



UNIVERSITÉ DE LILLE
FACULTÉ DE MÉDECINE HENRI WAREMBOURG
Année : 2024

THÈSE POUR LE DIPLÔME D'ÉTAT DE DOCTEUR EN
MÉDECINE

**Evolution du taux de LDL-cholestérol et de Lipoprotéine(a) chez les
patients présentant un infarctus du myocarde**

Présentée et soutenue publiquement le jeudi 17 octobre 2024
au Pôle Formation
par **Pierre LE TADIC**

JURY

Président :

Monsieur le Professeur Christophe BAUTERS

Assesseurs :

Madame le Docteur Cécile YELNIK

Monsieur le Docteur Géry HANNEBICQUE

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.

REMERCIEMENTS

ABREVIATIONS

- AHA** : American heart association
- AOD** : Anticoagulant oral direct
- AOMI** : Artériopathie oblitérante des membres inférieurs
- Apo (a)** : Apolipoprotéine (a)
- Apo-B** : Apolipoprotéine B
- ARA II** : Inhibiteur du récepteur de l'angiotensine II
- ARN** : Acide ribonucléique
- AVC** : Accident vasculaire cérébral
- AVK** : Antivitamine K
- CHU** : Centre hospitalier universitaire
- CRP** : Protéine-C réactive
- ECG** : Electrocardiogramme
- EI** : Espace inter-quartile
- ESC** : European society of cardiology
- ETT** : Echographie Trans-Thoracique
- FEVG** : Fraction d'éjection du ventricule gauche
- HDL-c** : High density lipoprotein cholesterol
- HTA** : Hypertension artérielle
- IC 95%** : Intervalle de confiance à 95%
- IDM** : Infarctus du myocarde
- ICP** : Institut cœur poumon
- IDL** : Intermediate density lipoprotein
- IEC** : Inhibiteur de l'enzyme de conversion

IL-6 : Interleukine 6

IPP : Inhibiteur de la pompe à protons

iSGLT 2 : inhibiteur du SGLT2

IVA : Interventriculaire antérieure

LDL-c : Low density lipoprotein cholesterol

Lp(a) : Lipoprotéine (a)

NSTEMI : Non ST segment elevation myocardial infarction

OMS : Organisation mondiale de la santé

STEMI : ST segment elevation myocardial infarction

TG : Triglycérides

UGD : Ulcère gastro-duodéal

USIC : Unité de soins intensifs cardiologiques

V1 : Visite 1

V2 : Visite 2

V3 : Visite 3

VLDL : Very low density lipoprotein

TABLE DES MATIERES

AVERTISSEMENT	2
REMERCIEMENTS	3
ABREVIATIONS	4
TABLE DES MATIERES	6
INTRODUCTION	8
1. Système cardiovasculaire.....	8
1.1. Anatomie artérielle.....	8
1.2. Athérosclérose	9
1.3. Définitions adaptées au cœur.....	12
2. Epidémiologie	13
3. Facteurs de risque cardiovasculaire	14
3.1. Hypercholestérolémie	14
3.2. Autres facteurs de risque cardiovasculaire	17
4. Lipoprotéine (a)	17
4.1. Structure et propriétés	17
4.2. Application à la vie réelle.....	19
4.3. Recommandations.....	23
5. Objectifs.....	24
MATERIELS ET METHODES	25
1. Design.....	25
2. Critères d'inclusion	25
3. Critères d'exclusion	25
4. Variables recueillies.....	26
4.1. Hospitalisation	26
4.2. Consultation de suivi	27
5. Analyses statistiques.....	28
RESULTATS	29
1. Diagramme des flux.....	29
2. Caractéristiques générales à l'inclusion.....	30
3. Caractéristiques clinico-biologiques à l'admission et prise en charge initiale des patients	33
4. Évolution au cours de l'hospitalisation.....	35
5. Données de suivi.....	37
6. Variation du taux de LDL-c et de Lp(a)	38

6.1.	Description	38
6.2.	Association statistique	39
DISCUSSION		54
1.	Hypothèses quant aux principaux résultats	54
1.1.	Résultats du LDL-c	54
1.2.	Résultats de la Lp(a)	55
2.	Impact clinique	59
2.1.	LDL-c	59
2.2.	Lp(a)	61
3.	Forces et limites de l'étude	61
CONCLUSION		64
REFERENCES		65

INTRODUCTION

1. Système cardiovasculaire

Tout tissu ou organe humain nécessite un apport en oxygène pour assurer sa fonction. Cet oxygène, absorbé de l'air extérieur dans le sang via le système respiratoire, est transporté dans tout l'organisme par les artères. Le cœur fait office de pompe permettant la circulation du sang (et donc de l'oxygène) dans ces artères (Figure 1).



Figure 1 : Schéma du système cardiovasculaire

1.1. Anatomie artérielle

Les artères, quel que soit leur calibre, sont composées de 3 couches, de l'intérieur vers l'extérieur de (Figure 2) (1) :

- L'intima : Composée notamment de collagène, ce qui permet la rigidité du vaisseau. Elle est recouverte du tissu directement en contact avec le sang : l'endothélium.

- La média : elle comporte des cellules musculaires lisses, ce qui permet de modifier le calibre (lumière) et l'état de tension de l'artère.
- L'adventice : Elle sert à l'arrimage des artères sur les tissus qu'elles traversent.

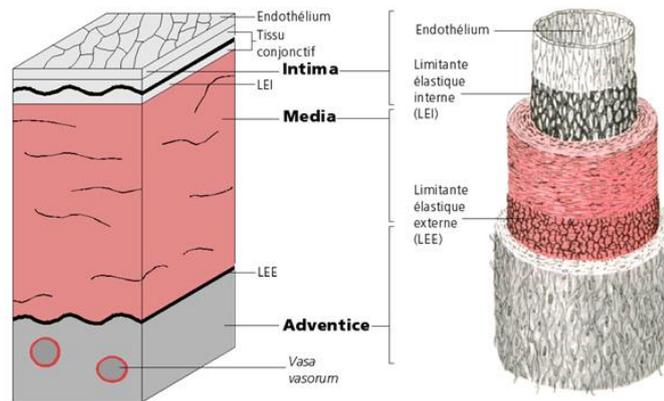


Figure 2 : schéma de la structure de la paroi artérielle

1.2. Athérosclérose

L'athérosclérose, ou athérome correspond à des remaniements complexes de l'intima des artères de gros et moyen calibre (2). Elle consiste en une accumulation focale de lipides, de glucides complexes, de sang et de produits sanguins, de tissu fibreux et de dépôts calcaires. Ces remaniements de l'intima s'accompagnent également de modifications de la média.

L'athérogénèse est une réaction inflammatoire complexe (Figure 3) comprenant plusieurs étapes :

- Le passage dans l'intima à travers un endothélium dysfonctionnel de lipoprotéines contenant une apolipoprotéine B (Apo-B) (majoritairement du *Low Density*

Lipoprotein Cholesterol (LDL-c)), qui de par leur oxydation vont agir comme un activateur de l'immunité.

- L'expression de molécules d'adhésion, de chimio-attractants et de facteurs de croissance à la surface des cellules endothéliales et des cellules musculaires lisses, favorisant le recrutement de monocytes et leur différenciation en macrophages.

- La phagocytose du LDL-c oxydé par les macrophages, devenant des cellules spumeuses, recrutant d'autres cellules de l'inflammation, amplifiant ainsi la réaction inflammatoire qui va former un xanthome.

- Sous la couche de cellules spumeuses se forment des corps lipidiques qui sous l'action destructrice des macrophages confluent et constituent un large corps nécrotique composé de lipides et de débris cellulaires.

- L'inflammation intraplaque est favorisée par une néovascularisation qui d'une part offre une nouvelle voie d'accès aux cellules de l'immunité et d'autre part forme des hématomes intraplaques (néovaisseaux fragiles).

- De manière parallèle à ces étapes, les cellules musculaires lisses qui ont à la fois une fonction contractile mais aussi une fonction sécrétoire vont libérer du collagène et des protéoglycanes formant une chape fibreuse autour du corps lipido-nécrotique. Ces cellules musculaires lisses sont plus nombreuses au sein d'une paroi malade car il existe une migration accrue de celles-ci de la média vers l'intima.

- Les corps apoptotiques et nécrotiques ainsi que la matrice extracellulaire libèrent de fines particules de calcium qui finissent par s'agréger et former à terme de véritables plaques d'athérome calcifiées.

Tous ces éléments sont en interaction complexe avec, pour chaque plaque, une participation de chaque entité à des degrés variables rendant leur évolution et leur traduction clinique hétérogènes.

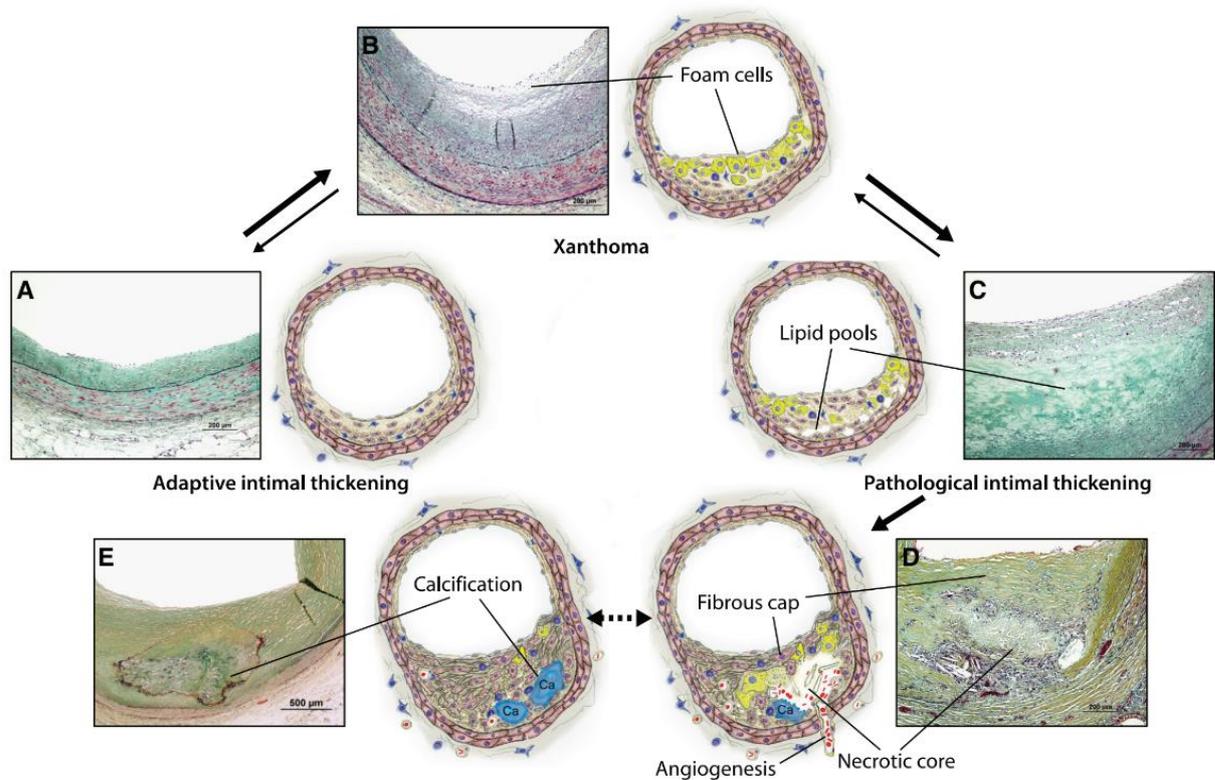


Figure 3 : schéma de l'athérogénèse à l'étage microscopique (2)

La plaque, une fois formée peut :

- rester asymptomatique,
- progresser : devenir obstructive et ainsi entrainer une ischémie chronique (angor, claudication intermittente des membres inférieurs),
- se rompre ou s'éroder, mettant en contact le sang avec le contenu de la plaque, formant un caillot, lui-même entrainant une ischémie aiguë et une nécrose (infarctus du myocarde (IDM), accident vasculaire cérébral (AVC), ischémie aiguë de membre). Les plaques les plus fragiles sont celles avec une chape fibreuse fine. Les mécanismes principaux de l'amincissement de cette

chape sont la perte graduelle des cellules musculaires lisses et la dégradation du collagène par les macrophages infiltrants.

1.3. Définitions adaptées au cœur

La traduction clinique de la complication aiguë de l'athérome (rupture de plaque) au niveau des artères coronaires à destination myocardique correspond à l'infarctus du myocarde de type 1 (3).

L'infarctus du myocarde, de manière générale, est défini par une mort cellulaire myocardique (souffrance myocardique) secondaire à une ischémie prolongée.

L'association américaine de cardiologie (AHA) identifie 5 types d'infarctus du myocarde :

- Type 1 : infarctus secondaire à une rupture de plaque.
- Type 2 : infarctus secondaire à un déséquilibre entre les besoins et les apports en oxygène sans rupture de plaque. On peut retrouver une augmentation des besoins dans des contextes d'arythmie, d'infection ou d'anémie. On peut retrouver une diminution des apports en cas de sténose stable, de dissection ou de spasme.
- Type 3 : décès suspect d'être dû à un infarctus avant réception des biomarqueurs ; ou confirmation de la cause par autopsie.
- Type 4 : infarctus dans les 48 heures d'une intervention coronaire percutanée ou lié à une thrombose de stent (quel que soit le délai par rapport à l'implantation).
- Type 5 : infarctus dans les 48 heures d'un pontage aorto-coronaire.

Pour confirmer le diagnostic d'infarctus du myocarde de type 1 il faut réunir deux critères :

- Confirmation de l'existence d'une souffrance myocardique définie par une augmentation de la troponine au-dessus du 99^e percentile.
- Confirmation de l'origine ischémique de cette souffrance en respectant un des sous-critères suivants :
 - symptômes d'ischémie (douleur).
 - nouvelle modification ECG du segment ST ou de l'onde T.
 - apparition d'une onde Q sur l'ECG.
 - apparition d'un trouble de cinétique segmentaire sur l'ETT ou image d'ischémie sur l'IRM.
 - mise en évidence d'un thrombus en angiographie.

2. Epidémiologie

Les maladies cardiovasculaires représentent la plus grande cause de mortalité dans le monde (4). L'Organisation Mondiale de la Santé (OMS) estime à 17,7 millions le nombre de décès imputables à une maladie cardiovasculaire soit 31% de la mortalité mondiale en 2015. Parmi ces décès, on estime à 7,4 millions le nombre de décès consécutifs à un IDM et 6,7 millions secondaires à un AVC (4).

Concernant l'IDM, les données récentes estiment sa prévalence dans le monde à 3,8% chez les personnes de moins de 60 ans et 9,5% chez les personnes de plus de 60 ans (5).

On compte en moyenne 80 000 IDM par an en France (6). Sa mortalité décroît au cours du temps grâce à l'optimisation de la revascularisation sur le territoire et à l'amélioration de la prise en charge des complications. Entre 1995 et 2015, la

mortalité à 6 mois d'un infarctus du myocarde avec sus-décalage du segment ST (STEMI) en France est passée de 17,2% à 5,3% et celle d'un infarctus du myocarde sans sus-décalage du segment ST (NSTEMI) de 17,2% à 6,3% (Figure 4) (7).

