



République Algérienne Démocratique et Populaire
Ministère de l'Enseignement Supérieur et de la Recherche Scientifique
Université Salah BOUBNIDER – Constantine 3
Faculté de Médecine
Département de Médecine



Thèse de Doctorat en Vue de l'Obtention du Diplôme de Docteur en Sciences Médicales

INTERET DE LA BITHERAPIE ANTI-LIPIDIQUE SYSTEMATIQUE DANS LE POST SYNDROME CORONARIEN AIGU

PRESENTEE PAR

DR TAYEB ADJABI

MAITRE-ASSISTANT EN CARDIOLOGIE

Présentée et soutenue publiquement le 08 Mai 2022

Devant le jury :

Pr. Kheira BOUSSOUF	Faculté de médecine de Sétif	Présidente
Pr. Mohammed CHETTIBI	Faculté de médecine d'Alger	Directeur
Pr. Aziz TRICHINE	Faculté de médecine de Constantine	Examineur
Pr. Yasmina BENCHABI	Faculté de médecine de Constantine	Examineur
Pr. Leila MANAMANNI	Faculté de médecine d'Annaba	Examineur

2022

DEDICACES

Je dédie ce travail

A mes chers parents Abderrahmane et El Henia

A qui tous les mots du monde ne sauraient exprimer l'immense amour que je vous porte, ni la profonde gratitude que je vous témoigne pour tous les efforts et les sacrifices que vous n'avez jamais cessé de consentir pour mon instruction et mon bien-être. Que ALLAH le tout puissant vous garde et vous procure santé, bonheur et longue vie.

A Soumia Lynda, ma chère épouse

Ton aide, ta générosité, ton soutien ont été pour moi une source de courage et de confiance. Ce travail n'aurait jamais été fait sans toi. Qu'il me soit permis aujourd'hui de t'assurer ma profonde reconnaissance.

A mes chers fils Mohamed, Ahmed et Ayoub

C'est à vous mes adorables anges, ma joie, mon petit trésor que papa dédie ce travail pour vous dire que vous resterez pour toujours le rayon du soleil qui égaye ma vie. Je vous aime et je vous souhaite tout le bonheur du monde.

A mes frères, Lotfi, Samir et Salim, et à mes sœurs Amel et Samia

A mes neveux et mes nièces

A ma belle-mère, Garmia

Mes beaux-frères, Mehdi, Mohamed, Hamza et ma belle-sœur Aida

Je vous remercie pour votre présence et vos encouragements.

A la mémoire de mes grands-parents et mon beau père

A mes précieux amis qui se reconnaîtront pour m'avoir soutenu et encouragé à persévérer pour la finalisation de cette Thèse.

À tous les malades pour leur coopération et leur patience. Ainsi, qu'à tous ceux et celles qui ont contribué de près ou de loin à la réalisation de ce travail.

REMERCIEMENTS

Je tiens à remercier toutes les personnes qui ont contribué à ce travail de recherche et qui m'ont aidé lors de la rédaction de cet ouvrage.

*En premier lieu, j'adresse mes remerciements les plus sincères au **Professeur M.CHETTIBI**, mon directeur de thèse. Il m'a guidé dans mon travail et m'a aidé à trouver des solutions pour avancer. Votre savoir-faire, ainsi que votre goût pour la perfection ont toujours suscité mon admiration. Qu'il me soit permis ici de vous exprimer ma sincère gratitude pour tout ce que vous m'avez scientifiquement, intellectuellement et humainement transmis. Veuillez croire à mon éternelle gratitude, ma reconnaissance et mon profond respect.*

*Je tiens à exprimer toute ma gratitude et mon profond respect au **Professeur k.BOUSSOUF**, le président de jury, pour son expertise. Sa rigueur scientifique représente pour moi une source d'inspiration.*

*Je remercie vivement les autres membres du jury **Pr A.Trichine, Pr Y.Bencabi, Pr L.Manamanni**, pour avoir donné de leur temps et avoir accepté d'évaluer ce travail de recherche.*

*Je remercie également toute l'équipe du service de cardiologie de l'HMRUC et du CHU de Béni Messous et particulièrement mes amis les **Pr R.Merghit, Pr M.Bouzid**.*

*Je tiens à remercier le docteur **A.Brihmat** pour sa large contribution à la réalisation de ce projet de recherche.*

Enfin, je tiens à remercier les personnes qui m'ont conseillé et accompagné lors de la réalisation de ce travail.

SOMMAIRE

DEDICACES.....	I
REMERCIEMENTS.....	II
SOMMAIRE.....	III
LISTE DES FIGURES.....	VIII
LISTE DES TABLEAUX.....	XI
ABREVIATIONS.....	XIV
1 INTRODUCTION – PROBLEMATIQUE.....	1
1.1 INTRODUCTION.....	1
1.2 PROBLEMATIQUE.....	2
2 REVUE DE LA LITTERATURE.....	4
2.1 RISQUE CARDIO-VASCULAIRE.....	4
2.2 MORBI-MORTALITE POST SYNDROME CORONARIEN AIGU.....	9
2.3 LA DYSLIPIDEMIE EST UN FACTEUR DE RISQUE IMPORTANT DE LA MALADIE CORONARIENNE.....	12
2.4 UTILISATION DES STATINES APRES L'ÉVENEMENT CORONARIEN.....	14
2.5 INITIATION PRECOCE DU TRAITEMENT HYPOLIPEMIANT APRES L'ÉVENEMENT CORONARIEN.....	17
2.6 INTENSITE DU TRAITEMENT HYPOLIPEMIANT DANS LE POST SCA.....	18
2.7 OPTIMISATION DES QUE POSSIBLE DE LA BAISSSE DU LDLc APRES L'ÉVENEMENT CORONARIEN PAR L'AJOUT DE L'EZETIMIBE.....	22
2.8 BENEFICES CLINIQUES DU LDLc BAS.....	25
2.9 GUIDELINES ET RECOMMANDATIONS.....	30
2.9.1 Les cibles thérapeutiques pour la LDLc.....	34
2.9.2 Recommandations sur le traitement pharmacologique de l'hypercholestérolémie	35
3 METHODOLOGIE.....	40
3.1 OBJECTIFS DE L'ÉTUDE.....	40
3.1.1 Objectif principal.....	40
3.1.2 Objectifs secondaires.....	40
3.2 TYPE DE L'ÉTUDE.....	40
3.3 DEFINITION DE L'ÉVENEMENT CARDIOVASCULAIRE MAJEUR (MACE).....	40
3.4 CRITERES D'ELIGIBILITE.....	41

3.4.1	Critères d'inclusion.....	41
3.4.2	Critères de non inclusion.....	41
3.4.3	Mode de recrutement.....	41
3.4.4	Déroulement et planification de l'étude.....	42
3.4.5	Critères de jugement de l'étude	47
3.4.5.1	Critères de jugement principal.....	47
3.4.5.2	Critères de jugement secondaire.....	47
3.5	PLAN D'ANALYSE STATISTIQUE	47
3.5.1	Calcul de la taille d'échantillon.....	47
3.5.2	Tests statistiques utilisés.....	47
3.6	COLLABORATEURS SCIENTIFIQUES.....	48
4	RESULTATS	50
4.1	ÉTUDE DESCRIPTIVE GLOBALE DE LA POPULATION RECRUTEE	50
4.1.1	Identification de la population recrutée	50
4.1.1.1	Age.....	50
4.1.1.2	Sexe.....	53
4.1.1.3	Provenance des malades et centres de recrutement	53
4.1.2	Facteurs de risques cardio-vasculaires.....	54
4.1.2.1	Distribution des FRCV dans la population globale	54
4.1.2.2	Coronaropathie familiale	55
4.1.2.3	Diabète.....	56
4.1.2.4	Hypertension artérielle (HTA)	56
4.1.2.5	Obésité et surcharge pondérale.....	57
4.1.2.6	Dyslipidémie connue.....	58
4.1.2.7	Tabac.....	60
4.1.3	Données cliniques de la population recrutée	61
4.1.3.1	Antécédents personnels de maladie cérébro-vasculaire	61
4.1.3.2	Antécédents personnels d'Artériopathie oblitérante des membres inférieurs (AOMI).....	62
4.1.3.3	Présentation clinique de la maladie coronaire.....	62
4.1.3.4	Pression artérielle systolique (PAS) à l'admission	63
4.1.3.5	Pression artérielle diastolique (PAD) à l'admission.....	63
4.1.3.6	La fréquence cardiaque.....	63
4.1.4	Données paracliniques de la population recrutée	63
4.1.4.1	Bilan Biologique	63
4.1.4.2	Bilan électro-cardiographique.....	65
4.1.4.3	Bilan écho cardiographique	66
4.1.4.3.1	Fonction systolique du VG	66
4.1.4.3.2	Fonction diastolique ventriculaire gauche.....	67

4.1.5	Bilan de l'exploration angio-coronarographique	68
4.1.5.1	La coronarographie	68
4.1.5.2	Nombre des troncs coronaires malades	69
4.1.5.3	Bilan des atteintes coronaires hémodynamiques	70
4.1.5.4	La revascularisation.....	71
4.1.6	Résumé de l'étude descriptive globale de la population recrutée	73
4.2	ÉTUDE ANALYTIQUE.....	76
4.2.1	Évaluation de l'effet de la bithérapie anti-lipidique systématique sur les MACE dans le post SCA à 1 an (Objectif principal).....	76
4.2.1.1	Incidence des MACE dans les deux groupes de l'étude à 1 an.....	76
4.2.1.2	Evaluation de la cible du LDLc dans les deux groupes d'étude à 1 an.....	77
4.2.2	Évaluation de l'effet de la bithérapie anti-lipidique systématique sur les MACE dans le post SCA à 3, 6 et 12 mois (Objectif Secondaire N°1).....	77
4.2.2.1	Incidence des MACE dans les deux groupes de l'étude à 3 mois	77
4.2.2.2	Evaluation de la cible du LDLc dans les deux groupes d'étude à 3 mois	78
4.2.2.3	Incidence des MACE dans les deux groupes de l'étude à 6 mois	79
4.2.2.4	Evaluation de la cible du LDLc dans les deux groupes d'étude à 6 mois	80
4.2.2.5	Incidence des MACE dans les deux groupes de l'étude à 12 mois	81
4.2.2.6	Evaluation de la cible du LDLc dans les deux groupes de l'étude à 12Mois	82
4.2.3	Etude du Profil épidémiologique des deux groupes de l'étude (Objectifs secondaires N°2).....	83
4.2.3.1	Identification de la population des deux groupes de l'étude.....	83
4.2.3.1.1	Age.....	83
4.2.3.1.2	Sexe	84
4.2.3.2	Distribution des FRCV dans la population globale	85
4.2.3.2.1	Coronaropathie familiale	85
4.2.3.2.2	Diabète	86
4.2.3.2.3	Hypertension artérielle (HTA).....	87
4.2.3.2.4	Obésité et surcharge pondérale	88
4.2.3.2.5	Dyslipidémie connue	89
4.2.3.2.6	Tabac	91
4.2.3.3	Données cliniques des deux groupes de l'étude.....	92
4.2.3.3.1	Antécédents personnels de maladie Cérébro-Vasculaire	92
4.2.3.3.2	Antécédents personnels d'Artériopathies oblitérante des membres inférieurs	93
4.2.3.3.3	Présentation clinique de la maladie coronaire dans les deux groupes de l'étude.....	94
4.2.3.3.4	Pression artérielle systolique à l'admission	95
4.2.3.3.5	Pression artérielle diastolique à l'admission.....	95
4.2.3.3.6	La fréquence cardiaque	95
4.2.3.4	Données paracliniques des deux groupes de l'étude.....	96
4.2.3.4.1	Bilan Biologique	96

4.2.3.4.2	Bilan électrocardiographique.....	97
4.2.3.4.3	Bilan écho cardiographique des deux groupes de l'étude.....	98
4.2.3.4.3.1	Fonction systolique du VG.....	98
4.2.3.4.3.2	Fonction diastolique ventriculaire gauche.....	99
4.2.3.5	Bilan de l'exploration angio-coronarographique des deux groupes de l'étude.....	100
4.2.3.5.1	La coronarographie.....	100
4.2.3.5.2	Nombre des troncs coronaires malades.....	101
4.2.3.5.3	Bilan des atteintes coronaires hémodynamiques.....	102
4.2.3.5.4	La revascularisation.....	103
4.2.4	Evaluation des effets secondaires de la bithérapie anti-lipidique systématique intensive dans le post SCA à 1 an (Objectifs Secondaires N°3).....	104
4.2.5	Evaluation des effets secondaires du traitement anti-lipidique intensif (statine à forte dose) dans le post SCA à 1 an.....	106
4.2.6	Les effets secondaires du traitement anti-lipidique systématique intensif dans les deux groupes de l'étude à 1 an.....	107
4.2.7	Résumé des résultats en fonction des objectifs de l'étude au niveau des deux groupes.....	108
5	DISCUSSION.....	113
5.1	CARACTERISTIQUES GENERALES DE LA POPULATION.....	113
5.1.1	Les données descriptives de la population globale.....	113
5.1.1.1	L'âge.....	113
5.1.1.2	Le sexe.....	113
5.1.2	Facteurs de risques cardio-vasculaires.....	114
5.1.2.1	Hérédité cardiovasculaire.....	114
5.1.2.2	Le diabète.....	114
5.1.2.3	L'hypertension artérielle.....	115
5.1.2.4	Obésité.....	115
5.1.2.5	La dyslipidémie connue.....	116
5.1.2.6	Tabac.....	116
5.1.3	Antécédents personnels de maladie cérébro-vasculaire.....	118
5.1.4	Antécédents personnels d'Artériopathie oblitérantes des membres inférieurs..	118
5.1.5	Présentation clinique de la maladie coronaire.....	118
5.1.6	Biologie.....	118
5.2	EVALUATION DE L'EFFET DE LA BITHERAPIE ANTI-LIPIDIQUE SYSTEMATIQUE SUR LES MACE DANS LE POST SCA A 1 AN (OBJECTIF PRINCIPAL).....	119
5.2.1	Évaluation de la cible du LDLc après 1 an de suivi.....	123

5.3	EVALUATION DES MACE DANS LES DEUX GROUPES A 3, 6 ET 12 MOIS (OBJECTIFS SECONDAIRES N°1).....	126
5.3.1	Evolution de la cible du LDLc dans les deux groupes à 3, 6 et 12 mois.....	126
5.4	ETUDE DU PROFIL EPIDEMIOLOGIQUE DES DEUX GROUPES DE L'ETUDE (OBJECTIFS SECONDAIRES N°2).....	129
5.5	EVALUATION DES EFFETS SECONDAIRES DE LA BITHERAPIE ANTI-LIPIDIQUE SYSTEMATIQUE INTENSIVE DANS LE POST SCA A 1 AN (OBJECTIFS SECONDAIRES N°3)	130
6	PERSPECTIVES.....	134
6.1	IMPLICATIONS CLINIQUES.....	134
6.2	LES LIMITES	135
7	CONCLUSION	137
	BIBLIOGRAPHIE.....	140
	ANNEXE 1 : FORMULAIRE DE RECUEIL DE CONSENTEMENT ECLAIRE	151
	ANNEXE 2 : QUESTIONNAIRE.....	152

LISTE DES FIGURES

Figure 1: Prévention des maladies cardiovasculaires [10, 21, 22]	4
Figure 2: Scores SCORE2 et SCORE2-OP de maladie cardiovasculaire athéroscléreuse fatale et non fatale dans les populations à haut RCV [25-28]	6
Figure 3: Scores SCORE2 et SCORE2-OP de maladie cardiovasculaire athéroscléreuse fatale et non fatale dans les populations à très haut RCV [25-28]	7
Figure 4: Niveaux de risque en Europe et en Afrique du Nord [3, 25, 29, 30]	8
Figure 5: Algorithme de l'estimation du risque cardiovasculaire et du traitement des facteurs de risque chez les personnes qui ont une maladie cardiovasculaire athéroscléreuse établie [10, 21]	9
Figure 6: Principales causes de mortalité dans le monde en 2019 selon l'OMS [3]	10
Figure 7: Principales causes de mortalité en Algérie OMS 2016 [31]	11
Figure 8: Modes d'action de l'ézétimibe [63]	22
Figure 9: Action additionnelle de l'atorvastatine et de l'ézétimibe pour réduire le LDLc [69-71]	23
Figure 10: Réduction attendue de la cholestérolémie des LDL avec divers traitements [10]	27
Figure 11: Réduction des événements cardiovasculaires en fonction de la méta-analyse du Cholesterol Treatment Trialists Collaboration après inclusion des résultats d'IMPROVE-IT [50]	28
Figure 12: La prévalence mondiale de l'intolérance aux statines et les facteurs/conditions de risque qui affectent ou n'affectent pas le risque d'intolérance aux statines [81]	29
Figure 13: Cibles thérapeutiques pour la cholestérolémie des LDL dans les diverses catégories de risque [12, 56]	34
Figure 14: Algorithme thérapeutique de la baisse médicamenteuse de la LDLc [10]	35
Figure 15: Algorithme pour le traitement des symptômes musculaires au cours d'un traitement par statine [94-104]	37
Figure 16: Répartition de la population de l'étude en fonction des tranches d'âge	50
Figure 17: Répartition selon l'âge chez les hommes	51
Figure 18: Répartition selon l'âge chez les femmes	52
Figure 19: Répartition de la population de l'étude selon le sexe	53
Figure 20: Répartition de la population de l'étude selon la Provenance des malades	54
Figure 21: Fréquence des facteurs de risque cardiovasculaire	54
Figure 22: Fréquence de la coronaropathie familiale dans la population de l'étude	55
Figure 23: Fréquence du diabète dans la population de l'étude	56
Figure 24: Fréquence de l'HTA dans la population de l'étude	57

<i>Figure 25: Répartition de l'obésité dans la population de l'étude</i>	<i>58</i>
<i>Figure 26: Répartition des Dyslipidémies connues dans la population de l'étude</i>	<i>59</i>
<i>Figure 27: répartition des anomalies lipidiques dans la population d'étude</i>	<i>60</i>
<i>Figure 28: Fréquence du tabagisme actif dans la population d'étude.....</i>	<i>60</i>
<i>Figure 29: Répartition des antécédents cérébro-vasculaires dans la population de l'étude</i>	<i>61</i>
<i>Figure 30: Répartition des antécédents d'AOMI dans la population de l'étude</i>	<i>62</i>
<i>Figure 31: Répartition de la population de l'étude selon le motif d'hospitalisation</i>	<i>63</i>
<i>Figure 32: Caractéristiques Biologiques de la population de l'étude</i>	<i>65</i>
<i>Figure 33: Anomalies électriques de la population globale</i>	<i>66</i>
<i>Figure 34: Fraction d'éjection du VG de la population de l'étude.....</i>	<i>67</i>
<i>Figure 35: Fonction diastolique du VG de la population de l'étude</i>	<i>68</i>
<i>Figure 36: Bilan Coronarographique de la population de l'étude.....</i>	<i>69</i>
<i>Figure 37: Répartition de la population d'étude selon le nombre des troncs coronaires malades</i>	<i>70</i>
<i>Figure 38: Bilan des atteintes coronaires significatives de la population de l'étude</i>	<i>71</i>
<i>Figure 39: Répartition de la population de l'étude selon le type de revascularisation</i>	<i>72</i>
<i>Figure 40: Incidence des MACE dans les deux groupes de l'étude à 1 an</i>	<i>76</i>
<i>Figure 41: La cible du LDLc dans les deux groupes d'étude à 1 an.....</i>	<i>77</i>
<i>Figure 42: Événements cardiovasculaires majeurs dans les deux groupes de l'étude à 3 Mois .</i>	<i>78</i>
<i>Figure 43: La cible du LDLc dans les deux groupes d'étude à 3 Mois.....</i>	<i>79</i>
<i>Figure 44: Événements cardiovasculaires majeurs dans les deux groupes de l'étude à 6 Mois .</i>	<i>80</i>
<i>Figure 45: La cible du LDLc dans les deux groupes d'étude à 6 Mois.....</i>	<i>81</i>
<i>Figure 46: Événements cardiovasculaires majeurs dans les deux groupes de l'étude à 12 mois</i>	<i>82</i>
<i>Figure 47: La cible du LDLc dans les deux groupes de l'étude à 12 Mois</i>	<i>83</i>
<i>Figure 48: Répartition selon l'âge et selon le groupe de l'étude.....</i>	<i>84</i>
<i>Figure 49: Répartition de la population en fonction du sexe et selon le groupe de l'étude.....</i>	<i>85</i>
<i>Figure 50: Fréquence de la coronaropathie familiale dans les deux groupes de l'étude</i>	<i>86</i>
<i>Figure 51: Répartition des diabétiques dans les deux groupes de l'étude</i>	<i>87</i>
<i>Figure 52: Fréquence de l'HTA dans les 2 groupes de l'étude.....</i>	<i>88</i>
<i>Figure 53: Répartition des patients selon l'obésité dans les deux groupes de l'étude.....</i>	<i>89</i>
<i>Figure 54: Répartition des Dyslipidémies connues dans les deux groupes de l'étude.....</i>	<i>90</i>
<i>Figure 55: Répartition des anomalies lipidiques dans les deux groupes d'étude.....</i>	<i>91</i>
<i>Figure 56: Tabagisme actif dans les deux groupes de l'étude</i>	<i>92</i>

<i>Figure 57: Répartition des antécédents cérébro-vasculaires dans les deux groupes de l'étude.</i>	93
<i>Figure 58: Répartition des antécédents d'AOMI dans les deux groupes de l'étude.....</i>	94
<i>Figure 59: Répartition selon le motif d'hospitalisation dans les deux groupes de l'étude.....</i>	95
<i>Figure 60: Caractéristiques Biologiques des deux groupes de l'étude</i>	97
<i>Figure 61: Anomalies électriques des deux groupes de l'étude</i>	98
<i>Figure 62: Fraction d'éjection du VG dans les deux groupes de l'étude.....</i>	99
<i>Figure 63: Fonction diastolique des deux groupes de l'étude</i>	100
<i>Figure 64: Bilan Coronarographique des deux groupes de l'étude</i>	101
<i>Figure 65: Répartition selon le nombre des troncs coronaires malades dans les deux groupes de l'étude</i>	102
<i>Figure 66: Bilan des atteintes coronaires significatives dans les deux groupes de l'étude.....</i>	103
<i>Figure 67: Répartition selon le type de revascularisation des deux groupes de l'étude</i>	104
<i>Figure 68: Effets secondaires de la bithérapie hypolipémiante dans le post syndrome coronarien aigu à 1 an.....</i>	105
<i>Figure 69: Effets secondaires du traitement anti-lipidique systématique intensif dans la population du groupe 2 de l'étude.....</i>	106
<i>Figure 70: Effets secondaires du traitement anti-lipidique systématique intensif dans la population des deux groupes de l'étude</i>	107
<i>Figure 71: MACE dans l'étude FOURIER [11].....</i>	121
<i>Figure 72: Incidence cumulée des MACE dans l'étude ODYSSEE-OUTCOMES [12].....</i>	122
<i>Figure 73: Niveaux du LDLc pendant l'essai FOURIER [128].....</i>	124
<i>Figure 74: Niveaux du LDLc pendant l'essai ODYSSEE-OUTCOMES [12]</i>	125
<i>Figure 75: LDL obtenu à 4 mois dans l'étude PROVE IT et risques relatifs à 2 ans de décès et d'événements cardiovasculaires majeurs [75].....</i>	127
<i>Figure 76: Résultat d'étude d'après Buonvino et al. [129].....</i>	127
<i>Figure 77: Prévalence de l'intolérance aux statines (figure récapitulative) [81].....</i>	130
<i>Figure 78: Organigramme des études incluses dans la méta-analyse de Pella D et al [81].....</i>	131

LISTE DES TABLEAUX

Tableau 1: Catégories de personnes et risques cardiovasculaires associés [10, 22-24]	5
Tableau 2: Synthèse des études randomisées évaluant l'utilisation des statines à haute dose en post syndrome coronarien	21
Tableau 3: Résumé des principales caractéristiques des études incluses dans une méta-analyse selon Pella D et al [81].....	29
Tableau 4: Changements des recommandations entre 2016 et 2019 [9].....	31
Tableau 5: Stratégies de prise en charge en fonction du risque cardiovasculaire total et de la cholestérolémie des LDL de base [82-88].....	32
Tableau 6: Cibles et objectifs des traitements pour la prévention des maladies cardiovasculaires [13, 19, 44, 75]	33
Tableau 7: Surveillance des niveaux des lipides et des enzymes chez les patients sous traitement hypolipémiant [94-104].....	36
Tableau 8: Répartition de la population de l'étude en fonction des tranches d'âge	50
Tableau 9: Répartition de la population de l'étude en fonction des tranches d'âge chez les hommes.....	51
Tableau 10: Répartition de la population de l'étude en fonction des tranches d'âge chez les femmes.....	52
Tableau 11: Répartition de la population de l'étude selon le sexe.....	53
Tableau 12: Fréquence des facteurs de risque cardiovasculaire.....	55
Tableau 13: Fréquence de la coronaropathie familiale dans la population de l'étude.....	55
Tableau 14: Fréquence du diabète dans la population de l'étude	56
Tableau 15: Répartition des hypertendus dans la population de l'étude	57
Tableau 16: Répartition de l'obésité dans la population de l'étude	58
Tableau 17: Répartition des Dyslipidémies connues dans la population de l'étude	58
Tableau 18: Répartition des anomalies lipidiques dans la population d'étude	59
Tableau 19: Tabagisme actif dans la population d'étude	61
Tableau 20: Répartition de la population de l'étude selon le motif d'hospitalisation	62
Tableau 21: Caractéristiques Biologiques de la population de l'étude	64
Tableau 22: Anomalies électriques de la population globale	65
Tableau 23: Fraction d'éjection du VG de la population de l'étude	66
Tableau 24: Fonction diastolique du VG de la population de l'étude	67
Tableau 25: Bilan Coronarographique de la population de l'étude	68

<i>Tableau 26: Répartition de la population d'étude selon le nombre des troncs coronaires malades.....</i>	<i>69</i>
<i>Tableau 27: Bilan des atteintes coronaires significatives de la population de l'étude</i>	<i>70</i>
<i>Tableau 28: Répartition de la population de l'étude selon le type de revascularisation</i>	<i>71</i>
<i>Tableau 29: Résumé de l'étude descriptive globale de notre population (1).....</i>	<i>73</i>
<i>Tableau 30: Résumé de l'étude descriptive globale de notre population (2).....</i>	<i>74</i>
<i>Tableau 31: Événements cardiovasculaires majeurs chez la population globale à 1 an</i>	<i>76</i>
<i>Tableau 32: La cible du LDL cholestérol dans les deux groupes d'étude à 1 an.....</i>	<i>77</i>
<i>Tableau 33: Événements cardiovasculaires majeurs dans les deux groupes de l'étude à 3 Mois</i>	<i>78</i>
<i>Tableau 34: La cible du LDLc dans les deux groupes d'étude à 3 Mois.....</i>	<i>78</i>
<i>Tableau 35: Événements cardiovasculaires majeurs dans les deux groupes de l'étude à 6 Mois</i>	<i>79</i>
<i>Tableau 36: La cible du LDL cholestérol dans les deux groupes de l'étude à 6 Mois</i>	<i>80</i>
<i>Tableau 37: Événements cardiovasculaires majeurs dans les deux groupes de l'étude à 12 mois</i>	<i>81</i>
<i>Tableau 38: La cible du LDL cholestérol dans les deux groupes de l'étude à 12 Mois</i>	<i>82</i>
<i>Tableau 39: Répartition des patients selon les tranches d'âge et selon le groupe de l'étude</i>	<i>84</i>
<i>Tableau 40: Répartition des patients selon le sexe et selon le groupe de l'étude.....</i>	<i>85</i>
<i>Tableau 41: Fréquence de la coronaropathie familiale dans les deux groupes de l'étude</i>	<i>86</i>
<i>Tableau 42: Répartition des diabétiques dans les deux groupes de l'étude</i>	<i>86</i>
<i>Tableau 43: Répartition des hypertendus entre les deux groupes de l'étude</i>	<i>87</i>
<i>Tableau 44: Répartition des patients selon l'obésité dans les deux groupes de l'étude.....</i>	<i>88</i>
<i>Tableau 45: Répartition des Dyslipidémies connues dans les deux groupes de l'étude.....</i>	<i>89</i>
<i>Tableau 46: Répartition des anomalies lipidiques dans les deux groupes d'étude.....</i>	<i>90</i>
<i>Tableau 47: Tabagisme actif dans les deux groupes de l'étude.....</i>	<i>91</i>
<i>Tableau 48: Répartition selon le motif d'hospitalisation dans les deux groupes de l'étude.....</i>	<i>94</i>
<i>Tableau 49: Caractéristiques Biologiques des deux groupes de l'étude</i>	<i>96</i>
<i>Tableau 50: Anomalies électriques des deux groupes de l'étude</i>	<i>97</i>
<i>Tableau 51: Fraction d'éjection du VG dans les deux groupes de l'étude.....</i>	<i>99</i>
<i>Tableau 52: Fonction diastolique des deux groupes de l'étude</i>	<i>99</i>
<i>Tableau 53: Bilan Coronarographique des deux groupes de l'étude</i>	<i>100</i>
<i>Tableau 54: Répartition selon le nombre des troncs coronaires malades dans les deux groupes de l'étude.....</i>	<i>101</i>

<i>Tableau 55: Bilan des atteintes coronaires significatives des deux groupes de l'étude</i>	<i>102</i>
<i>Tableau 56: Répartition selon le type de revascularisation des deux groupes de l'étude</i>	<i>103</i>
<i>Tableau 57: Effets secondaires de la bithérapie hypolipémiante dans le post syndrome coronarien aigu à 1 an</i>	<i>105</i>
<i>Tableau 58: Effets secondaires du traitement anti-lipidique systématique intensif dans la population du groupe 2 de l'étude</i>	<i>106</i>
<i>Tableau 59: Effets secondaires du traitement anti-lipidique systématique intensif dans la population des deux groupes de l'étude</i>	<i>107</i>
<i>Tableau 60: Résumé des résultats en fonction des objectifs de l'étude au niveau des deux groupes (objectif principal)</i>	<i>108</i>
<i>Tableau 61: Résumé des résultats en fonction des objectifs de l'étude au niveau des deux groupes (objectif secondaire n°1)</i>	<i>109</i>
<i>Tableau 62: Résumé des résultats en fonction des objectifs de l'étude au niveau des deux groupes (objectif secondaire n°2)</i>	<i>110</i>
<i>Tableau 63: Résumé des résultats en fonction des objectifs de l'étude au niveau des deux groupes (objectif secondaire n°3)</i>	<i>111</i>
<i>Tableau 64: Les caractéristiques d'âge selon les différentes études</i>	<i>113</i>
<i>Tableau 65: La prédominance masculine selon les différentes études</i>	<i>114</i>
<i>Tableau 66: Fréquence de l'hérédité cardiovasculaire selon les différentes études</i>	<i>114</i>
<i>Tableau 67: Fréquence du diabète selon les différentes études</i>	<i>115</i>
<i>Tableau 68: Fréquence L'hypertension artérielle selon les différentes études</i>	<i>115</i>
<i>Tableau 69: Fréquence du l'obésité selon les différentes études</i>	<i>116</i>
<i>Tableau 70: Fréquence de la dyslipidémie connue selon les différentes études</i>	<i>116</i>
<i>Tableau 71: Fréquence du tabagisme selon les différentes études</i>	<i>117</i>
<i>Tableau 72: Facteurs de risque cardiovasculaires dans les différentes études sur le SCA</i>	<i>117</i>
<i>Tableau 73: Principaux résultats concernant les MACE dans l'étude IMPROVE-IT [75]</i>	<i>120</i>
<i>Tableau 74: Incidence des MACE selon les différentes études</i>	<i>122</i>
<i>Tableau 75: Evolution des valeurs du LDLc selon les différents protocoles des différentes études</i>	<i>125</i>
<i>Tableau 76: Évolution de la cible du LDLc durant les check points à 3, 6 et 12 mois selon les études</i>	<i>128</i>
<i>Tableau 77: Profil épidémiologique des deux groupes de l'étude</i>	<i>129</i>
<i>Tableau 78: Prévalence des effets secondaires du traitement hypolipémiant</i>	<i>132</i>

ABREVIATIONS

AIT	Accident ischémique transitoire
ANTCD	Antécédents
ATC	Angioplastie coronaire
AVC	Accident vasculaire cérébral
BBG	Bloc de branche gauche
BMI	Index de masse corporelle
CD	Coronaire droite
Créat	Créatinine
CL créat	Clairance de la Créatinine
CX	Circonflexe
CRP	Protéine C réactive
CPK	Créatine phosphokinase
EAS	Société européenne d'athérosclérose
ECG	Electrocardiogramme
ESC	Société européenne de Cardiologie
FC	Fréquence cardiaque
FE	Fraction d'éjection
FRCV	Facteurs de risque cardiovasculaire
GB	Globules blancs
HBA1C	Hémoglobine glyquée
HB	Hémoglobine
HTA	Hypertension artérielle
HDLc	lipoprotéine de haute densité
IVA	Interventriculaire antérieure
IDM	Infarctus du myocarde
IMC	Indice de masse corporelle
INSP	Institut national de santé publique
IS	Intolérance aux statines
IVP	Interventriculaire postérieure
LDLc	lipoprotéine de basse densité
MACE	Événement cardiovasculaire majeur
MCV	Maladies cardiovasculaires
MCVAS	Maladies cardiovasculaires athéroscléreuses
MG	Artère marginale

NSTEMI	Syndrome coronarien aigu sans élévation du segment ST
OMS	Organisation mondiale de la santé
PAD	Pression artérielle diastolique
PAC	Pontage aorto-coronaire
PAS	Pression artérielle systolique
RCV	Risque cardiovasculaire
RVG	Retro ventriculaire gauche
SCA	Syndrome coronaire aigu
STEMI	Syndrome coronarien aigu avec élévation du segment ST
TCG	Tronc commun gauche
TGO	Aspartate aminotransférase
TGP	Glutamate-pyruvate-transaminase
VG	Ventricule gauche

INTRODUCTION – PROBLEMATIQUE

1 INTRODUCTION – PROBLEMATIQUE

1.1 Introduction

L'athérosclérose est une pathologie fréquente et grave dans les pays développés et dans les pays en voie de développement [1, 2]. Ainsi Selon l'organisation mondiale de la santé, les maladies cardiovasculaires sont la première cause de mortalité dans le monde [3].

