjeu majeur de santé publique. L'hypercholestérolémie est la pierre angulaire du développement de l'athérosclérose au niveau coronarien. La prise en charge actuelle repose principalement sur la baisse du LDL mais de nombreuses études ont démontré un intérêt la de l'exploration de la Lp(a).

Méthode : Nous avons mené une étude observationnelle prospective chez les patients hospitalisés pour un IDM en USIC au CHU de Lille entre octobre 2022 et juin 2023. Le but de l'étude était de décrire la variation ainsi que les facteurs associées à celle-ci du bilan lipidique et de la Lp(a) au cours du temps (V1 : entrée en hospitalisation, V2 : avant la sortie, V3 : entre 3 et 9 mois après la sortie).

Résultats : 62 patients ont été inclus, 21 ont été revus à la 3^{ème} visite. On observe une baisse significative du LDL chez ces patients en cours d'hospitalisation avec une médiane de -24% (-14,57 ; -39,34), et entre l'hospitalisation puis la consultation de suivi avec une médiane de -56,93% (-46,18 ; -71,36). Concernant la Lp(a), on observe une augmentation significative de son taux avec une médiane de +20,17% (7,43 ; 41,35) en cours d'hospitalisation et de +22,42% (0,84 ; 41,10) entre l'entrée en hospitalisation et la consultation de suivi.

Discussion : Nos résultats soulignent une baisse plus importante du LDL dans notre population avec plus de la moitié des patients qui ont un LDL < 0,55 g/L à 3 mois grâce à un traitement hypolipémiant plus intensif. Quant à la variation de la Lp(a), on met en évidence une augmentation significative de celle-ci au cours de l'hospitalisation, suggérant un rôle de celle-ci encore mal connu au cours de la phase aiguë d'IDM.

Composition du Jury :

Président : Pr Christophe BAUTERS

Assesseurs : Dr Cécile YELNIK, Dr Hugo VERHEYDE

Directeur de thèse : Pr Gilles LEMESLE