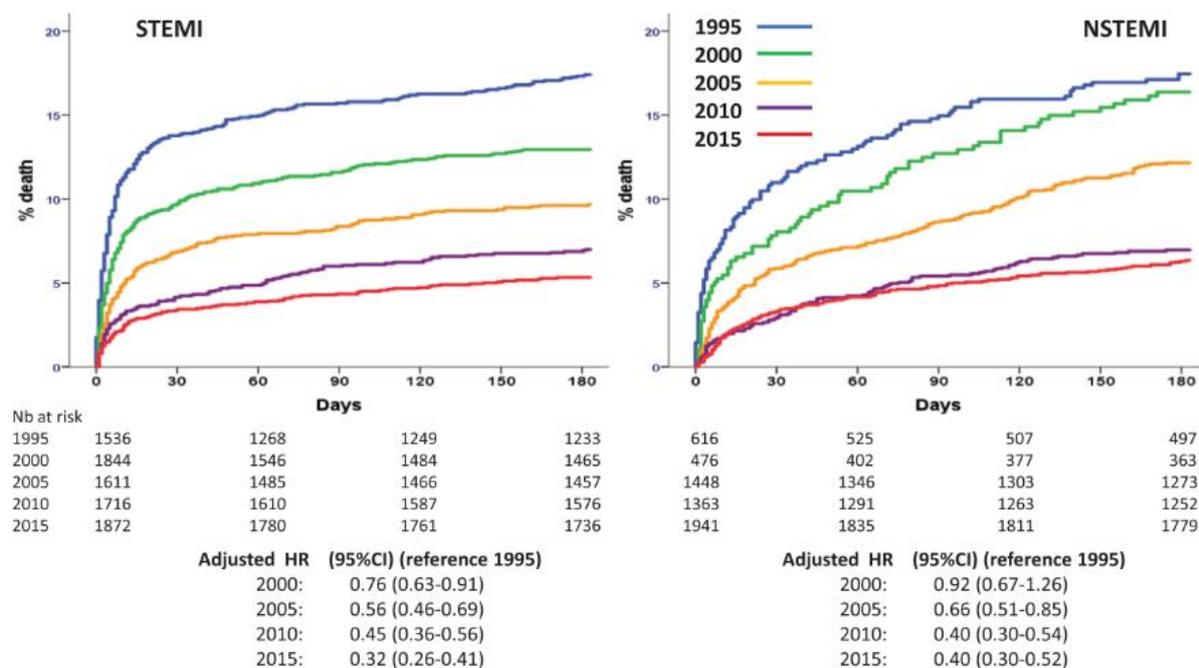


Figure 4 : Mortalité à 6 mois des STEMI et NSTEMI en fonction de l'année de survenue (7)

3. Facteurs de risque cardiovasculaire

Plusieurs facteurs de risque de développement de l'athérosclérose ont été identifiés, chacun pouvant en favoriser l'une ou plusieurs des étapes.

3.1. Hypercholestérolémie

3.1.1. Métabolisme des lipides

Les lipides sont des molécules hydrophobes, elles nécessitent pour leur transport d'être incorporées au sein d'une structure amphiphile appelée lipoprotéine (Figure 5) (8). Ces lipoprotéines sont composées de cholestérol, de triglycérides et d'une structure protéique dénommée apolipoprotéine. Ces éléments s'associent de

manière variable pour former différentes lipoprotéines qui sont classées selon leur densité et qui se distinguent par leur fonction :

- Les chylomicrons sont les lipoprotéines les moins denses, ils sont formés dans l'entérocyte et sont majoritairement composés de triglycérides exogènes. Ils assurent leur transport vers les organes pour leur utilisation ou vers le tissu adipeux pour leur stockage.
- Le *Very Low Density Lipoprotein* (VLDL) est lui produit par le foie à partir de cholestérol et de triglycérides endogènes. Il a pour fonction le transport de ces derniers vers les organes cibles. Il devient *Intermediate Density Lipoprotein* (IDL) quand il a libéré ses triglycérides.
- Le *Low Density Lipoprotein* (LDL-c) correspond à une particule d'IDL ayant perdu son apolipoprotéine E. C'est majoritairement le LDL-c qui, en se fixant (via l'apolipoprotéine B100) à son récepteur présenté par les cellules cibles, va permettre l'utilisation du cholestérol par ces dernières. Cette lipoprotéine représente environ 90% des lipoprotéines contenant une Apo-B (9), c'est donc elle qui est principalement responsable de l'athérogénèse de par sa pénétration et son oxydation dans l'intima.
- Le *High Density Lipoprotein Cholesterol* (HDL-c) assure quant à lui le transport du cholestérol libre en excès des tissus vers le foie en vue de son recyclage.

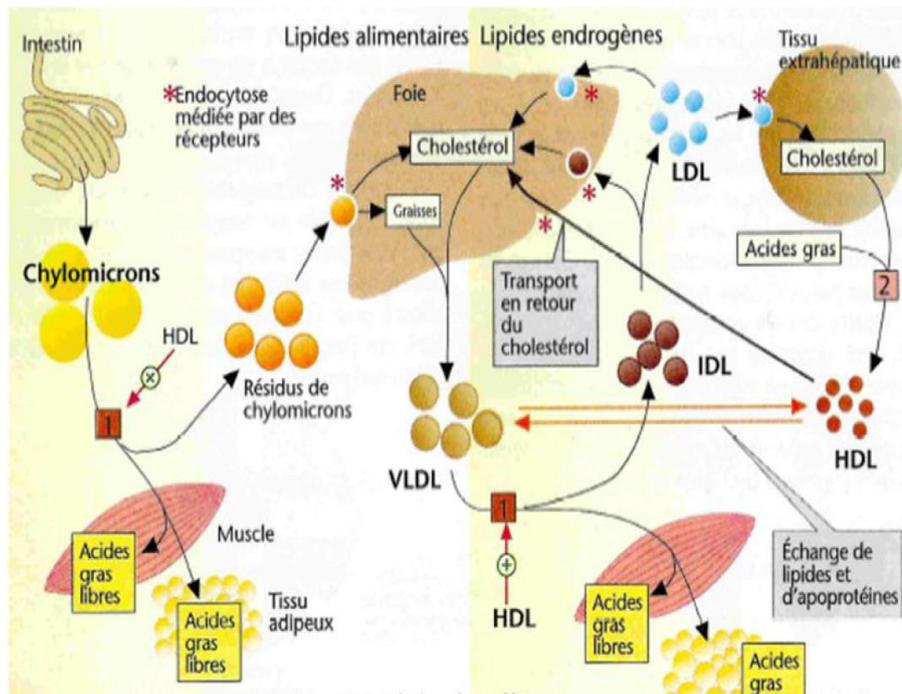


Figure 5 : schéma du métabolisme lipidique et du rôle des lipoprotéines (10)

3.1.2. Littérature

En partant des données métaboliques (pénétration du LDL-c dans l'intima), de nombreuses études génétiques, des études de cohortes prospectives ou des essais contrôlés randomisés testant les traitements faisant baisser le LDL-c ont été menés afin de déterminer l'existence ou non d'une relation causale entre taux de LDL-c et risque de développer une maladie athéromateuse (9).

Il a été démontré :

- Que l'augmentation du taux de LDL-c entraînait un risque accru de développer une maladie athéromateuse.
- Qu'il existait une association linéaire entre le taux de LDL-c et le risque de développer une maladie athéromateuse (c'est-à-dire une relation dose-dépendante).
- Que l'élévation du LDL-c précédait l'apparition de la maladie athéromateuse.

- Que l'association entre LDL-c et maladie athéromateuse était indépendante des autres facteurs de risque cardiovasculaire.
- Que la réduction du taux de LDL-c grâce aux différents traitements utilisés dans les essais randomisés était associée à une réduction des évènements cardiovasculaires.

Tous ces éléments, concordants entre les différentes études, sont en faveur d'une causalité entre taux de LDL-c et risque cardiovasculaire athéromateux. La société européenne de cardiologie (ESC) recommande des objectifs de LDL-c différents en fonction du risque cardiovasculaire individuel (11).

3.2. Autres facteurs de risque cardiovasculaire

D'autres facteurs de risque sont clairement associés au développement de l'athérosclérose dans les études épidémiologiques. Il s'agit d'une part des facteurs de risque modifiables tels que : le tabagisme, l'hypertension artérielle (HTA), le diabète, ou l'obésité androïde et d'autre part des facteurs de risque non modifiables tels que : l'âge, le sexe masculin ou les antécédents familiaux au premier degré de maladies cardiovasculaires.

4. Lipoprotéine (a)

4.1. Structure et propriétés

La lipoprotéine (a) (Lp(a)) (Figure 6) est une lipoprotéine composée d'une particule de LDL-c liée à l'apolipoprotéine (a) (Apo (a)) par une liaison disulfure via son Apo-B (12).

L'Apo (a) présente des analogies de structure avec le plasminogène. En effet, ce dernier contient une série de motifs appelés « kringles » jouant un rôle dans la

structure tertiaire de la protéine et permettant la reconnaissance des substrats. Ils sont au nombre de cinq, numérotés de 1 à 5. De plus, le plasminogène possède un domaine protéase qui peut être activé par l'activateur tissulaire du plasminogène ou par l'urokinase pour devenir plasmine. L'Apo (a), quant à elle, contient dix « kringles » analogues du « kringle » 4 du plasminogène dont le deuxième est répété en nombre variable de copies en fonction des isoformes. Elle contient également un analogue du « kringle » 5 du plasminogène et un domaine protéase, qui lui, est inactif.

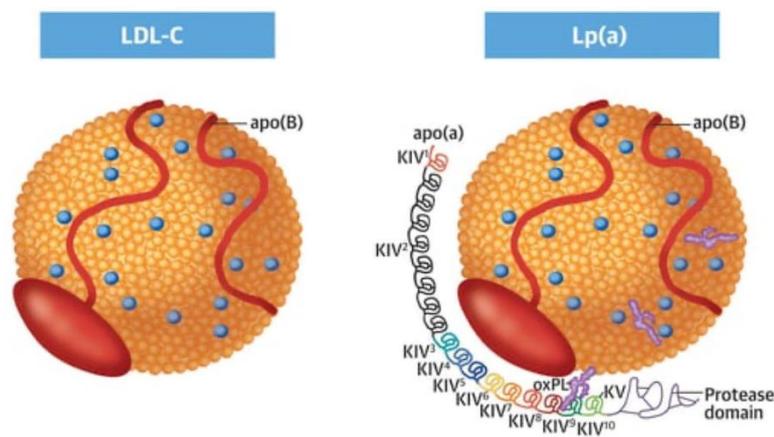


Figure 6 : schéma d'une particule de LDL-c et de Lp(a)

La structure de l'Apo (a) est d'une importance cruciale puisque le génotype de cette dernière explique 90% du taux de Lp(a) dans le sang chez les individus (13).

La Lp(a) cumule à la fois les propriétés athérogènes connues du LDL-c et celles de l'Apo (a) (Figure 7) :

- interaction avec des molécules de la matrice extracellulaire favorisant sa rétention dans la paroi artérielle,
- atténuation de l'agrégation plaquettaire,
- promotion de la prolifération et de la migration des cellules musculaires lisses,

- activation des récepteurs macrophagiques,
- médiation de certaines protéines de l'inflammation,
- activité anti-angiogénique,
- inhibition de la formation de plasmine et donc inhibition de la fibrinolyse en consommant les activateurs du plasminogène sur le domaine protéase mais sans activité enzymatique et donc sans formation de plasmine.

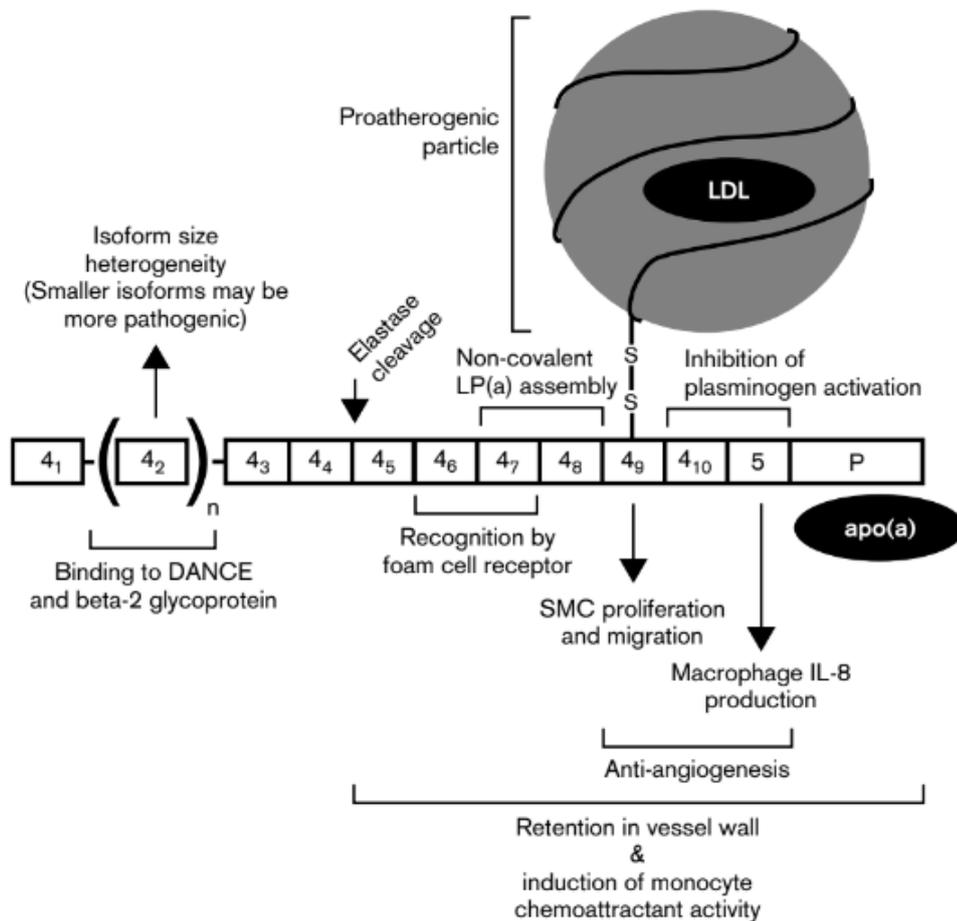


Figure 7 : schéma représentant les propriétés de l'Apo (a)(12)

4.2. Application à la vie réelle

Toutes ces propriétés découvertes *in vitro* posent la question de l'impact réel d'un taux de Lp(a) élevé sur le risque cardiovasculaire.

Il a été montré que l'ajout de la variable Lp(a) dans un score de risque permettait d'améliorer la prédiction du risque cardiovasculaire (14). Les données prospectives de la fin du XXe siècle et de la première décennie du XXIe (15) objectivent une relation linéaire entre le taux de Lp(a) et l'incidence des maladies coronaires, des décès cardiovasculaires ou des accidents vasculaires cérébraux ischémiques. Le taux de Lp(a) ne change en revanche pas l'incidence de la mortalité non cardiovasculaire (*Figure 8*), ce qui est en faveur d'une spécificité cardiovasculaire.