En Algérie selon l'étude TAHINA les maladies cardiovasculaires constituent la première cause de mortalité, les syndromes coronariens ont été responsables de plus de 2000 morts chaque mois, deux fois plus que le Cancer dont 25% des malades meurent avant même d'arriver à l'Hôpital [4].

Malgré l'amélioration de la prise en charge du Syndrome Coronarien Aigu (SCA) en phase aiguë, le rôle de la prévention secondaire reste primordial

Pendant de nombreuses années, l'athérosclérose a été considérée comme un phénomène passif, par le développement de la plaque d'athérome, directement corrélé à l'accumulation des lipides et à l'obstruction mécanique de l'artère, soit de manière progressive (conduisant typiquement à l'angor stable), soit lors d'une déstabilisation de la maladie majoritairement secondaire à une rupture de plaque et responsable du syndrome coronarien. Néanmoins, malgré l'avènement de la reperfusion coronaire, l'optimisation des traitements médicamenteux et la prise en charge drastique des facteurs de risque au centre desquels le LDL-cholestérol s'est imposé, le risque de récurrences ischémiques au cours du suivi reste important. L'implication de phénomènes inflammatoires dans la survenue et l'évolution de la maladie coronaire s'est progressivement imposée jusqu'à considérer l'athérosclérose comme une authentique maladie inflammatoire [5-7] développant ainsi une cible thérapeutique potentielle [8].

Les dernières recommandations de l'European Society of Cardiology (ESC) et l'European Atherosclerosis Society (EAS) sur les lipides ont été publiées en 2016. Or, l'émergence de données substantielles [9-12] au cours des dernières années nécessitait de réactualiser les recommandations, indique le groupe de travail de l'ESC dans le texte publié dans le European Heart Journal [13].

L'European Society of Cardiology (ESC) et l'European Atherosclerosis Society (EAS) ont présenté leurs nouvelles recommandations sur la prise en charge des dyslipidémies lors du congrès de l'ESC 2019 avec plusieurs changements notables, notamment une baisse des cibles de LDLc qui fait déjà grand bruit [14].

Constatant qu'abaisser le LDLc en dessous des cibles déterminées dans les recommandations de 2016 était associé à une baisse du nombre d'événements cardiovasculaires, le groupe de travail a jugé approprié d'abaisser les LDLc autant que possible, du moins chez les patients à très haut risque Cardiovasculaire. Elles font la part belle aux traitements intensifs [13, 14].

Plusieurs études randomisées et divers registres ont démontré le bénéfice de l'usage de hautes doses de statines, baissent d'avantage le taux de LDLc, se sont avérées plus efficaces que les doses standards pour réduire le taux d'événements cardiovasculaires chez les patients à risque de maladie cardiovasculaire ou souffrant de maladie coronarienne [15, 16].

Ces constatations ont mené à des recommandations en faveur d'une réduction intensive du LDLc comme traitement de choix chez les patients à haut risque cardiovasculaire [17], comme après un syndrome coronarien aigu [18].

Cependant, malgré un traitement intensif par statine, de nombreux patients n'atteignent pas les objectifs thérapeutiques.

L'ézétimibe est un inhibiteur spécifique de l'absorption du cholestérol (inhibiteur de la protéine Niemann-Pick C1-like 1 (NPC1L1)) qui produit une baisse supplémentaire du taux de LDLc au-delà de celle obtenue avec une statine [14].

En monothérapie, l'ézétimibe abaisse le taux de LDLc d'environ 18 % et, en association avec une statine, l'ézétimibe produit une baisse additionnelle de 23 % du LDLc mais sans que cela représente un risque thérapeutique et avec une bonne tolérance [19].

1.2 Problématique

Les patients en post syndrome coronarien aigu sont à très haut risque cardiovasculaire, la baisse du LDLc doit être à la fois intense et urgente.

Bien que les recommandations proposent une stratégie par étapes (statines puis ézétimibe, puis inhibiteurs du PCSK9), les études utilisant les inhibiteurs de PCSK9 (FOURIER et ODYSSEY-OUTCOMES), ont montré que le bénéfice clinique s'est avéré particulièrement important quand le traitement est débuté précocement après un SCA, donc une stratégie utilisant l'association systématique et d'emblée de statines de forte intensité + ézétimibe se discute.

Nous essayons à travers notre étude d'évaluer l'effet de cette stratégie (bithérapie anti-lipidique systématique) sur les événements cardiovasculaires majeurs (MACE = Major Adverse Cardiac Events) dans le post syndrome coronarien aigu à un an.

PARTIE THEORIQUE

2 REVUE DE LA LITTÉRATURE

2.1 Risque cardiovasculaire

Les maladies cardiovasculaires athéroscléreuses (MCVAS) sont en déclin mais restent une cause majeure de morbidité et de mortalité [10]. La façon la plus importante de prévenir une Maladie Cardiovasculaire athéroscléreuse est de promouvoir un mode de vie sain. Les principales nouveautés de ces recommandations 2020[10] par rapport à celles de 2016 [20] sont l'utilisation de nouveaux calculateurs du risque cardiovasculaire RCV et une adaptation du calcul du RCV chez les jeunes, chez les personnes plus âgées et chez les personnes qui ont une MCVAS établie. D'autres nouveautés sont la prise en compte du bénéfice pendant toute la vie afin d'informer sur les propositions thérapeutiques et une approche pas à pas pour l'intensification du traitement. La prévention des MCVAS nécessite une approche interdisciplinaire (**Figure. 1**) [10, 21, 22].

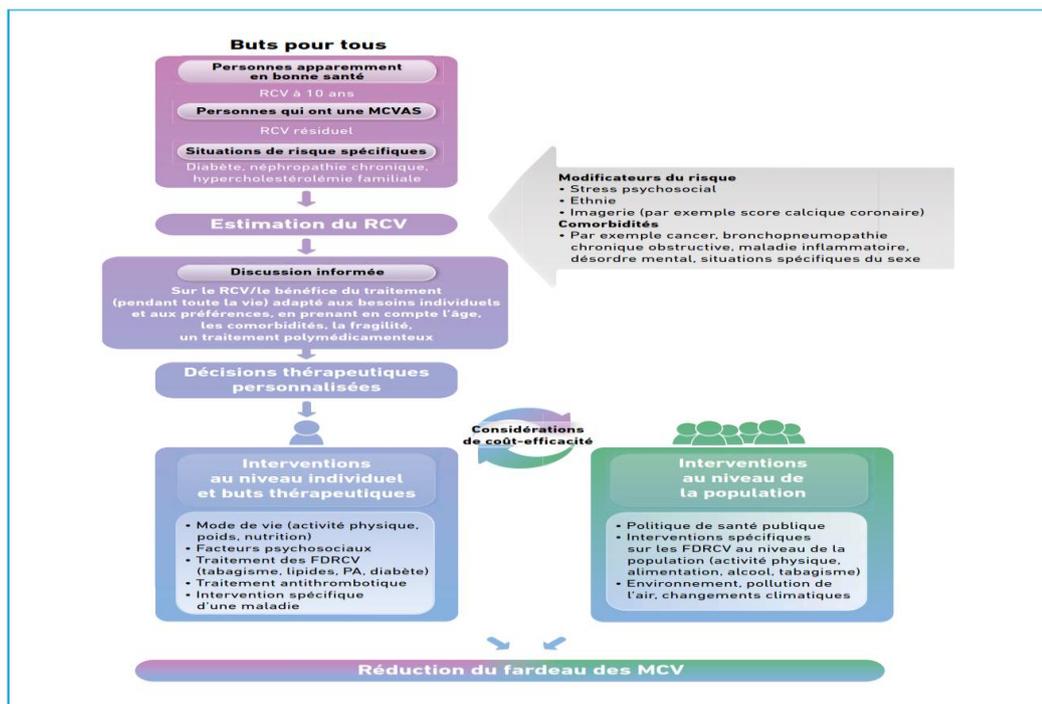


Figure 1: Prévention des maladies cardiovasculaires [10, 21, 22]

(ASCVD = atherosclerotic cardiovascular disease; CKD = chronic kidney disease; COPD = chronic obstructive pulmonary disease; CVD = cardiovascular disease)

En général, plus le risque cardiovasculaire absolu est haut, plus le bénéfice absolu du traitement des FDRCV est haut. Les populations et groupes de personnes dans lesquels le RCV doit être envisagé sont présentés dans le tableau 1 [10, 22-24].

Tableau 1: Catégories de personnes et risques cardiovasculaires associés [10, 22-24]

Catégorie de personnes	Sous-groupe	Catégorie de RCV	RCV et estimation du bénéfice du traitement
Personnes apparemment en bonne santé			
Personnes sans MCVAS établie, diabète, néphropathie chronique, hypercholestérolémie familiale	< 50 ans	Bas à haut	Estimation du RCV à 10 ans (SCORE2). Estimation du RCV/du bénéfice du traitement pendant toute la vie (par exemple avec le modèle LIFE-CVD) afin de faciliter la communication du RCV et des bénéfices du traitement
	50-69 ans	Bas à très haut	
	≥ 70 ans	Bas à très haut	
Personnes ayant une néphropathie chronique			
Néphropathie chronique sans diabète ni MCVAS	Néphropathie chronique modérée (DFG 30-44 mL/min/1,73 m ² et RAC < 30 mg/g ou DFG 45-59 mL/min/1,73 m ² et RAC 30-300 mg/g ou DFG ≥ 60 mL/min/1,73 m ² et RAC > 300 mg/g)	Haut	
	Néphropathie chronique sévère (DFG < 30 mL/min/1,73 m ² ou DFG 30-44 mL/min/1,73 m ² et RAC > 30 mg/g)	Très haut	
Personnes ayant une hypercholestérolémie familiale			
Associée à des niveaux très élevés de cholestérolémie		Haut	
Personnes diabétiques de type 2			
Les diabétiques de type 1 âgés de plus de 40 ans peuvent aussi être classés selon ces critères	Diabète récent (< 10 ans), bien contrôlé, pas d'AOC, pas d'autre FDRCV	Modéré	
	Diabète sans MCVAS ni AOC sévère, ne remplissant pas les critères de risque modéré	Haut	Estimation du RCV résiduel à 10 ans après les mesures de prévention générale (par exemple avec le score de risque ADVANCE ou le modèle DIAL). Envisager le RCV/le bénéfice du traitement pendant toute la vie (par exemple avec le modèle DIAL)
	Diabète avec MCVAS établie et/ou AOC sévère – DFG < 45 mL/min/1,73 m ² quelle que soit l'albuminurie – DFG 45-59 mL/min/1,73 m ² et micro-albuminurie (RAC 30-300 mg/g) – Protéïnurie (RAC > 300 mg/g) – Présence d'une maladie microvasculaire dans au moins 3 localisations différentes (par exemple micro-albuminurie + rétinopathie + neuropathie)	Très haut	Estimation du RCV résiduel à 10 ans après les mesures de prévention générale (par exemple avec le score de risque SMART pour les MCV établies ou avec le score de risque ADVANCE ou avec le modèle DIAL). Envisager le RCV/le bénéfice du traitement pendant toute la vie (par exemple avec le modèle DIAL)
Personnes qui ont une MCVAS établie			
MCVAS documentée, clinique ou sans équivoque à l'imagerie. Une MCVAS clinique documentée inclut un antécédent d'infarctus du myocarde, un syndrome coronaire aigu, une revascularisation coronaire et les autres revascularisations artérielles, les AVC et les AIT, les anévrismes aortiques et l'artériopathie périphérique. Une MCVAS documentée sans équivoque à l'imagerie inclut les plaques à la coronarographie ou à l'échographie carotidienne ou sur un scanner. Cela n'inclut pas une augmentation des paramètres continus tels que l'épaisseur intima-média de l'artère carotide		Très haut	Estimation du RCV résiduel après les mesures de prévention générale (par exemple risque à 10 ans avec le score de risque SMART chez les personnes qui ont une MCV établie ou le risque à 1 ou 2 ans avec le score de risque EUROASPIRE chez les personnes qui ont une coronaropathie). Envisager le RCV/le bénéfice du traitement pendant toute la vie (par exemple modèle SMART-REACH ou modèle DIAL si diabète)

L'algorithme SCORE mis à jour SCORE2 et SCORE2-OP qui estime le risque d'événements CV fatals et non fatals à 10 ans (infarctus du myocarde, AVC) dans la population à haut risque cardiovasculaire est résumé dans la **Figure 2** [25-28].

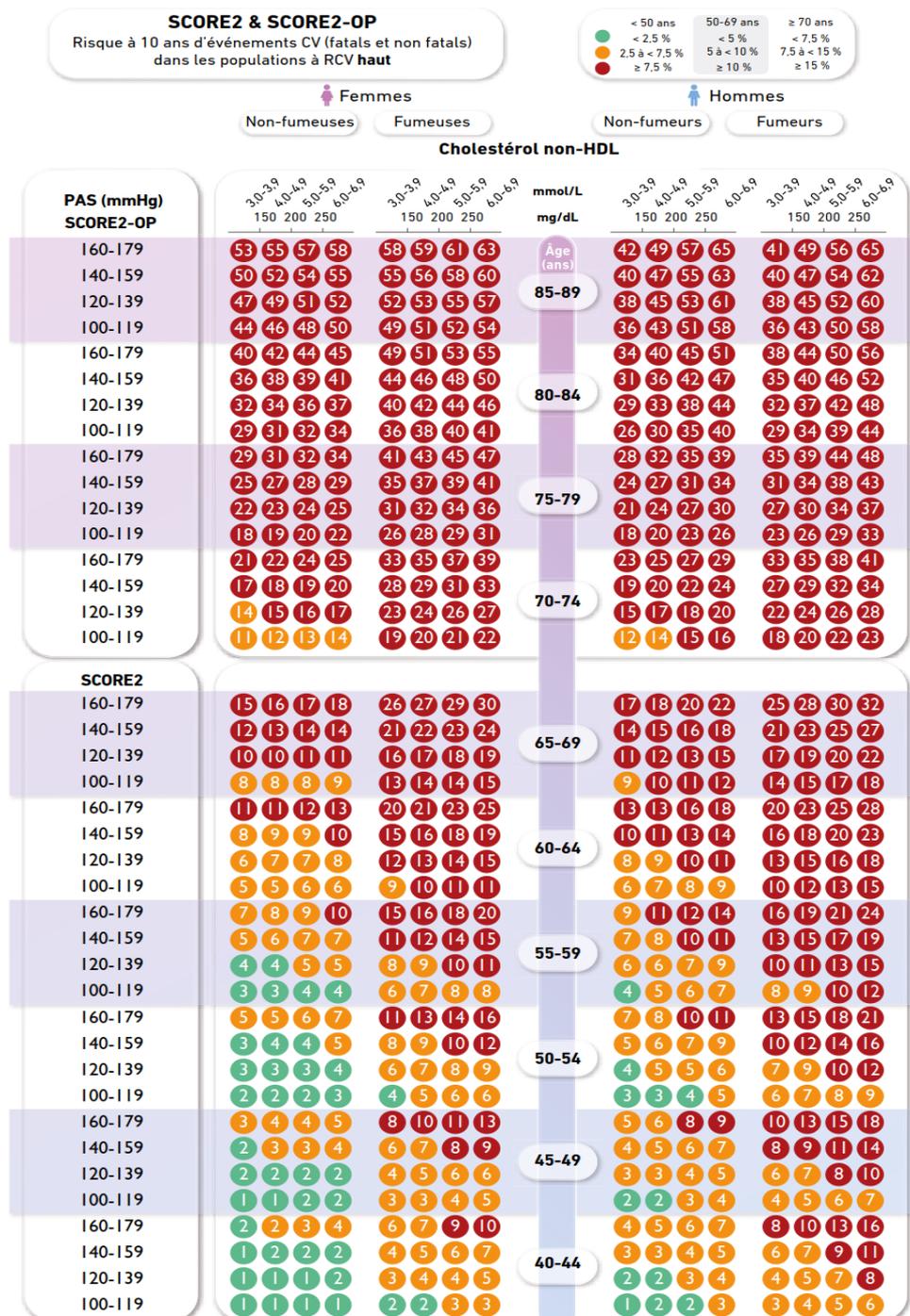


Figure 2: Scores SCORE2 et SCORE2-OP de maladie cardiovasculaire athéroscléreuse fatale et non fatale dans les populations à haut RCV [25-28]

L'algorithme SCORE mis à jour SCORE2 et SCORE2-OP qui estime le risque d'événements CV fatals et non fatals à 10 ans (infarctus du myocarde, AVC) dans la population à très haut risque cardiovasculaire est résumé dans la **Figure 3** [25-28].

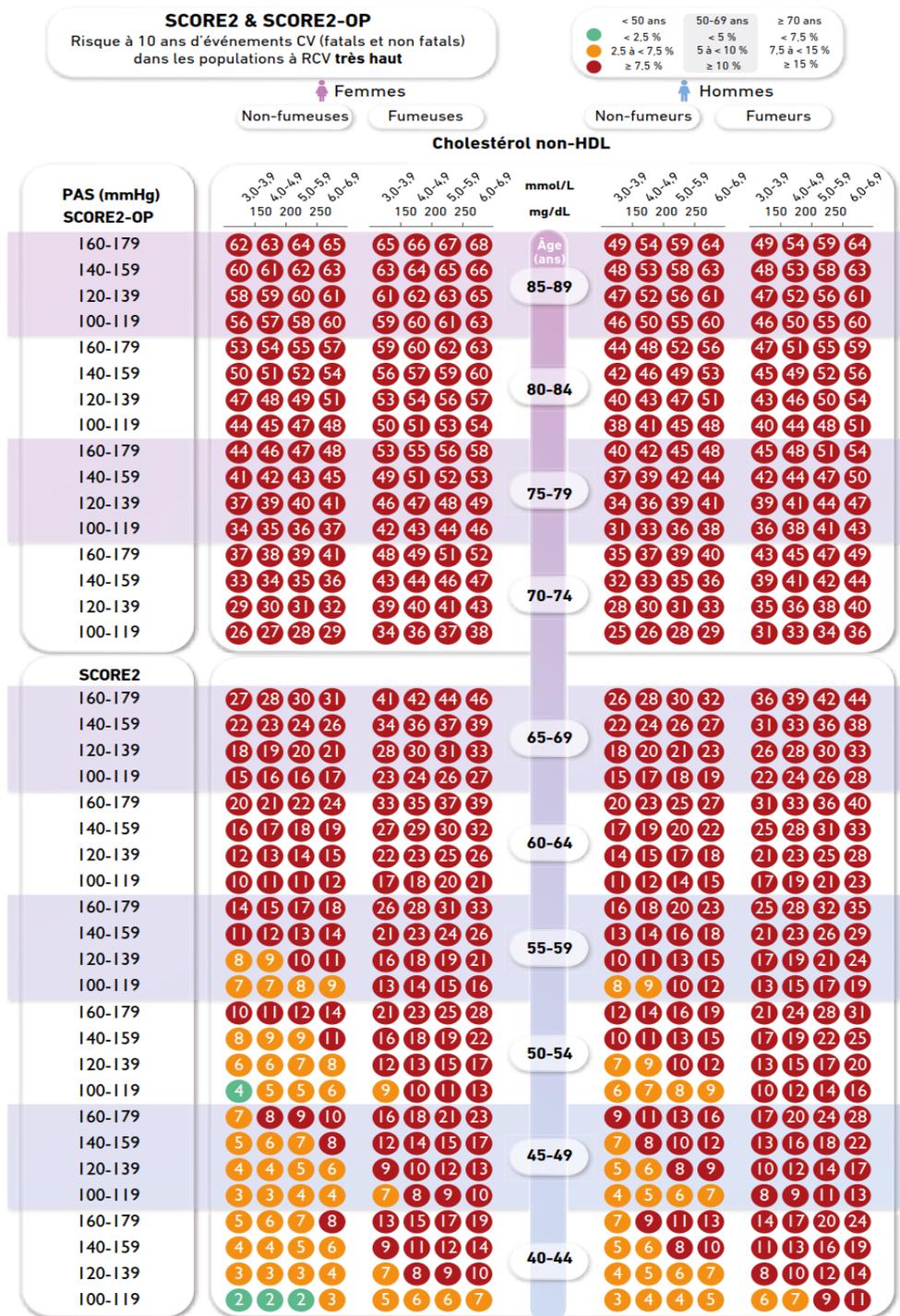


Figure 3: Scores SCORE2 et SCORE2-OP de maladie cardiovasculaire athéroscléreuse fatale et non fatale dans les populations à très haut RCV [25-28]

Les SCORE2 et SCORE2-OP sont calibrés dans 4 groupes de pays à RCV bas, modéré, haut et très haut (**Figure 4**).

Ces algorithmes ne s'appliquent pas aux personnes qui ont une MCV documentée ou d'autres situations à haut RCV telles qu'un diabète, une hypercholestérolémie familiale ou d'autres anomalies lipidiques ou tensionnels génétiques ou rares, une néphropathie chronique, ni aux femmes enceintes.

Pour estimer le risque d'événements cardiovasculaires à 10 ans, on doit d'abord identifier le groupe de pays et la table de risque pour le sexe, le statut fumeur/non-fumeur et l'âge le plus proche. Dans cette table, on doit trouver la cellule la plus proche de la PA et de la cholestérolémie non HDL de cette personne [3, 25, 29, 30].

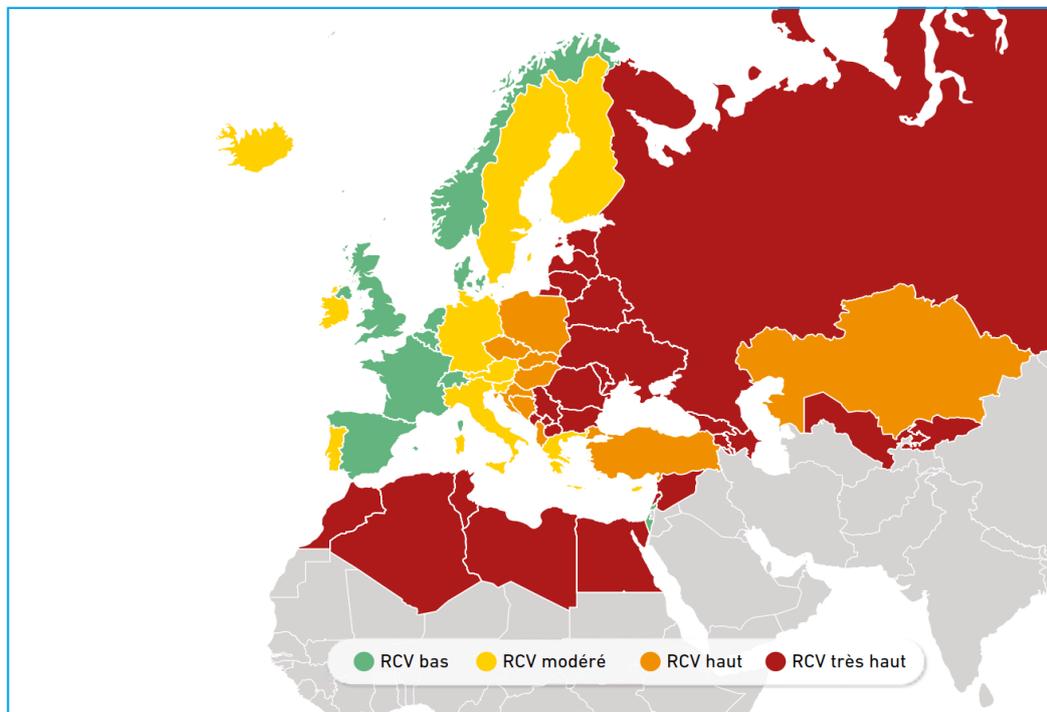


Figure 4: Niveaux de risque en Europe et en Afrique du Nord [3, 25, 29, 30]

Les recommandations proposent une approche pas à pas dans l'intensification du traitement comme un outil pour aider les médecins et les personnes à atteindre les cibles d'une façon qui convient au profil et aux préférences de la personne.

Si un traitement est commencé, l'effet doit être évalué et l'intensification subséquente du traitement afin d'atteindre les buts ultimes ceci doit être envisagée chez toutes les personnes, en prenant en compte le bénéfice additionnel, les comorbidités et la fragilité.

La prévention des MCV par le traitement des FDRCV est habituellement faite avec la perspective de toute la vie. Le bénéfice moyen en termes de durée de vie est facile à

interpréter et peut améliorer la communication des bénéfices potentiels d'un traitement à la personne dans le processus de décision partagée. Cela peut augmenter l'engagement de la personne, l'auto-efficacité, et la motivation à adhérer à des modifications du style de vie et à un traitement médicamenteux.

L'algorithme de l'estimation du RCV et du traitement des FDRCV chez les personnes qui ont une MCVAS établie dans la Figure 5 [10, 21].

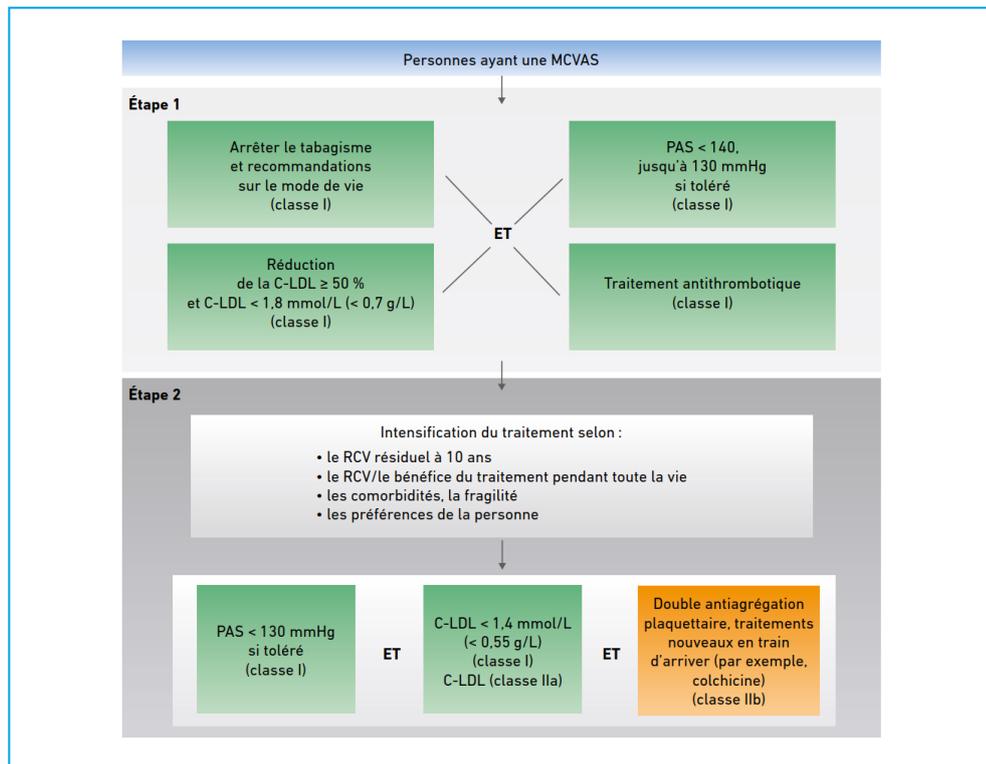


Figure 5: Algorithme de l'estimation du risque cardiovasculaire et du traitement des facteurs de risque chez les personnes qui ont une maladie cardiovasculaire athéroscléreuse établie [10, 21]

2.2 Morbi-mortalité post syndrome coronarien aigu

Les maladies cardiovasculaires sont la première cause de mortalité dans le monde ; il meurt chaque année plus de personnes en raison de maladies cardiovasculaires que de toutes autres causes. En 2019 La première cause de décès dans le monde a été constituée par les cardiopathies ischémiques, qui sont à la fois nettement en tête et en progression depuis 2000. Ainsi, elles sont responsables de 16 % de tous les décès enregistrés dans le monde, c'est-à-dire 1 décès sur 6, et elles représentent la cause de décès ayant le plus augmenté depuis 2000, avec une progression de pratiquement 2 millions de cas pour arriver à 8,9 millions de décès en 2019 [3] (Figure 6).