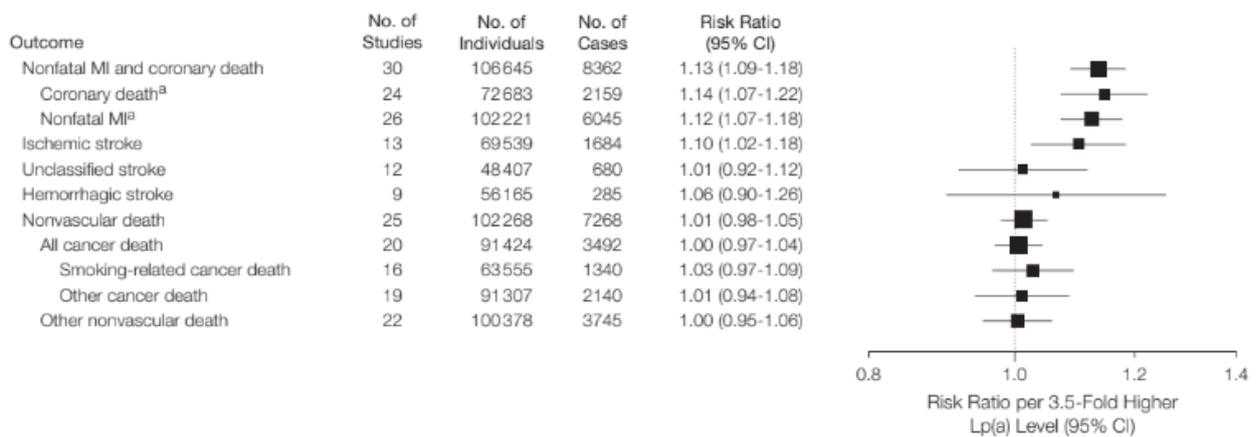


Figure 8 : Forest plot représentant le risque relatif d'évènement pour chaque déviation standard supplémentaire de taux de Lp(a), ajusté sur les facteurs de risque cardiovasculaires (15)

Il est intéressant de noter qu'il n'existait pas de modification du risque relatif d'infarctus du myocarde par les autres facteurs de risque cardiovasculaire dans les analyses en sous-groupe des études épidémiologiques, ce qui est en faveur du caractère indépendant du taux de Lp(a) comme facteur de risque cardiovasculaire (16).

L'importance du génotype de l'Apo (a) est notamment liée à l'importance du nombre de répétitions de « kringle » 4 type 2. La relation entre le nombre de répétitions, le taux de Lp(a) et le risque d'IDM a été étudiée au Danemark avec une étude

repreant les données de 3 études prospectives de grand effectif réalisées dans les années 2000 (17). Des groupes au taux de Lp(a) croissant étaient comparés à un groupe de patients représentant les plus faibles taux de la population. Il existait un risque relatif croissant de présenter un IDM après analyse multivariée (Figure 9).

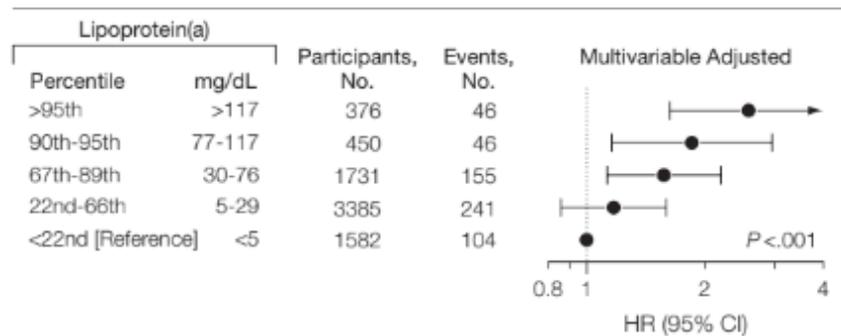


Figure 9 : Forest plot représentant le risque relatif d'infarctus du myocarde dans différents groupes au taux de Lp(a) différent (17)

Lorsqu'on comparait le taux moyen de Lp(a) entre des groupes ayant un nombre différent de répétitions du « kringle » 4 de type 2, une relation inverse entre ces deux éléments était observée (Figure 10), renforçant ainsi l'hypothèse d'une détermination génétique du taux de Lp(a). Le risque d'infarctus du myocarde (IDM) augmentait également à mesure que le nombre de répétitions diminuait."

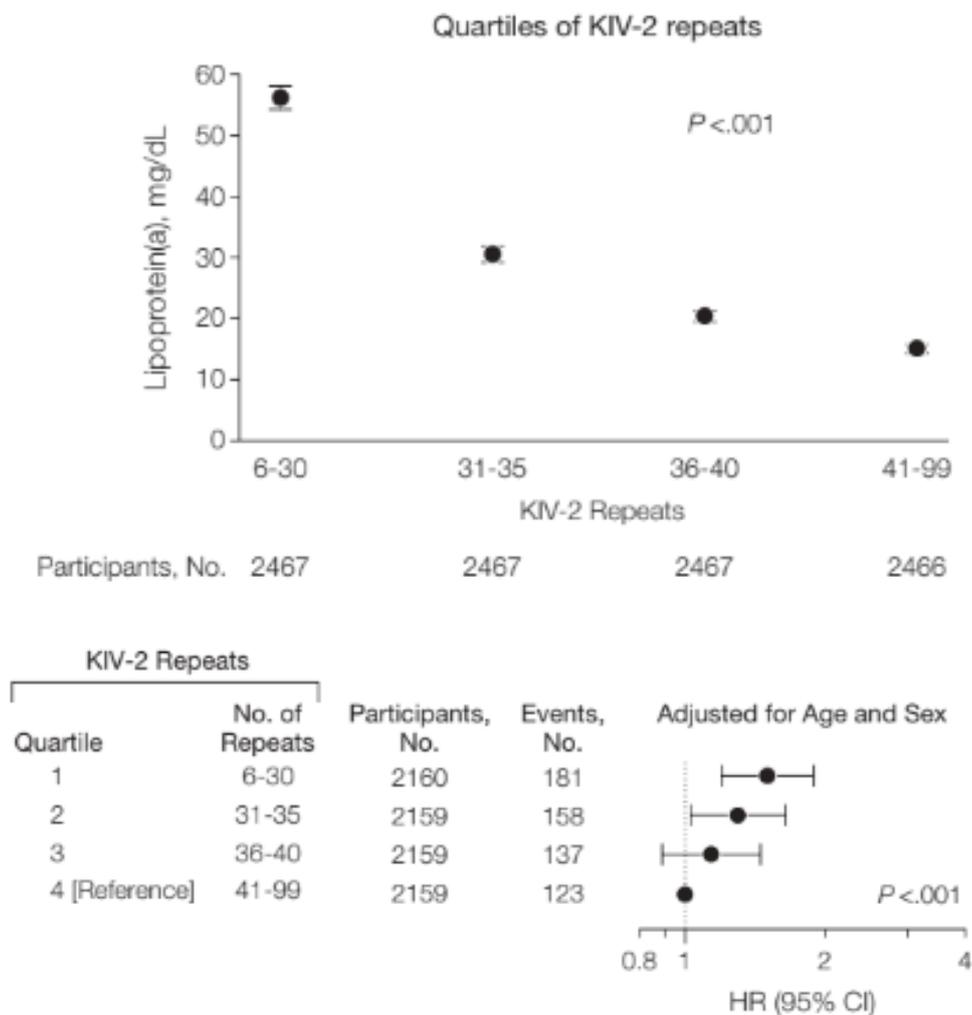


Figure 10 : Schémas représentant le taux moyen de Lp(a) (en haut) et le risque d'infarctus du myocarde (en bas) en fonction du nombre de répétition du « kringle » 4 type 2 (17)

Deux polymorphismes nucléotidiques concernant la séquence codante (chromosome 6) du « kringle » 4 type 2 ont été identifiés comme pourvoyeurs d'un taux de Lp(a) plus élevé et comme facteur de risque de développer une maladie coronaire dans une étude cas témoin regroupant 16 000 patients (18). L'odds ratio pour la maladie coronaire, après méta-analyse utilisant un score génotype prenant en compte ces variants, était de 1,55 (IC 95% : 1,38 ; 1,66) pour les porteurs d'un allèle variant et de 2,57 (IC 95% : 1,80 ; 3,67) pour les porteurs de deux allèles variants ou plus. Dans une autre étude (19), ces deux variants étaient associés à un sur risque d'AVC

ischémique d'origine athéromateuse et de maladie vasculaire périphérique. Les patients coronariens porteurs des variants à risque présentaient une maladie coronaire plus précoce que les patients coronariens non porteurs et présentaient plus de manifestations extra-cardiaques de l'athérosclérose.

D'autres loci peuvent être concernés, tel que celui codant pour le domaine protéase-like (20).

Lorsque le taux de Lp(a) est diminué par aphérèse chez des patients traités par un traitement hypolipémiant maximal, présentant une hyperlipoprotéinémie à Lp(a) et une maladie cardiovasculaire évolutive, il est observé une nette régression de l'incidence des événements cardiovasculaires majeurs entre les années précédant le traitement et les années de suivi post-traitement (21). Dans l'étude allemande observationnelle multicentrique de Leebman *et al.* citée précédemment, le taux d'incidence des événements entre les deux ans précédant le traitement et les deux ans de suivi post-traitement passait de 0,41 pour 2 ans à 0,009 pour 2 ans ($p < 0.0001$) pour une baisse de Lp(a) de 68,5%. Le facteur de confusion principal résidait dans le fait que l'aphérèse permettait également une diminution importante du taux de LDL-c mais les taux initiaux de ce dernier étaient peu élevés (patients traités) en regard de ceux de Lp(a).

Tous ces éléments (présence d'une association statistique, spécificité, effet dose, diminution de l'association avec la réduction de l'exposition) sont en faveur d'une causalité entre taux de Lp(a) et le risque cardiovasculaire. Le taux de Lp(a) est essentiellement déterminé génétiquement.

4.3. Recommandations

Les recommandations européennes de 2019 (11) sur les dyslipidémies stipulent que le dosage de la Lp(a) doit être considéré (stade IIa) au moins une fois dans la vie

d'un adulte afin d'identifier les personnes avec un taux supérieur à 180 mg/dL (430 nmol/L) qui présentent, de fait, un risque cardiovasculaire équivalent aux patients porteurs d'une hypercholestérolémie familiale à l'état hétérozygote.

Il doit également être considéré (stade IIa) chez les patients aux antécédents familiaux de maladie cardiovasculaire précoce et pour reclasser les patients qui se situent en zone grise entre risque cardiovasculaire modéré et haut risque cardiovasculaire.

Actuellement, il n'y a pas de recommandation concernant les traitements visant spécifiquement une réduction du taux de Lp(a) car ceux-ci sont encore à l'étude.

5. Objectifs

L'objectif de ce travail est d'étudier l'évolution du taux de LDL-c et de Lp(a) en début et fin d'hospitalisation pour un infarctus du myocarde ainsi qu'à distance de celle-ci. Nous étudierons les variables associées à ces paramètres.

MATERIELS ET METHODES

1. Design

Nous avons mené une étude de cohorte prospective, observationnelle, monocentrique. D'octobre 2022 à décembre 2023, nous avons inclus des patients consentants, hospitalisés pour un infarctus du myocarde avec ou sans sus décalage du segment ST aux soins intensifs cardiologiques (USIC) de l'institut cœur poumon (ICP) au centre hospitalier universitaire (CHU) de Lille.

Dans les 48 heures suivant l'admission, des explications claires quant à l'objectif de l'étude étaient données au patient. Il leur était donné un consentement écrit qu'ils signaient après un temps de réflexion variable.

Un premier prélèvement de la Lp(a) et du bilan lipidique était réalisé après signature du consentement (donc dans les 48 heures suivant l'admission), appelé visite 1 (V1). Il en était réalisé un deuxième le jour de la sortie d'hospitalisation (visite 2 = V2) puis un troisième en consultation de suivi entre 3 et 9 mois après l'infarctus du myocarde index (visite 3 = V3).

2. Critères d'inclusion

Nous avons inclus dans l'étude des patients majeurs après signature du consentement. Les patients devaient avoir présenté un infarctus du myocarde et être affilié à un régime de sécurité sociale.

3. Critères d'exclusion

Les patients remplissant les critères d'inclusion mais ayant présenté un infarctus dans les 48 heures d'une procédure cardiovasculaire invasive ne pouvaient pas être

inclus. Il en était de même pour les patients pour qui le diagnostic d'infarctus du myocarde était réfuté au cours de l'hospitalisation. Les patients admis au-delà de la 48^{ème} heure post-infarctus du myocarde étaient également exclus.

4. Variables recueillies

Comme décrit précédemment, les deux principales variables d'intérêt (bilan lipidique et dosage de la Lp(a)) ont été recueillies à l'entrée et à la sortie d'hospitalisation, ainsi qu'à l'issue d'une consultation de suivi se déroulant entre 3 et 9 mois après l'infarctus du myocarde index.

De multiples autres variables étaient également recueillies à ces différentes dates de l'histoire naturelle du patient.

4.1. Hospitalisation

La principale source de recueil d'informations était représentée par le courrier médical de sortie des soins intensifs, disponible sur le logiciel médical SILLAGE, utilisé par le CHU de Lille. Cela a permis le recueil exhaustif et objectif de nombreuses données.

Les données recueillies concernaient :

- le terrain du patient : son âge, son sexe, ses facteurs de risque cardiovasculaire, ses antécédents avec une attention portée aux antécédents cardiovasculaires (infarctus du myocarde, angor, pontage aorto-coronaire, accident vasculaire cérébral...), mais également cardiologiques autres (fibrillation atriale, trouble de conduction ou de rythme). Les antécédents extra cardiologiques importants pour le pronostic global des patients tels que les maladies respiratoires, les cancers, les maladies hématologiques ou de la coagulation étaient également répertoriés.

- les traitements préalables à l'admission tels que les antithrombotiques, les hypolipémiants, les antihypertenseurs, les antidiabétiques, ...
- l'état clinique à l'arrivée : la fréquence cardiaque, la pression artérielle, la saturation en oxygène, la température, la classification Killip, les complications immédiates, la fraction d'éjection du ventricule gauche (FEVG),
- les données biologiques (en plus des variables d'intérêt) à l'arrivée (numération formule sanguine, fonction rénale, marqueurs de l'inflammation, biomarqueurs cardiaques), leur nadir ou zénith durant le séjour, ainsi que leur valeur à la sortie,
- les données techniques de revascularisation avec le délai et le caractère d'urgence de l'examen angio-coronarographique initial, le type de revascularisation, la taille des stents et le nombre de séances réalisées en cas de revascularisation percutanée, la qualité et le caractère complet ou non de la revascularisation,
- l'évolution clinique au cours de l'hospitalisation avec les différentes complications de l'infarctus du myocarde (insuffisance cardiaque, troubles du rythme, complications mécaniques), ou de la revascularisation (saignement ou thrombose de stent).
- le traitement de sortie en miroir de celui d'entrée.

4.2. Consultation de suivi

Lors de la consultation de suivi de 3 à 9 mois, étaient recueillies les informations (via l'interrogatoire du patient et les courriers de consultation sur SILLAGE) concernant les récurrences d'évènements cardiovasculaires ou l'apparition d'évènements hémorragiques, la réalisation ou non d'une réadaptation, les modifications de traitement (notamment les hypolipémiants) ainsi que les éventuelles hospitalisations pour d'autres motifs.

5. Analyses statistiques

Les variables continues sont présentées en médiane avec l'espace interquartile (EI).

Les variables catégorielles sont présentées sous forme de pourcentage de la population.

Une partie de ce travail consistait à comparer des données quantitatives appariées, pour lesquelles nous avons utilisé le test t de Student pour données appariées. D'autre part, nous avons recherché une corrélation entre deux variables quantitatives distribuées normalement, en utilisant le test de corrélation de Pearson. Enfin, pour établir une association statistique indépendante entre une variable expliquée quantitative et des variables explicatives qualitatives et quantitatives, nous avons employé une régression linéaire. Afin de minimiser les biais de confusion éventuels, nous avons réalisé une analyse multivariée pour chaque variable expliquée, en incluant les variables explicatives que nous considérons pertinentes cliniquement et qui ne présentaient pas de lien prévisible avec les autres variables explicatives.

RESULTATS

1. Diagramme des flux

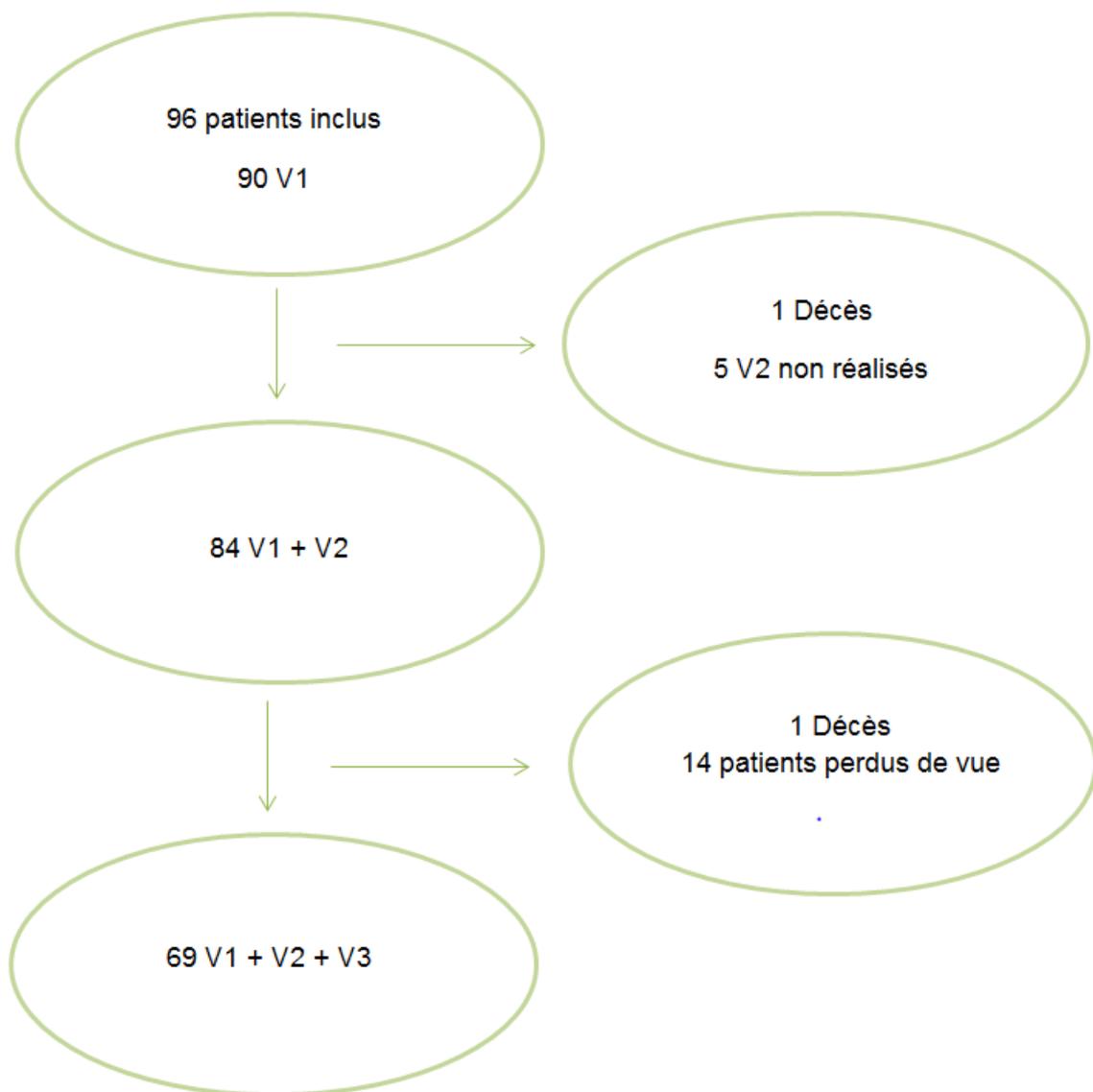


Figure 11 : diagramme des flux

Sur la période d'octobre 2022 à décembre 2023, 96 patients admis aux soins intensifs cardiologiques du CHU de Lille pour un infarctus du myocarde (69 STEMI,

27 NSTEMI) ont été inclus dans notre étude (Figure 11). Au total, 90 ont bénéficié du prélèvement V1, 6 n'ont pas pu être prélevés dans les 48 heures suivant l'infarctus. Un patient est décédé durant l'hospitalisation à la suite d'une thrombose de stent et 5 patients n'ont pas eu de prélèvement V2 (du fait d'une sortie contre avis médical ou alors d'une sortie avant réalisation du prélèvement prévu). Parmi les 84 patients ayant bénéficié des prélèvements V1 et V2, 1 est décédé durant le suivi (en raison d'un trouble du rythme ventriculaire) et 14 ne se sont pas présentés à la consultation de suivi. Nous totalisons donc 69 patients avec les 3 prélèvements réalisés.

2. Caractéristiques générales à l'inclusion

Le *Tableau 1* présente les données des patients à l'inclusion. L'âge médian est de 59 ans (EI : 50 ; 67). Il existe une nette prédominance masculine (80,2%). Concernant les facteurs de risque cardiovasculaire, 39,6% des patients inclus étaient hypertendus, 38,5% avaient une hypercholestérolémie connue, traitée ou non, 72,9% une histoire de tabagisme avec 22,9% d'anciens fumeurs et 50% de fumeurs actifs. Enfin, on notait que 17,7% des patients étaient diabétiques.

Concernant les antécédents cardiovasculaires, 19,8% des patients présentaient des antécédents coronaires, 11,5% avaient déjà fait un infarctus du myocarde, 16,7% avaient déjà bénéficié d'une angioplastie et 2,1% des patients présentaient un antécédent de pontage aorto-coronaire. A noter également que 4,2% des patients présentaient un antécédent d'AVC et 7,3% un antécédent d'artériopathie oblitérante des membres inférieurs (AOMI).

Les autres antécédents majeurs étaient représentés par l'insuffisance respiratoire chronique (9,4%), l'insuffisance rénale chronique (4,2%), les cancers (7,3%), le

syndrome d'apnée du sommeil (6,3%). Il est à noter que 3,1% des patients avaient un antécédent d'ulcère gastro-duodéal (UGD).

Concernant le traitement préalable à l'infarctus, 20,8% des patients étaient traités par de l'Aspirine, 4,2% par Ticagrélor, 3,1% par Clopidogrel, 4,1% par un anticoagulant (3,1% par AOD et 1% par AVK), 33,3% par IEC ou ARA II, 16,7% par bêtabloquant, 13,5% par antidiabétique oral et 4,2% par insuline. Quant au traitement hypolipémiant, 22,9% des patients étaient traités par statine et 9,5% avaient en plus de l'Ezétimibe. Aucun patient n'était sous Ezétimibe seul, ni sous anti-PCSK9.

Tableau 1 : caractéristiques des patients à l'inclusion	
Âge (année) : médiane (EI)	59 (50 ; 67)
Homme : n (%)	77 (80)
Poids (kg) : médiane (EI)	81,5 (72 ; 90,75)
Taille (cm) : médiane (EI)	173 (168,25 ; 179,75)
Facteurs de risque cardiovasculaire	
Tabac total – actif - sevré : n (%)	70 (72,9) – 48 (50) – 22 (22,9)
Hypertension artérielle : n (%)	38 (39,6)
Hypercholestérolémie : n (%)	37 (38,5)
Hypercholestérolémie familiale : n (%)	0 (0)
Diabète : n (%)	17 (17,7)
Hérédité cardiovasculaire : n (%)	24 (26,4)
Antécédents cardiovasculaires	
Coronaropathie : n (%)	19 (19,8)
• Infarctus du myocarde : n (%)	11 (11,5)
• Angioplastie : n (%)	16 (16,7)
• Pontage : n (%)	2 (2,1)
Insuffisance cardiaque : n (%)	2 (2,1)
Trouble du rythme supra ventriculaire : n (%)	2 (2,1)
AVC : n (%)	4 (4,2)

AOMI : n (%)	7 (7,3)
Autres antécédents	
Insuffisance rénale chronique : n (%)	4 (4,2)
Maladie thromboembolique veineuse : n (%)	4 (4,2)
Insuffisance respiratoire : n (%)	9 (9,4)
Syndrome d'apnée du sommeil : n (%)	6 (6,3)
Cancer : n (%)	7 (7,3)
Maladie inflammatoire chronique : n (%)	1 (1)
Maladie de système : n (%)	2 (2,1)
Ulcère gastroduodéal : n (%)	3 (3,1)
Hémorragie majeure : n (%)	1 (1)
Traitement de fond	
Aspirine : n (%)	20 (20,8)
Ticagrélor : n (%)	4 (4,2)
Clopidogrel : n (%)	3 (3,1)
AOD : n (%)	3 (3,1)
AVK : n (%)	1 (1)
Bétabloquant : n (%)	16 (16,7)
IEC ou ARA II : n (%)	32 (33,3)
Autre anti-hypertenseur : n (%)	25 (26)
Antidiabétiques oraux : n (%)	13 (13,5)
Insuline : n (%)	4 (4,2)
Statine : n (%)	22 (22,9)
Ezétimibe : n (%)	9 (9,5)

3. Caractéristiques clinico-biologiques à l'admission et prise en charge initiale des patients

Le *Tableau 2* reprend les principales données clinico-biologiques ainsi que les résultats de l'échographie à l'entrée et de la coronarographie.

Sur le plan clinique, le principal motif de recours aux soins était la douleur thoracique (95,8% des patients), le Killip (indice permettant d'apprécier les répercussions d'un infarctus en termes d'insuffisance cardiaque) était à I pour 92,7% des patients, II pour 1%, III pour 3,1% et IV pour 3,1% d'entre eux.

D'un point de vue biologique la créatinine médiane était à 8 mg/L (EI : 7 ; 10), la troponine médiane à 139,5 ng/l (EI : 43 ; 594,5).

La FEVG médiane était à 54% (EI : 44,25 ; 60).

Concernant le réseau coronaire, 33,3% des patients présentaient des sténoses pluritronculaires. Il existait une sténose à plus de 50% du tronc commun pour 4,2% des patients, de l'IVA (interventriculaire antérieure) pour 59,4%, de la circonflexe pour 29,2% et de la coronaire droite pour 53,2% d'entre eux. Au total, 78,1% des patients ont bénéficié de la pose d'un stent actif, l'angioplastie fut un succès pour 91,6% des patients.

Tableau 2 : Données cliniques, biologiques et résultats des examens complémentaires en début d'hospitalisation	
Motif de recours aux soins	
Douleur thoracique : n (%)	92 (95,8)
Dyspnée : n (%)	10 (10,4)
Syncope : n (%)	1 (1)
Arrêt cardio respiratoire : n (%)	1 (1)
Trouble de rythme (supraventriculaire/ventriculaire) : n (%)	1 (1) / 2 (2,1)

Constantes	
PAS/PAD (mmHg) : médiane (EI)	130 (116 ; 152) / 81 (66 ; 91)
Fréquence cardiaque (bpm) : médiane (EI)	78 (67 ; 93,75)
SpO2 (%) : médiane (EI)	98 (97 ; 99)
Killip (I-II-III-IV): n (%)	89 (92,7) - 1 (1) 3 (3,1) – 3 (3,1)
Biologie	
Hémoglobine (g/dL) : médiane (EI)	14,7 (13,7 ; 15,6)
Plaquettes (G/L) : médiane (EI)	252 (219 ; 293)
CRP (mg/L) : médiane (EI)	3 (3 ; 7)
Fibrinogène (g/L) : médiane (EI)	3,6 (2 ; 4,2)
Créatinine (mg/L) : médiane (EI)	8 (7 ; 10)
Troponine (ng/L) : médiane (EI)	139,5 (43 ; 594,5)
HbA1c (%) : médiane (EI)	5,7 (5,5 ; 6,2)
Diagnostic définitif	
STEMI : n (%)	69 (71,9)
NSTEMI : n (%)	27 (28,1)
FEVG initiale (%) : médiane (EI)	54 (44,25 ; 60)
Coronarographie	
Lésions pluri-tronculaires : n (%)	32 (33,3)
Lésion (sténose 50-99% - occlusion) :	
<ul style="list-style-type: none"> • Tronc commun : n (%) • IVA : n (%) • Circonflexe : n (%) • Coronaire droite : n (%) 	<p>4 (4,2) - 0</p> <p>35 (36,5) – 22 (22,9)</p> <p>16 (16,7) – 12 (12,5)</p> <p>28 (29,2) – 23 (24)</p>

TIMI artère responsable (0-I-II-III) : n (%)	48 (50) – 5 (5,2) 4 (4,2) – 37 (38,5)
Mise en place d'un stent actif : n (%)	75 (78,1)
Longueur totale de stent en mm : médiane (EI)	29 (18,5 ; 38)
Succès angioplastie : n (%)	87 (91,6)
Revasc. d'une autre lésion durant le même séjour : n (%)	20 (20,8)
Revasc. complète : n (%)	87 (90,6)

4. Évolution au cours de l'hospitalisation

Le *Tableau 3* reprend les données biologiques pertinentes au cours du séjour hospitalier, les principales complications et le traitement de sortie.

Le pic de troponine médian s'élevait à 1764 ng/L (EI 581,75 ; 3500), celui de créatinine à 10 mg/L (8 ; 11).

Un patient est décédé au cours de l'hospitalisation (1%) d'une thrombose de stent. Le Killip maximal était de I pour 91,7% des patients, de II pour 1%, de III pour 4,2% et de IV pour 3,1% d'entre eux. Au total, 3,1% des patients ont présenté un trouble du rythme ventriculaire soutenu, 3,1% un thrombus intra ventriculaire gauche, 1% une hémorragie majeure, 1% également une complication mécanique.

Concernant le traitement de sortie, 100% des patients sont sortis avec de l'Aspirine, 88,5% avec du Ticagrélor, 5,3% avec une anticoagulation (4,2% avec AOD, 1,1% avec AVK). On note que 93,7% des patients sortaient avec un IEC ou un ARA II, 81,1% un bêtabloquant, 18% un anti aldostérone ou un inhibiteur du SGLT2. Quant au traitement antidiabétique, 15,8% des patients bénéficiaient d'un traitement antidiabétique oral autre qu'un iSGLT2. Pour terminer, 100% des patients sortaient

avec un traitement hypolipémiant constitué d'une statine (99% avec une statine de haute intensité). Un traitement par Ezétimibe a été associé chez 68,8% d'entre eux.