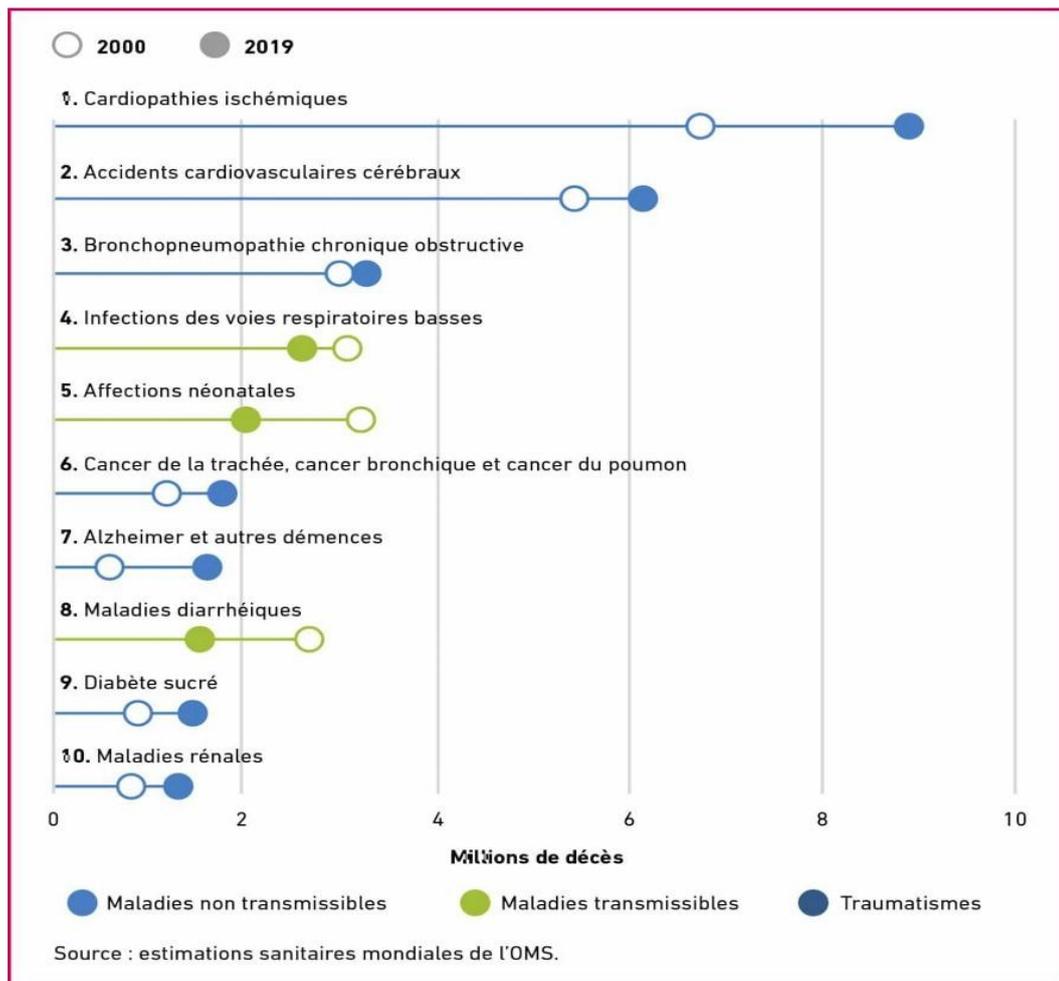


Figure 6: Principales causes de mortalité dans le monde en 2019 selon l'OMS [3]

Les causes de mortalité y sont consignées par ordre décroissant, exprimées en nombre absolu de décès survenus dans le monde en 2019. Dans la même figure, sont aussi représentés les nombres absolus de ces mêmes causes de décès telles qu'elles étaient en 2000, ce qui permet de juger de leurs évolutions en 20 ans.

Plus des trois quarts des décès liés aux maladies cardiovasculaires interviennent dans des pays à revenu faible ou intermédiaire. Dans un rapport datant de 2018, l'organisation mondiale de la santé place ce groupe d'affections à la première position des causes de décès par maladie non transmissible en **Algérie** soit 36% [3].(figure7)

L'Algérie, au vu de la transition épidémiologique qu'elle connaît et l'émergence des maladies non transmissibles cardiovasculaires selon les chiffres de l'Institut national de la santé publique (INSP), les affections cardiovasculaires sont la première cause de décès en Algérie et atteignent un taux de 34% par an de l'ensemble des décès en 2021 [4].

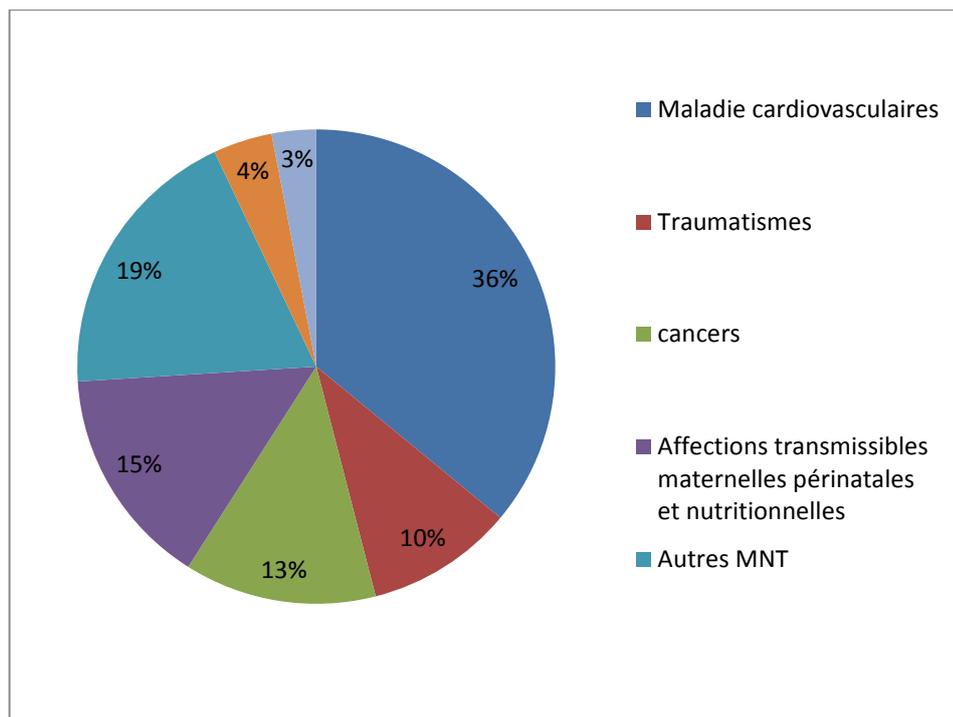


Figure 7: Principales causes de mortalité en Algérie OMS 2016 [31]

L'incidence du SCA est de 24000 cas/an avec 15000 cas/an de SCA avec surélévation de ST et 9000 cas/an pour le SCA sans surélévation de ST selon l'estimation du registre RECORD 2013 [32].

Le SCA représente une situation d'urgence, qui doit être reconnue rapidement et traitée sans délai. Malgré les impressionnants progrès réalisés au cours des dernières décennies, le SCA exerce une influence substantielle sur la mortalité et la morbidité sur l'ensemble de la population mondiale.

Ainsi, la mortalité à l'hôpital relative aux SCA avec surélévation du segment ST demeure dans différents registres nationaux d'Europe, entre 6 et 14 % [33]; celle-ci est toutefois globalement un peu plus faible 3 à 5% [33] pour les SCA sans surélévation du segment ST.

Il est intéressant de constater que la mortalité à six mois au sein d'une population choisie au hasard est comparable pour le SCA avec surélévation de ST et le SCA sans surélévation de ST (respectivement 12 et 13 %, relativement élevée) [34]. Ce fait souligne l'importance d'un suivi efficace après un SCA.

Grâce à l'utilisation de stratégies thérapeutiques médicamenteuses, interventionnelles et logistiques modernes, il est possible de réduire la mortalité et la morbidité en phase précoce d'IDM. Pour assurer un succès thérapeutique durable, le post traitement est d'une importance capitale. Il repose sur l'identification des marqueurs biochimiques de l'inflammation associés à

la progression et à l'extension de la maladie athéromateuse, le contrôle des facteurs de risque cardiovasculaire, la réhabilitation et la stratification du risque d'événements cardio-vasculaires mettant en jeu le pronostic vital à court et long terme [35-37].

2.3 La dyslipidémie est un facteur de risque important de la maladie coronarienne

La formation de stries lipidiques est un des éléments centraux de la plaque athérosclérotique. De plus, des taux sériques anormaux de lipoprotéines sont des facteurs de risque substantiel de développer de l'athérosclérose [38].

La dyslipidémie joue donc un rôle important dans le développement de la maladie coronarienne. Le terme « dyslipidémie » est fréquemment utilisé en clinique et fait référence à un large spectre de conditions dont on retrouve une augmentation ou une diminution de la concentration de l'une ou de l'autre des lipoprotéines dans la circulation sanguine.

Plus spécifiquement, on retrouve une augmentation de la concentration des particules de lipoprotéines à faible densité (cholestérol-LDL), des taux de particules de lipoprotéines à haute densité (cholestérol-HDL) abaissés et des taux de triglycérides et du cholestérol total élevés.

Bien que certaines rares dyslipoprotéïnémies puissent causer des symptômes (angine, xanthomes) et des trouvailles à l'examen physique (lipemia retinalis, xanthélasmas), le diagnostic de la dyslipidémie est fait sur la base de résultats laboratoires.

Les causes des dyslipoprotéïnémies sont variées et comprennent l'hypercholestérolémie, l'hypertriglycéridémie ou une association des deux, soit la forme dite mixte. Elles peuvent se diviser en deux grandes classes, selon l'origine, soit primaire ou secondaire.

Certaines sont monogéniques, oligéniques, résultent de facteurs environnementaux (sédentarité, alimentation) ou de maladies systémiques (maladies rénales, dysthyroïdies). La plupart d'entre elles sont le résultat d'une interaction entre la composante génétique et la composante secondaire, ce qui explique le caractère très hétérogène de ce regroupement de maladies.

La distinction entre la forme primaire et secondaire est importante puisqu'elle permet d'évaluer le risque global encouru par le patient et permet de mieux cibler le traitement.

La forme primaire d'hypercholestérolémie peut résulter de maladies génétiques telles que :

L'hypercholestérolémie familiale homozygote ou hétérozygote, Le déficit familial de l'apolipoprotéine B, L'hyperlipémie familiale combinée et La dysbétalipoprotéïnémie de type III [39].

Par exemple, l'hypercholestérolémie familiale homozygote atteint 1 personne par 160 000-300 000 dans la population mondiale [39]. Cette maladie héréditaire est particulièrement importante puisqu'elle augmente de 16 fois le risque d'événements cardiovasculaires sur 10 ans [40].

Quant aux dyslipidémies secondaires, il est important d'identifier les causes puisque cela permettra l'instauration de traitements ciblés. Il n'est pas rare cependant qu'un patient ayant une prédisposition génétique à développer une dyslipidémie présente également une cause secondaire. Parmi les causes secondaires les plus communes, on retrouve :

- Le diabète
- L'hypothyroïdie
- L'insuffisance rénale chronique
- La prise d'estrogènes ou de progestatifs
- Le tabagisme
- L'obésité
- La prise d'alcool

L'avancement des connaissances dans le domaine de l'athérosclérose et de la dyslipidémie s'est traduit par une meilleure prise en charge médicale des patients. Des études observationnelles ont d'ailleurs démontré que le taux de mortalité associé à la maladie cardiovasculaire a diminué au cours des dernières décennies.

En effet, le taux de décès par maladie cardiovasculaire a diminué de 3,8% depuis 2000, passant de 941 526 à 807 775 par 100 000 habitants [38]. Ceci s'explique par une meilleure identification et maîtrise des facteurs de risque, par à l'avancement important des connaissances dans le domaine de la dyslipidémie, et aussi par une meilleure compréhension des mécanismes physiopathologiques de l'athérosclérose.

L'identification des anomalies lipidiques et la prise en charge du risque attribuable à la dyslipidémie améliorent la survie et réduisent les complications liées à l'hospitalisation des patients à haut risque et constitue donc un traitement rentable.

Par exemple, une étude américaine a démontré que la prise de simvastatine chez des patients non diabétiques et souffrants de maladie coronarienne a permis de sauver entre 8799 et 21 628 dollars par année de vie sauvée [41]. Cette question de rentabilité sera particulièrement intéressante dans les années à venir, avec l'avenue des inhibiteurs de la « proprotéine convertase subtilisin-kexin type 9 » (PCKS9), une nouvelle classe d'hypolipémiants. Bien que les données d'efficacité à long terme ainsi que les études de coûts/bénéfices n'ont

pas encore été publiées, il est actuellement estimé qu'un traitement hypolipémiant avec ces nouvelles molécules coûterait jusqu'à 100 fois plus cher qu'un traitement par atorvastatine [42].

Plusieurs groupes dont l'ESC ont publié des lignes directrices pour aider les cliniciens à reconnaître les patients à haut risque de développer une maladie athérosclérotique et de prendre en charge les patients en termes de lipides [9].

Préconiser une alimentation anti-inflammatoire et assainir son environnement pour réduire les impacts inflammatoires de la pollution contribuant à l'agression des vaisseaux et à la l'oxydation du LDLc avec gestion du stress et injection de mouvement dans son quotidien sont la pierre angulaire de la prévention des maladies cardiovasculaires.

Bien que de saines habitudes de vie puissent réduire les taux de cholestérol total et de LDLc, un ajout de médication est souvent nécessaire chez la majorité des patients pour atteindre les cibles thérapeutiques surtout en prévention secondaire [9].

La médication réduisant le LDLc comprend :

- Les inhibiteurs de la bêta-hydroxy-bêta-méthylglutaryl-coenzyme A réductase (statines)
- Les inhibiteurs de l'absorption du cholestérol (ézétimibe)
- Les séquestrants des sels biliaires (résines), La niacine
- Les fibrates
- Les inhibiteurs de la PCSK9

2.4 Utilisation des statines après l'évènement coronarien

Tous les patients ayant présenté un syndrome coronarien aigu bénéficient de la prise d'une statine à long terme [43]. Au cours de la dernière décennie, un nombre impressionnant d'études a confirmé que les statines dans le traitement de la maladie coronarienne préviennent les événements cardiovasculaires et améliorent la survie des patients atteints de maladie athérosclérotique mais aussi de ceux en prévention primaire ayant des facteurs de risque de maladie coronarienne [43].

Des études observationnelles ont rapporté une forte relation logarithmique entre le taux de cholestérol sérique et la mortalité de cause coronarienne [44].

Ces résultats ont par la suite été confirmés par une vingtaine d'études randomisées avec groupe contrôle sous placebo puis par plusieurs grandes méta-analyses et revues systématiques.

L'étude « Scandinavian simvastatin survival study » (4S) est la première étude randomisée évaluant l'efficacité de la simvastatine par rapport au placebo à réduire la mortalité chez des patients en prévention secondaire [45]. Quatre mille quatre cent quarante-quatre patients ont été suivis sur une période de 5,4 années.

La mortalité de cause cardiovasculaire a été réduite de 42% et la survenue d'événements coronariens de 34 % chez les patients ayant reçu la simvastatine de 10 à 40 mg par jour par rapport à ceux ayant reçu le placebo.

Cette étude a conclu que la simvastatine réduisait la mortalité chez les patients en prévention secondaire.

Par la suite, l'étude CARE a examiné l'efficacité de la pravastatine à réduire la mortalité coronarienne et la survenue d'infarctus du myocarde chez les patients considérés normocholestérolémiques ayant déjà présenté un infarctus du myocarde [46]. Cette étude a résulté en une diminution de 24% des événements coronariens chez les patients traités à la pravastatine 40 mg par jour par rapport au groupe placebo sur une période de suivi de 5 ans. Par rapport au placebo, la pravastatine a réduit de 20% le taux de cholestérol total, de 32% le LDLc, de 14% les triglycérides et a augmenté le HDLc de 5%.

Ces patients avaient des valeurs de base de cholestérol total de 5,40 mmol/L et de LDLc de 3,59 mmol/L.

Par rapport aux résultats obtenus dans l'étude 4S où les patients avaient des taux plus élevés, 6,72 mmol/L et 4,65 mmol/L respectivement, les experts ont émis l'hypothèse que le traitement aux statines réduit de façon significative la mortalité et la survenue d'événements cardiovasculaires chez les patients en prévention secondaire, peu importe la valeur de base du cholestérol, c'est-à-dire qu'ils soient hypercholestérolémiques ou pas.

L'étude « Long term intervention with pravastatin in ischemic disease study » (LIPID) a démontré des conclusions similaires, soient une réduction de 24% de la mortalité et des événements coronariens chez les patients traités à la pravastatine 40 mg par jour par rapport à ceux ayant reçu un placebo [47]. Les 9 014 patients avaient des valeurs de base de cholestérol total et de LDLc plus basses, c'est-à-dire 5,64 mmol/L et 3,88 mmol/L respectivement.

L'étude « Prospective study of pravastatin in elderly at risk » (PROSPER) a inclus 5 804 patients plus âgés, de 75 ans en moyenne pour étudier l'effet de la pravastatine 40 mg par jour par rapport au placebo, sur la mortalité coronarienne et la survenue d'événements cardiovasculaires [48].

Ce traitement en prévention primaire et secondaire a diminué l'incidence de l'issue primaire de 408 événements par rapport à 473 événements (rapport de cote 0,85, IC95% (0,74-0,97), $p=0,014$). La mortalité a été réduite de 24% chez les patients prenant la pravastatine par rapport à ceux ayant reçu le placebo.

L'étude a également observé une augmentation de la survenue de cancer dans le groupe traité sur la période de suivi de 3 ans. Ce résultat a conséquemment émis un doute sur la sécurité à long terme de la prise des statines.

Ceci n'a pas été confirmé par plusieurs études ayant des suivis prolongés [49] et par une méta-analyse regroupant un grand nombre d'études de statines [50].

La méta-analyse du « Cholesterol treatment trialists collaborators » incluant les données prospectives de 90 056 patients provenant de 14 études randomisées, a étudié durant 5 ans en moyenne, la survenue de différents événements cardiovasculaires en fonction de la réduction du LDLc par un traitement de statines, à différentes molécules et différentes doses [51].

Cette méta-analyse a démontré que les statines réduisent de 19% la mortalité par maladie coronarienne et de 12% la mortalité de toute cause par baisse de 1 mmol/L du LDLc. Ceci se détaille par une diminution significative de l'incidence d'événements coronariens, d'accidents cérébrovasculaires et de procédures de revascularisation et de la diminution non significative de la mortalité non cardiovasculaire.

Ces bénéfices surviennent indépendamment de la valeur initiale du LDLc sur une période de suivi de 5 ans en moyenne. L'analyse n'a pas démontré d'augmentation de la survenue de cancers ni de risque excessif d'épisodes de rhabdomyolyse chez ces patients traités avec des statines.

Finalement, l'étude « Heart protection study » (HPS) a comparé la mortalité toute cause chez 20 536 patients en prévention primaire et secondaire, comprenant un grand nombre de femmes et de personnes âgées, chez des patients traités à la simvastatine 40 mg par jour par rapport à un groupe placebo [49].

Les résultats obtenus sont une diminution de 12% de la mortalité toute cause, grandement influencée par une diminution marquée de 18% de décès de cause coronarienne, sans augmentation de l'incidence de cancer ni d'hospitalisation de toute cause.

2.5 Initiation précoce du traitement hypolipémiant après l'évènement coronarien

Ainsi, la plupart des patients bénéficient de la prise d'une statine après avoir subi un évènement coronarien. Plusieurs évidences suggèrent qu'il serait bénéfique de débiter la statine dans les heures suivant l'évènement coronarien aigu.

Ceci pourrait s'expliquer par les mécanismes pléiotropiques des statines, et qui entraînent une réduction de l'inflammation et de la thrombogénicité, une stabilisation de la plaque d'athérosclérose, une amélioration de la fonction endothéliale.

La prise de statine dans les 48 heures suivant l'évènement coronarien aigu a possiblement un effet bénéfique sur la réduction du taux de LDLc et possiblement sur la survenue d'évènements cardiovasculaires [52].

Ceci a été démontré, entre autres, dans l'étude « Pravastatin or atorvastatin evaluation and infection therapy–thrombolysis in myocardial infarction » [52] dans laquelle le traitement d'atorvastatine 80 mg par jour a été initié chez tous les patients dans les 10 jours suivants l'infarctus du myocarde et aussi précocement que dans les 24-48 heures suivantes l'évènement coronarien et dans l'étude « Myocardial ischemia reduction with aggressive cholesterol lowering » (MIRACL), dans laquelle les patients ont tous été traités avec l'atorvastatine 80 mg débutée dans les 48-96 heures suivant leur admission pour un infarctus du myocarde sans élévation du segment ST [53].

Les résultats des 2 études ont conclu à une diminution statistiquement significative sur la survenue d'évènements cardiovasculaires combinés à 30 jours et à 4 mois.

Les bénéfices de débiter un traitement de statine précocement n'a toutefois pas été démontré dans la phase Z de l'étude A to Z, dans laquelle les patients ayant subi un évènement coronarien aigu étaient traités avec une thérapie intensive (simvastatine 40 mg pour 1 mois puis 80 mg par la suite) par rapport à une thérapie moins intensive (un placebo pour 4 mois puis simvastatine 20 mg) [54].

Durant les 4 mois suivants, le début de l'étude, le taux de LDLc a significativement diminué chez les patients traités de façon intensive mais celui-ci n'était pas associé à une diminution de l'incidence d'évènements cardiovasculaires combinés.

Le bénéfice d'une réduction d'évènements cardiovasculaires a cependant été observé dans les 4 mois suivant, le début de l'étude et ce, jusqu'à la fin de l'étude.

Ces différentes conclusions pourraient s'expliquer par les différences démographiques des populations étudiées et possiblement par le dosage de la statine étudiée, l'atorvastatine 80 mg étant beaucoup plus puissante que simvastatine 80 mg.

Une méta-analyse subséquente d'études randomisées contrôlées (statine contre placebo) n'a cependant pas pu conclure que l'initiation de la statine dans les 14 jours suivants l'infarctus aigu du myocarde diminue la survenue d'un accident cérébrovasculaire, une récurrence d'infarctus ou le décès chez ces patients à 1 mois mais pourrait possiblement diminuer la survenue d'un infarctus du myocarde sans élévation du segment ST dans les 4 mois suivants l'événement coronarien initial [55].

Il est important de noter que l'étude PROVE-IT TIMI 22 [52] a été exclue de cette méta-analyse puisqu'elle comparait 2 différents dosages de statine et non une statine contre un placebo et que les études incluses mettaient principalement en évidence la pravastatine, qui pourrait avoir minimisé les bénéfices recherchés puisque cette statine est moins puissante.

2.6 Intensité du traitement hypolipémiant dans le post SCA

L'avenue des statines plus puissantes pour réduire le LDLc a permis d'étudier l'effet d'un traitement agressif différentiel à l'aide de statine plus puissante sur la survenue d'événements cardiovasculaires.

Ces grandes études contrôlées et randomisées avec groupe placebo ont permis de conclure à l'efficacité des statines à réduire le LDLc et d'établir la relation entre la baisse du LDLc et la mortalité coronarienne. Ce bénéfice est similaire, peu importe la valeur de LDLc initiale des patients. Ceci a par la suite soulevé la question de la cible optimale à atteindre pour réduire la survenue d'événements cardiovasculaires et de décès.

Malgré plusieurs grandes études randomisées et méta-analyses, cette question n'est pas entièrement résolue. Les études récentes, qui ont évalué l'efficacité de la nouvelle classe hypolipémiante des inhibiteurs de PCSK9, ont démontré une association entre une diminution du LDLc en dessous de la valeur actuellement recommandée et une réduction des événements cardiovasculaires majeurs. Ces patients coronariens étaient traités sous haute dose de statines et avec l'addition d'un inhibiteur de PCSK9 ou d'un placebo [56, 57].

La récente étude «Further cardiovascular outcomes research with PCSK9 inhibition in subjects with elevated risk» (FOURIER), a démontré que l'atteinte d'un taux médian de cholestérol-LDL à 0,78 mmol/L (diminution de 59% du taux de LDLc) était associée à une diminution de 15% du risque d'événements cardiovasculaires majeurs [11]. Les 27 564 patients

souffrants de maladie athérosclérotique étaient traités avec une statine à haute dose et l'évolocumab ou un placebo.

Ceci suggère qu'il y aurait un bénéfice à réduire le taux de LDLc au-delà des recommandations actuelles.

La découverte de nouvelles connaissances portant sur les cibles idéales de LDLc et des autres lipoprotéines et la réduction des événements cardiovasculaires permettra de changer les guides de pratiques.

Cela étant dit, la littérature existante permet tout de même d'établir qu'un traitement de statine plus intensif permet de diminuer les événements cardiovasculaires et la mortalité par rapport à un traitement de statine utilisant des doses plus faibles. Les études REVERSAL, PROVE-IT TIMI 22 et MIRACL et la « Study of the effectiveness of additional reductions in cholesterol and homocysteine » (SEARCH) l'ont démontré [58, 59].

L'étude REVERSAL a démontré chez 654 patients porteurs d'une maladie coronarienne objectivée angiographiquement, l'efficacité d'un traitement à l'atorvastatine 80 mg par jour par rapport à la pravastatine 40 mg par jour sur le changement du volume de la plaque d'athérome et de la baisse du LDLc sur une période de 18 mois [58]. Les résultats obtenus ont montré une stabilité de la plaque chez les patients randomisés dans le groupe atorvastatine à haute dose par rapport à une progression plus importante dans le groupe pravastatine ($p=0,02$). La baisse du LDLc obtenue lors du suivi est significative (3,86 mmol/L à 2,03 mmol/L pour le groupe atorvastatine et 3,86 mmol/L à 2,84 mmol/L, $p < 0,001$ pour le groupe pravastatine).

L'étude PROVE-IT-TIMI 22, quant à elle, a inclus 4162 patients ayant subi un syndrome coronarien aigu qui ont été randomisés à un traitement d'atorvastatine 80 mg par jour ou de pravastatine 40 mg par jour. L'issue primaire était la sommation du décès par toute cause, l'infarctus du myocarde, l'angine instable nécessitant une hospitalisation, la revascularisation dans les 30 jours et l'accident cérébral vasculaire.

La courbe de survie de type Kaplan-Meier a démontré au suivi de 24 mois un taux d'événements combinés de 22,4% dans le groupe atorvastatine et de 26,3% dans le groupe pravastatine ($p=0,005$).

Les patients traités à l'atorvastatine ont eu une baisse significative ($p < 0,001$) de leur taux sérique de LDLc (2,4 mmol/L à 1,6 mmol/L) par rapport à l'autre groupe (2,74 mmol/L à 2,46 mmol/L). Ces effets désirables sont présents dans tous les sous-groupes analysés mais les patients ayant une valeur initiale de LDLc de plus de 3,2 mmol/L semblent en bénéficier le plus.

Finalement, peu d'effets secondaires ont été rapportés dans cette grande étude, bien que les valeurs sériques des transaminases hépatiques aient été significativement plus élevées dans le groupe traité à l'atorvastatine, aucune différence quant à la survenue de myopathie ni d'arrêt de la médication n'a été observée.

La phase Z de l'étude randomisée A to Z a également étudié l'effet d'une thérapie hypocholestérolémiante intensive par rapport à un traitement utilisant des doses moins élevées, chez une population de patients ayant présenté un syndrome coronarien aigu.

De plus, la majorité des patients avaient une « période d'essai » avant d'être randomisés, ce qui permettait de ne pas inclure les patients non-observants ou ceux avec des effets secondaires de toutes sortes. Quatre milles-quatre-cent-quatre-vingt-dix-sept patients étaient randomisés à recevoir de la simvastatine 40 mg par jour pour 1 mois puis 80 mg par jour ou un placebo pour les 4 premiers mois puis simvastatine 20 mg par jour par la suite.

Après un suivi de 24 mois, la survenue d'événements cardiovasculaires ne différait pas selon l'intensité du traitement (taux d'événements cardiovasculaires de 14,4% pour le groupe au traitement intensif par rapport à 16,7% pour l'autre, $p=0,14$).

La baisse du LDLc selon le traitement était significative (2,90 mmol/L à 1,76 mmol/L pour le groupe intensif par rapport à 2,87 mmol/L à 2,10 mmol/L pour l'autre, $p<0,001$). Tout comme dans l'étude PROVE-IT-TIMI 22, une augmentation significative des transaminases hépatiques a été observée dans le groupe intensif.

L'étude « Treating to new target trial » (TNT) a suivi 10 001 patients porteurs d'une maladie coronarienne stable et d'un taux sérique de LDLc de moins de 3,4 mmol/L [60]. Les patients ont été randomisés à recevoir de l'atorvastatine 80 mg par jour ou 10 mg par jour. L'issue primaire a été la survenue d'événement cardiovasculaire.

Après la période de suivi de 4,9 années, il y a eu 8,7% d'événements cardiovasculaires dans le groupe ayant la thérapie intensive par rapport à 10,9% dans l'autre groupe ; cette différence était significative ($p<0,001$), la baisse du cholestérol durant l'étude n'a été significative que dans le groupe au traitement intensif. Contrairement aux études précédentes, il y a eu une différence significative entre les 2 groupes quant à la survenue d'une augmentation importante des transaminases hépatiques et de la nécessité d'arrêter la médication à l'étude à cause d'effets indésirables ($p<0,001$ dans les 2 cas).

L'étude « Incremental decrease in end points through aggressive lipid lowering » (IDEAL) a obtenu les mêmes résultats que l'étude précédente [61].

Une seule étude a évalué la relation entre le changement du taux de HDLc et la régression de la plaque d'athérosclérose chez des patients traités avec une haute dose de statine [62]. En effet, cette étude de 1455 patients a démontré qu'une haute dose de statine était associée à une réduction du volume d'athérome intra coronarien (> 5% par rapport au volume initial) lorsqu'il y avait une réduction de du LDLc (< 2,26 mmol/L) et une augmentation du HDLc (> 7,5%).

L'analyse multivariée a démontré que le taux moyen de LDLc et une hausse du HDLc étaient des prédicteurs indépendants de la régression du volume d'athérome. Ce résultat suggère que la prise d'une haute dose de statine peut avoir des répercussions bénéfiques via la réduction du LDLc mais aussi par une augmentation du HDLc.

En somme, 10 grandes études randomisées de près de 40 000 patients porteurs d'une maladie coronarienne et d'âges différents ont évalué l'efficacité d'une thérapie à haute dose de statine par rapport à une thérapie moins intensive pour prévenir la mortalité totale sans augmentation des décès d'autres causes et prévenir la survenue d'événements cardiovasculaires tels que l'infarctus du myocarde, l'angor, la récurrence d'événements coronariens après une procédure de revascularisation et les accidents cérébraux vasculaires et ce, peu importe les valeurs initiales de LDLc (Tableau 2).

Tableau 2: Synthèse des études randomisées évaluant l'utilisation des statines à haute dose en post syndrome coronarien

Étude (Année de publication)	n	Critère d'éligibilité	Doses à l'étude	Valeur LDLc de base	Groupe contrôle valeur au suivi du LDLc	Groupe traité valeur au suivi du LDLc	Durée de suivi
PROVE-IT TIMI 22 (2004) [52]	4162	Post-syndrome coronarien aigu	Pravastatine 40 mg id vs atorvastatine 80 mg id	2,74 mmol/l	2,46 mmol/l	1,60 mmol/l	24 mois
A to Z (2004) [54]	4497	Post-syndrome coronarien aigu	Placebo X 4 mois puis simvastatine 20 mg id vs simvastatine 40 mg id X 1 mois puis 80 mg id	2,89 mmol/l	2,10 mmol/l	1,71 mmol/l	24 mois
IDEAL (2005) [61]	8888	Maladie coronarienne stable	Simvastatine 20 mg id vs atorvastatine 80 mg id	3,20 mmol/l	2,70 mmol/l	2,10 mmol/l	4,8 années
TNT (2005) [60]	10000	Maladie coronarienne stable	Atorvastatine 10 mg id vs 80 mg id	2,60 mmol/l	2,60 mmol/l	2,00 mmol/l	4,9 années
SEARCH (2010) [59]	12064	Maladie coronarienne stable	Simvastatine 20 mg id vs 80 mg id	2,50 mmol/l	Réduction du LDLc de 0,35 mmol/l en faveur de la haute dose		6,7 années

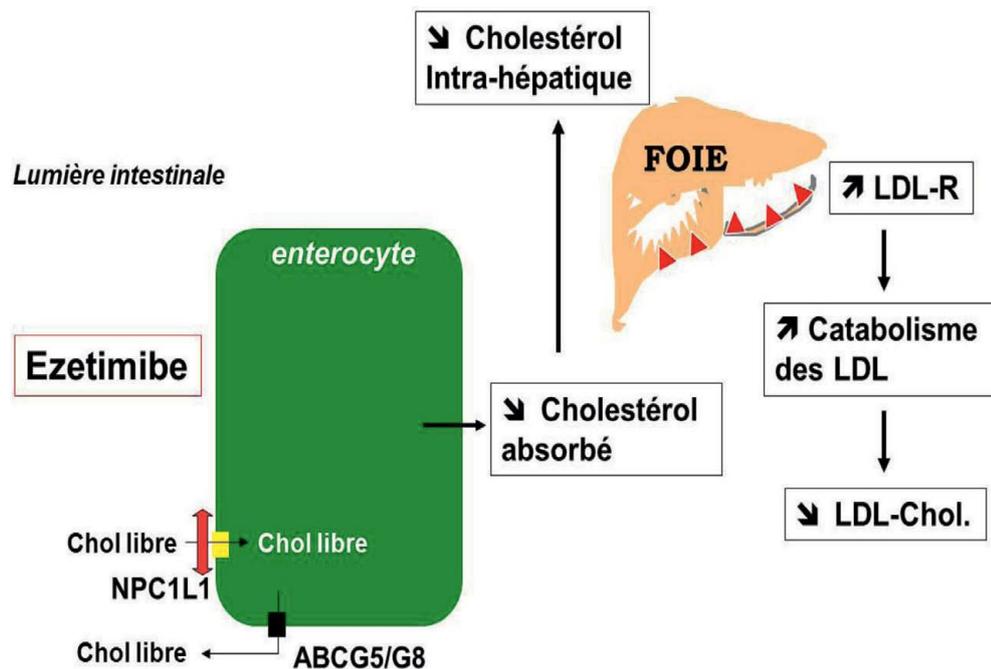
2.7 Optimisation dès que possible de la baisse du LDLc après l'événement coronarien par l'ajout de l'ézetimibe

L'ézetimibe est un médicament hypo-cholestérolémiant utilisé en clinique depuis plusieurs années, qui agit en réduisant l'absorption intestinale du cholestérol.

L'absorption intestinale du cholestérol a lieu essentiellement dans le duodénum et la partie proximale du jéjunum, et nécessite la formation de micelles et l'hydrolyse enzymatique par les lipases linguales, gastriques et pancréatiques. Au niveau de la paroi intestinale, les molécules de cholestérol pénètrent dans l'entérocyte grâce à des transporteurs, parmi lesquels Niemann-Pick C1-like 1 (NPC1L1) joue un rôle majeur. Au sein de l'entérocyte, le cholestérol libre absorbé est estérifié grâce à l'acyl-CoA cholestérol acyl transférase (ACAT).

L'ézetimibe est un inhibiteur spécifique du transporteur NPC1L1 [63]. Il a été montré, chez la souris, que l'ézetimibe bloquait l'internalisation vésiculaire de NPC1L1 et du cholestérol [63, 64].

La déplétion en cholestérol, secondaire à la réduction de l'absorption intestinale du cholestérol sous ézetimibe, entraîne une augmentation d'expression du LDL-récepteur avec, pour conséquence, une augmentation du catabolisme du LDLc. (Figure8)



NPC1L1 : Niemann-Pick C1-like 1 ; ABCG5/G8 : ATP Binding cassette G5 et G8 ; LDL-récepteur (LDL-R) ; LDL : Low Density Lipoprotein.

Figure 8: Modes d'action de l'ézetimibe [63]

Il a été montré, chez des patients avec hypercholestérolémie modérée, que l'ézétimibe, après 2 semaines, réduisait l'absorption intestinale de cholestérol de 54% [65]. Cette réduction de l'absorption intestinale du cholestérol s'accompagne d'une augmentation compensatrice de la synthèse du cholestérol secondaire à la levée d'inhibition du cholestérol sur l'hydroxyméthyl-glutaryl-coenzyme A (HMG-CoA) réductase [66]. Globalement, ces modifications aboutissent à une diminution du taux de LDLc de 20,4% [65], L'ézétimibe entraîne aussi une diminution du taux plasmatique des phytostérols (sitostérol, campésterol) qui sont absorbés dans l'entérocyte par NCP1L1.

En clinique, une baisse moyenne de 48% du campesterol plasmatique, et de 41 % du sitostérol plasmatique, est notée chez les patients hypercholestérolémiques [65].

L'ézétimibe permet une réduction moyenne du LDLc plasmatique de 17 à 20 % à la dose de 10 mg/jour [67, 68].

En association avec une statine, l'ézétimibe permet une réduction supplémentaire du LDLc plasmatique de 12 à 19 % [69-71].

L'efficacité de cette Co administration de statine et d'ézétimibe résulte du fait que l'ézétimibe inhibe l'absorption du cholestérol, alors que les statines réduisent sa synthèse. Par ailleurs, il a été montré que l'ézétimibe réduisait la lipémie postprandiale [72, 73]. (Figure 9)

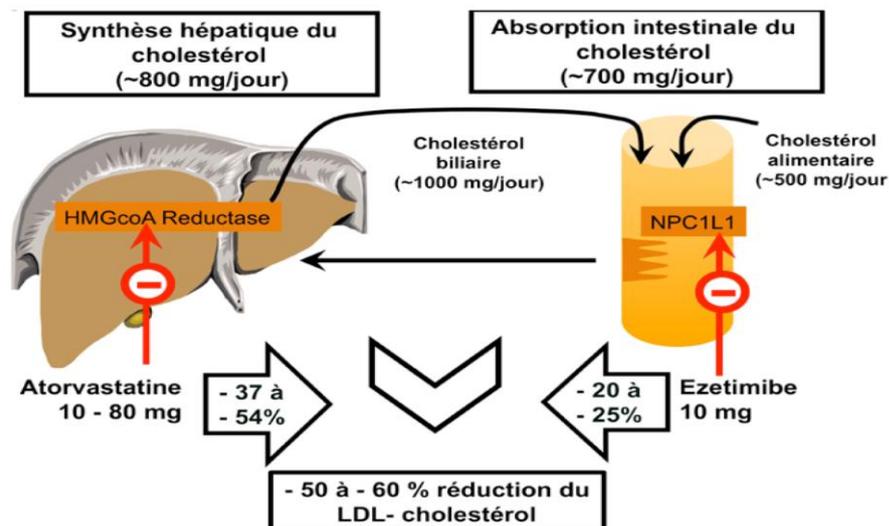


Figure 9: Action additionnelle de l'atorvastatine et de l'ézétimibe pour réduire le LDLc [69-71]

Pour rappel, les statines comme l'atorvastatine inhibent la production endogène de cholestérol dans le foie via la HMGCoA réductase, enzyme de l'étape limitante de la synthèse du cholestérol tandis que l'ézétimibe réduit l'absorption de cholestérol au niveau de l'intestin

en agissant sur la protéine Niemann-Pick C1-like 1 (NPC1L1) localisée principalement dans l'épithélium en brosse de l'intestin. Par autorégulation, l'inhibition d'une de ces voies résulte en l'intensification partiellement compensatrice de l'autre : la statine augmente l'absorption de cholestérol et l'ézétimibe augmente sa synthèse. Ceci explique en partie la limitation d'effet sur le taux plasmatique de cholestérol de chaque principe séparé. Avec une combinaison atorvastatine/ézétimibe, les deux mécanismes sont inhibés de concert permettant une réduction plus importante du taux de LDLc.

Ézétimibe et prévention cardiovasculaire (*données des études d'intervention*)

Si les données génomiques ont apporté une preuve d'un effet cardioprotecteur de l'inhibition génétique de NPC1L1, l'efficacité de l'inhibition pharmacologique de NPC1L1 au moyen d'un traitement par ézétimibe sur la réduction du risque d'évènements cardiovasculaires nécessite la preuve des études d'intervention.

Dans l'étude *Study of Heart and Renal Protection* (SHARP), comparant l'effet d'un traitement combiné associant 10 mg/j d'ézétimibe à 20 mg/j de simvastatine *versus* placebo chez 9 270 patients insuffisants rénaux sans antécédents cardiovasculaires, il a été observé, après un suivi médian de 4,9 années, une diminution significative du risque d'évènements cardiovasculaires majeurs de 17 % ($p = 0,0021$) sous traitement, parallèle à une diminution du LDLc de 0,30 g/L [50]. Cependant, l'absence d'un bras statine seule dans l'étude SHARP ne permet pas de déterminer le bénéfice propre de l'ézétimibe sur la réduction du risque cardiovasculaire.

L'étude PRECISE-IVUS (pour *Plaque REgression with Cholesterol absorption Inhibitor or Synthesis inhibitor Evaluated by IntraVascular UltraSound*) a évalué de façon prospective, chez 202 patients coronariens, l'effet de l'addition d'ézétimibe à de l'atorvastatine sur les plaques d'athérome coronariennes évaluées par échographie intraluminale. Après un suivi moyen de 10 mois, il était observé, chez les patients sous ézétimibe + atorvastatine, un pourcentage significativement plus important de régression de plaques d'athérome que chez les patients sous atorvastatine seule (78 % *versus* 58 %, respectivement ; $p = 0,004$) [74].

Une réponse intéressante est apportée par l'étude IMPROVE-IT qui a comparé l'effet d'un traitement par simvastatine 40 mg/j à celui d'un traitement combiné associant simvastatine 40 mg/j + ézétimibe 10 mg/j chez 18 144 patients ayant présenté un syndrome coronaire aigu dans les 10 jours précédents, et dont le LDLc était compris entre 0,50 g/L et 1,00 g/L sous traitement hypolipidémiant, ou entre 0,50 g/L et 1,25 g/L en l'absence de traitement hypolipidémiant [75].

Après un suivi minimum de 2,5 ans, il était observé, chez les patients ayant bénéficié d'un traitement complémentaire par ézétimibe comparés à ceux traités par simvastatine seule, une diminution supplémentaire du LDLc de 24 % ($p < 0,001$) et une réduction relative du risque d'évènements cardiovasculaires majeurs de 7 % (*Hazard ratio*, HR = 0,93 [IC 95 % : 0,89-0,99] ; $p = 0,016$).

Il était observé chez les patients traités par simvastatine + ézétimibe, comparés à ceux traités par simvastatine seule, une diminution significative de la mortalité coronarienne ($p = 0,02$) et de la mortalité cardiovasculaire ($p = 0,04$).

Par ailleurs, le traitement additionnel par ézétimibe était accompagné d'une réduction significative de 13 % du risque d'infarctus du myocarde ($p = 0,002$), et de 21% du risque d'accident vasculaire cérébral ischémique ($p = 0,008$).

Les résultats de l'étude IMPROVE-IT sont intéressants, dans la mesure où ils montrent que la réduction du LDLc par un traitement autre qu'une statine, l'ézétimibe, est capable de réduire le risque d'évènements cardiovasculaires.

2.8 Bénéfices cliniques du LDLc bas.

Lors du design de l'étude IMPROVE-IT [52], deux buts ont été considérés : d'une part, l'intérêt d'une baisse précoce du LDLc en dessous de la cible de 70 mg/dL et, d'autre part, l'utilisation d'un traitement "non statines" (l'ézétimibe en l'occurrence), et donc sans l'effet pléiotrope reconnu aux statines. Combinée à un traitement par simvastatine 80 mg ou 40 mg/j, l'association de 10 mg d'ézétimibe a permis de réduire le niveau du LDLc de 20 % (en moyenne, 54 mg/dL contre 69 mg/dL dans le groupe contrôle).

Cette baisse supplémentaire du LDLc a été associée à une réduction du risque relatif d'évènements cardiovasculaires de 6% et même de 9% si on compte l'ensemble des évènements sur la durée du suivi de 6 ans (donc les évènements cumulés, car certains patients ont eu plusieurs évènements) [76]. Cette même étude a montré une très bonne tolérance de l'ézétimibe.

Les deux études avec un autre traitement "non statines", les anti-PCSK9 (ODYSSEE-OUTCOMES [12] et FOURIER [11]) ont confirmé que l'abaissement du LDLc bien en dessous de la valeur de 70 mg/dL est associé à un bénéfice clinique d'autant plus important que la baisse (en valeur absolue) est importante.

Ainsi, avec l'évolocumab il y a eu une réduction des évènements cardiovasculaires de 15 % (rapport de cotes = 0,85, intervalle de confiance = 0,79 ; 0,92) en 2,2 ans (9,9 % versus 11,3 %)

et avec l'alirocumab, une réduction relative de 15 % (rapport de cotes = 0,85, intervalle de confiance = 0,73-0,95) en 2,8 années (réduction du risque en valeur absolue : 9,5 % *versus* 11,1 %), incluant une baisse de la mortalité toutes causes dans cette étude [77].

Les anti-PCSK9 (Mode d'action) : L'inhibition de la PCSK9 (proprotéine convertase subtilisine/kexine de type 9 impliquée dans le métabolisme des particules LDL), apparaît comme un nouveau moyen d'action pour agir sur le taux de LDLc, soit seul, soit en addition de l'action des statines.

Les anticorps monoclonaux dirigés contre PCSK9 en neutralisant le PCSK9 circulant, de tels anticorps empêchent la destruction lysosomiale des LDL-R et augmentent ainsi leur expression à la surface des cellules. Les LDLc en surnombre se lient aux particules LDL circulantes et favorisent l'élimination des LDL de la circulation sanguine

La PCSK9, dans le mécanisme d'épuration du cholestérol et son application clinique sous forme d'anticorps monoclonaux inhibant l'activité de cette protéine et permettant une baisse exceptionnelle du LDLc avec une tolérance excellente. Ces produits sont potentiellement utiles pour les patients souffrant d'un très haut risque cardiovasculaire qui n'obtiennent pas un contrôle adéquat de leur taux de LDLc avec les traitements actuels.

Les anti-PCSK9 peuvent être associées aux statines ; l'association est bien tolérée, en particulier sur le plan musculaire.

Si on considère la baisse du LDLc en valeur absolue et la durée d'exposition aux traitements, on doit admettre que, quelle que soit la méthode utilisée pour obtenir la baisse du LDLc, chaque réduction de 38 mg/dL (1 mmol/L) du LDLc est associée à une réduction relative du risque de 20% par année de traitement [78].

Comme les patients en post-SCA sont à très haut risque, la baisse du LDLc est particulièrement efficace dans cette population.

Dans les études FOURIER et ODYSSEY-OUTCOMES, le bénéfice clinique s'est avéré particulièrement important quand le traitement est débuté précocement après un SCA, et l'étude a montré une baisse de mortalité [77].

En cas de SCA, l'association systématique de statines + ézétimibe, plus ou moins anti-PCSK9 permet une baisse rapide et profonde du LDLc. (Figure 10)

Intensité du traitement hypolipidémiant	
Traitement	Réduction moyenne de la C-LDL
Statines à dose modérée	≈ 30 %
Statines à forte dose	≈ 50 %
Statines à forte dose + ézétimibe	≈ 65 %
Inhibiteurs de la PCSK9	≈ 60 %
Inhibiteurs de la PCSK9 + statine à forte dose	≈ 75 %
Inhibiteurs de la PCSK9 + statine à forte dose + ézétimibe	≈ 85 %

Figure 10: Réduction attendue de la cholestérolémie des LDL avec divers traitements [10]

L'efficacité et la sécurité d'un LDLc bas sous traitement

Le lien de causalité qui a été établi entre le LDLc et l'athérosclérose [79] indique implicitement que la relation entre le niveau du LDLc et le risque cardiovasculaire est continue et donc se prolonge même pour des niveaux bas de LDLc.

La confirmation de la sécurité d'abaisser à un niveau très bas < 40 ou même < 20 mg/dL le LDLc vient des études avec les inhibiteurs du PCSK9 [80], mais avec la limite d'un suivi relativement court.

Dans une étude ancillaire de IMPROVE-IT [9] où la durée de suivi a été de l'ordre de **6 ans**, les patients qui avaient un LDLc < 30 mg/dL (très majoritairement avec l'association statines + ézétimibe) n'ont pas eu d'effet secondaire mais, au contraire, une meilleure protection du risque cardiovasculaire (Figure 11)

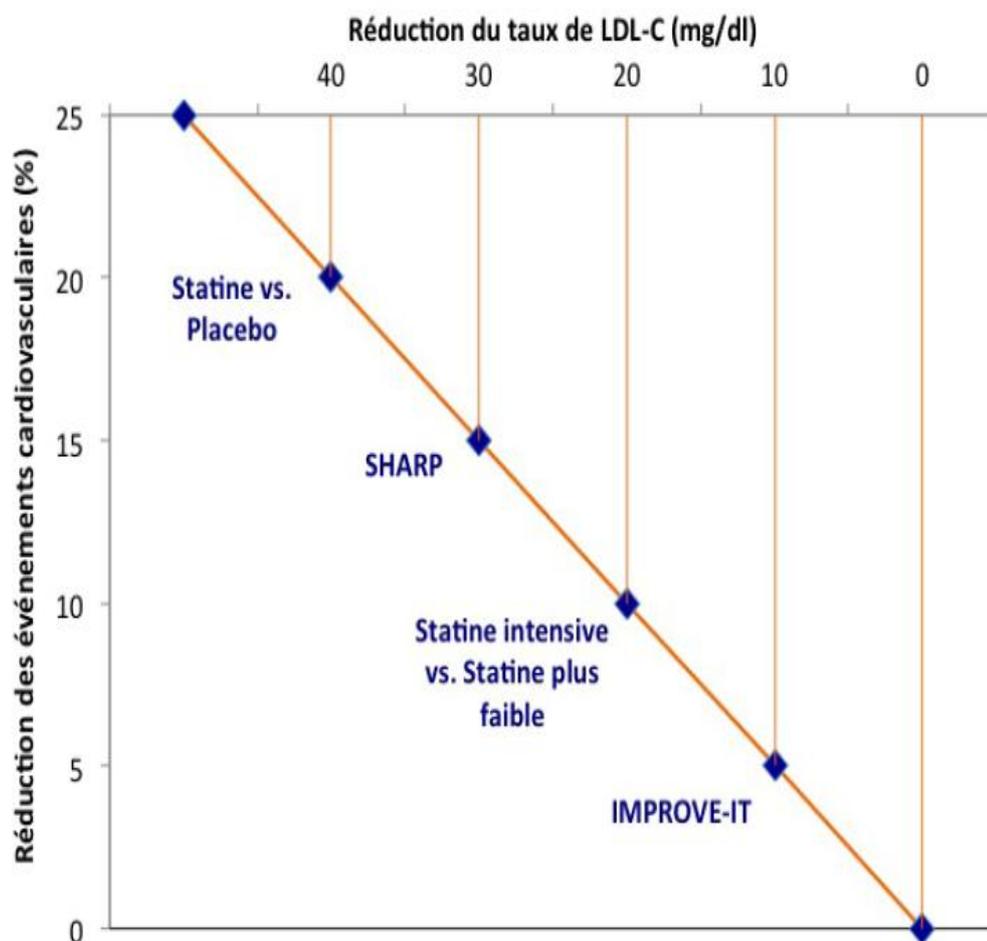


Figure 11: Réduction des événements cardiovasculaires en fonction de la méta-analyse du Cholesterol Treatment Trialists Collaboration après inclusion des résultats d'IMPROVE-IT [50]

Une prescription systématique de statines de forte intensité + ézétimibe pourrait générer des patients avec un niveau de LDLc bas, mais sans que cela représente un risque thérapeutique avec une bonne tolérance.

La prévalence globale de l'intolérance aux statines dans une méta-analyse publiée en **février 2022** est de **9,1%** selon Pella D et al [81] (Figure 12).

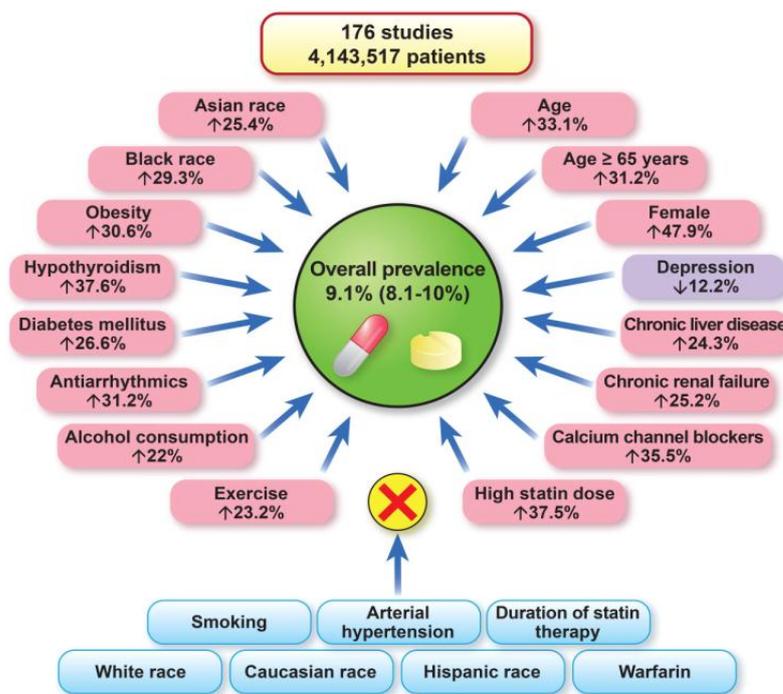


Figure 12: La prévalence mondiale de l'intolérance aux statines et les facteurs/conditions de risque qui affectent ou n'affectent pas le risque d'intolérance aux statines [81]

Un total de 176 études [112 essais contrôlés randomisés ; 64 études de cohorte] avec 4 143 517 patients ont finalement été inclus dans cette méta-analyse (Tableau 3).

Tableau 3: Résumé des principales caractéristiques des études incluses dans une méta-analyse selon Pella D et al [81]

	All studies	RCT studies	Cohort studies	Primary prevention	Secondary prevention	Combined patients ^a
No. of studies	176	112	64	93	54	29
Overall prevalence, % (95% CI)	9.1 (8.0-10)	4.9 (4.0-6.0)	17 (14-19)	8.2 (6.0-10)	9.1 (6.0-11)	18 (14-21)
NLA	7.0 (6.0-8.0)	4.8 (3.0-6.0)	11 (6.0-16)	7.5 (5.0-9.8)	8.7 (5.9-11)	16 (11-19)
ILEP	6.7 (5.0-8.0)	4.9 (3.5-6.2)	10 (7.2-15)	7.3 (5.0-9.1)	8.1 (6.0-11)	15.3 (10-18)
EAS	5.9 (4.0-7.0)	3.8 (2.4-5.4)	8.4 (5.7-11)	6.2 (4.8-8.9)	5.5 (4.0-9.1)	12 (9.1-17)
Sample size, n	4 143 517	195 575	3 947 942	1 726 384	1 166 745	1 250 388
Female sex, %	40.9	38.6	43.1	44.4	31.2	47.3
Age, years, mean ± SD	60.54 ± 8.88	59.2 ± 8.12	61.9 ± 7.89	58.3 ± 7.12	62.9 ± 9.1	62.9 ± 9.1
Race, %						
White or Caucasian	81.1	78	80	81	85	82
Black	8.2	6.2	11	7.5	3.3	11.9
Asian	5.1	6.1	3.2	6.2	2.9	5.1
Hispanic	4.5	8	5.4	4.9	4.5	0.6
Other	1.2	1.7	0.3	0.4	0.3	0.4

CI, confidence interval; NLA, National Lipid Association; ILEP, International Lipid Expert Panel; EAS, European Atherosclerosis Society; RCT, randomized controlled trial; SD, standard deviation.

^aCombined: primary and secondary prevention patients.

2.9 Guidelines et recommandations

Les précédentes recommandations ESC sur la dyslipidémie ont été publiées en 2016. De nouvelles preuves ont confirmé que le principal événement déclencheur de l'athérogénèse est la rétention du cholestérol des lipoprotéines de basse densité (LDLc) et d'autres apo lipoprotéines riches en cholestérol (Apo) B dans les parois artérielles.

Plusieurs récentes études comparatives randomisées (ECR) contre placebo ont montré que l'ajout de l'ézétimibe ou anti-PCSK9 à la statine fournit une réduction supplémentaire des Maladies Cardiovasculaires.

En outre, ces essais cliniques indiquent clairement que plus les valeurs de LDLc obtenues sont basses, plus la réduction du risque de futurs événements cardiovasculaires sera élevée.

Enfin, les études de randomisation mendélienne humaines ont démontré le rôle critique du LDLc et d'autres lipoprotéines riches en cholestérol Apo B dans la formation de plaques d'athérosclérose et les événements cardiovasculaires consécutifs.

Afin de s'aligner sur ces nouvelles conclusions, le groupe de travail ESC / EAS qui a rédigé ces directives a proposé des objectifs du LDLc, ainsi qu'une nouvelle stratification du risque cardiovasculaire, qui sont particulièrement pertinent pour les patients à haut et à très haut risque [9].

Les changements sont tous des "progressions" (*upgrades*), de la classe II à la classe I (Tableau 4).

Tableau 4: Changements des recommandations entre 2016 et 2019 [9]

2016		2019	
Analyses lipidiques pour l'estimation du RCV			
L'apo B doit être envisagée comme un marqueur de risque alternatif chaque fois qu'elle est disponible, en particulier chez les sujets qui ont une hypertriglycéridémie.		Le dosage de l'apo B est recommandé pour l'évaluation du RCV, en particulier chez les sujets qui ont une hypertriglycéridémie, un diabète, une obésité ou un syndrome métabolique, ou une C-LDL très basse. Elle peut être utilisée comme une alternative à la C-LDL comme mesure primaire pour le dépistage, le diagnostic et la prise en charge, et peut être préférée à la C-non-HDL chez les sujets qui ont une hypertriglycéridémie, un diabète, une obésité ou une C-LDL très basse.	
Abaissement médicamenteux de la C-LDL			
Si la C-LDL cible n'est pas atteinte, l'association d'une statine avec un inhibiteur de l'absorption du cholestérol doit être envisagée.		Si la C-LDL cible n'est pas atteinte avec une statine à la dose maximale tolérée, l'association à l'ézétimibe est recommandée.	
Chez les sujets qui ont un RCV très haut, avec une C-LDL restant élevée malgré une statine à la dose maximale tolérée, associée à l'ézétimibe, ou chez les sujets qui ont une intolérance aux statines, un inhibiteur de la PCSK9 peut être envisagé.		En prévention secondaire, chez les sujets qui ont un RCV très haut et chez lesquels la C-LDL cible n'est pas atteinte avec une statine à la dose maximale tolérée, associée à l'ézétimibe, l'ajout d'un inhibiteur de la PCSK9 est recommandé. Chez les sujets qui ont une hypercholestérolémie familiale et un RCV très haut (c'est-à-dire avec une MCVAS ou un autre FDRCV majeur) chez lesquels la C-LDL cible n'est pas atteinte avec une statine à la dose maximale tolérée, associée à l'ézétimibe, l'ajout d'un inhibiteur de la PCSK9 est recommandé.	
Traitement médicamenteux de l'hypertriglycéridémie			
Une statine peut être envisagée en première intention pour réduire le RCV chez les sujets qui ont un RCV haut et une hypertriglycéridémie.		Une statine est recommandée en première intention pour diminuer le RCV chez les sujets qui ont une hypertriglycéridémie (TG > 2,3 mmol/L [2,0 g/L]).	
Traitement de l'hypercholestérolémie familiale hétérozygote			
La C-LDL cible qui doit être envisagée est < 2,6 mmol/L (1,0 g/L) ou, en présence d'une MCV, < 1,8 mmol/L (< 0,7 g/L). Si la cible ne peut pas être atteinte, une réduction maximale de la C-LDL doit être envisagée avec des associations médicamenteuses appropriées.		Pour les sujets qui ont une hypercholestérolémie familiale et une MCVAS et qui ont un RCV très haut, il est recommandé de réduire la C-LDL d'au moins 50 % à partir de la valeur de base et d'avoir une C-LDL < 1,4 mmol/L (< 0,55 g/L). Si ces buts ne sont pas atteints, une association médicamenteuse est recommandée.	
Un inhibiteur de la PCSK9 doit être envisagé chez les sujets qui ont une hypercholestérolémie familiale et une MCV ou d'autres FDRCV les mettant à risque très haut de coronaropathie, tels que d'autres FDRCV, des antécédents familiaux, un taux élevé de Lp (a) ou une intolérance aux statines.		Un inhibiteur de la PCSK9 est recommandé chez les sujets qui ont une hypercholestérolémie familiale et un RCV très haut si la cible n'est pas atteinte avec une statine à dose maximale tolérée et associée à l'ézétimibe.	
Traitement des dyslipidémies chez les sujets plus âgés			
Comme les sujets plus âgés ont souvent des comorbidités et une pharmacocinétique altérée, les médicaments hypocholestérolémiants doivent être commencés à une dose plus faible puis augmentés avec précaution afin d'atteindre la cible, qui est la même que chez les sujets plus jeunes.		Il est recommandé que la statine soit commencée à une dose faible s'il y a une altération rénale significative et/ou un risque d'interaction médicamenteuse, puis augmentée pour atteindre la C-LDL cible.	
Traitement hypolipidémiant en cas de syndrome coronaire aigu			
Si la C-LDL cible n'est pas atteinte avec la dose maximale tolérée de statine et/ou l'ézétimibe, un inhibiteur de la PCSK9 peut être envisagé en plus du traitement hypolipidémiant, ou seul ou en association avec l'ézétimibe chez les sujets intolérants aux statines ou chez lesquels une statine est contre-indiquée.		Si la C-LDL cible n'est pas atteinte après 4-6 semaines malgré une statine à dose maximale tolérée et l'ézétimibe, l'ajout d'un inhibiteur de la PCSK9 est recommandé.	
Classement des recommandations			
Classe I	Classe IIa	Classe IIb	Classe III

Les stratégies de prise en charge selon le risque cardiovasculaire total et le LDLc sont résumées dans le tableau 5 [82-88].