Tableau 3 : Données clinico biologiques au cours de l'hospitalisation et traitement de sortie	
FEVG de sortie : médiane (EI)	54,5 (47,5 ; 60)
Complications	
Thrombose de stent : n (%)	1 (1)
Killip maximal (I-II-III-IV): n (%)	88 (91,7) – 1 (1) – 4 (4,2) – 3 (3,1)
Décès : n (%)	1 (1)
Fibrillation ventriculaire : n (%)	3 (3,1)
Tachycardie ventriculaire soutenue : n (%)	3 (3,1)
Pose d'un défibrillateur automatique implantable : n (%)	1 (1)
BAV II ou III : n (%)	0
Trouble du rythme supra ventriculaire : n (%)	3 (3,1)
Thrombus intra VG : n (%)	3 (3,1)
Complication mécanique : n (%)	1 (1)
AVC : n (%)	0
Hémorragie majeure : n (%)	1 (1)
Durée d'hospitalisation (jours) : médiane (EI)	4 (3-4)
Biologie	
Troponine max (ng/L) : médiane (EI)	1764,5 (581,75 ; 3500)
Nt pro BNP max (ng/L) : médiane (EI)	267,5 (67,5 ; 1163)
Créatinine max (mg/L) : médiane (EI)	10 (8 ; 11)
Hémoglobine min (g/dL) : médiane (EI)	14 (12,4 ; 15)
Plaquette min (G/L) : médiane (EI)	232 (197 ; 276)

Traitement de sortie	
Aspirine : n (%)	95 (100)
Ticagrélor : n (%)	85 (88,5)
Clopidogrel : n (%)	8 (8,3)
AOD : n (%)	4 (4,2)
AVK : n (%)	1 (1,1)
Bétabloquant : n (%)	77 (81,1)
IEC ou ARA II : n (%)	89 (93,7)
Anti aldostérone : n (%)	17 (18)
Autre anti-hypertenseur : n (%)	17 (18)
Inhibiteurs du SGLT 2 : n (%)	17 (18)
Autres antidiabétiques oraux : n (%)	15 (15,8)
Insuline : n (%)	5 (5,4)
Statine : n (%)	96 (100)
• Atorvastatine	90 (93,8)
• Rosuvastatine	5 (5,2)
• Pravastatine	1 (1)
Ezétimibe : n (%)	66 (68,8)
Inhibiteurs de la pompe à proton : n (%)	79 (83,2)

5. Données de suivi

Un patient est décédé au cours du suivi d'un trouble du rythme ventriculaire. Au total, 6% des patients revus en consultation ont présenté un évènement cardio-vasculaire majeur dont 2,4% ont nécessité une nouvelle revascularisation, 2,4% des patients

ont présenté un trouble du rythme supra ventriculaire et 3,6% un saignement majeur. Une incrémentation du traitement hypolipémiant a été réalisée chez 12% des patients (introduction d'Ezétimibe pour 6%, introduction d'anti PCSK9 pour 5% et majoration du dosage de la statine pour 1% des patients).

6. Variation du taux de LDL-c et de Lp(a)

6.1. Description

Le taux médian de LDL-c à l'inclusion était de 1,48 g/L (EI 1,04 ; 1,76), de 0,99 g/L (EI 0,68 ; 1,29) à la sortie et de 0,54 g/L (EI 0,44 ; 0,7) lors de la consultation de suivi. Le taux médian de Lp(a) était de 54,75 nmol/L (EI 14,2 ; 130,25), de 73,4 nmol/L (EI 22,98 ; 171,1) et de 93,1 nmol/L (EI 22,7 ; 195,95), respectivement. Le *Tableau 4* présente les résultats du bilan lipidique et le taux de Lp(a) aux visites V1, V2 et V3. A noter que les taux de HDL-c et de triglycérides TG étaient stables au cours du temps.

Tableau 4 : Bilan lipidique au cours du temps			
	V1 (n=90)	V2 (n=84)	V3 (n=69)
Lp(a) (nmol/L) : médiane (EI)	54,75 (14,2 ; 130,25)	73,4 (22,98 ; 171,1)	93,1 (22,7 ; 195,95)
LDL-c (g/L) : médiane (EI)	1,48 (1,04 ; 1,76)	0,99 (0,68 ; 1,29)	0,54 (0,44 ; 0,7)
HDL-c (g/L) : médiane (EI)	0,44 (0,37 ; 0,54)	0,38 (0,32 ; 0,44)	0,42 (0,33 ; 0,49)
CT¹ (g/L) : médiane (EI)	2,2 (1,74 ; 2,55)	1,61 (1,38 ; 2,02)	1,22 (1,05 ; 1,38)
TG (g/l) : médiane (EI)	1,19 (0,85 ; 1,75)	1,23 (0,95 ; 1,62)	1,05 (0,83 ; 1,58)

6.2. Association statistique

Nous avons observé une diminution significative de 0,41 g/L du taux de LDL-c entre V1 et V2 ($p < 0.001$) et une diminution significative de 0,79 g/L de ce dernier entre V1 et V3 ($p < 0.001$).

Concernant le taux de Lp(a), celui-ci a significativement augmenté entre V1 et V2 de 21,62 nmol/L ($p < 0.001$) et significativement augmenté entre V1 et V3 de 25,99 nmol/L ($p < 0.001$). Le *Tableau 5* reprend ces variations ainsi que le délai moyen entre les prélèvements.

Tableau 5 : variation du taux de LDL-c et du taux de Lp(a) au cours du temps				
	Variation entre V1 et V2 Moyenne (IC 95%)	p	Variation entre V1 et V3 Moyenne (IC 95%)	p
LDL-c (g/L)	-0,41 (-0,48 ; -0,33)	<0.001	-0,79 (-0,92 ; -0,66)	<0.001
Lp(a) (nmol/l)	21,62 (14,74 ; 28,5)	<0.001	25,99 (16,42 ; 35,55)	<0,001
Délai (jours)	3,3 (écart-type : 2,2)		183,6 (écart type : 66,5)	

En analyse univariée, les variables identifiées comme étant associées de manière significative au taux de LDL-c à l'entrée étaient l'âge ($p = 0,001$), l'antécédent d'HTA ($p = 0,003$), d'hypercholestérolémie ($p = 0,02$) et d'AOMI ($p = 0,01$), le tabagisme ($p = 0,02$), le traitement de fond par statine ($p = 0,001$) et la créatinine d'entrée ($p = 0,01$).

L'antécédent d'hypercholestérolémie ($p = 0,01$), l'hérédité coronaire ($p = 0,02$), l'antécédent de diabète ($p = 0,01$), le taux de triglycérides à l'entrée ($p = 0,04$), ainsi que le traitement préalable par statine ($p < 0,001$) et par Ezétimibe ($p < 0,001$) étaient quant à eux significativement associés au taux de Lp(a) à l'entrée.

Les *Tableaux 6 et 7* reprennent respectivement les variables d'intérêt associées au taux de LDL-c et de Lp(a) à l'entrée, en analyse univariée.

Tableau 6 : variables associées au taux de LDL-c à l'entrée (analyse univariée)		
Variables	Coefficient de régression (IC 95%)	Significativité
Sexe	-0,009 (-0.26 ; 0.28)	0,94
Age	-0,01 (-0.02 ; -0,006)	0,001
HTA	-0,33 (-0.54 ; -0.12)	0,003
Hypercholestérolémie	-0,26 (-0,48 ; -0,04)	0,02
Hérédité coronaire	0,25 (-0,01 ; 0,51)	0,06
Tabac	0,15 (0,02 ; 0,27)	0,02
Diabète	-0,27 (-0,56 ; 0,02)	0,06
ATCD d'infarctus	-0,26 (-0,78 ; 0,26)	0,30
ATCD d'angioplastie	-0,41 (-0,95 ; 0,15)	0,14
ATCD d'AOMI	-0,55 (-0,94 ; -0,16)	0,01
FEVG initiale	0 (-0,01 ; 0,01)	0,94
Lp(a)*	0 (-0,002 ; 0,001)	0,76
CRP*	0 (-0,7 ; 0,7)	0,97
Hémoglobine*	0,07 (-0,01 ; 0,13)	0,06
Créatinine*	-0,01 (-0,02 ; -0,002)	0,01
Statine en traitement de fond	-0,44 (-0,68 ; -0,2)	0,001

Ezétimibe en traitement de fond	-0,23 (-0,59 ; 0,13)	0,21
*à l'entrée		

Tableau 7 : variables associées au taux de Lp(a) à l'entrée (analyse univariée)		
Variables	Coefficient de régression (IC 95%)	Significativité
Sexe	-22 (-65,52 ; 21,51)	0,32
Âge	0,49 (-0,96 ; 1,93)	0,50
HTA	-7,66 (-43,35 ; 28,04)	0,67
Hypercholestérolémie	58,41 (24,7 ; 92,11)	0,01
Hérédité coronaire	63,87 (23,65 ; 104,08)	0,02
Tabac	-16,65 (-37,09 ; 3,78)	0,11
Diabète	74,3 (30,05 ; 118,56)	0,01
ATCD d'infarctus	64,25 (-27,9 ; 156,4)	0,16
ATCD d'angioplastie	29,78 (-79,96 ; 139,52)	0,58
ATCD d'AOMI	20,62 (-44,60 ; 85,83)	0,53
FEVG initiale	-0,33 (-1,86 ; 1,20)	0,67
CT	25,38 (-2,07 ; 52,82)	0,07
HDL-c*	-51,09 (-183,09 ; 80,90)	0,44
LDL-c*	-3,76 (-38,91 ; 30,68)	0,83
TG*	14,39 (0,97 ; 27,8)	0,036
CRP*	0,05 (-1,13 ; 1,23)	0,94

Hémoglobine*	-7,77 (-18,88 ; 3,34)	0,17
Créatinine*	0,61 (-0,87 ; 2,09)	0,42
Statine en traitement de fond	79,99 (42,23 ; 117,74)	< 0,001
Ezétimibe en traitement de fond	108,85 (55,076 ; 162,63)	<0,001
*à l'entrée		

En analyse multivariée, seul le traitement de fond par statine (p=0,01) était associé de manière significative et négative au taux de LDL-c à l'entrée.

Pour le taux de Lp(a) à l'entrée, l'hérédité coronaire (p=0,001) et le traitement de fond par statine (p=0,02) étaient associés significativement et de manière positive.

Les *Tableaux 8 et 9* reprennent respectivement les variables d'intérêt associées au taux de LDL-c et de Lp(a) à l'entrée en analyse multivariée.

Tableau 8 : variables associées au taux de LDL-c à l'entrée (analyse multivariée)		
Variables	Coefficient de régression (IC 95%)	Significativité
Sexe	0.09 (-0.17 ; 0.34)	0.50
Âge	-0.01 (-0.02 ; 0.002)	0.14
Hérédité coronaire	0.19 (-0.05 ; 0.44)	0.12
Tabac	0.07 (-0.06 ; 0.20)	0.27
Diabète	-0.09 (-0.39 ; 0.20)	0.53
Statine en traitement de fond	-0.41 (-0.73 ; -0.09)	0.01
Ezétimibe en traitement de fond	0.22 (-0.06 ; 0.20)	0.30

Tableau 9 : variables associées au taux de Lp(a) à l'entrée (analyse multivariée)		
Variabiles	Coefficient de régression (IC 95%)	Significativité
Sexe	4.34 (-37.31 ; 45.98)	0.84
Âge	0.35 (-1.17 ; 1.87)	0.64
Hérédité coronaire	71.38 (29.44 ; 113.33)	0.001
Diabète	10.18 (-42.47 ; 62.82)	0.70
Statine en traitement de fond	65.31 (9.78 ; 120.83)	0.02
Ezétimibe en traitement de fond	27.86 (-40.70 ; 96.41)	0.42
LDL-c à l'entrée	-25.08 (-114.87 ; 64.72)	0.58
CT à l'entrée	36.38 (-51.19 ; 123.95)	0.41
HDL à l'entrée	-149,50 (-328,63 ; 29,63)	0.10
TG à l'entrée	-8,32 (35,73 ; 19,09)	0.55

Nous avons également recherché des facteurs prédictifs du pourcentage de variation des lipoprotéines. Le LDL-c a en moyenne baissé de 26.46% entre V1 et V2 et de 50.47% entre V1 et V3. Pour la Lp(a), on observe une augmentation moyenne de 29.01% entre V1 et V2 et de 23.58% entre V1 et V3.

En analyse univariée, le LDL-c à l'entrée ($p=0.013$), le traitement de sortie par Ezétimibe ($p=0.002$) et le délai entre V1 et V2 étaient associés significativement au pourcentage de variation de LDL-c entre V1 et V2.

Seule la FEVG initiale était significativement associée au pourcentage de variation du taux de Lp(a).

Les *Tableaux 10 et 11* reprennent respectivement les variables d'intérêt associées au pourcentage de variation du taux de LDL-c et de Lp(a) entre V1 et V2 en analyse univariée.

Tableau 10 : variables associées au pourcentage de variation du LDL-c entre V1 et V2 (analyse univariée)		
Variabiles	Coefficient de régression (IC 95%)	Significativité
Sexe	-3,35 (-13,77 ; 7,08)	0,53
Âge	-0.15 (-0,49 ; 0,2)	0,40
HTA	0.76 (-7,75 ; 9,26)	0,86
Hypercholestérolémie	3.44 (-5,08 ; 11,96)	0,43
Hérédité coronaire	1.5 (-8,35 ; 11,36)	0,76
Tabac	2.39 (-2,49 ; 7,28)	0,33
Diabète	9.7 (-1,02 ; 20,42)	0,08
ATCD d'infarctus	4.03 (-15,41 ; 23,47)	0,67
ATCD d'angioplastie	7.32 (-13,29 ; 27,92)	0,47
ATCD d'AOMI	4.04 (-11,94 ; 20,02)	0,62
FEVG initiale	0.07 (-0,3 ; 0,44)	0,71
Lp(a)*	0.02 (-0,03 ; 0,08)	0,93
LDL-c*	-10.19 (-18,15 ; -2,23)	0,013
CRP*	0.29 (-0,001 ; 0,56)	0,052
Hémoglobine*	-0.89 (-3,61 ; 1,84)	0,52
Créatinine*	0.19 (-0,17 ; 0,56)	0,29

Statine en traitement de fond	5.6 (-4,24 ; 15,43)	0,26
Ezétimibe en traitement de fond	0.72 (-15,03 ; 13,59)	0,92
Ezétimibe en traitement de sortie	-10.79 (-19,49 ; -2,09)	0,02
Délai V1-V2	-5.08 (-6,81 ; -3,35)	<0,001
*à l'entrée		

Tableau 11 : variables associées au pourcentage de variation du taux de Lp(a) entre V1 et V2 (analyse univariée)		
Variables	Coefficient de régression (IC 95%)	Significativité
Sexe	6.81 (-8,93 ; 22,56)	0,39
Âge	0.27 (-0,25 ; 0,79)	0,30
HTA	3.86 (-9,12 ; 16,84)	0,56
Hypercholestérolémie	-6.99 (-19,91 ; 5,93)	0,29
Hérédité coronaire	-6.78 (-21,98 ; 8,44)	0,38
Tabac	-5.53 (-12,85 ; 1,79)	0,14
Diabète	-10.48 (-26,91 ; 5,95)	0,21
ATCD d'infarctus	3.83 (-13,24 ; 20,89)	0,64
ATCD d'angioplastie	-7.68 (-25,74 ; 10,38)	0,38
ATCD d'AOMI	1.87 (-21,12 ; 24,85)	0,87
FEVG initiale	-0.68 (-1,23 ; -0,14)	0,01
Lp(a)*	-0.06 (-0,14 ; 0,01)	0,11
LDL-c*	-1,15 (-13,65 ; 11,35)	0,86

CRP*	0.11 (-0,41 ; 0,63)	0,68
Hémoglobine*	1.88 (-2,17 ; 5,93)	0,36
Créatinine*	-0.02 (-0,54 ; 0,51)	0,95
Statine en traitement de fond	-5.51 (-20,38 ; 9,35)	0,46
Ezétimibe en traitement de fond	-9.70 (-30,27 ; 10,87)	0,35
Ezétimibe en traitement de sortie	-5.03 (-19,23 ; 9,18)	0,48
Délai V1-V2	2.12 (-0,92 ; 5,17)	0,17
*à l'entrée		

En analyse multivariée, on retrouvait une tendance à l'association entre traitement de sortie par Ezétimibe ($p=0,07$) et pourcentage de variation de LDL-c entre V1 et V2, de même que pour la CRP à l'entrée ($p=0,09$).