Tableau 5: Stratégies de prise en charge en fonction du risque cardiovasculaire total et de la cholestérolémie des LDL de base [82-88]

RCV total (SCORE) %		C-LDL de base, mmol/L (g/L)					
		< 1,4 (0,55)	1,4-1,8 (0,55-0,70)	1,8-2,6 (0,7-1,0)	2,6-3,0 (1,0-1,16)	3,0-4,9 (1,16-1,9)	≥ 4,9 (1,9)
Prévention primaire	< 1 RCV bas	Conseils sur l'hygiène de vie				Intervention sur le mode de vie, envisager l'ajout d'un médicament en cas de non-contrôle	Intervention sur le mode de vie et traitement médicamenteux concomitant
	Classe, niveau de recommandation	I, C	I, C	I, C	I, C	Ila, A	Ila, A
	RCV modéré 1-5	Conseils sur l'hygiène de vie			Intervention sur le mode de vie, envisager l'ajout d'un médicament en cas de non-contrôle	Intervention sur le mode de vie et traitement médicamenteux concomitant	
	Classe, niveau de recommandation	I, C	I, C	Ila, A	Ila, A	Ila, A	Ila, A
	RCV haut 5-10	Conseils sur l'hygiène de vie		Intervention sur le mode de vie, envisager l'ajout d'un médicament en cas de non-contrôle	Intervention sur le mode de vie et traitement médicamenteux concomitant		
	Classe, niveau de recommandation	Ila, A	Ila, A	Ila, A	I, A	I, A	I, A
	RCV très haut ≥ 10	Conseils sur l'hygiène de vie	Intervention sur le mode de vie, envisager l'ajout d'un médicament en cas de non-contrôle	Intervention sur le mode de vie et traitement médicamenteux concomitant			
Classe, niveau de recommandation	Ila, B	Ila, A	I, A	I, A	I, A	I, A	
Prévention secondaire	RCV très haut	Intervention sur le mode de vie, envisager l'ajout d'un médicament en cas de non-contrôle	Intervention sur le mode de vie et traitement médicamenteux concomitant				
	Classe, niveau de recommandation	Ila, A	I, A	I, A	I, A	I, A	I, A

Les cibles et objectifs des traitements pour la prévention des maladies cardiovasculaires sont précisés dans le tableau 6 [13, 19, 44, 75].

Tableau 6: Cibles et objectifs des traitements pour la prévention des maladies cardiovasculaires [13, 19, 44, 75]

Tabagisme	Aucune exposition au tabac sous quelque forme que ce soit.
Régime alimentaire	Bas en graisses saturées avec une insistance sur les produits complets, les légumes, les fruits et le poisson.
Activité physique	3,5 à 7 heures d'activité physique modérément vigoureuse par semaine, ou 30 à 60 minutes par jour la plupart des jours.
Poids	Indice de masse corporelle (IMC) à 20-25 kg/m ² ; circonférence à la taille < 94 cm chez les hommes, < 80 cm chez les femmes.
PA	< 140/90 mmHg (une PA cible plus basse est recommandée chez la plupart des hypertendus traités, sous réserve que le traitement est bien toléré).
C-LDL	RCV très haut en prévention primaire ou secondaire: < 1,4 mmol/L (< 0,55 g/L) et diminution d'au moins 50 % à partir de la valeur de base. N'a pas de statine: nécessitera probablement un traitement d'intensité forte. À un traitement: une augmentation de l'intensité du traitement est requise. RCV haut: < 1,8 mmol/L (< 0,70 g/L) et diminution d'au moins 50 % à partir de la valeur de base. RCV bas ou modéré < 2,6 mmol/L (< 1,00 g/L).
C-non-HDL	Les buts secondaires sont < 2,2, < 2,6 et < 3,4 mmol/L (0,85, 1,00 et 1,30 g/L) chez les sujets qui ont un RCV respectivement très haut, haut et modéré.
Apo B	Les buts secondaires sont < 0,65, < 0,80 et < 1,0 g/L chez les sujets qui ont un RCV respectivement très haut, haut et modéré.
TG	Pas de cible mais une triglycéridémie < 1,7 mmol/L (< 1,50 g/L) indique un RCV bas et des niveaux plus hauts indiquent la nécessité de rechercher d'autres FDRCV.
Diabète	HbA1c < 7 % (< 53 mmol/mol).

2.9.1 Les cibles thérapeutiques pour la LDLc

En prévention secondaire chez les sujets à très haut RCV, une réduction du LDLc d'au moins 50 % à partir de la valeur de base (sans traitement) et une cible LDLc < 1,4 mmol/L (0,55 g/L) sont recommandées (I, A) [11-13, 19, 75].

En prévention primaire, chez les sujets à très hauts RCV mais sans hypercholestérolémie familiale, une réduction du LDLc d'au moins 50 % à partir de la valeur de base et une cible LDLc < 1,4 mmol/L (0,55 g/L) sont recommandées (I, C) [19, 44].

En prévention primaire, chez les sujets qui ont une hypercholestérolémie familiale à très haut RCV, une réduction du LDLc d'au moins 50 % à partir de la valeur de base et une cible LDLc < 1,4 mmol/L (0,55 g/L) doivent être envisagées (IIa, C).

Chez les sujets qui ont une MCVAS et qui ont un 2^{ème} événement vasculaire (pas nécessairement du même type que le 1^{er} événement) dans les deux ans alors qu'ils prenaient un traitement par statine à la dose maximale tolérée, une cible LDLc < 1,0 mmol/L (0,4 g/L) peut être envisagée (IIb, B) [11, 12]. Chez les sujets à haut RCV, une réduction du LDLc d'au moins 50 % à partir de la valeur de base et une cible LDLc < 1,8 mmol/L (0,70 g/L) sont recommandées (I, A) [13, 19]. Chez les sujets à RCV modéré, une cible LDLc < 2,6 mmol/L (1,0 g/L) doit être envisagée (IIa, A) [19]. Chez les sujets à bas RCV, une cible LDLc < 3,0 mmol/L (1,16 g/L) peut être envisagée (IIb, A) [44]. Les cibles thérapeutiques pour le LDLc dans les diverses catégories de risque sont résumées dans la Figure 13 [12, 56].

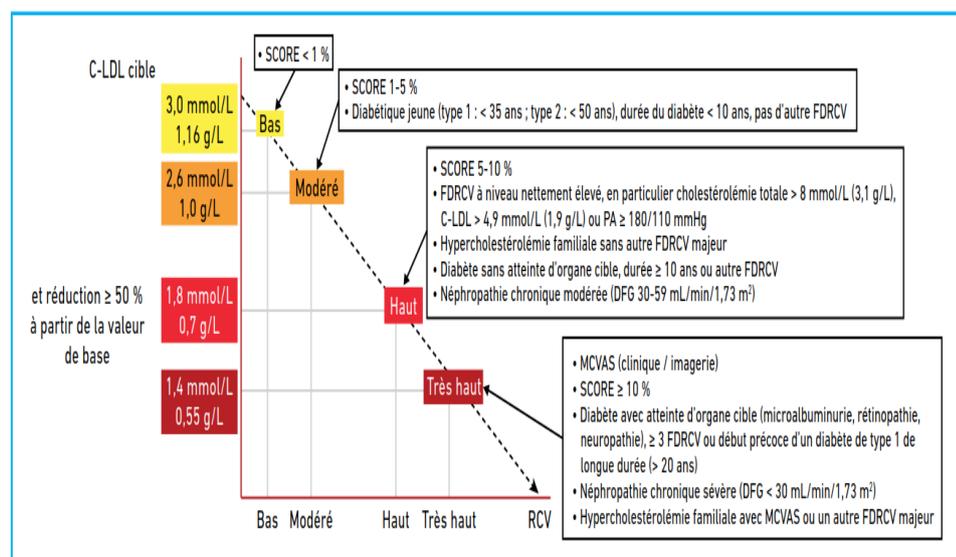


Figure 13: Cibles thérapeutiques pour la cholestérolémie des LDL dans les diverses catégories de risque [12, 56]

L'algorithme thérapeutique de la baisse médicamenteuse de la LDLc est présenté dans la figure 14 [10].

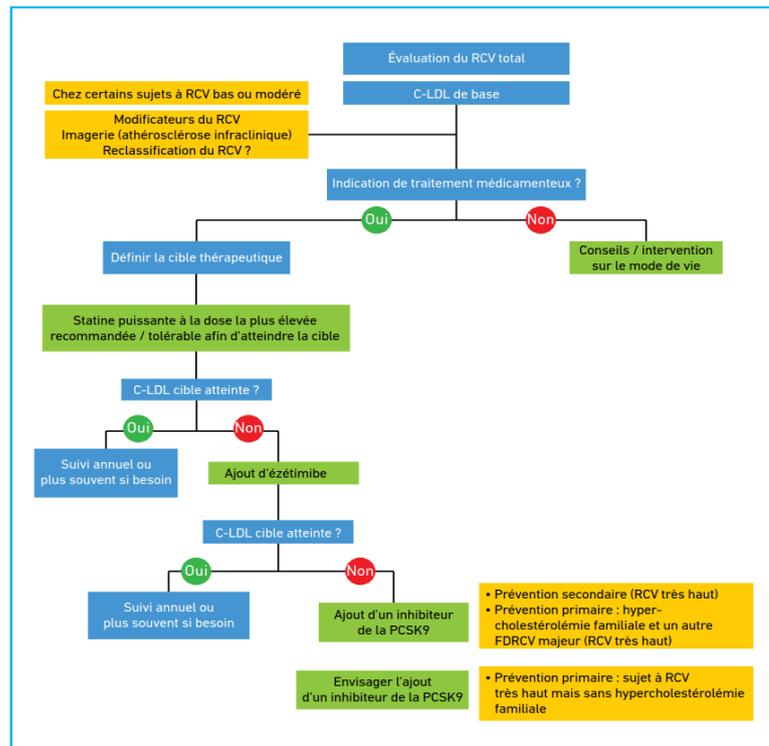


Figure 14: Algorithme thérapeutique de la baisse médicamenteuse de la LDLc [10]

2.9.2 Recommandations sur le traitement pharmacologique de l'hypercholestérolémie

Il est recommandé de prescrire une statine à dose élevée jusqu'à la dose maximale tolérée afin d'atteindre le but correspondant à chaque niveau de risque spécifique (I, A) [19, 89, 90].

Si le but n'est pas atteint avec la dose maximale tolérée de statine, l'ajout de l'ézétimibe est recommandé (I, B) [75].

En prévention primaire, chez les patients à très haut risque, mais sans hypercholestérolémie familiale, si le but de LDLc n'est pas atteint avec la dose maximale tolérée de statine et l'ézétimibe, l'ajout d'un inhibiteur de la PCSK9 peut être envisagé (IIb, C).

En prévention secondaire, chez les patients à très haut risque, si le but de LDLc n'est pas atteint avec la dose maximale tolérée de statine et l'ézétimibe, l'ajout d'un inhibiteur de la PCSK9 est recommandé (I, A) [11, 12].

Pour les patients qui ont une hypercholestérolémie familiale et qui sont à très haut risque (c'est-à-dire avec MCVAS ou un autre FDR majeur), si le but de LDLc n'est pas atteint avec la

dose maximale tolérée de statine et l'ézétimibe, l'ajout d'un inhibiteur de la PCSK9 est recommandé (I, C). Si une statine n'est tolérée à aucune dose, même après un nouvel essai, l'ézétimibe doit être envisagé (IIa, C) [91-93]. Si une statine n'est tolérée à aucune dose, même après un nouvel essai, l'association d'un inhibiteur de la PCSK9 à l'ézétimibe peut aussi être envisagée (IIb, C) [91-93]. Si le but n'est pas atteint, l'association à la statine d'un chélateur des acides biliaires peut être envisagée (IIb, C).

La surveillance des niveaux de lipides et d'enzymes chez les sujets sous traitement hypolipémiant est présentée dans le tableau 7 [94-104].

Tableau 7: Surveillance des niveaux des lipides et des enzymes chez les patients sous traitement hypolipémiant [94-104]

Dosages lipidiques
<p>À quelle fréquence les lipides doivent-ils être dosés ?</p> <ul style="list-style-type: none"> ● Avant l'initiation du traitement hypolipémiant, au moins deux dosages doivent être effectués à un intervalle de 1 à 12 semaines, à l'exception des maladies pour lesquelles un traitement médicamenteux doit être rapidement prescrit, telles que le SCA, et des patients à RCV très élevé. <p>À quelle fréquence les lipides doivent-ils être dosés après l'initiation du traitement hypolipémiant ?</p> <ul style="list-style-type: none"> ● 8 (± 4) semaines après l'initiation du traitement. ● 8 (± 4) semaines après un ajustement du traitement, jusqu'à avoir atteint la valeur cible. <p>À quelle fréquence les lipides doivent-ils être dosés après que le patient a atteint son objectif ou un niveau de lipides optimal ?</p> <ul style="list-style-type: none"> ● Une fois par an (sauf en cas de problèmes d'adhésion ou de raison spécifique nécessitant des bilans plus fréquents).
Surveillance des enzymes hépatiques et musculaires
<p>À quelle fréquence le niveau des enzymes hépatiques (ALAT) doit-ils être mesuré chez les patients sous traitement hypolipémiant ?</p> <ul style="list-style-type: none"> ● Avant l'initiation du traitement. ● Une fois, 8 à 12 semaines après l'initiation du traitement ou après une augmentation de la dose. ● Il n'est pas recommandé d'effectuer un autre contrôle de routine du niveau d'ALAT au cours du traitement hypolipémiant, sauf s'il y a des symptômes faisant évoquer une atteinte hépatique; lors d'un traitement par fibrate, le contrôle du taux d'ALAT est toujours recommandé. <p>Que se passe-t-il si le niveau des enzymes hépatiques chez une personne sous traitement hypolipémiant augmente ?</p> <ul style="list-style-type: none"> ■ Si le niveau d'ALAT est < 3 x LNS: <ul style="list-style-type: none"> ● Le traitement est poursuivi. ● Le niveau des enzymes hépatiques doit être réévalué 4 à 6 semaines plus tard. ■ Si le niveau d'ALAT devient ≥ 3 x LNS: <ul style="list-style-type: none"> ● Le traitement hypolipémiant doit être interrompu ou la dose réduite et le niveau des enzymes hépatiques doit être réévalué 4 à 6 semaines plus tard. ● Une reprise vigilante du traitement peut être envisagée après que le niveau d'ALAT est revenu à la normale. ● Si le niveau d'ALAT reste élevé, chercher d'autres causes. <p>À quelle fréquence le niveau de CK doit-il être mesuré chez les patients sous traitement hypolipémiant ?</p> <ul style="list-style-type: none"> ■ Avant le traitement ● Avant l'initiation du traitement. ● Si le niveau de CK de base est > 4 x LNS, ne pas commencer le traitement; vérifier une nouvelle fois. ■ Pendant le traitement <ul style="list-style-type: none"> ● La surveillance en routine du niveau de CK n'est pas nécessaire. ● En cas de développement de myalgies, vérifier le niveau de CK. <p>Être vigilant en ce qui concerne les myopathies et l'augmentation du niveau de CK chez les personnes à risque telles que les personnes âgées, les personnes prenant des traitements concomitants pouvant interférer, les personnes prenant des traitements multiples, les personnes qui ont une maladie hépatique ou rénale, et les sportifs de haut niveau.</p> <p>Que se passe-t-il si le niveau de CK devient élevé chez une personne sous traitement hypolipémiant ?</p> <p>Réévaluer l'indication d'un traitement par statine.</p> <ul style="list-style-type: none"> ■ Si le niveau de CK est ≥ 4 x LNS: <ul style="list-style-type: none"> ● Si le niveau de CK est > 10 x LNS: le traitement doit être interrompu, la fonction rénale contrôlée et le niveau de CK surveillé toutes les deux semaines. ● Si le niveau de CK est < 10 x LNS: en l'absence de symptômes, le traitement hypolipémiant peut être continué et le niveau de CK doit être surveillé 2 à 6 semaines plus tard. ● Si le niveau de CK est < 10 x LNS: en présence de symptômes, le traitement par statine doit être interrompu et le retour à la normale du niveau de CK surveillé. Il est possible de recommencer le traitement si la dose de statine a été diminuée. ● Envisager la possibilité d'une augmentation temporaire du niveau de CK due à des raisons extérieures (par exemple, effort physique). ● Envisager la possibilité d'une myopathie si le niveau de CK reste élevé. ● Envisager la mise en place d'un traitement combiné ou d'un médicament de substitution. ■ Si le niveau de CK est < 4 x LNS: <ul style="list-style-type: none"> ● En l'absence de symptômes musculaires, le traitement par statine peut être continué (le patient doit vous informer si des symptômes apparaissent; le niveau de CK doit être vérifié). ● En présence de symptômes musculaires, lesdits symptômes ainsi que le niveau de CK doivent être surveillés régulièrement. ● Si les symptômes persistent, le traitement par statine doit être interrompu et les symptômes doivent être vérifiés après 6 semaines. Les indications du traitement par statine doivent être réévaluées. ● Une reprise du traitement peut être envisagée avec la même statine ou avec une statine différente. ● Envisager un changement de posologie ou de régime (par exemple, posologie réduite, prise du traitement un jour sur deux ou une à deux fois par semaine, traitement combiné). ● Pour plus de détails concernant l'augmentation du niveau de CK et le traitement des symptômes musculaires pendant un traitement par statine, se référer à l'algorithme de la figure 8.

Le traitement des symptômes musculaires au cours d'un traitement par statine est montré dans la figure 15 [94-104].

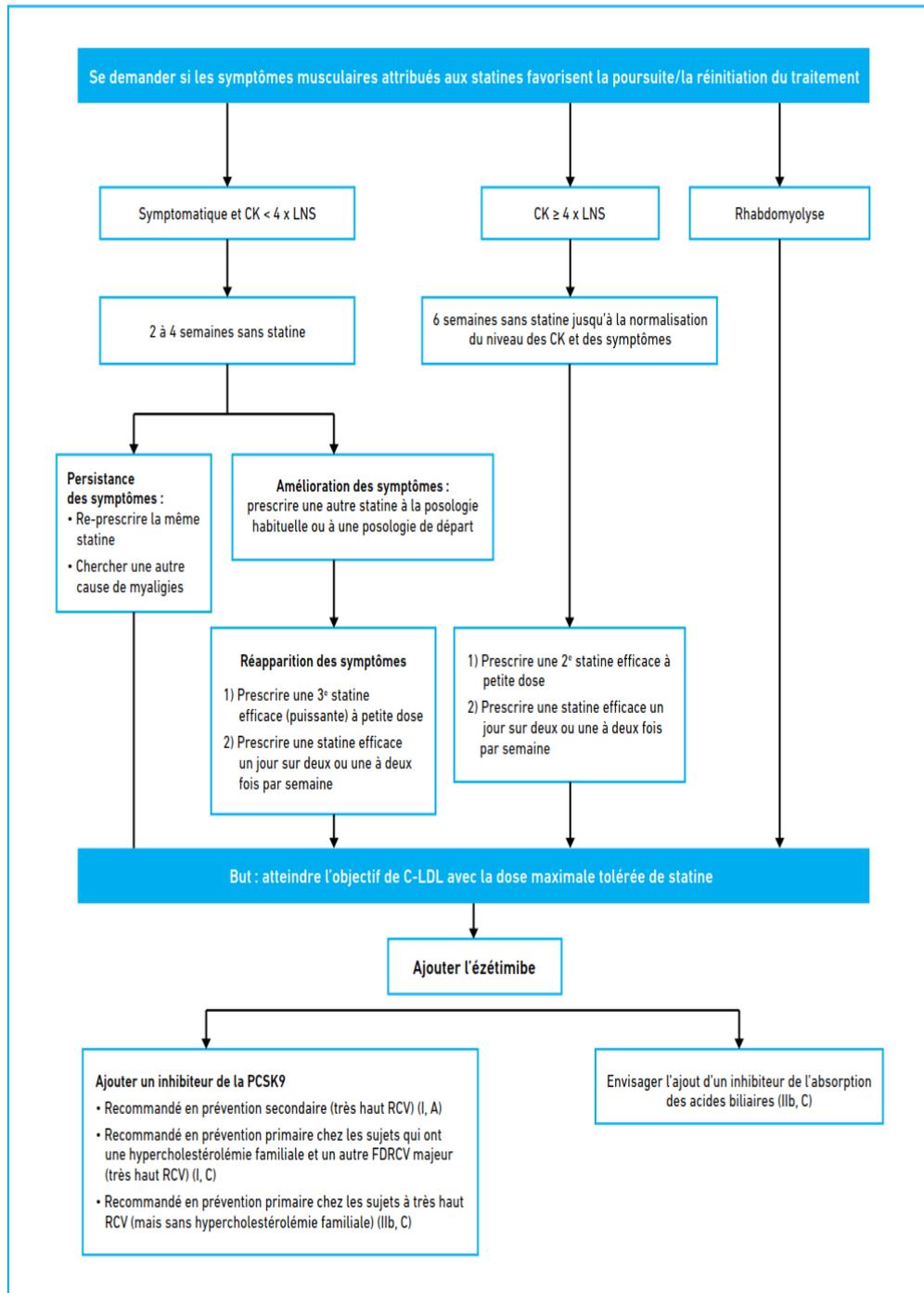


Figure 15: Algorithme pour le traitement des symptômes musculaires au cours d'un traitement par statine [94-104]

PARTIE PRATIQUE

METHODOLOGIE

3 METHODOLOGIE

3.1 Objectifs de l'étude

3.1.1 Objectif principal

Evaluer l'effet de la bithérapie anti-lipidique systématique sur les événements cardiovasculaires majeurs (MACE = Major Adverse Cardiac Events) dans le post syndrome coronarien aigu à un an.

3.1.2 Objectifs secondaires

1. Etudier les événements cardiovasculaires majeurs (MACE) dans les deux groupes de l'étude à trois, six et douze Mois.
2. Déterminer les profils épidémiologiques des deux groupes de l'étude.
3. Etudier les effets secondaires de la bithérapie hypolipémiante intensive.

3.2 Type de l'étude

Etude prospective observationnelle bicentrique menée chez des patients hospitalisés pour SCA dans les services de cardiologie de l'hôpital militaire universitaire de Constantine et du CHU de Béni Messous d'Alger, évaluant l'effet de la bithérapie anti-lipidique immédiate versus monothérapie sur l'incidence des événements cardiovasculaires majeurs à 1 an.

Le nombre de patients de l'étude était 276 patients, 138 patients dans le groupe 1 avec bithérapie hypolipémiante systématique, et 138 patients dans le groupe 2 avec monothérapie intensive en plus du traitement basique conventionnel du SCA dans les deux groupes de l'étude, avec une randomisation un pour un.

3.3 Définition de l'événement cardiovasculaire majeur (MACE)

C'est un critère composite défini chez tous les patients présentant un syndrome coronaire aigu par la survenue durant l'hospitalisation ou lors des 12 premiers mois de suivis d'un ou de plusieurs événements parmi les suivants [76] :

- Décès
- Récidive d'infarctus du myocarde ou ischémie myocardique sévère.
- Accident vasculaire cérébral.
- Hémorragies majeures (AVC hémorragique)

La mortalité : est définie par le décès de causes cardiovasculaires des patients hospitalisés pour syndrome coronaire aigu avec ou sans sus décalage du segment ST lors des douze premiers mois de suivi.

La récurrence d'infarctus du myocarde ou ischémie myocardique sévère : est définie par La survenue d'un nouveau syndrome coronaire aigu avec ou sans sus décalage du segment ST ou d'angor instable (ischémie myocardique sévère) dans le même territoire (récidive in-situ) et/ou dans un autre territoire

L'accident vasculaire cérébral : est défini par la survenue d'un accident vasculaire cérébral ischémique transitoire ou constitué, ou d'un accident vasculaire cérébral hémorragique.

L'hémorragie majeure : est définie par la survenue d'AVC hémorragique.

3.4 Critères d'éligibilité

3.4.1 Critères d'inclusion

Ont été inclus dans l'étude les patients hospitalisés pour :

- SCA avec sus décalage persistant du segment ST.
- SCA sans sus décalage persistant du segment ST à haut risque et très haut risque cardiovasculaire.
- Et ayant signé le consentement éclairé (AnnexeN°1).

3.4.2 Critères de non-inclusion

Les non-inclusions concernaient :

- Femme avec grossesse évolutive.
- Patient avec une insuffisance hépatique.
- Intolérance aux statines.
- Renonciation du patient à n'importe quelle étape de l'étude.

3.4.3 Mode de recrutement

Les patients seront recrutés à partir des services de cardiologie des centres hospitalo-universitaires suivants :

- Hôpital militaire régional universitaire de Constantine (HMRUC).
- Centre Hospitalo-Universitaire Issad Hassani (Béni Messous) à Alger

Disposant des moyens humains (disponible en qualification et nombre suffisant) et matériels notamment d'unité de soins intensifs cardiologique et de plateau technique de cardiologie interventionnelle :

- Un électrocardiographe de marque GE MAC 500
- Un Echocardiographe GE Healthcare VIVID E9 muni d'une sonde barrette linéaire de 12 MHz, une sonde barrette courbe de 7 MHz et de deux sondes de fréquences plus basses (3 et 5 MHz) permettant une exploration complète du cœur et des vaisseaux.
- Un appareil Marquette Hellige T 2100 avec tapis roulant permettant de réaliser les épreuves d'effort.
- D'une gamma camera Philips à 2 têtes couplées au GATED, au service de médecine nucléaire de l'hôpital permettant de réaliser les scintigraphies myocardiques.
- D'une salle de coronarographie de marque PHILIPS ALLURA XPER FD10 Release 2 CE 0344/2005 dotée d'un système de quantification ACA permettant de réaliser les coronarographies
- D'un scanner 64 multibarrette au Service de radiologie de l'hôpital permettant de réaliser les angioscanners.
- Les laboratoires d'analyse de biochimie et d'hématologie de l'hôpital permettant de réaliser les différents examens biologiques.

Population de l'étude : patients présentant un syndrome coronarien aigu.

La période de recrutement s'étalera de novembre 2019 à novembre 2021 au niveau des services de cardiologie des deux centres hospitalo-universitaires.

3.4.4 Déroulement et planification de l'étude

Un consentement éclairé et l'engagement du patient pour ce projet sont requis, conformément à l'article 21, chapitre 3 de l'arrêté N° 387 du 31 juillet 2006 relatif aux essais cliniques du consentement de la personne.

En respectant l'anonymat, les patients sont informés de façon complète et loyale, en des termes simples et compréhensibles des objectifs de l'étude et de leurs droits d'accepter ou de refuser de participer à l'étude. Chaque patient inclus doit signer un formulaire de consentement éclairer (Annexe N° 1).

Toutes les données seront recueillies sur un questionnaire (Annexe N°2) qui va comporter :

- Type du protocole.
- Données démographiques : nom, prénom, âge (un âge > 50 ans pour les hommes et > 60 ans pour les femmes est un facteur de risque non modifiable), sexe (le sexe masculin est un facteur de risque non modifiable).
- Données morphologiques : taille, poids, BMI.
- Provenance des patients et centres de recrutement.
- Facteur de risque cardiovasculaire (définis selon les critères des recommandations européennes sur la prévention cardiovasculaire [20]) :
 - La Coronaropathie familiale (événement cardiovasculaire chez un parent au 1^{er} degré âgé de moins de 55 ans pour les hommes, 65 ans pour les femmes).
 - L'HTA (une PA \geq 140/90 mm Hg connus et sous traitement).
 - Le Diabète connu et sous traitement (selon l'American Diabète Association (ADA 2015), le diabète est retenu en cas d'une glycémie à jeun \geq 1,26 gr/l et/ou une HbA1C \geq 6,5%) [105].
 - L'Obésité (en cas de BMI \geq 30kg/m²)
 - Le Tabagisme (actif en cours ou sevré depuis moins de 03 ans et chiffré en paquets/années)
 - La Dyslipidémie connue : c'est des patients avec antécédents de dyslipidémie, le diagnostic d'une dyslipidémie se base sur un bilan sanguin à jeun comprenant le dosage du cholestérol total, du HDLc et des triglycérides. Le LDLc se calcule selon la formule de Friedewald :
$$\text{LDLc} = \text{cholestérol total} - \text{HDLc} - \text{triglycérides}/2,2$$
La formule permettant de calculer le LDLc n'est toutes fois pas valable dans le cas où les triglycérides sont au-delà de 4,6 mmol/l (4g/l), ce qui ne permet pas une évaluation complète du bilan lipidique sans un dosage du LDLc.
L'interprétation du bilan lipidique :
Les triglycérides sont dans la norme si \leq 1,50 g/l et élevé de façon importante lorsque $>$ 5 g/l. Le HDLc est dans la norme si \geq 0,40 g/l. Le LDLc s'interprète en fonction du niveau de risque cardiovasculaire (ESC 2019) : patient à très haut risque $<$ 0,55 g/l ($<$ 1,40 mmol/l).
- Les données de l'interrogatoire : recherche de signes d'une atteinte cardio-cérébro-vasculaire.
- Les données de l'examen clinique complet.

- Les données de tous les examens complémentaires (lecture et interprétation de l'ECG, lecture et interprétation des résultats biologiques effectués, réalisation de l'échocardiographie et l'angio-coronarographie).

Ces données seront enregistrées initialement sur des fiches de données établis à cet effet, puis sauvegardées dans une base de données informatique (format Access) conçue dans le même but.

Ces données concernent :

Anamnèse :

Chez tous nos patients l'interrogatoire sera orienté vers :

- Recherche les autres facteurs de risque cardiovasculaire : coronaropathie familiale, tabagisme, hypertension artérielle, diabète, obésité, dyslipidémie.
- Rechercher les signes d'une atteinte macro vasculaire :
 - Atteinte coronaire (angine de poitrine, soit au repos ou à l'effort, antécédent de syndrome coronaire aigu, de revascularisation coronaire ou de pontage aorto-coronaire).
 - Atteinte des troncs supra-aortiques (notion de vertiges, lipothymies, antécédent d'AVC ou AIT, antécédent d'endartériectomie).
 - Atteinte des membres inférieurs (Claudication intermittente, Douleurs de décubitus, antécédent de pontage ou angioplastie des artères des membres inférieurs).

Examen Clinique :

L'examen physique de nos patients permettra de :

- Déterminer les donner anthropométrique (poids, taille, indice de masse corporelle), l'indice de masse corporelle (IMC) permet d'estimer la quantité de masse grasse de l'organisme à partir du poids et de la taille ($IMC = \text{Poids} / \text{Taille}^2$) [[106](#)].
- Prendre la pression artérielle systolique et diastolique sur trois mesures en position assise et debout.
- Rechercher une atteinte macro vasculaire périphérique : palpation et auscultation des trajets artériels.

Bilan Biologique Standard :

Le bilan biologique standard de nos patients a été réalisé dans les laboratoires de biochimie et d'hématologie de l'hôpital militaire de Constantine, du CHU de béni Messous et des laboratoires privés, il comporte les paramètres suivants :

- Troponine.
- CPK.
- CRP.
- Bilan glycémique : glycémie, hémoglobine glyquée HBA1C.
- Bilan rénal : urée, créatinine, calcul de la clairance de la créatinine plasmatique par la formule MDRD.
- Bilan lipidique : Cholestérol Total, HDLc, LDLc, Triglycérides.
- Bilan hématologique : formule numération sanguine (FNS).
- Bilan hépatique : TGO, TGP.

Les valeurs du bilan biologique sont validées selon le protocole utilisé dans les deux centres de recrutement et les laboratoires privés.

ECG :

Réalisé chez tous les malades avec un électrocardiogramme de marque GE MAC 500 à la vitesse de 25mm/s et une amplitude de 10 mm/Mv. Les 12 dérivations standards sont analysées avec interprétation analytique et synthétique.

Nous avons analysé les paramètres suivants :

- Calcul de la fréquence cardiaque (FC).
- Des troubles de repolarisation (onde T et/ou ST) avec leur territoire.
- Ondes Q de nécrose avec leur territoire.
- Un bloc de branche gauche (BBG).

Bilan Echo-cardiographique :

L'analyse écho-cardiographique a été réalisée chez tous les malades à l'aide d'un appareil GE Healthcare VIVID E9 équipé d'une sonde de 03 MHz de fréquence et doté d'une sonde harmonique, d'un mode bidimensionnel (2D), d'un mode temps mouvement (TM) et d'un mode doppler (pulsé, continu, couleur).

Les informations personnelles des patients sont intégrées dans l'appareil, à savoir le nom, le prénom, la date de naissance, le numéro d'identification, le poids, la taille. L'examen est fait,

le patient en décubitus latéral gauche, suivant les recommandations américaines et européennes d'échocardiographie [107] et relié à un lecteur ECG.

Toutes les mesures standards sont obtenues dans les incidences parasternales grand et petit axe, apicales 2, 3, 4 et 5 cavités.

Les étapes de l'analyse échographique sont les suivantes :

- La fonction systolique du VG (avec la FE (Méthodes teicholz et Simson) et la cinétique segmentaire des 17 segments) [107].
- La fonction diastolique du VG : basée sur la mesure du rapport E/A, des vitesses des ondes E' septale, E' latérale et du flux d'IT, rapport E/E' moyenné selon l'algorithme de l'ASE 2016 [107].

Bilan Angio-coronarographique :

Les paramètres recherchés sont la détection, la localisation et la quantification des lésions coronaires. Les patients sont classés en patients avec atteinte mono, bi ou tri-tronculaire avec la quantification des lésions en lésions coronaires significatives (rétrécissement > 70% sur les troncs coronaires, 50% sur le tronc commun gauche).

La décision prise sur le plan coronaire (traitement médical, angioplastie coronaire, pontage aorto-coronaire).

Nous essayons à travers notre étude d'évaluer l'effet de l'association systématique et d'emblée de statines de forte intensité + ezétimibe sur l'incidence des événements cardiovasculaires majeurs après un syndrome coronarien aigu à un an :

Le premier groupe doit recevoir un double traitement hypolipémiant à base d'Atorvastatine 80mg + Ezétimibe 10mg précocement débuté d'emblée pendant l'hospitalisation en plus du traitement basique conventionnel du SCA.

Le deuxième groupe doit recevoir un traitement hypolipémiant à base d'Atorvastatine 80mg en plus du traitement conventionnel du SCA. Avec un contrôle clinique, biologique et radiologique à trois mois, six mois et douze mois.

La planification de cette étude s'est déroulée selon le calendrier suivant :

La durée totale de l'étude a été de 3 ans.

- ✓ Etape de la recherche bibliographique : 6 mois.
- ✓ Etape de sélection des patients, réalisation des différents examens et collecte des données : 2 ans.

- ✓ Etape de l'analyse des données : 6 mois.

3.4.5 Critères de jugement de l'étude

3.4.5.1 Critères de jugement principal

C'est l'incidence des événements cardiovasculaires majeurs durant la première année de suivi après un syndrome coronarien aigu chez les patients des deux groupes d'étude.

3.4.5.2 Critères de jugement secondaire

- C'est l'atteinte de la valeur cible du LDL cholestérol chez les patients des deux groupes d'étude.
- La survenue et la fréquence des effets secondaires de la bithérapie anti-lipidique.

3.5 Plan d'analyse statistique

3.5.1 Calcul de la taille d'échantillon

L'incidence d'événements cardiaques indésirables majeurs (MACE) était de 15,7% chez les patients atteints de SCA [108]. La taille échantillonnale minimale est calculée à partir de la formule suivante :

$$N = \frac{z^2 \times p(1-p)}{i^2}$$

n = taille d'échantillon requise.

z = niveau de confiance à 95% (valeur type de 1,96)

p = prévalence estimative des MACE (10%).

i = précision de l'étude. Marge d'erreur à 5% (valeur type de 0,05).

Notre taille minimale de l'échantillon est de **276 patients**.

3.5.2 Tests statistiques utilisés

Les données de la population d'étude obtenues à partir de la fiche technique sont enregistrées sur un fichier EXCEL 2013. Une description de la population observée, et des profils épidémiologiques des patients seront réalisés.

L'analyse statistique est effectuée à l'aide du logiciel Epi info 7.2.1.0, les résultats sont présentés avec des intervalles de confiances à 95% sous forme :

- Moyenne, médiane, écart-type, les valeurs minimums et maximums pour les variables quantitatives.

- Pourcentages avec leur écart –type pour les variables qualitatives.

Nous allons procéder d'abord à une Analyse bi variée on utilisant selon le type de variable, le test du Chi-deux de Pearson et le test exact de Fisher pour les comparaisons de pourcentages.

Les tests de Student ou de Mann-Whitney, le test Anova pour la comparaison de moyennes.

Le seuil de significativité statistique est fixé à **P < 0,05**.

3.6 Collaborateurs scientifiques

Professeur R. MERGHIT : Maitre de conférences A en cardiologie, HMRU Constantine.

Professeur M. BOUZID : Maitre de conférences A en cardiologie, CHU Béni Messous Alger.

RESULTATS

ETAPE DESCRIPTIVE

4 RESULTATS

4.1 Étude descriptive globale de la population recrutée

4.1.1 Identification de la population recrutée

4.1.1.1 Age

L'âge des patients inclus dans notre étude varie de 27 à 88 ans, en moyenne 58 ± 12 ans, la moyenne d'âge est de 56 ± 12 ans pour les hommes et 63 ± 12 ans pour les femmes. (Tableau 8, Figure 16)

Tableau 8: Répartition de la population de l'étude en fonction des tranches d'âge

Classe d'âge (ans)	Population globale n=276 (%)
< 35	11(3,99)
[35-44[28(10,14)
[45-54[58(21,01)
[55-64[77(27,90)
[65-74[76(27,54)
≥ 74	26 (9,42)

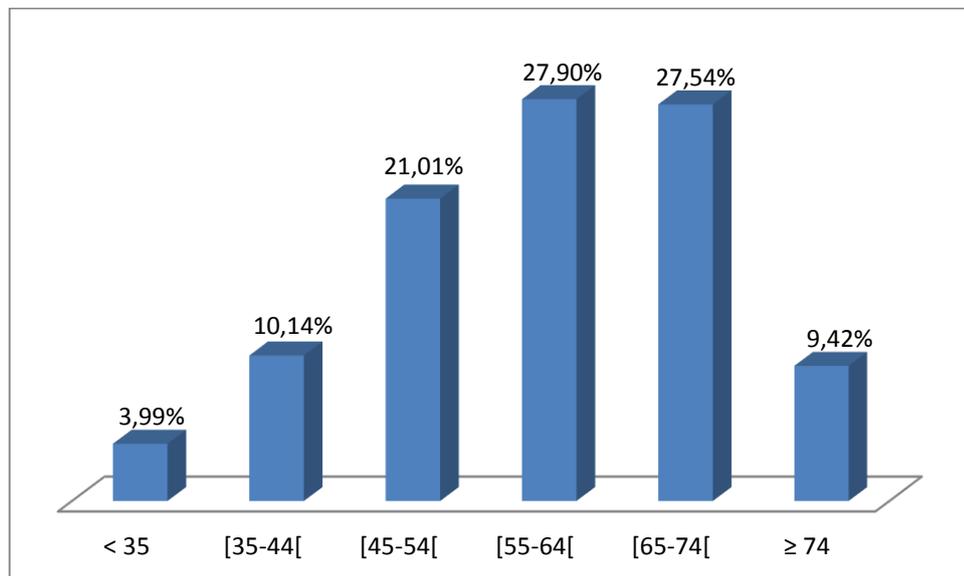


Figure 16: Répartition de la population de l'étude en fonction des tranches d'âge

L'âge des hommes inclus dans notre étude varie de 27 à 87 ans, en moyenne 56 ± 12 ans (Tableau 9, Figure 17)

Tableau 9: Répartition de la population de l'étude en fonction des tranches d'âge chez les hommes

Classe d'âge (ans)	Population globale n=201 (%)
< 35	11 (5,47)
[35-44[26 (12,94)
[45-54[49(24,38)
[55-64[49(24,38)
[65-74[48 (23,88)
≥ 74	18(8,95)

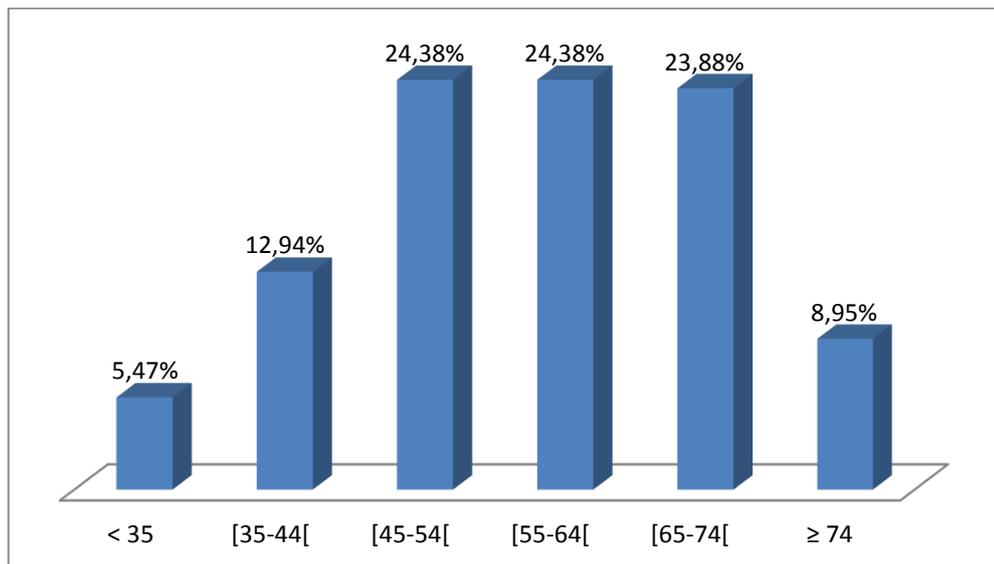


Figure 17: Répartition selon l'âge chez les hommes

L'âge des femmes inclus dans notre étude varie de 40 à 88 ans, en moyenne 63 ± 12 ans (Tableau 10, Figure 18)

Tableau 10: Répartition de la population de l'étude en fonction des tranches d'âge chez les femmes

Classe d'âge (ans)	Population globale n=75 (%)
< 35	0 (0)
[35-44[2 (2,67)
[45-54[9 (12)
[55-64[28 (37,33)
[65-74[28 (37,33)
≥ 74	8 (10,67)

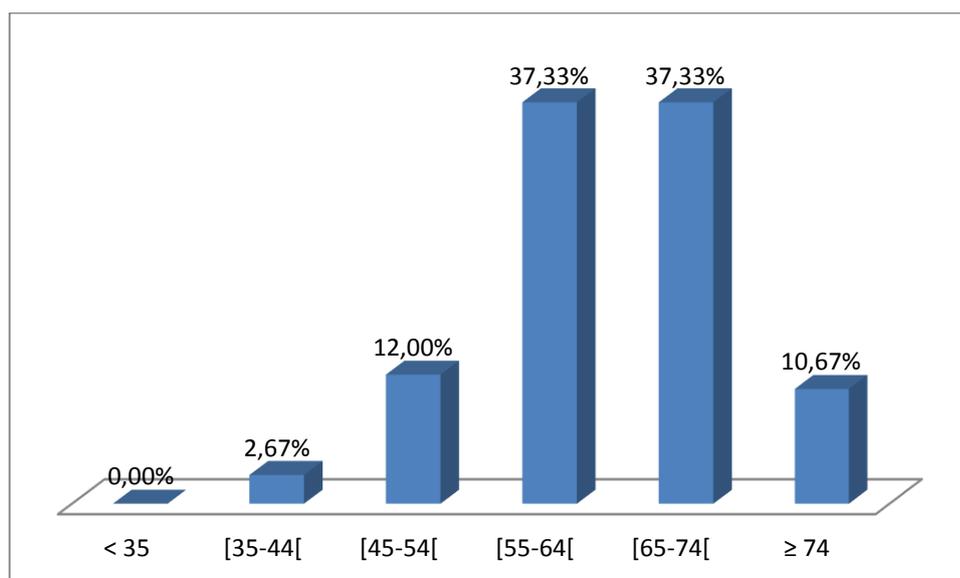


Figure 18: Répartition selon l'âge chez les femmes

4.1.1.2 Sexe

La population globale de l'étude est composée de 201 hommes, soit 72,83 % et 75 femmes soit 27,17%, le sexe ratio H/F est de 2,68. (Tableau 11, Figure 19)

Tableau 11: Répartition de la population de l'étude selon le sexe

Sexe	Population globale n=276(%)
Masculin	201 (72,83)
Féminin	75 (27,17)
Sexe ratio H/F	201/75 = 2,68

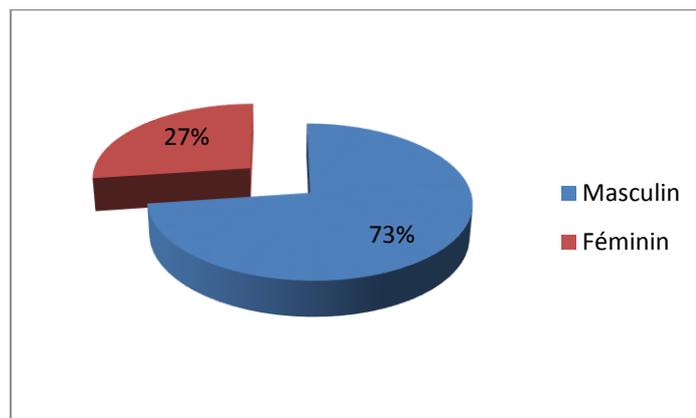


Figure 19: Répartition de la population de l'étude selon le sexe

4.1.1.3 Provenance des malades et centres de recrutement

Notre échantillon est composé de malades provenant du Service de Cardiologie de l'hôpital militaire régional universitaire de Constantine HMRUC (50%), et du centre hospitalo-universitaire de Béni Messous d'Alger (50%).

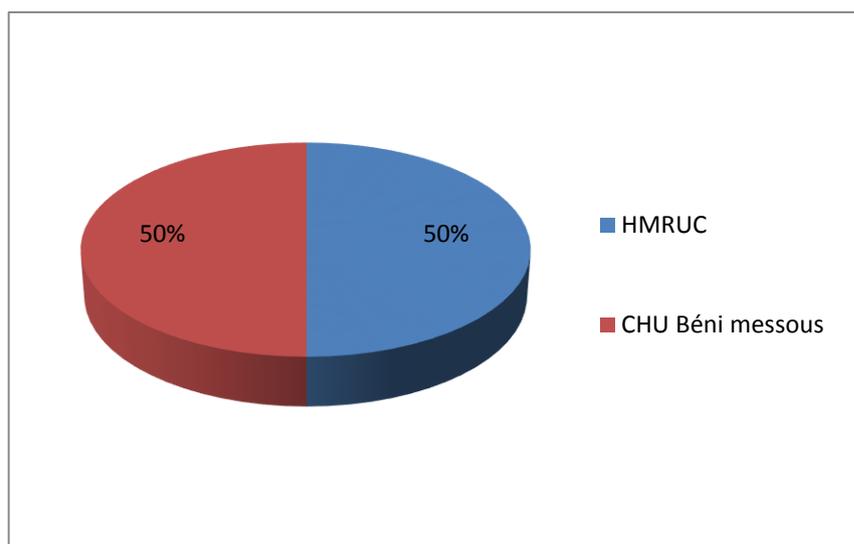


Figure 20: Répartition de la population de l'étude selon la Provenance des malades

4.1.2 Facteurs de risques cardiovasculaires

4.1.2.1 Distribution des FRCV dans la population globale

La distribution des FRCV est détaillée dans la figure suivante (figure 21, Tableau12).

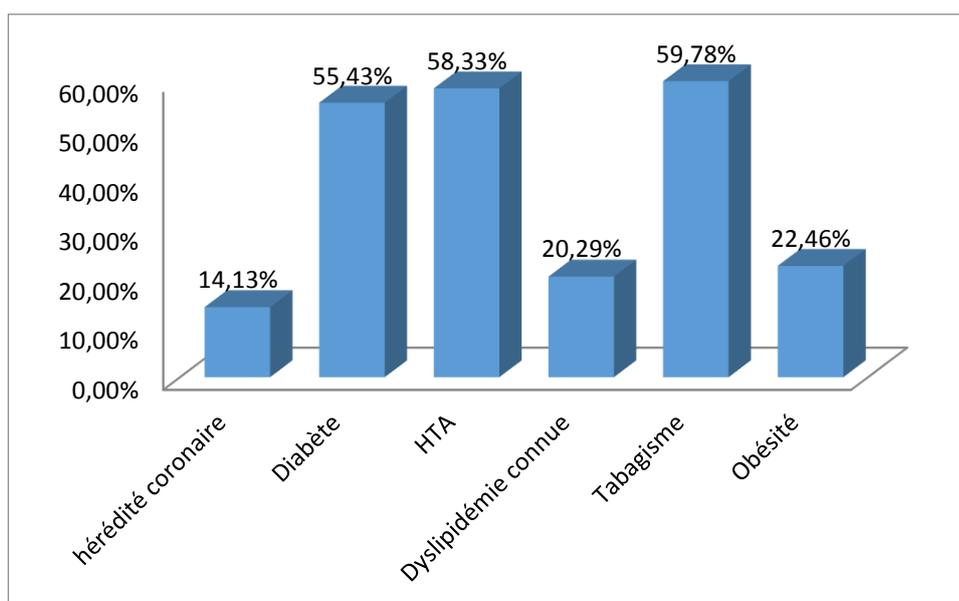


Figure 21: Fréquence des facteurs de risque cardiovasculaire

Tableau 12: Fréquence des facteurs de risque cardiovasculaire

Variable	Population globale n=276(%)
Coronaropathie familiale	39 (14,13)
Diabète	153 (55,43)
HTA	161 (58,33)
Dyslipidémie connue	56 (20,29)
Tabagisme	165 (59,78)
Obésité	62 (22,46)

4.1.2.2 Coronaropathie familiale

Notre étude révèle que la fréquence de la coronaropathie familiale était de 14,13% (Tableau 13, Figure 22).

Tableau 13: Fréquence de la coronaropathie familiale dans la population de l'étude

Coronaropathie familiale	Fréquence	Pourcentage
Oui	39	14,13%
Non	237	85,87%
Total	276	100%

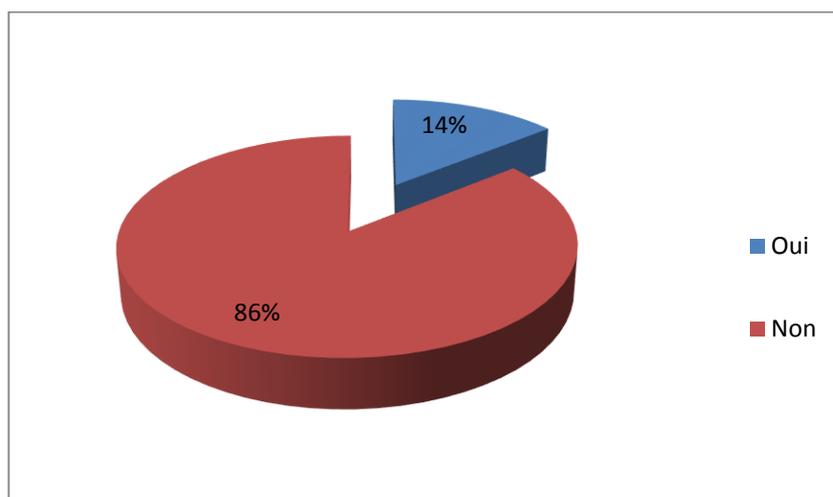


Figure 22: Fréquence de la coronaropathie familiale dans la population de l'étude

4.1.2.3 Diabète

Le diabète est retrouvé chez 153 patients soit 55,43% dans la population étudiée, dont 23 diabétiques type 1 et 130 diabétiques type 2 (Tableau 14, Figure 23)

Tableau 14: Fréquence du diabète dans la population de l'étude

Diabète	Fréquence	Pourcentage
Diabétique	153	55,43%
Non diabétique	123	44,57%
Total	276	100%

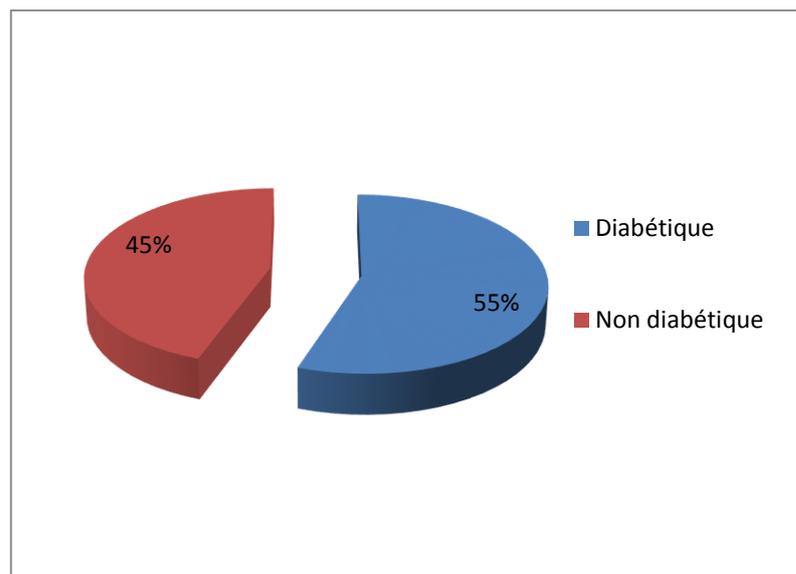


Figure 23: Fréquence du diabète dans la population de l'étude

4.1.2.4 Hypertension artérielle (HTA)

L'HTA est notée dans 58,33% des cas (Figure 24, Tableau 15)

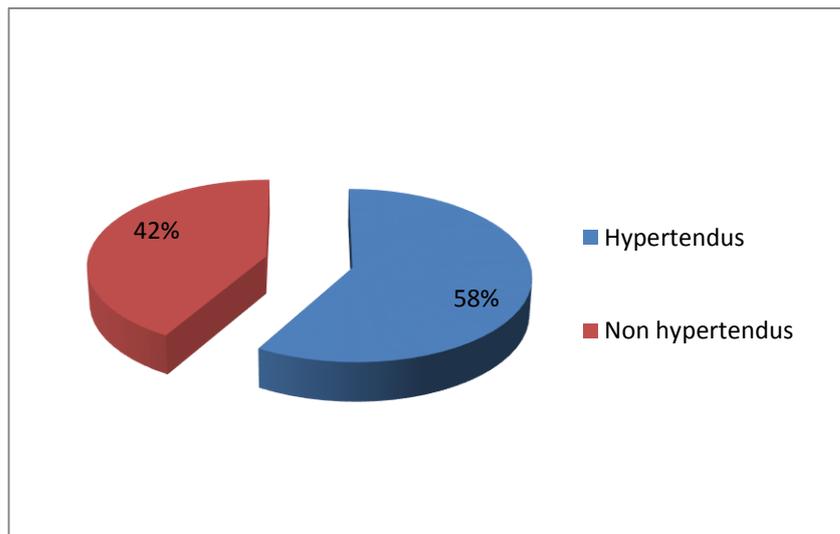


Figure 24: Fréquence de l'HTA dans la population de l'étude

Tableau 15: Répartition des hypertendus dans la population de l'étude

HTA	Fréquence	Pourcentage
Hypertendus	161	58,33%
Non hypertendus	115	41,67%
Total	276	100%

4.1.2.5 Obésité et surcharge pondérale

Le BMI varie de 20,3 à 39,9 Kg/m², il est en moyenne de 28,87 ± 3,94 Kg/m².

La surcharge pondérale est fréquente, notée chez 124 patients soit 44,93% de la population totale de l'étude

L'obésité est notée chez 62 patients soit 22,46% de la population totale de l'étude (Figure 25, Tableau 16).

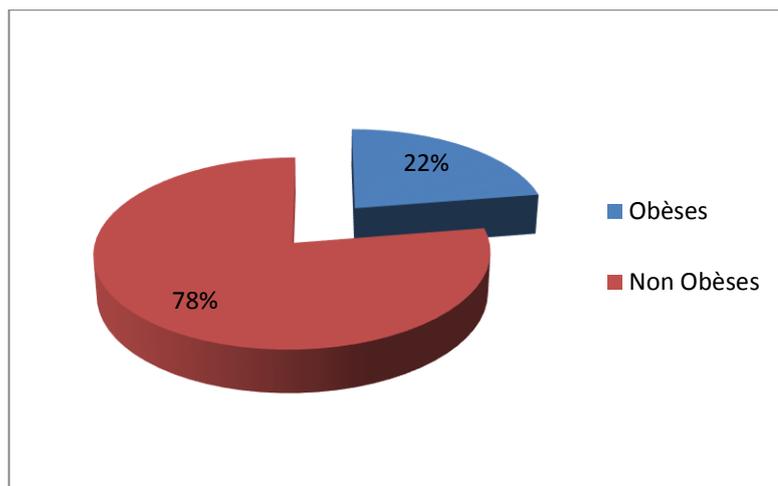


Figure 25: Répartition de l'obésité dans la population de l'étude

Tableau 16: Répartition de l'obésité dans la population de l'étude

	Fréquence	Pourcentage
Obèses	62	22,46%
Non Obèses	214	77,54%
Total	276	100%

4.1.2.6 Dyslipidémie connue

La fréquence de la dyslipidémie connue dans notre série était de 20,29%. (Tableau 17, Figure 26)

Tableau 17: Répartition des Dyslipidémies connues dans la population de l'étude

Dyslipidémie connue	Fréquence	Pourcentage
Présence de Dyslipidémie	56	20,29%
Pas de Dyslipidémie	220	79,71%

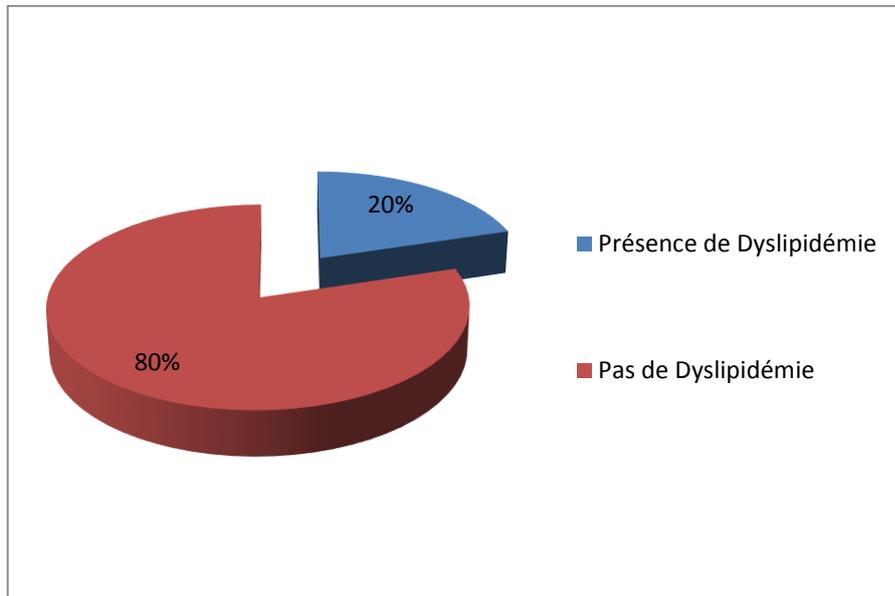


Figure 26: Répartition des Dyslipidémies connues dans la population de l'étude

On remarque que l'anomalie lipidique la plus fréquente était un taux de LDLc > 0,55 g/l avec une fréquence de 98,91% (Tableau 18, Figure 27)

Tableau 18: Répartition des anomalies lipidiques dans la population d'étude

Bilan lipidique	Fréquence	Pourcentage
LDLc \geq 0,55 g/l	273	98,91%
HDLc < 0,40g/l	173	62,68%
Cholestérol total > 2g/l	170	61,60%
Triglycéride > 1,50g/l	243	88,04%

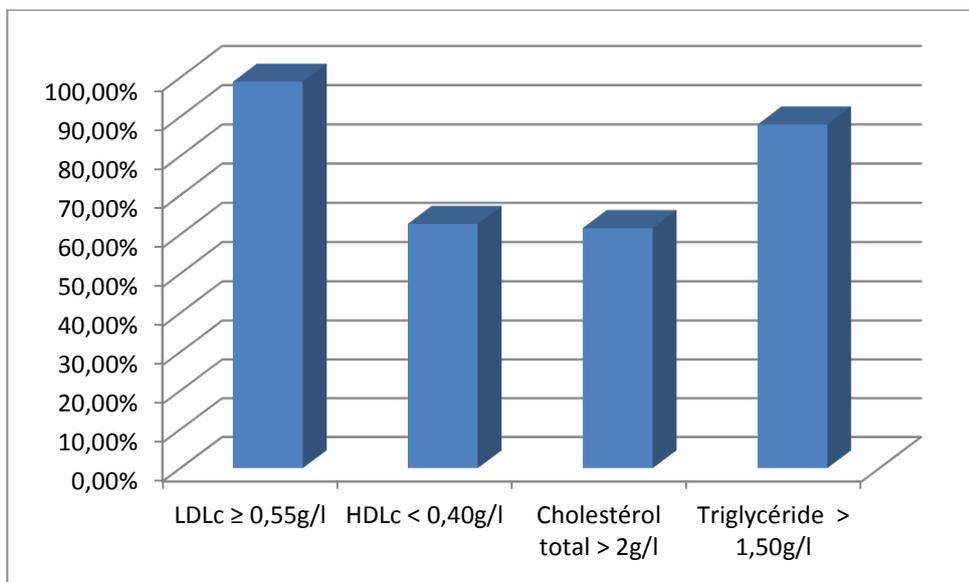


Figure 27: répartition des anomalies lipidiques dans la population d'étude

4.1.2.7 Tabac

Les résultats sont résumés dans la Figure 28, le Tableau 19.

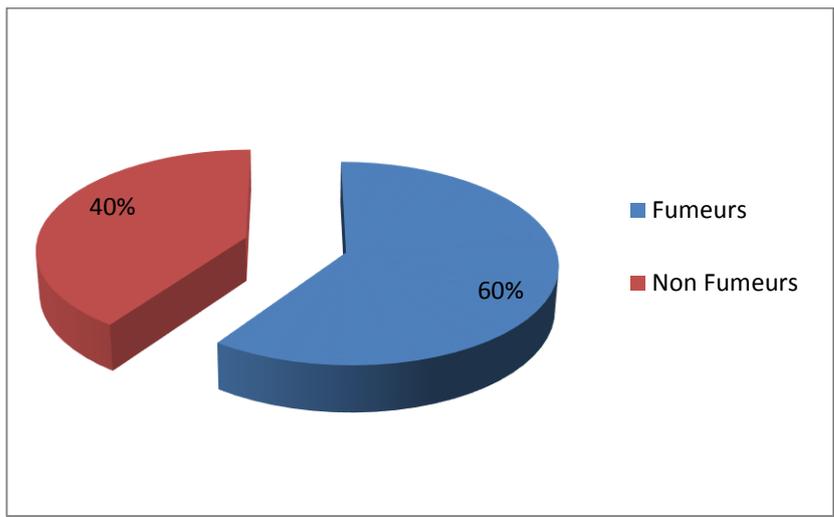


Figure 28: Fréquence du tabagisme actif dans la population d'étude

Tableau 19: Tabagisme actif dans la population d'étude

Tabagisme	Fréquence	Pourcentage
Fumeurs	165	59,78%
Non-Fumeurs	111	40,22%

Le tabagisme touche 165 patients soit 59,78 % de la population étudié. Le tabagisme dans notre série était exclusivement masculin (161 hommes et 4 femmes), avec une différence significative ($p < 0,0001$).