Aucune variable n'était associée au pourcentage de variation de Lp(a) entre V1 et V2.

Les *Tableaux 12 et 13* reprennent respectivement les variables d'intérêt associées au pourcentage de variation du taux de LDL-c et de Lp(a) entre V1 et V2 en analyse multivariée.

Tableau 12: variables associées au pourcentage de variation de LDL-c entre V1 et V2 (multivariée)		
Variabes	Coefficient de régression (IC 95%)	Significativité
Sexe	-4,31 (-15,86 ; 7,24)	0,46
Âge	-0,21 (-0,61 ; 0,20)	0,31
Hérédité coronaire	0,19 (-10,26 ; 10,64)	0,97

Tabac	2,61 (-2,73 ; 7,95)	0,33
Diabète	4,75 (-7,86 ; 17,36)	0,46
Statine en traitement de fond	6,00 (-7,98 ; 19,97)	0,40
Ezétimibe en traitement de fond	-3,18 (-21,08 ; 17,71)	0,72
Ezétimibe en traitement de sortie	- 10,26 (-21,16 ; 0,64)	0,07
LDL-c à l'entrée	-6,92 (-17,10 ; 3,27)	0,18
CRP à l'entrée	0,27 (-0,04 ; 0,58)	0,09

Tableau 13 : variables associées au pourcentage de variation du taux de Lp(a) entre V1 et V2 (multivariée)

Variables	Coefficient de régression (IC 95%)	Significativité
Sexe	5,64 (-12,40 ; 23,68)	0,54
Âge	0.16 (-0,49 ; 0,81)	0,62
Hérédité coronaire	-3.70 (-22,18 ; 14,78)	0,69
Diabète	-7.69 (-29,35 ; 13,97)	0,48
Tabac	-6.69 (-15,48 ; 2,10)	0,13
Statine traitement de fond	-1.63 (-24,18 ; 20,93)	0,89
Ezétimibe en traitement de fond	-1,42 (-30,93 ; 28,10)	0,92
Ezétimibe en traitement de sortie	1,73 (-14,80 ; 18,26)	0,84
Lp(a) à l'entrée	-0,04 (-0,14 ; 0,05)	0,38
CRP à l'entrée	0,16 (-0,34 ; 0,67)	0,52
Créatinine à l'entrée	0,09 (-0,51 ; 0,70)	0,76

En analyse univariée, les variables associées significativement au pourcentage de variation de LDL-c entre V1 et V3 étaient l'âge ($p=0,03$), l'antécédent d'hypercholestérolémie ($p=0,001$) et d'AOMI ($p=0,01$), le taux de Lp(a) ($p=0,03$) et de LDL-c à l'entrée ($p<0,001$).

Le LDL-c à l'entrée ($p=0,04$) et le traitement de sortie par Ezétimibe ($p=0,03$) étaient significativement associés au pourcentage de variation le Lp(a) entre V1 et V3.

Les *Tableaux 14 et 15* reprennent respectivement les variables d'intérêt associées au pourcentage de variation du taux de LDL-c et de Lp(a) entre V1 et V3, en analyse univariée.

Tableau 14 : variables associées au pourcentage de variation du LDL-c entre V1 et V3 (analyse univariée)		
Variables	Coefficient de régression (IC 95%)	Significativité
Sexe	-9,15 (-25,03 ; 6,72)	0,25
Âge	0,58 (0,07 ; 1,09)	0,03
HTA	8,49 (-3,78 ; 20,77)	0,17
Hypercholestérolémie	19,87 (8,61 ; 31,13)	0,001
Hérédité coronaire	-0,20 (-14,14 ; 14,55)	0,98
Tabac	-4,52 (-11,35 ; 2,31)	0,19
Diabète	3,45 (-11,64 ; 18,53)	0,65
ATCD d'infarctus	-9,04 (-35,51 ; 17,44)	0,47
ATCD d'angioplastie	-4,52 (-39,55 ; 30,52)	0,79
ATCD d'AOMI	28,32 (7,90 ; 48,75)	0,01
FEVG initiale	-0,26 (-0,81 ; 0,29)	0,35

Lp(a)*	0,08 (0,01 ; 0,15)	0,03
LDL-c*	-29,32 (-38,16 ; -20,49)	<0,001
CRP*	0,20 (-0,55 ; 0,95)	0,60
Hémoglobine*	-3,12 (-7,15 ; 0,92)	0,13
Créatinine*	0,41 (-0,03 ; 0,86)	0,07
Statine en traitement de fond	21,08 (8,23 ; 33,92)	0,002
Ezétimibe en traitement de fond	11,71 (-8,27 ; 31,69)	0,25
Ezétimibe en traitement de sortie	-11,40 (-24,5 ; 1,70)	0,09
Délai V1-V3	0,03 (-0,06 ; 0,13)	0,49
*à l'entrée		

Tableau 15 : variables associées au pourcentage de variation du taux de Lp(a) entre V1 et V3 (analyse univariée)

Variables	Coefficient de régression (IC 95%)	Significativité
Sexe	-6,96 (-35,24 ; 21,33)	0,63
Âge	-0,77 (-1,68 ; 0,15)	0,10
HTA	-7,57 (-29,49 ; 14,36)	0,49
Hypercholestérolémie	-12,19 (-33,65 ; 9,27)	0,26
Hérédité coronaire	9,14 (-15,94 ; 34,22)	0,47
Tabac	-5,79 (-17,94 ; 6,35)	0,35
Diabète	-16,76 (-43,15 ; 9,63)	0,21
ATCD d'infarctus	-23,36 (-71,02 ; 24,03)	0,31

ATCD d'angioplastie	-40,80 (-101,05 ; 19,45)	0,17
ATCD d'AOMI	-35,35 (-72,48 ; 1,77)	0,06
FEVG initiale	-0,18 (-1,16 ; 0,80)	0,72
Lp(a)*	0,06 (-0,07 ; 0,19)	0,36
LDL-c*	20,14 (0,65 ; 39,62)	0,04
CRP*	-0,06 (-1,38 ; 1,27)	0,93
Hémoglobine*	0,69 (-6,56 ; 7,94)	0,85
Créatinine*	-0,10 (-0,91 ; 0,70)	0,80
Statine en traitement de fond	-16,26 (-40,40 ; 7,88)	0,18
Ezétimibe en traitement de fond	-9,77 (-45,56 ; 26,02)	0,59
Ezétimibe en traitement de sortie	20,87 (0,24 ; 41,49)	0,03
Délai V1-V3	-0,04 (-0,21 ; 0,13)	0,61
*à l'entrée		

En analyse multivariée, l'antécédent de diabète ($p=0,004$) et le pourcentage de variation de LDL-c entre V1 et V2 ($p=0,02$) étaient associés au pourcentage de variation de LDL-c entre V1 et V3. Il existait une tendance à l'association mais non significative pour la CRP à l'entrée ($p=0,09$).

Aucune variable n'était associée significativement au pourcentage de variation le Lp(a) entre V1 et V3. Il existait simplement une tendance à l'association pour l'âge ($p=0,06$), le tabac ($p=0,08$) et le traitement de sortie par Ezétimibe ($p=0,08$).

Les *Tableaux 16 et 17* reprennent respectivement les variables d'intérêt associées au pourcentage de variation du taux de LDL-c et de Lp(a) entre V1 et V3, en analyse multivariée.

Tableau 16 : variables associées au pourcentage de variation de LDL-c entre V1 et V3 (analyse multivariée)		
Variables	Coefficient de régression (IC 95%)	Significativité
Sexe	-7,67 (-24,26 ; 8,93)	0,36
Âge	-0,003 (-0,58 ; 0,57)	0,99
Hérédité coronaire	3,45 (-11,51 ; 18,41)	0,65
Tabac	-0,26 (-7,94 ; 7,43)	0,95
Diabète	-19,25 (-37,37 ; -1,13)	0,04
Statine en traitement de fond	10,92 (-9,18 ; 31,02)	0,28
Ezétimibe en traitement de fond	5,42 (-20,21 ; 31,06)	0,68
Ezétimibe en traitement de sortie	- 7,20 (-23,15 ; 8,74)	0,37
Pourcentage de variation LDL V1-V2	0,40 (0,08 ; 0,72)	0,02
CRP à l'entrée	0,39 (-0,06 ; 0,84)	0,09

Tableau 17 : variables associées au pourcentage de variation du taux de Lp(a) entre V1 et V3 (multivariée)		
Variables	Coefficient de régression (IC 95%)	Significativité
Sexe	0,65 (-23,16 ; 24,46)	0,96
Âge	-0,83 (-1,69 ; 0,03)	0,06
Hérédité coronaire	-0,70 (-25,05 ; 23,65)	0,95

Diabète	-8,29 (-36,89 ; 20,32)	0,56
Tabac	-10,63 (-22,38 ; 1,12)	0,08
Statine en traitement de fond	-9,18 (-38,87 ; 20,51)	0,54
Ezétimibe en traitement de fond	-13,96 (-52,81 ; 24,89)	0,48
Ezétimibe en traitement de sortie	19,22 (-2,55 ; 40,98)	0,08
Lp(a) à l'entrée	0,08 (-0,05 ; 0,21)	0,21
CRP à l'entrée	-0,26 (-0,93 ; 0,41)	0,44
Créatinine à l'entrée	0,16 (-0,54 ; 1,05)	0,53
Pourcentage de variation Lp(a) V1-V2	0,16 (-0,15 ; 0,47)	0,30

Afin d'éventuellement prédire dès la fin d'hospitalisation la réponse au traitement hypolipémiant, nous avons testé la corrélation entre le pourcentage de variation de LDL-c entre V1 et V2 et entre V1 et V3. Nous retrouvons une faible corrélation avec un coefficient de corrélation de Pearson à 0,28 ($p=0,02$). Le coefficient de régression est à 0,4 ($p=0,02$).

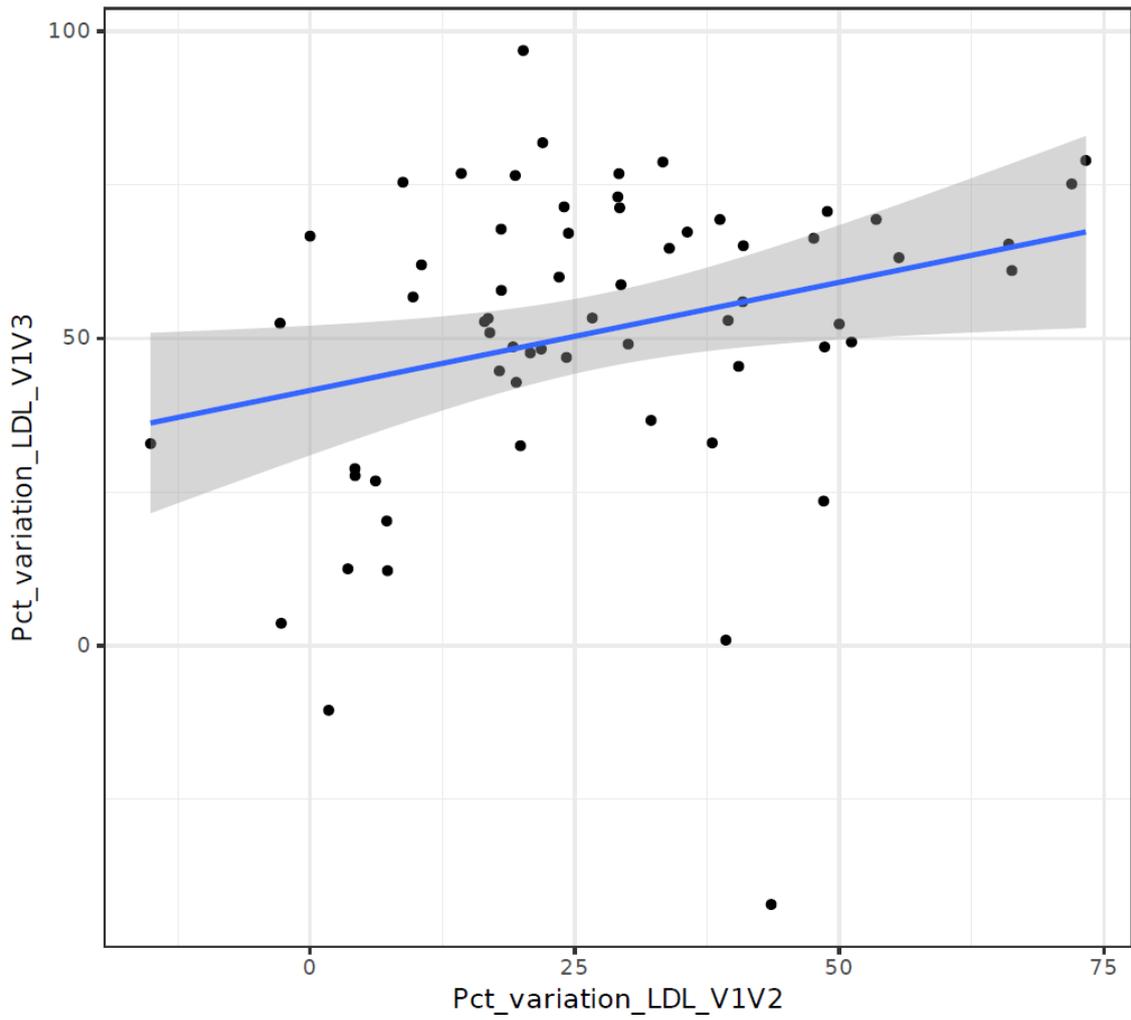


Figure 12 : graphique représentant le pourcentage de variation de LDL-c entre V1 et V3 en fonction du pourcentage de variation entre V1 et V2. Pente 0.4 ($p=0.02$).

DISCUSSION

1. Hypothèses quant aux principaux résultats

1.1. Résultats du LDL-c

Nous observons une baisse significative du taux de LDL-c entre V1 et V2 et entre V1 et V3, ce qui était attendu et qui peut s'expliquer avec la large prescription du traitement hypolipémiant. En effet, 100% des patients sortent d'hospitalisation sous statine et 68.8% sous Ezétimibe. L'effet de ces traitements est bien connu dans la littérature (11), le traitement par statine inhibe la biosynthèse hépatique de cholestérol via l'inhibition de l'HMG-CoA réductase, il accroît également le nombre de récepteurs à forte affinité pour le LDL-c à la surface de l'hépatocyte permettant son catabolisme. L'Ezétimibe limite, quant à lui, l'absorption intestinale de cholestérol en inhibant de façon sélective le transporteur des stérols (NPC1L1) au niveau de l'entérocyte. Ceci permet d'expliquer l'association significative entre le traitement de fond par statine et le LDL-c bas à l'entrée, ainsi que la tendance à l'association entre le traitement de sortie par Ezétimibe et le pourcentage de variation de LDL-c entre V1 et V2, ce dernier étant, en général, prescrit en début d'hospitalisation. Nos résultats suggèrent en revanche une baisse accrue du LDL-c à long terme chez les diabétiques en comparaison aux patients non diabétiques. Il n'existe pas de telle association dans la littérature, peut-être la confusion réside-t-elle dans un suivi métabolique potentiellement plus intense avec d'avantage d'intervenants (médecin traitant, cardiologue, endocrinologue) chez les diabétiques que chez les non diabétiques avec des bilans glucidiques et lipidiques plus réguliers, ce qui n'est pas pris en compte dans notre modèle. Il existe une légère tendance à la diminution

moins marquée de LDL-c entre V1 et V2 et entre V1 et V3 chez les patients présentant une CRP élevée à l'entrée. On peut supposer l'existence d'interactions entre inflammation, métabolisme lipidique hépatique et biodisponibilité des thérapeutiques.

1.2. Résultats de la Lp(a)

1.2.1. Evolution

La Lp(a) augmente significativement entre V1 et V2 et entre V1 et V3. Cela suggère une majoration dès la phase aigüe de l'infarctus. Cette augmentation peut être expliquée par plusieurs éléments se combinant.

Le premier élément concerne l'implication de la Lp(a) dans le processus d'inflammation que constitue l'infarctus. En effet, les premières études immuno-histochimiques ont étudié l'évolution de la Lp(a) et d'autres réactants après une agression telle qu'un infarctus ou une opération (22). La Lp(a) suit la même trajectoire que d'autres protéines de l'inflammation plus connues telles que la CRP ou l'interleukine 6 (IL-6) mais avec un pic plus tardif suggérant un rôle physiopathologique différent. Il a également été démontré que l'IL-6 avait un rôle de régulation positive spécifique sur la Lp(a) (23). Des particules de Lp(a) ont été mises en évidence dans les parois capillaires de tissus en cours de réparation suggérant un rôle de cette dernière dans la cicatrisation histologique via une néoangiogénèse (22). L'augmentation de Lp(a) durant la phase aigüe peut également être en partie expliquée par son rôle dans la cascade thrombotique. Il a en effet été constaté que cette dernière présente une activité acétylhydrolase du facteur d'activation plaquettaire sept fois plus élevée que celle observée dans les particules de LDL-c provenant des mêmes individus (24). Cette enzyme a, de plus, la capacité de

dégrader des phospholipides oxydés, ces derniers étant des produits toxiques libérés lors de la destruction cellulaire, donc circulants en grande quantité dans les contextes d'infarctus. L'activité enzymatique décuplée de la Lp(a) et donc sa forte affinité pour les phospholipides oxydés afin de les dégrader peut expliquer en partie son augmentation lors de la phase aigüe (25).

Deuxièmement, de par ses analogies de structure avec le plasminogène qui a un rôle thrombolytique, la Lp(a) devient un substrat des activateurs du plasminogène qui circulent en quantité importante au cours de la phase thrombotique aiguë que constitue l'infarctus.

Enfin, un autre aspect pouvant expliquer l'augmentation de la Lp(a) en phase aigüe est son rôle dans l'instabilité des plaques. Nous avons évoqué en introduction les facteurs prédictifs de rupture de plaque à savoir une fine chape fibreuse avec une infiltration macrophagique importante. La Lp(a) agit comme un chimio-attractant notamment pour les macrophages. Ceci a été démontré par l'étude de Dangas *et al.* analysant la présence de Lp(a), de macrophage ou de cellules musculaires lisses chez des patients présentant un angor stable ou instable (26). Dans cette étude, 90% des zones contenant des macrophages contenaient aussi de la Lp(a). Les patients souffrant d'angor instable avaient des zones moyennes de Lp(a) plus grandes que ceux souffrant d'angor stable. La rupture d'une plaque riche en Lp(a) peut donc expliquer en partie l'augmentation de la Lp(a) en phase aigüe.

Les phénomènes précédemment décrits étant transitoires, on pourrait s'attendre à une nouvelle diminution du taux de Lp(a) à distance de l'infarctus, ce qui n'est pas le cas selon nos observations. Ceci peut s'expliquer, notamment, par le fait que la plupart des patients étaient naïfs de statine avant l'hospitalisation et que l'ensemble de la population a bénéficié d'une prescription au long cours de statine à la sortie

d'hospitalisation. En effet, il a récemment été démontré par une méta analyse (27) de 6 essais (3 essais comparant une statine à un placebo et 3 comparant une statine de forte intensité à une statine d'intensité modérée) regroupant plus de 5000 patients que le traitement par statine augmentait le taux de Lp(a). Les mécanismes précis sont imparfaitement connus mais il est admis qu'un hépatocyte exposé à une statine produit d'avantage d'Apo-a sans pour autant éliminer plus de Lp(a) par l'augmentation en nombre des récepteurs du LDL-c car cette dernière a une faible affinité pour ces récepteurs. Ceci conduit, *in fine*, à une augmentation du taux de Lp(a). De plus, il a récemment été constaté que la protéine PCSK9 semblait réguler positivement la production de Lp(a) (28), or les statines augmentent le taux de PCSK9. A noter, deux des six études de la méta-analyse précédemment citée (27) s'intéressaient aux patients victimes d'infarctus. L'essai MIRACL (29) comparait un traitement par Atorvastatine contre placebo. On observait une quasi-absence de variation de Lp(a) entre la date de l'infarctus et la date de la consultation de suivi dans le groupe placebo, avec un pourcentage de variation à 16 semaines de -0,4 en moyenne (IC 95% : -2,9 ; 2,1), alors qu'il existait une augmentation significative de la Lp(a) dans le groupe Atorvastatine avec un pourcentage de variation moyen à 16 semaines de 8,5 (IC 95% 5,8 ; 11,3), ce qui est inférieur à nos observations. L'étude PROVE-IT (30) comparait un traitement par Atorvastatine contre Pravastatine. On observait une majoration significative de la Lp(a) dans les deux groupes à 4 semaines de l'infarctus, avec un pourcentage de variation plus important pour le groupe Atorvastatine (24,2 (IC 95% 20,3 ; 28,2) contre 11,6 (IC 95% 8,2 ; 15,2)), ce qui est proche de nos observations (90% de nos patients bénéficiaient d'Atorvastatine à la sortie d'hospitalisation). Ceci nous conforte dans l'idée que nos observations sont vraisemblablement davantage liées à une augmentation du taux

de Lp(a) après l'infarctus, due au traitement par statines, plutôt qu'à une diminution de ce taux à la phase toute initiale de l'infarctus avec retour rapide à sa base.

Concernant l'effet des autres traitements sur la Lp(a), les premières méta-analyses reprenant des études des années 1960 à 2000 (31) ont mis en évidence une association significative entre l'administration de niacine (molécule permettant la diminution de Lp(a) par l'inhibition de sa promotion via l'AMPc) et la diminution du risque cardiovasculaire. Cette association n'a toutefois pas été confirmée par des essais contrôlés randomisés plus récents (32).

En revanche, les anti-PCSK9 semblent entraîner une diminution du taux de Lp(a) (33). Cette réduction paraît parallèle à la diminution du taux de LDL-c et d'Apo-B, ce qui complique l'évaluation de la part de bénéfice clinique spécifiquement attribuable à la diminution du taux de Lp(a). Les mécanismes d'action de ces différentes thérapeutiques sur le taux de Lp(a) restent imparfaitement connus.

Le taux de Lp(a) étant déterminé majoritairement génétiquement, des thérapies géniques spécifiques visant le gène de l'Apo (a) ont été développées (34). Deux technologies différentes sont utilisées :

- celle de l'oligonucléotide antisens (ASO) visant à lier l'ARN messager cible à cette séquence nucléotidique afin d'empêcher sa traduction,
- celle de l'ARN interférent qui détruit l'ARN messager cible en entrant en contact avec et entraînant également l'absence de traduction.

Des études de phase 1 et 2, évaluant ces technologies, sont en faveur d'une réduction significative du taux de Lp(a) sans surreprésentation d'effets indésirables (34,35). L'étude de phase 3 OCEAN(a)-DOSE (36) est actuellement en cours. Elle compare le pourcentage de variation de Lp(a) entre des patients ayant une maladie athéromateuse présentant un taux de Lp(a) supérieur à 150 nmol/L (62,5 mg/dL)

sous Olpasiran (ARN interférent) contre placebo. L' étude de phase 3 Lp(a)HORIZON (37) compare, quant à elle, le Pelacarsen (ASO) contre placebo chez des patients présentant une maladie cardiovasculaire avérée avec un taux de Lp(a) supérieur à 70 mg/dL (168 nmol/L). Le critère de jugement principal est robuste puisqu'il s'agit de la survenue d'évènements cardiovasculaires majeurs.

1.2.2. Variables associées

De manière cohérente avec les notions abordées précédemment, le traitement de fond par statine est prédictif d'un taux élevé de Lp(a) à l'entrée. L'hérédité coronaire est également une variable prédictive du taux de Lp(a). En effet, 90% du taux de Lp(a) est déterminé génétiquement, ce qui permet de supposer que la présence d'un antécédent familial coronaire augmente le risque de retrouver un taux élevé de Lp(a) chez un individu victime d'un infarctus. Nous n'avons pas mis en évidence de prédicteur fort de la variation de Lp(a) au cours du temps. Il existe une simple tendance à une moindre augmentation à long terme chez les patients aux antécédents de tabagisme. La plupart des patients tabagiques sont sevrés au cours du suivi, nous pouvons donc émettre l'hypothèse que la diminution du stress oxydatif et de l'inflammation chronique chez les patients en cours de sevrage tabagique pourrait contribuer à cette atténuation de l'augmentation de Lp(a). Il s'agit d'une hypothèse qui n'a pas encore été démontrée dans la littérature.

2. Impact clinique

2.1. LDL-c

L'atteinte rapide et prolongée des objectifs de LDL-c fixés par l'ESC (11) est primordiale pour la protection cardiovasculaire des patients victimes d'infarctus.

Cependant, ceci n'est pas la règle en Europe, comme le montre une étude rétrospective de 2019 exploitant les données du registre européen EUROASPIRE (39), qui regroupe 7 824 patients ayant présenté un infarctus du myocarde, répartis dans 27 pays. Six mois après l'événement, moins de 30 % de ces patients avaient atteint le seuil de 0,7 g/L de LDL-c (seuil en vigueur en 2019), avec une proportion encore plus faible de patients ayant atteint l'objectif actuel de 0,55 g/L (11). Dans cette même étude, seulement 4% des patients bénéficiaient d'une prescription d'Ezétimibe en plus d'une statine après l'infarctus contre 68,8% dans notre population. Cette différence est due à une modification des pratiques ces dernières années et à la pratique spécifique lilloise qui part du postulat communément admis qu'il existe une baisse d'environ 50% du LDL-c d'entrée sous statine à haute intensité à pleine dose, motivant l'ajout d'Ezétimibe d'emblée en cas de taux supérieur à 1.10 g/L à l'entrée, ce qui est le cas pour la majorité de nos patients. Certains centres adoptent une approche plus progressive dans l'incrémentation des traitements, basées sur les recommandations de l'ESC, avec en premier lieu la prescription d'une statine, puis un contrôle du LDL-c à distance avant d'éventuellement ajouter de l'Ezétimibe si l'objectif n'est pas obtenu (11). Cependant, il semble exister un décalage entre cette stratégie progressive et plus souple et les objectifs très bas de LDL-c. Une étude française de 2020 a montré de meilleurs résultats (46% de patients avec objectif de LDL-c atteint à 2 mois) en adaptant le traitement de sortie en fonction du LDL-c à l'admission et à la prise préalable de traitement hypolipémiant (38). Dans notre étude, l'objectif est atteint chez 51.22% des patients à V3.

Nous avons évalué la corrélation entre le pourcentage de variation de LDL-c entre V1 et V2 et entre V1 et V3 afin de déterminer si l'on pouvait prédire la réponse au

traitement dès la fin d'hospitalisation. Cela permettrait d'ajuster le traitement dès la sortie, dans le but d'atteindre rapidement les objectifs de LDL-c et d'optimiser la protection cardiovasculaire. Bien que la corrélation soit significative, elle reste faible, ce qui nous encourage à assurer un suivi rigoureux de nos patients.

2.2. Lp(a)

La prescription de statines chez les patients présentant un infarctus du myocarde est large. Se pose ainsi la question du risque cardiovasculaire résiduel chez les patients ayant un taux de Lp(a) élevé à distance de l'infarctus, que le taux de LDL-c soit contrôlé ou non. Les patients de l'étude Lp(a) HORIZON (37) sont sélectionnés à distance de leur évènement vasculaire initial, avec un taux de Lp(a) supérieur à 168 nmol/L ce qui représente dans notre population 34,7% des patients. Cela suggère qu'un grand nombre de patients à travers le monde pourrait être éligible à ces nouvelles thérapies, si leur efficacité est démontrée.

3. Forces et limites de l'étude

Il s'agit d'une étude prospective, avec les forces inhérentes à ce type d'étude et notamment : la diminution des données manquantes et la limitation des biais, notamment ici, les biais d'information et de temporalité. Comme mentionné précédemment, nos résultats sont globalement en accord avec la littérature scientifique, soutenus par des explications physiopathologiques plausibles. Notre cohorte est comparable à celle des patients présentant un STEMI du registre FAST-MI (French Registry of Acute ST-Elevation and Non-ST-Elevation Myocardial Infarction) de 2015 (7) qui vise à déterminer les caractéristiques, la prise en charge et le devenir des patients présentant un infarctus du myocarde. En effet, l'âge moyen de notre cohorte est de 59 ans contre 63 ans dans le registre, il existe une

prédominance masculine à 80% contre 75%. Les facteurs de risque sont également équilibrés avec dans notre étude 40% d'hypertendus contre 45%, 50% de tabagiques actifs contre 42%, 39% de patients présentant une hypercholestérolémie contre 36% et 18% de patients diabétiques contre 16,5%. La mortalité à 6 mois s'élève à 2.1% dans notre étude contre 5.3% dans le registre. Cette représentativité solidifie nos perspectives en termes d'impact clinique.

Cette dernière force est cependant contrebalancée par la première limite de l'étude : la sous-représentation des patients atteints de NSTEMI (28,1% contre 51% dans le registre FAST-MI). Cette population est généralement plus âgée (68 ans en moyenne dans ce même registre), présente plus fréquemment que dans notre étude une hypertension artérielle (63%), une hypercholestérolémie (54%), un diabète (27%), et moins fréquemment un tabagisme actif (29%). Cette sous-représentation s'explique par la nécessité d'une inclusion dans un délai court après l'admission à l'hôpital. Les patients victimes de NSTEMI, dont le diagnostic est confirmé par coronarographie plus tardivement que ceux présentant un STEMI, n'ont souvent pas pu être inclus à temps.