4.1.3 Données cliniques de la population recrutée

4.1.3.1 Antécédents personnels de maladie cérébro-vasculaire

Les antécédents personnels des maladies cérébro-vasculaires (AIT/AVC ischémique, AVC hémorragique), étaient observés chez 7 patients soit 2,53% de notre population d'étude. Les résultats sont résumés dans la figure 29.

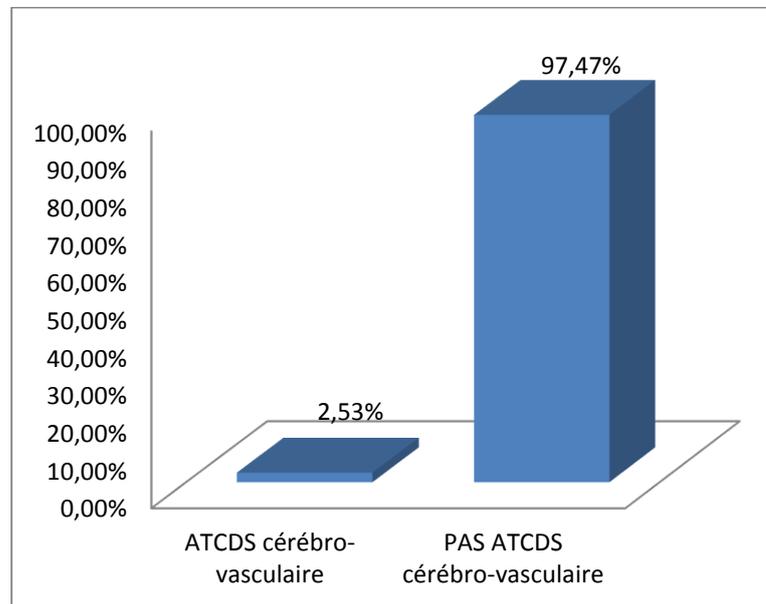


Figure 29: Répartition des antécédents cérébro-vasculaires dans la population de l'étude

4.1.3.2 Antécédents personnels d'Artériopathie oblitérante des membres inférieurs (AOMI)

Les antécédents personnels D'AOMI, étaient observés chez 24 patients soit 8,69% de notre population d'étude. Les résultats sont résumés dans la figure 30.

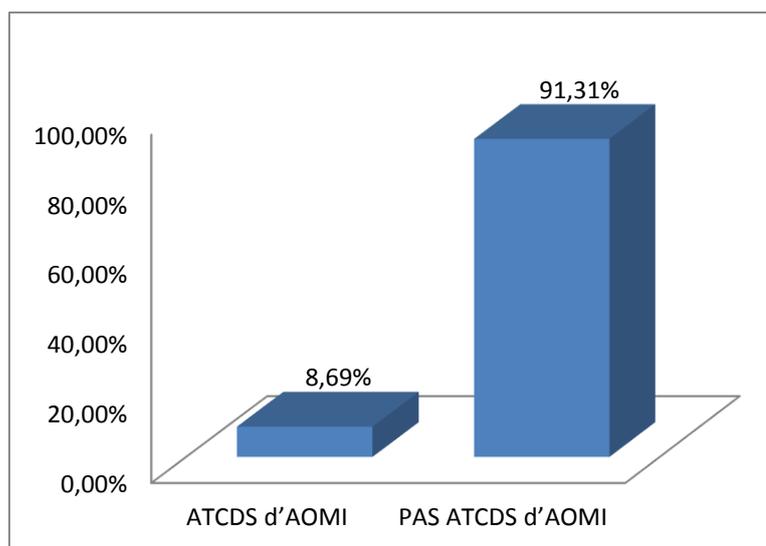


Figure 30: Répartition des antécédents d'AOMI dans la population de l'étude

4.1.3.3 Présentation clinique de la maladie coronaire

La population globale d'étude est constituée de 51,45 % de SCA avec surélévation de ST, 48,55 % de SCA sans surélévation de ST (NSTEMI et angor instable). (Tableau 20, Figure 31)

Tableau 20: Répartition de la population de l'étude selon le motif d'hospitalisation

	Fréquence	Pourcentage
SCA ST (+)	142	51,45%
SCA ST (-)	134	48,55%

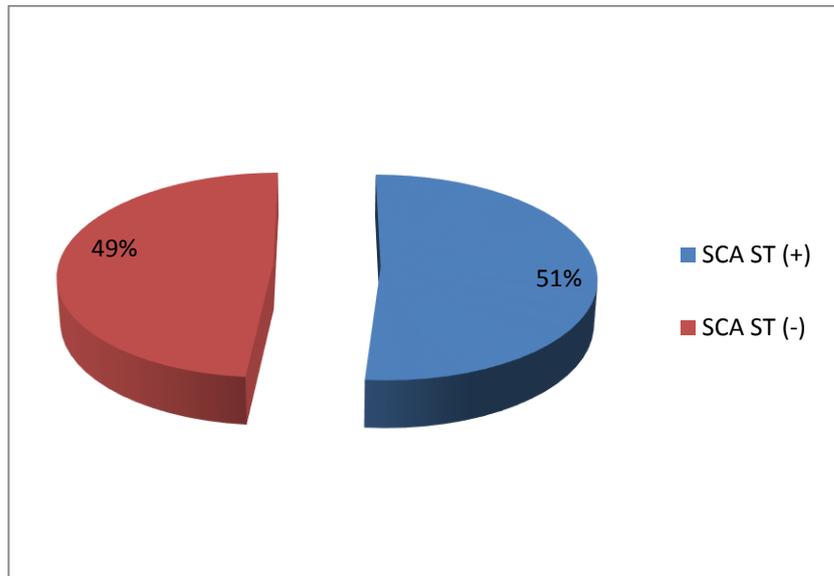


Figure 31: Répartition de la population de l'étude selon le motif d'hospitalisation

4.1.3.4 Pression artérielle systolique (PAS) à l'admission

La PAS à l'admission varie de 100 à 180 mm Hg ; elle est en moyenne $144 \pm 13,15$ mm Hg.

4.1.3.5 Pression artérielle diastolique (PAD) à l'admission

La PAD à l'admission varie de 50 à 100 mm Hg ; elle est en moyenne 88 ± 9 mm Hg.

4.1.3.6 La fréquence cardiaque

La fréquence cardiaque varie de 60 à 111bats/mn, elle en moyenne $82 \pm 8,17$ bats/mn

4.1.4 Données paracliniques de la population recrutée

4.1.4.1 Bilan Biologique

226 patients (81,88%) ont un taux de troponine élevé, 157 patients (56,88%) ont un taux de CPK élevé, 273 patients (98,91%) ont un taux de LDLc $\geq 0,55$ g/l. (Tableau 21, Figure 32)

Tableau 21: Caractéristiques Biologiques de la population de l'étude

Variabiles biologiques	Population globale n=276 (%)
Troponine positive à l'admission	226 (81,88)
CPK (élevée à l'admission > 243)	157 (56,88)
CRP > 6	254 (92,03)
Hémoglobine < 11,5 gr/dl	6 (2,17)
Leucocytes ≥ 103/mm³	151 (54,71)
Glycémie ≥ 1,26 gr/l	185 (67,03)
HbA1c ≥ 6,5%	189 (68,48)
Cholestérol total > 2 g/l	170 (61,59)
LDLc ≥ 0,55 g/l	273 (98,91)
HDLc < 0,4 g/l	173 (62,68)
Triglycéride > 1,5 mg/l	243 (88,04)

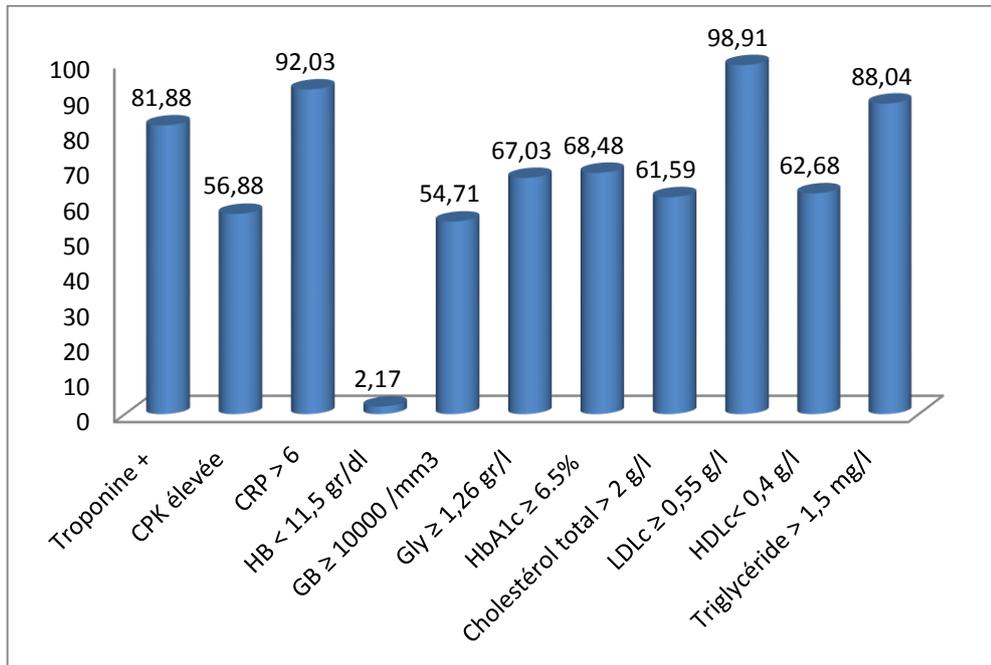


Figure 32: Caractéristiques Biologiques de la population de l'étude

4.1.4.2 Bilan électrocardiographique

Répartition de la population globale selon le territoire atteint à l'ECG (Tableau 22, Figure 33)

Tableau 22: Anomalies électriques de la population globale

Anomalies électriques	Population globale n=276 (%)
Atteinte Antérieure	104 (37,68)
Atteinte Postérieure	102 (36,96)
Atteinte Latérale	70 (25,36)

On a noté une atteinte antérieure chez 104 patients (37,68%), une atteinte postérieure chez 102 patients (36,96%) et une atteinte latérale chez 70 patients (25,36%).

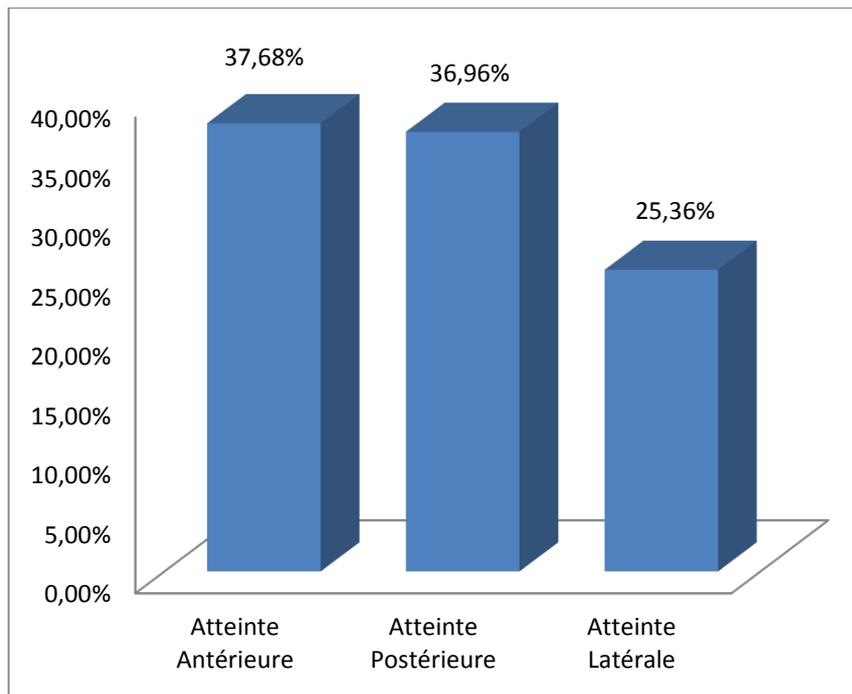


Figure 33: Anomalies électriques de la population globale

4.1.4.3 Bilan écho cardiographique

4.1.4.3.1 Fonction systolique du VG

La fraction d'éjection ventriculaire gauche mesurée à l'échocardiographie, variée de 37 à 65%, en moyenne $54 \pm 7\%$ (Tableau 23, Figure 34)

Tableau 23: Fraction d'éjection du VG de la population de l'étude

Fraction d'éjection FE	Population globale n=276 (%)
$\geq 50 \%$	201 (72,83 %)
40 – 49 %	70 (25,36 %)
< 40 %	5 (1,81 %)

72,83 % de la population de l'étude avaient une fonction systolique du ventricule gauche conservée ($FE \geq 50 \%$), 27,17 % représente le groupe de patients avec dysfonction ventriculaire gauche modérée à sévère

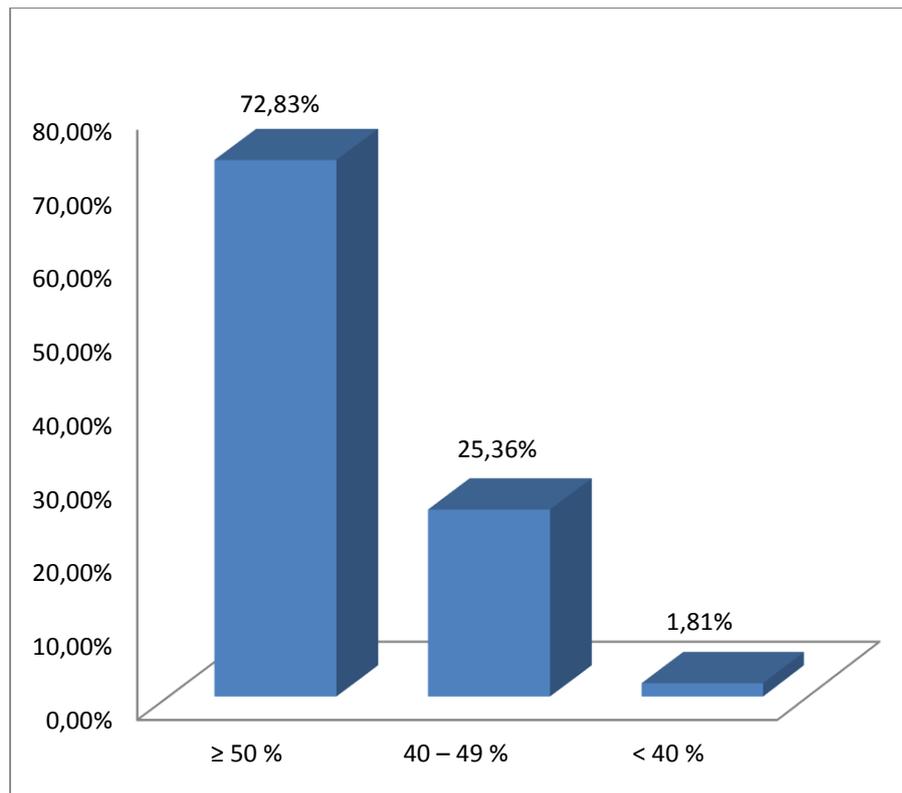


Figure 34: Fraction d'éjection du VG de la population de l'étude

4.1.4.3.2 Fonction diastolique ventriculaire gauche

72,10 % de nos malades présentaient une altération de la fonction diastolique du VG.
(Tableau 24, Figure 35)

Tableau 24: Fonction diastolique du VG de la population de l'étude

Fonction diastolique	Population globale n=276 (%)
Profil I	77 (27,90)
Profil II	196 (71,01)
Profil III	3 (1,09)

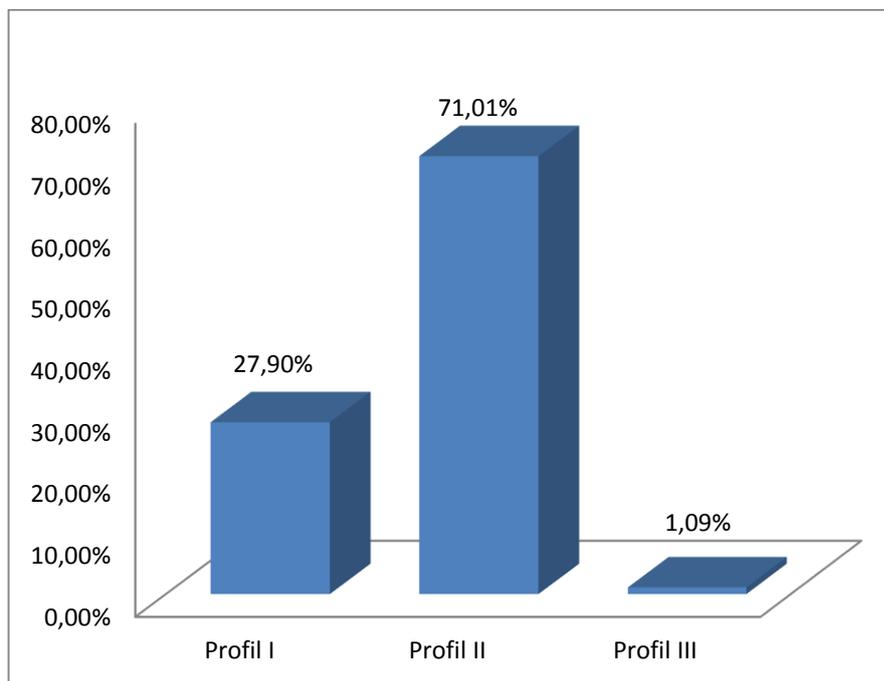


Figure 35: Fonction diastolique du VG de la population de l'étude

4.1.5 Bilan de l'exploration angio-coronarographique

4.1.5.1 La coronarographie

255 patients ont bénéficié d'une coronarographie (92,39%), 128 patients ont bénéficié d'une coronarographie dans les 72 h (50,20%), le reste a bénéficié d'une coronarographie différée (49,80%). (Tableau 25, Figure 36)

Tableau 25: Bilan Coronarographique de la population de l'étude

	Population globale n=276 (%)
Coronarographies	255 (92,39)
Coronarographies dans les 72 h	128 (50,20)
Coronarographies différées	127 (49,80)

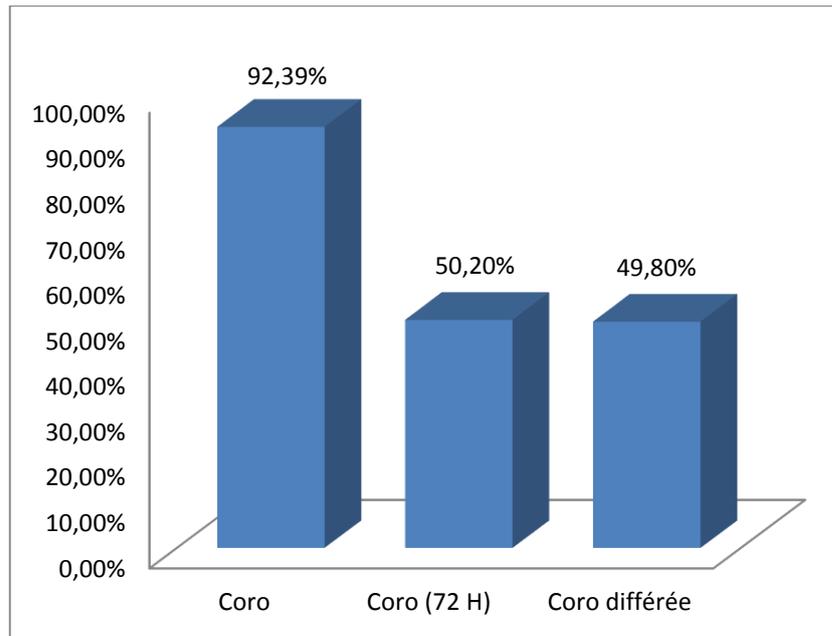


Figure 36: Bilan Coronarographique de la population de l'étude

4.1.5.2 Nombre des troncs coronaires malades

La répartition de notre population selon le nombre des troncs coronaires malades était la suivante comme le montre le tableau 26.

Tableau 26: Répartition de la population d'étude selon le nombre des troncs coronaires malades

Nombre des troncs coronaires malades	Population générale n= 255 (%)	
Mono-tronculaire	107	(41,96)
Bi-tronculaire	78	(30,59)
Tri-tronculaire	56	(21,96)
TCG	14	(5,49)

L'atteinte mono tronculaire représentant une fréquence de 41,96%, une fréquence de 30,59% pour l'atteinte bi tronculaire, 21,96% pour l'atteinte tri tronculaire et 5,49% pour l'atteinte du tronc commun gauche. (Figure 37)

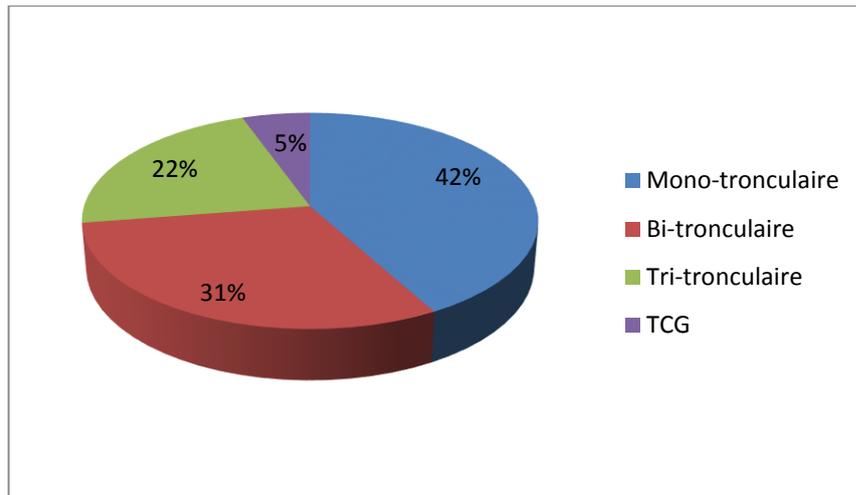


Figure 37: Répartition de la population d'étude selon le nombre des troncs coronaires malades

4.1.5.3 Bilan des atteintes coronaires hémodynamiques

Le bilan des lésions coronaires significatives est résumé dans le Tableau 27, Figure 38.

Tableau 27: Bilan des atteintes coronaires significatives de la population de l'étude

	Population générale n= 255 (%)
	Lésions significatives
TCG	14 (1,57)
IVA	118 (46,27)
CX	44 (17,25)
MG	34 (13,33)
CD	105 (41,18)

L'interventriculaire antérieure (IVA) et la coronaire droite (CD) sont les deux artères les plus atteintes (46,27% pour l'IVA et 41,18% pour la CD).

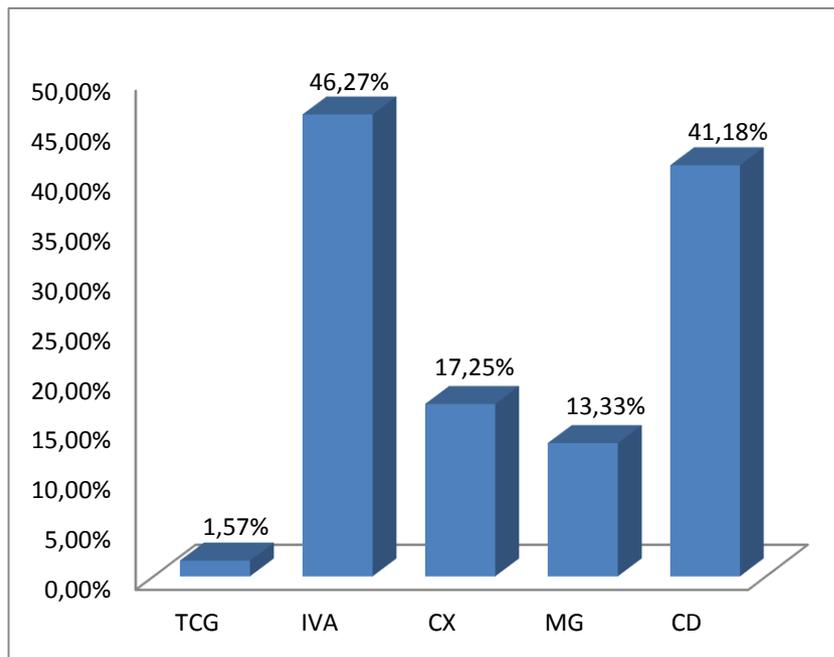


Figure 38: Bilan des atteintes coronaires significatives de la population de l'étude

4.1.5.4 La revascularisation

135 patients ont bénéficié d'une angioplastie, 4 patients ont bénéficié d'un pontage aorto-coronaire, le reste relève du traitement médical. (Tableau 28, Figure 39)

Tableau 28: Répartition de la population de l'étude selon le type de revascularisation

	Population globale n=255 (%)
ATC	135 (52,94)
PAC	4 (1,57)

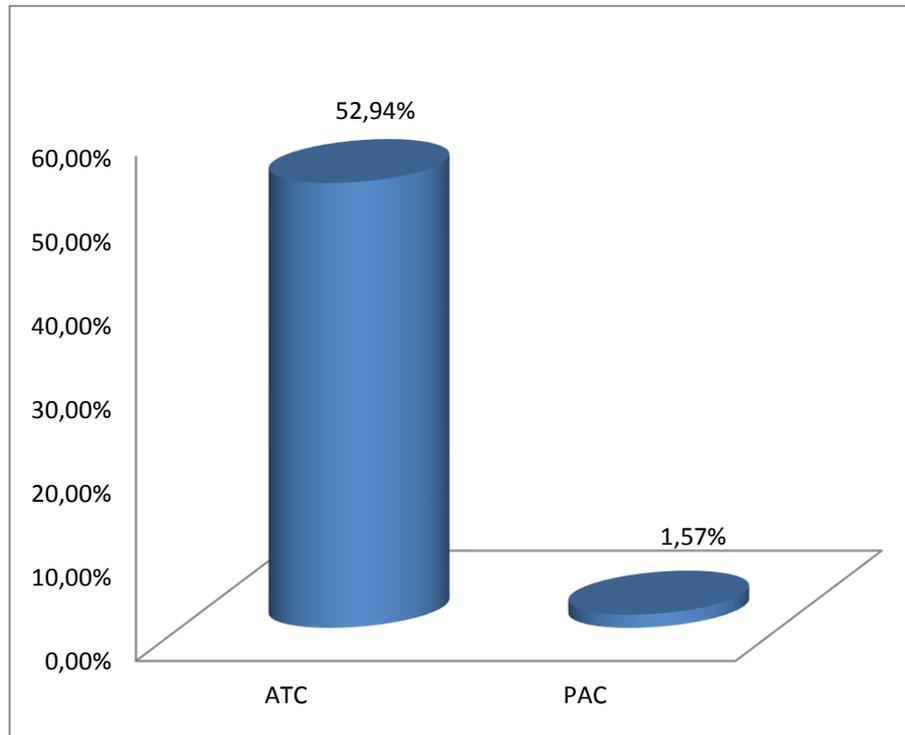


Figure 39: Répartition de la population de l'étude selon le type de revascularisation

52,94% des patients ont bénéficié d'une angioplastie, 1,57% des patients ont bénéficié d'un pontage aorto-coronaire, le reste relève du traitement médical.

4.1.6 Résumé de l'étude descriptive globale de la population recrutée

Un résumé de toutes les caractéristiques est présenté ci-dessous (Tableau 29, 30).