La principale problématique de ce travail est le biais d'attrition, donc le nombre de patients perdus de vue. En effet, sur les 96 patients inclus, 69 ont bénéficié des 3 prélèvements prévus. Ceci s'explique par deux phénomènes principaux :

- les sorties contre avis médical et le manque d'habitude des équipes soignantes de réaliser un nouveau prélèvement lipidique au moment de la sortie expliquant la perte de prélèvements V2,
- les perdus de vue, malgré de nombreux rappels, expliquant la perte de prélèvements V3.

De plus, l'effectif inclus n'a pas permis d'observer un nombre suffisant d'évènements cardio-vasculaires majeurs durant le suivi, cela résulte en une perte de puissance pour envisager toute comparaison en termes de pronostic entre différents groupes présentant des niveaux de variation de LDL-c ou de Lp(a) différent.

Enfin, l'absence de prédiction du LDL-c à distance (par la baisse initiale) peut s'expliquer par des délais de prélèvements qui ne sont pas strictement identiques d'un patient à l'autre. En effet, bien que V1 soit le plus souvent réalisé au même moment, V2 pouvait aussi bien être réalisé quelques minutes avant la sortie que 24 heures avant, et V3 pouvait aussi bien être réalisé à 3 mois qu'à 9 mois après la sortie d'hospitalisation, ceci participant à la dispersion du nuage de point. Par ailleurs, il existe une différence majeure entre les conditions d'hospitalisation, où un régime hypolipémiant et la dispensation de médicaments sont assurés par des professionnels, et la vie quotidienne, où les règles hygiéno-diététiques et l'observance du traitement dépendent davantage de l'engagement du patient. Pour terminer, certains patients ont vu leur traitement modifié entre V2 et V3.

CONCLUSION

Notre étude s'intéressant à l'évolution au cours du temps du taux de LDL-c et de Lp(a) chez les patients présentant un infarctus du myocarde a mis en évidence une diminution attendue du taux de LDL-c par le traitement hypolipémiant. La corrélation entre la baisse intra hospitalière du taux de LDL-c et la baisse à long terme de ce dernier est faible. Son estimation à distance semble difficile à prédire lors de la phase toute initiale. Ceci nous incite à suivre de manière assidue nos patients, d'autant plus que la stratégie hypolipémiante actuellement recommandée semble trop progressive.

Le taux de Lp(a) augmente lors de la phase aigüe de l'infarctus probablement en raison de son implication dans la cascade inflammatoire et thrombotique, son analogie de structure avec le plasminogène et son possible rôle dans la dégradation de produits toxiques, libérés lors de la destruction cellulaire. Ce taux reste élevé à distance de l'infarctus, probablement du fait de l'utilisation étendue de statines. Il peut donc subsister un risque cardiovasculaire significatif chez une proportion non négligeable de patients, malgré un contrôle du LDL-c sous statines. Ces patients pourraient tirer bénéfice, si leur efficacité est démontrée, des thérapies spécifiques de la Lp(a), utilisant les technologies des thérapies géniques, compte tenu que ce taux est principalement déterminé génétiquement.

REFERENCES

1. Les artères et les veines [Internet]. FFC. 2016 [cité 17 mars 2024]. Disponible sur: <https://fedecardio.org/je-m-informe/les-arteres-et-les-veines/>
2. Bentzon JF, Otsuka F, Virmani R, Falk E. Mechanisms of Plaque Formation and Rupture. *Circulation Research*. 6 juin 2014;114(12):1852-66.
3. Thygesen K, Alpert JS, Jaffe AS, Chaitman BR, Bax JJ, Morrow DA, et al. Fourth Universal Definition of Myocardial Infarction (2018). *Circulation*. 13 nov 2018;138(20):e618-51.
4. Cardiovascular diseases (CVDs) [Internet]. [cité 14 avr 2024]. Disponible sur: [https://www.who.int/fr/news-room/fact-sheets/detail/cardiovascular-diseases-\(cvds\)](https://www.who.int/fr/news-room/fact-sheets/detail/cardiovascular-diseases-(cvds))
5. Salari N, Morddarvanjoghi F, Abdolmaleki A, Rasoulpoor S, Khaleghi AA, Hezarkhani LA, et al. The global prevalence of myocardial infarction: a systematic review and meta-analysis. *BMC Cardiovascular Disorders*. 22 avr 2023;23(1):206.
6. Inserm [Internet]. [cité 14 avr 2024]. Infarctus du myocarde · Inserm, La science pour la santé. Disponible sur: <https://www.inserm.fr/dossier/infarctus-myocarde/>
7. Puymirat E, Simon T, Cayla G, Cottin Y, Elbaz M, Coste P, et al. Acute Myocardial Infarction. *Circulation*. 14 nov 2017;136(20):1908-19.
8. Mahley RW, Innerarity TL, Rall SC, Weisgraber KH. Plasma lipoproteins: apolipoprotein structure and function. *Journal of Lipid Research*. 1 déc 1984;25(12):1277-94.
9. 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. *European Heart Journal*. 21 août 2017;38(32):2459-72.
10. Faculté de Médecine Université Oran 1 - Accueil [Internet]. [cité 2 sept 2024]. Disponible sur: <https://facmed.univ-oran1.dz/>
11. Mach F, Baigent C, Catapano AL, Koskinas KC, Casula M, Badimon L, et al. 2019 ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias: lipid modification to reduce cardiovascular risk: The Task Force for the management of dyslipidaemias of the European Society of Cardiology (ESC) and European Atherosclerosis Society (EAS). *European Heart Journal*. 1 janv 2020;41(1):111-88.
12. Koschinsky ML, Marcovina SM. Structure-function relationships in apolipoprotein(a): insights into lipoprotein(a) assembly and pathogenicity. *Current Opinion in Lipidology*. avr 2004;15(2):167.

13. 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.* juill 1992;90(1):52-60.
14. The Emerging Risk Factors Collaboration*. Lipid-Related Markers and Cardiovascular Disease Prediction. *JAMA.* 20 juin 2012;307(23):2499-506.
15. The Emerging Risk Factors Collaboration*. Lipoprotein(a) Concentration and the Risk of Coronary Heart Disease, Stroke, and Nonvascular Mortality. *JAMA.* 22 juill 2009;302(4):412-23.
16. Kamstrup PR, Benn M, Tybjaerg-Hansen A, Nordestgaard BG. Extreme Lipoprotein(a) Levels and Risk of Myocardial Infarction in the General Population. *Circulation.* 15 janv 2008;117(2):176-84.
17. Kamstrup PR, Tybjaerg-Hansen A, Steffensen R, Nordestgaard BG. Genetically Elevated Lipoprotein(a) and Increased Risk of Myocardial Infarction. *JAMA.* 10 juin 2009;301(22):2331-9.
18. Clarke Robert, Peden John F., Hopewell Jemma C., Kyriakou Theodosios, Goel Anuj, Heath Simon C., et al. Genetic Variants Associated with Lp(a) Lipoprotein Level and Coronary Disease. *New England Journal of Medicine.* 2009;361(26):2518-28.
19. Helgadottir A, Gretarsdottir S, Thorleifsson G, Holm H, Patel RS, Gudnason T, et al. Apolipoprotein(a) Genetic Sequence Variants Associated With Systemic Atherosclerosis and Coronary Atherosclerotic Burden But Not With Venous Thromboembolism. *Journal of the American College of Cardiology.* 21 août 2012;60(8):722-9.
20. Luke MM, Kane JP, Liu DM, Rowland CM, Shiffman D, Cassano J, et al. A Polymorphism in the Protease-Like Domain of Apolipoprotein(a) Is Associated With Severe Coronary Artery Disease. *Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology.* sept 2007;27(9):2030-6.
21. Leebmann J, Roeseler E, Julius U, Heigl F, Spithhoever R, Heutling D, et al. Lipoprotein Apheresis in Patients With Maximally Tolerated Lipid-Lowering Therapy, Lipoprotein(a)-Hyperlipoproteinemia, and Progressive Cardiovascular Disease. *Circulation.* 17 déc 2013;128(24):2567-76.
22. Noma A, Abe A, Maeda S, Seishima M, Makino K, Yano Y, et al. Lp(a): an acute-phase reactant? *Chem Phys Lipids.* janv 1994;67-68:411-7.
23. Müller N, Schulte DM, Türk K, Freitag-Wolf S, Hampe J, Zeuner R, et al. IL-6 blockade by monoclonal antibodies inhibits apolipoprotein (a) expression and lipoprotein (a) synthesis in humans. *Journal of Lipid Research.* 1 mai 2015;56(5):1034-42.
24. Blencowe C, Hermetter A, Kostner GM, Daigner HP. Enhanced Association of Platelet-activating Factor Acetylhydrolase with Lipoprotein (a) in Comparison with Low Density Lipoprotein (*). *Journal of Biological Chemistry.* 29 déc 1995;270(52):31151-7.

25. 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. *Journal of the American College of Cardiology*. 5 févr 2003;41(3):360-70.
26. 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.
27. Tsimikas S, Gordts PLSM, Nora C, Yeang C, Witztum JL. Statin therapy increases lipoprotein(a) levels. *European Heart Journal*. 21 juin 2020;41(24):2275-84.
28. Villard EF, Thedrez A, Blankenstein J, Croyal M, Tran TTT, Poirier B, et al. PCSK9 Modulates the Secretion But Not the Cellular Uptake of Lipoprotein(a) Ex Vivo: An Effect Blunted by Alirocumab. *JACC: Basic to Translational Science*. 1 oct 2016;1(6):419-27.
29. Tsimikas S, Witztum JL, Miller ER, Sasiela WJ, Szarek M, Olsson AG, et al. High-dose atorvastatin reduces total plasma levels of oxidized phospholipids and immune complexes present on apolipoprotein B-100 in patients with acute coronary syndromes in the MIRACL trial. *Circulation*. 14 sept 2004;110(11):1406-12.
30. Cannon CP, Braunwald E, McCabe CH, Rader DJ, Rouleau JL, Belder R, et al. Intensive versus Moderate Lipid Lowering with Statins after Acute Coronary Syndromes. *New England Journal of Medicine*. 8 avr 2004;350(15):1495-504.
31. Bruckert E, Labreuche J, Amarenco P. Meta-analysis of the effect of nicotinic acid alone or in combination on cardiovascular events and atherosclerosis. *Atherosclerosis*. 1 juin 2010;210(2):353-61.
32. null null. Niacin in Patients with Low HDL Cholesterol Levels Receiving Intensive Statin Therapy. *New England Journal of Medicine*. 2011;365(24):2255-67.
33. 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): A Pooled Analysis of More Than 1,300 Patients in 4 Phase II Trials. *Journal of the American College of Cardiology*. 8 avr 2014;63(13):1278-88.
34. Tsimikas S, Moriarty PM, Stroes ES. Emerging RNA Therapeutics to Lower Blood Levels of Lp(a): JACC Focus Seminar 2/4. *Journal of the American College of Cardiology*. 30 mars 2021;77(12):1576-89.
35. O'Donoghue Michelle L., Rosenson Robert S., Gencer Baris, López J. Antonio G., Lepor Norman E., Baum Seth J., et al. Small Interfering RNA to Reduce Lipoprotein(a) in Cardiovascular Disease. *New England Journal of Medicine*. 16 nov 2022;387(20):1855-64.
36. 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). *American Heart Journal*. 1 sept 2022;251:61-9.

37. Study Details | Assessing the Impact of Lipoprotein (a) Lowering With Pelacarsen (TQJ230) on Major Cardiovascular Events in Patients With CVD | ClinicalTrials.gov [Internet]. [cité 30 juin 2024]. Disponible sur: <https://clinicaltrials.gov/study/NCT04023552>
38. Buonvino C, Chopard R, Guillon B, Puymirat E, Farnier M, Ferrières J, et al. An innovative lipid-lowering approach to enhance attainment of low-density lipoprotein cholesterol goals. *European Heart Journal Acute Cardiovascular Care*. 1 déc 2020;9(8):879-87.

AUTEUR : Nom : LE TADIC

Prénom : Pierre

Date de soutenance : Jeudi 17 octobre 2024

Titre de la thèse : Evolution du taux de LDL-cholestérol et de Lipoprotéine(a) chez les patients présentant un infarctus du myocarde.

Thèse - Médecine - Lille 2024

Cadre de classement : Cardiologie

DES + FST/option : Médecine cardiovasculaire

Mots-clés : LDL-cholestérol ; Lipoprotéine (a) ; Infarctus du myocarde ; Prévention cardiovasculaire

Résumé :

INTRODUCTION :

La maladie athéromateuse est un enjeu de santé publique. En plus des facteurs de risque cardiovasculaire bien décrits dans littérature, la lipoprotéine (a) (Lp(a)), constituée d'une particule de LDL-cholestérol (LDL-c) et d'une apolipoprotéine (a) (apo-a) est identifiée comme un facteur de risque cardiovasculaire majeur en cumulant les effets athérogènes de ses deux constituants. L'objectif de cette étude est d'observer l'évolution du LDL-c et de la Lp(a) au cours d'une hospitalisation pour infarctus du myocarde puis à distance, et d'étudier les variables associées à ces paramètres.

MATERIELS ET METHODES

Dans cette étude de cohorte prospective, observationnelle, monocentrique, nous avons inclus des patients admis pour un infarctus du myocarde aux soins intensifs cardiologiques du CHU de Lille. Ces derniers étaient vus à l'entrée en hospitalisation (V1), à la sortie (V2) et en consultation à 3 à 9 mois de l'infarctus (V3). A chaque visite étaient notamment recueillis un bilan lipidique et un dosage de la Lp(a) permettant d'analyser leur variation et les variables qui leur étaient associées.

RESULTATS

Entre octobre 2022 et décembre 2023, 96 patients ont été inclus, 69 ont bien eu les 3 prélèvements. On observe une diminution significative de 0.38 g/L du taux de LDL-c entre V1 et V2 ($p < 0.001$) et une diminution significative de 0.79 g/L de ce dernier entre V1 et V3 ($p < 0.001$). Le taux de Lp(a) augmente significativement entre V1 et V2 de 21.62 nmol/L ($p < 0.001$) et entre V1 et V3 de 25.99 nmol/L ($p < 0.001$). On observe une faible corrélation ($R = 0.28$) entre variation du taux de LDL-c entre V1 et V2 et entre V1 et V3 ($p = 0.02$).

DISCUSSION

La diminution du taux de LDL-c est attendue et due au traitement hypolipémiant. La corrélation entre la baisse intra hospitalière de LDL-c et la baisse à long terme est faible, l'estimation du taux de LDL-c à distance semble donc difficile à prédire lors de la phase toute initiale. Ceci nous incite à suivre de manière assidue nos patients. Le taux de Lp(a) augmente lors de la phase aiguë de l'infarctus en raison de sa probable implication dans la cascade inflammatoire et thrombotique. Ce taux reste haut à distance de l'infarctus probablement de par la large prescription de statines. Des traitements visant spécifiquement la Lp(a) sont en cours d'étude pour contrôler le risque cardiovasculaire résiduel chez la proportion non négligeable de patients ayant un LDL-c contrôlé mais un taux de Lp(a) élevé.

Composition du Jury :

Président : Pr Christophe BAUTERS

Assesseurs : Dr Cécile YELNIK, Dr Géry HANNEBICQUE

Directeur de thèse : Pr Gilles LEMESLE