Tableau 29: Résumé de l'étude descriptive globale de notre population (1)

Variable	Résultats
Caractéristiques démographiques	
Age moyen, années	58 ± 12 ans
Age moyen, années (Hommes)	56 ± 12 ans
Age moyen, années (Femmes)	63 ± 12 ans
Sexe ratio H/F	2,68
Facteurs de risques cardiovasculaires	
Coronaropathie familiale	14,13%
Diabète	55,43%
Hypertension artérielle	58,33%
Obésité	22,46%
Dyslipidémie connue	20,29%
Tabagisme actif	59,78%
Données cliniques de la population recrutée	
ATCDS d'AVC	2,53%
ATCDS d'AOMI	8,69%
Présentation clinique de la maladie coronaire	SCA ST (+) 51,45%, SCA ST (-) 48,55%
PAS à l'admission	144 ± 13,15 mm Hg
PAD à l'admission	88 ± 9 mm Hg
FC	82 ± 8,17 bats/mn

Tableau 30: Résumé de l'étude descriptive globale de notre population (2)

Variable	Résultats
Données paracliniques de la population recrutée	
Bilan Biologiques	
Troponine élevée	81,88%
CPK élevée	56,88%
Glycémie $\geq 1,26$ g/l	67,03%
LDLc $\geq 0,55$ g/l	98,91%
Bilan électrocardiographique	
Atteinte Antérieure	37,68%
Atteinte Postérieure	36,96%
Atteinte Latérale	25,36%
Bilan écho cardiographique	
Fonction VG systolique conservée	72,83%
Dysfonction VG systolique	27,17%
Dysfonction VG diastolique	72,10%
Bilan de l'exploration angio-coronarographique	
Coronarographie	92,39%
Nombre des troncs coronaires malades	
Mono-tronculaire	41,96%
Bi-tronculaire	30,59%
Tri-tronculaire	21,96%
TCG	5,49%
Revascularisation	
ATC	52,94%
PAC	1,57%

RESULTATS

ETAPE ANALYTIQUE

4.2 Étude Analytique

4.2.1 Évaluation de l'effet de la bithérapie anti-lipidique systématique sur les MACE dans le post SCA à 1 an (Objectif principal)

4.2.1.1 Incidence des MACE dans les deux groupes de l'étude à 1 an

On a noté 54 MACE à 1 an soit 19,56% dans la population globale, dont 18 MACE soit 13,04% dans le groupe 1 et 36 MACE soit 26,09% dans le groupe 2, avec différence significative entre les deux groupes de l'étude ($p=0,006$). (Tableau 31, Figure 40)

Tableau 31: Événements cardiovasculaires majeurs chez la population globale à 1 an

MACE à 1 an	G 1 n= 138 (%)	G 2 n= 138 (%)	P-value
Ré-hospitalisation pour syndrome coronarien	12 (8,69)	20 (14,49)	0,13
AVC ischémique ou AIT	4 (2,90)	10 (7,24)	0,09
AVC hémorragique	0 (0)	0 (0)	1
Décès	2 (1,45)	6 (4,35)	0,28
Total	18 (13,04)	36 (26,09)	0,006

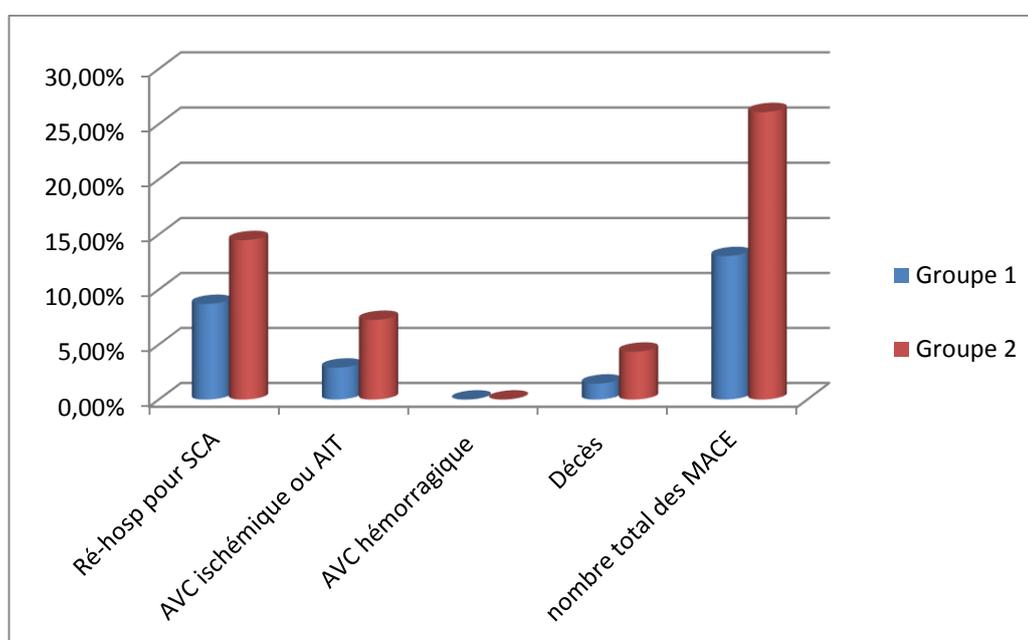


Figure 40: Incidence des MACE dans les deux groupes de l'étude à 1 an

4.2.1.2 Evaluation de la cible du LDLc dans les deux groupes d'étude à 1 an

Le tableau 32 résume la cible du LDL cholestérol dans les deux groupes d'étude à 1 an

Tableau 32: La cible du LDL cholestérol dans les deux groupes d'étude à 1 an

Cible LDL cholestérol à 1 an	G 1 n= 138 (%)	G 2 n= 138 (%)	P-value
< 0,55 g/l (< 1,40 mmol/l)	105 (76,09)	5 (3,62)	< 0,0001
≥ 0,55 g/l (≥ 1,40 mmol/l)	33 (23,91)	133 (96,38)	

On remarque que la cible du LDLc pour nos patients à très haut risque cardiovasculaire était atteinte chez 76,09% dans le groupe 1 vs 3,62% dans le groupe 2, avec une différence significative ($p < 0,0001$). (Figure41)

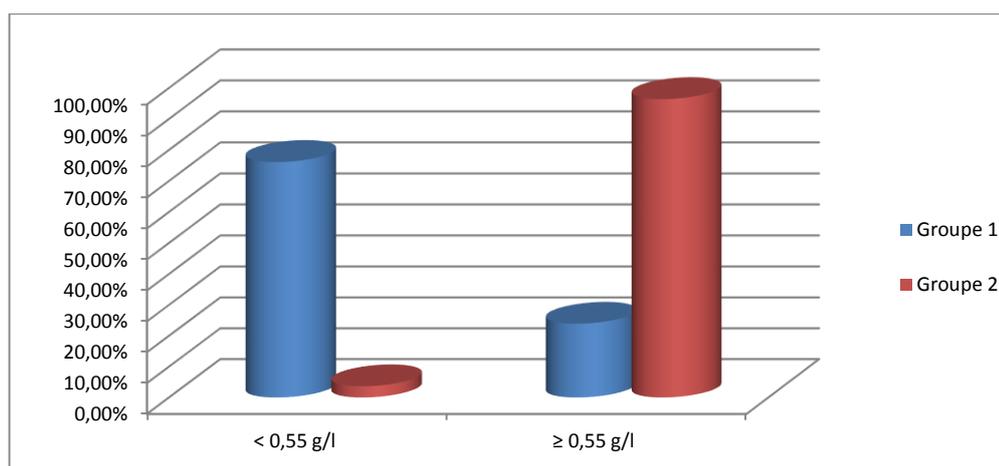


Figure 41: La cible du LDLc dans les deux groupes d'étude à 1 an

4.2.2 Évaluation de l'effet de la bithérapie anti-lipidique systématique sur les MACE dans le post SCA à 3, 6 et 12 mois (Objectif Secondaire N°1)

4.2.2.1 Incidence des MACE dans les deux groupes de l'étude à 3 mois

On a noté 23 MACE à 3 mois soit 8,33% dans la population globale, dont 9 MACE soit 6,52% dans le groupe 1 et 14 MACE soit 10,14% dans le groupe 2. Sans différence entre les deux groupes de l'étude ($p = 0,27$). (Tableau 33, Figure 42)

Tableau 33: Événements cardiovasculaires majeurs dans les deux groupes de l'étude à 3 Mois

MACE à 3 mois	G 1 n= 138 (%)	G 2 n= 138 (%)	P
Ré-hospitalisation pour syndrome coronarien	6 (4,35)	9 (6,52)	0,42
AVC ischémique ou AIT	2 (1,45)	3 (2,17)	1
AVC hémorragique	0 (0)	0 (0)	1
Décès	1 (0,72)	2 (1,45)	1
Total	9(6,52)	14 (10,14)	0,27

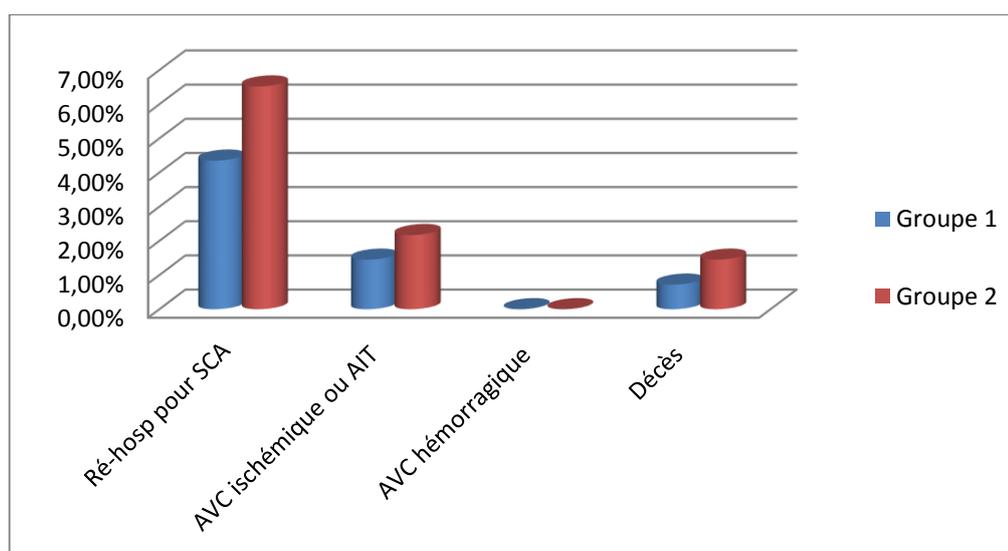


Figure 42: Événements cardiovasculaires majeurs dans les deux groupes de l'étude à 3 Mois

4.2.2.2 Evaluation de la cible du LDLc dans les deux groupes d'étude à 3 mois

Le tableau 34 résume la cible du LDL cholestérol dans les deux groupes d'étude à 3 mois

Tableau 34: La cible du LDLc dans les deux groupes d'étude à 3 Mois

Cible LDL cholestérol à 3 mois	G 1 n= 138 (%)	G 2 n= 138 (%)	P
< 0,55 g/l (< 1,40 mmol/l)	19 (13,77)	2 (1,45)	< 0,0001
≥ 0,55 g/l (≥ 1,40 mmol/l)	119 (86,23)	136 (98,55)	

On remarque que la cible du LDLc pour nos patients à très haut risque cardiovasculaire était atteinte chez 13,77% dans le groupe 1 vs 1,45% dans le groupe 2, avec une différence significative ($p < 0,0001$). (Figure 43)

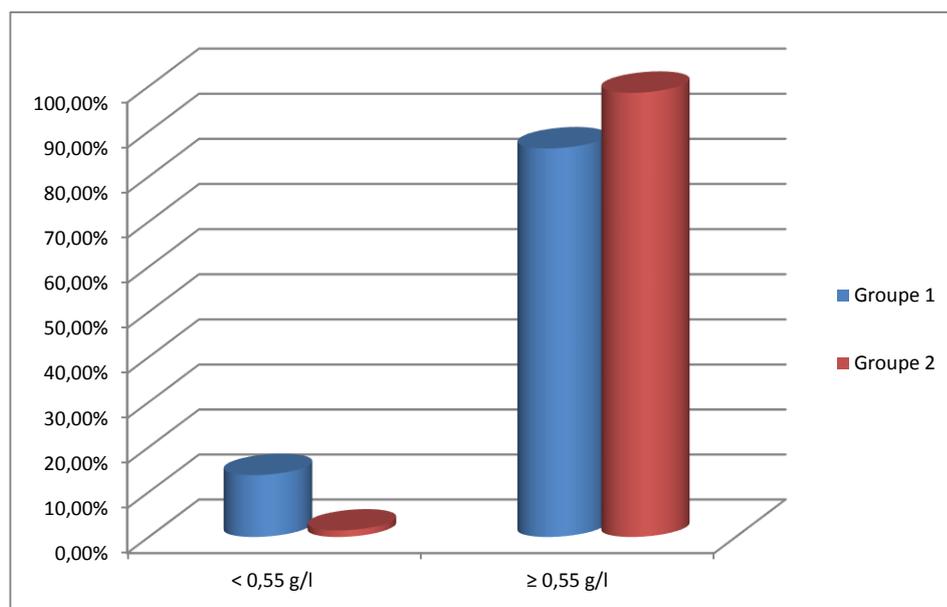


Figure 43: La cible du LDLc dans les deux groupes d'étude à 3 Mois

4.2.2.3 Incidence des MACE dans les deux groupes de l'étude à 6 mois

On a noté 20 MACE à 6 mois soit 7,33% dans la population globale, dont 8 MACE soit 5,84% dans le groupe 1 et 12 MACE soit 8,82% dans le groupe 2, sans différence entre les deux groupes de l'étude ($p= 0,34$). (Tableau 35, Figure 44)

Tableau 35: Événements cardiovasculaires majeurs dans les deux groupes de l'étude à 6 Mois

MACE à 6 mois	G 1 n= 137 (%)	G 2 n= 136 (%)	P
Ré-hospitalisation pour syndrome coronarien	5 (3,65)	6 (4,41)	0,74
AVC ischémique ou AIT	2 (1,46)	4 (2,94)	0,44
AVC hémorragique	0 (0)	0 (0)	1
Décès	1 (0,73)	2 (1,47)	0,62
Total	8 (5,84)	12 (8,82)	0,34

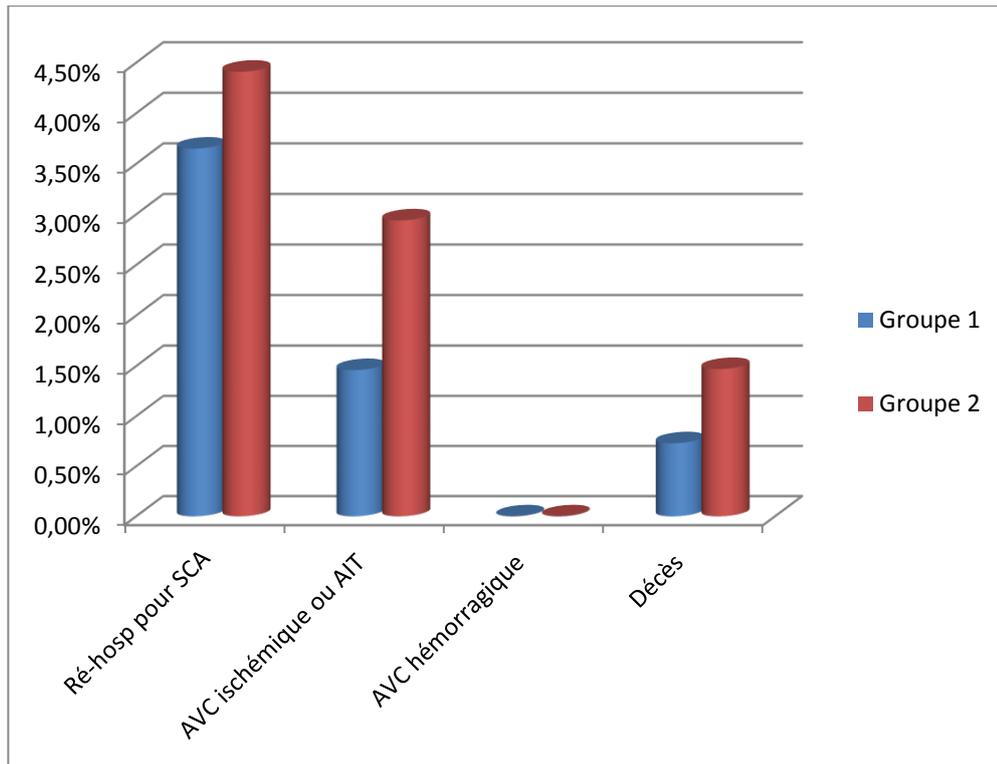


Figure 44: Événements cardiovasculaires majeurs dans les deux groupes de l'étude à 6 Mois

4.2.2.4 Evaluation de la cible du LDLc dans les deux groupes d'étude à 6 mois

Le tableau 36 résume la cible du LDL cholestérol dans les deux groupes de l'étude à 6 mois

Tableau 36: La cible du LDL cholestérol dans les deux groupes de l'étude à 6 Mois

Cible LDL cholestérol à 6 mois	G 1 n= 137 (%)	G 2 n= 136 (%)	P
< 0,55 g/l (< 1,40 mmol/l)	80 (58,39)	3 (2,20)	< 0,0001
≥ 0,55 g/l (≥ 1,40 mmol/l)	57 (41,61)	133 (97,80)	

On remarque que la cible du LDLc pour nos patients à très haut risque cardiovasculaire était atteinte chez 58,39% dans le groupe 1 vs 2,20% dans le groupe 2, avec une différence significative ($p < 0,0001$). (Figure 45)

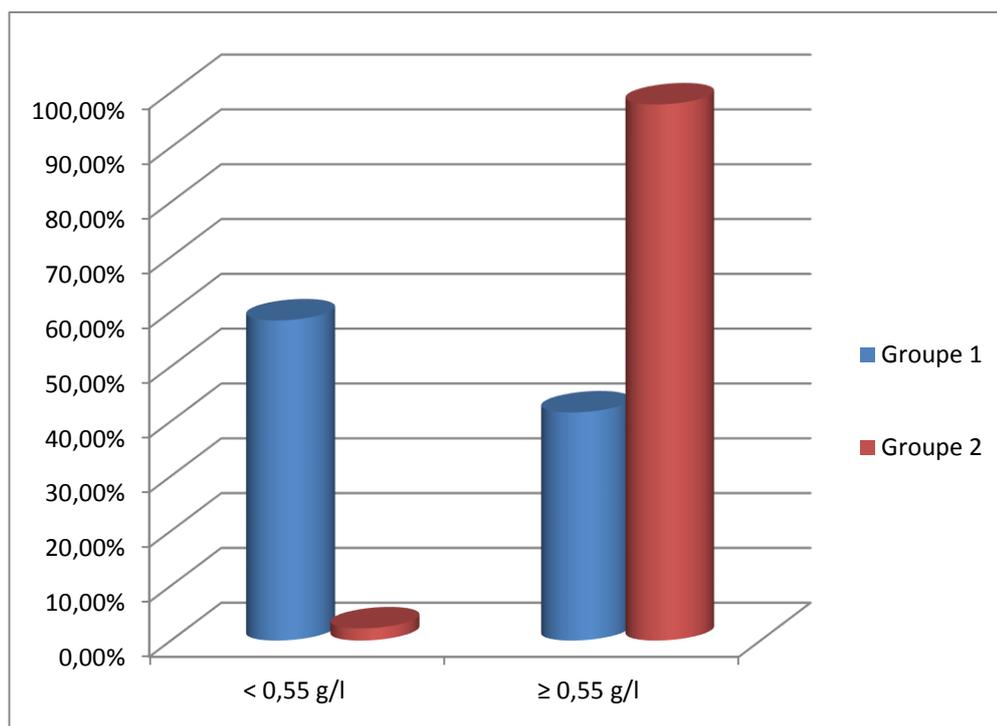


Figure 45: La cible du LDLc dans les deux groupes d'étude à 6 Mois

4.2.2.5 Incidence des MACE dans les deux groupes de l'étude à 12 mois

On a noté 11 MACE à 12 mois soit 4,07% dans la population globale, dont 1 MACE soit 0,73% dans le groupe 1 et 10 MACE soit 7,46% dans le groupe 2, avec une différence significative entre les deux groupes de l'étude ($p=0,005$). (Tableau 37, Figure 46)

Tableau 37: Événements cardiovasculaires majeurs dans les deux groupes de l'étude à 12 mois

MACE à 12 mois	G 1 n= 136 (%)	G 2 n= 134 (%)	P
Ré-hospitalisation pour syndrome coronarien	1 (0,73)	5 (3,73)	0,11
AVC ischémique ou AIT	0 (0)	3 (2,24)	0,12
AVC hémorragique	0 (0)	0 (0)	1
Décès	0 (0)	2 (1,49)	0,24
Total	1(0,73)	10 (7,46)	0,005

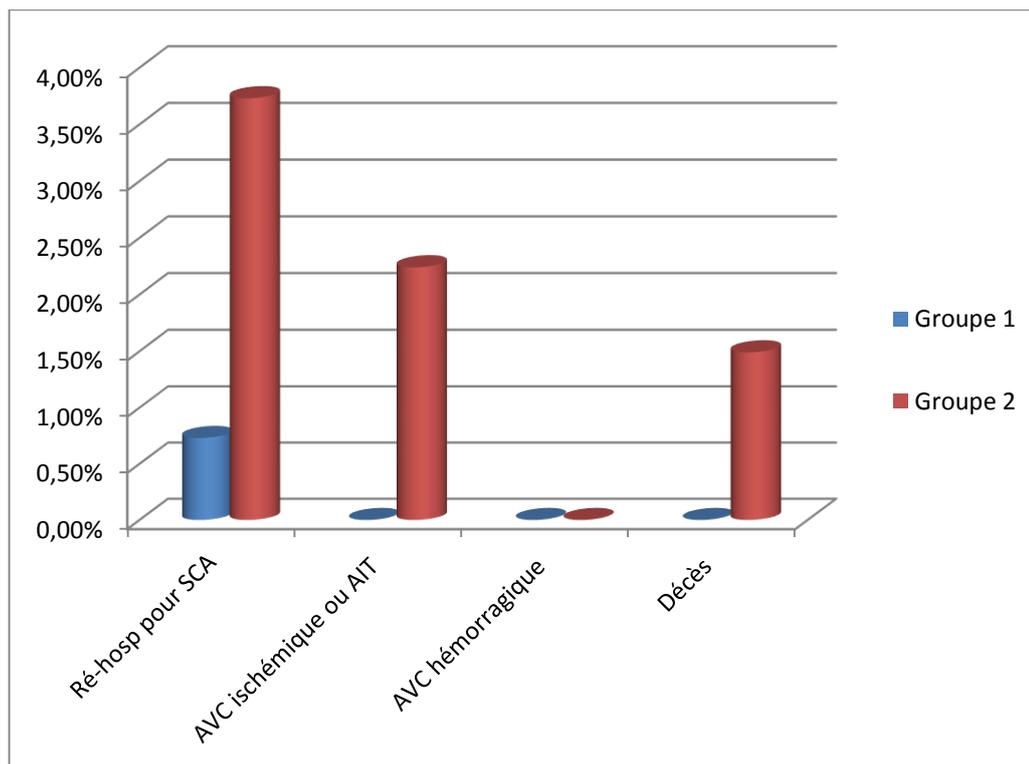


Figure 46: Événements cardiovasculaires majeurs dans les deux groupes de l'étude à 12 mois

4.2.2.6 Evaluation de la cible du LDLc dans les deux groupes de l'étude à 12Mois

Le tableau 38 résume la cible du LDL cholestérol dans les deux groupes de l'étude à 12 mois

Tableau 38: La cible du LDL cholestérol dans les deux groupes de l'étude à 12 Mois

Cible LDL cholestérol à 12 mois	G 1 n= 136 (%)	G 2 n= 134 (%)	P
< 0,55 g/l (< 1,40 mmol/l)	105 (77,20)	5 (3,73)	< 0,0001
≥ 0,55 g/l (≥ 1,40 mmol/l)	31 (22,80)	129 (96,27)	

On remarque que la cible du LDLc pour nos patients à très haut risque cardiovasculaire était atteinte chez 77,20% dans le groupe 1 versus 3,73% dans le groupe 2, avec une différence significative ($p < 0,0001$). (Figure 47)

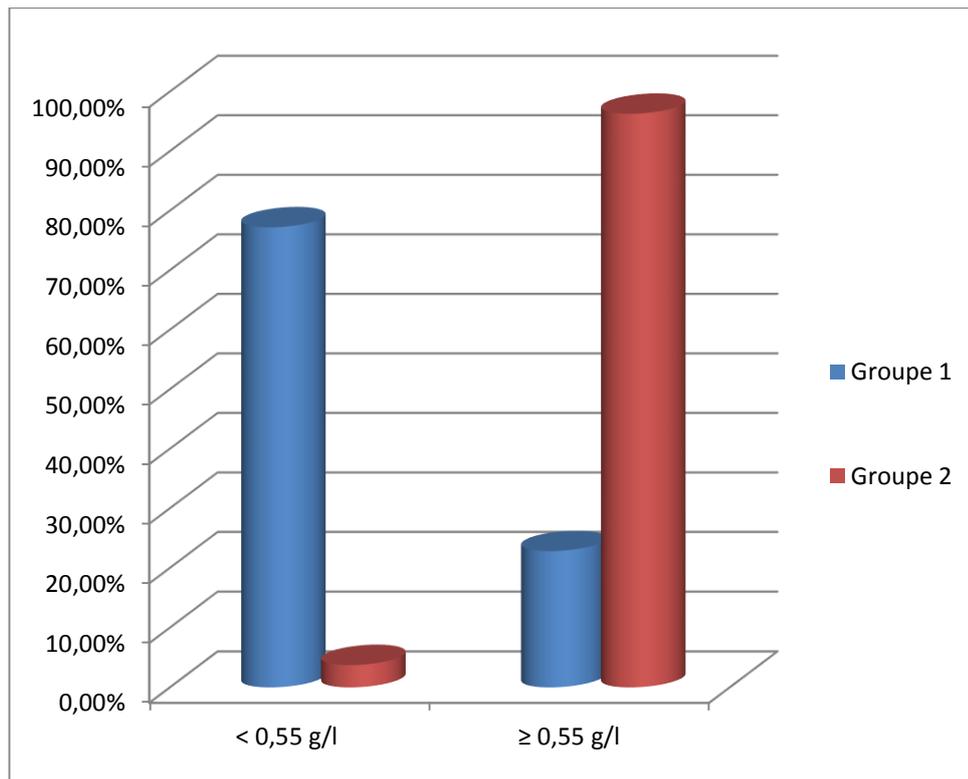


Figure 47: La cible du LDLc dans les deux groupes de l'étude à 12 Mois

4.2.3 Etude du Profil épidémiologique des deux groupes de l'étude (Objectifs secondaires N°2)

Le premier groupe G 1 (138 patients, avec une bithérapie anti-lipidique).

Le deuxième groupe G 2(138 patients, avec une monothérapie anti-lipidique).

4.2.3.1 Identification de la population des deux groupes de l'étude

4.2.3.1.1 Age

L'âge moyen est de $58,2 \pm 12,3$ ans dans le groupe 1 (avec une bithérapie anti-lipidique) et de $58,1 \pm 12,3$ ans dans le groupe 2 (avec une monothérapie anti-lipidique). On ne note pas de différence significative entre les deux groupes de l'étude ($p= 0,1$). (Figure 48, Tableau 39)

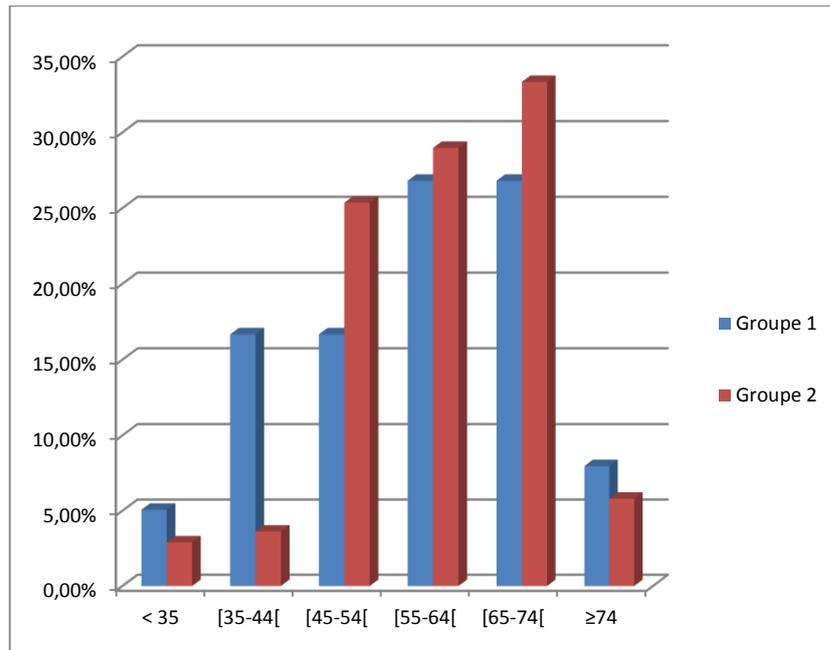


Figure 48: Réparation selon l'âge et selon le groupe de l'étude

Tableau 39: Répartition des patients selon les tranches d'âge et selon le groupe de l'étude

Classe d'âge (ans)	G 1 n=138(%)	G 2 n=138(%)	P
Age moyen	58,2 ± 12,3	58,1 ± 12,3	0,1
< 35	7 (5,07)	4 (2,90)	0,005
[35-44[23 (16,67)	5 (3,62)	
[45-54[23 (16,67)	35 (25,36)	
[55-64[37 (26,81)	40 (28,98)	
[65-74[37 (26,81)	46 (33,33)	
≥74	11 (7,97)	8 (5,80)	

4.2.3.1.2 Sexe

En étudiant la répartition selon le sexe dans les deux groupes d'étude on note 106 hommes et 32 femmes dans le groupe 1 versus 95 hommes et 43 femmes dans le groupe 2. (Tableau 40)

Tableau 40: Répartition des patients selon le sexe et selon le groupe de l'étude

Sexe	G 1n= 138 (%)	G 2n=138 (%)	P
Masculin	106 (76,81)	95 (68,84)	0,13
Féminin	32 (23,19)	43 (31,16)	
Total	138	138	

On note une prédominance masculine, le sexe ratio est de 3,31 dans le groupe1 vs 2,20 dans le groupe2, On ne note pas de différence entre les deux genres selon le groupe d'étude (p= 0,13). (Figure 49)

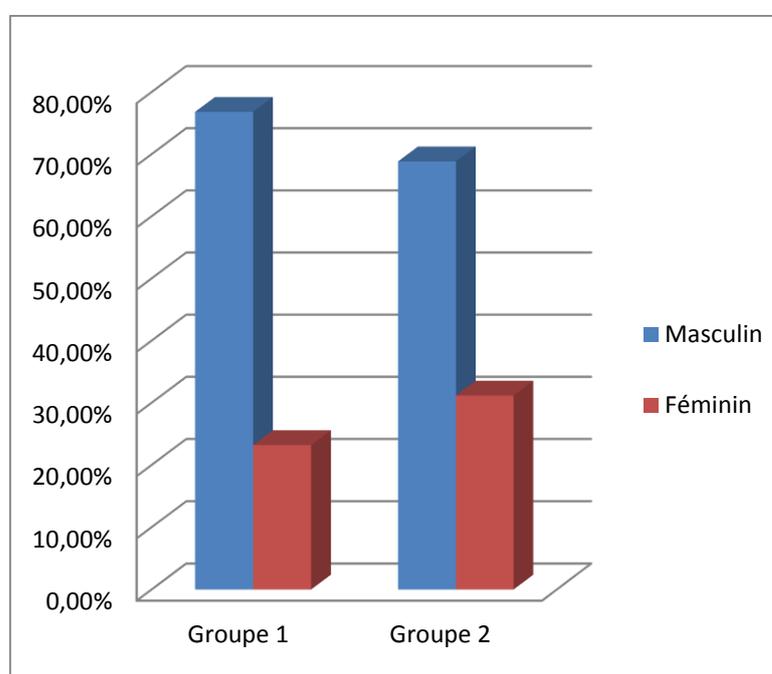


Figure 49: Répartition de la population en fonction du sexe et selon le groupe de l'étude

4.2.3.2 Distribution des FRCV dans la population globale

4.2.3.2.1 Coronaropathie familiale

Notre étude à révéler que la fréquence de la coronaropathie familiale était de 14,49% dans le groupe 1 et de 13,77% dans le groupe 2. Sans différence significative entre les deux groupes de l'étude (p= 0,86). (Tableau 41, Figure 50)

Tableau 41: Fréquence de la coronaropathie familiale dans les deux groupes de l'étude

Coronaropathie familiale	G 1 n= 138 (%)	G 2 n= 138 (%)	P
Oui	20 (14,49)	19 (13,77)	0,86
Non	118 (85,51)	119 (86,23)	
Total	138	138	

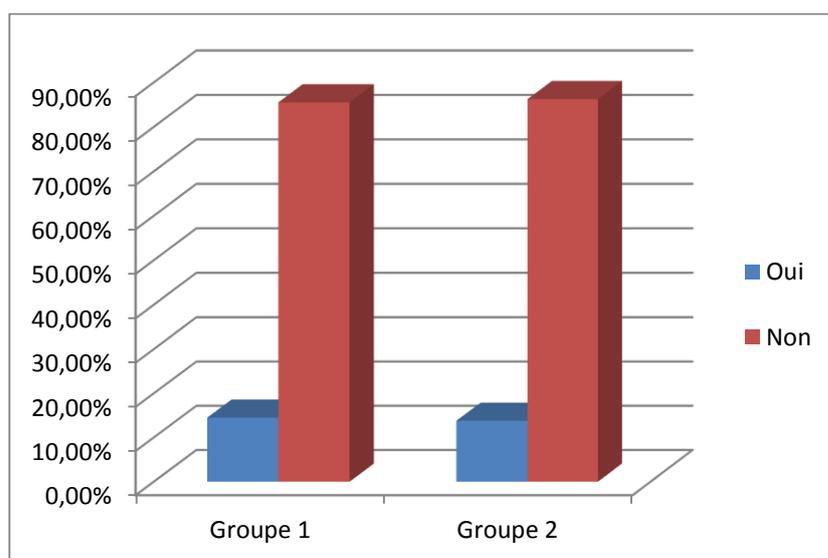


Figure 50: Fréquence de la coronaropathie familiale dans les deux groupes de l'étude

4.2.3.2.2 Diabète

Le diabète a été retrouvé chez 75 patients soit 54,35% dans le groupe 1, dont 12 diabétiques type 1 et 63 diabétiques type 2 et chez 78 patients soit 56,52% dans le groupe 2, dont 13 diabétiques type 1 et 65 diabétiques type 2. Il n'y a pas de différence significative entre les deux groupes de l'étude ($p=0,71$). (Tableau 42, Figure 51)

Tableau 42: Répartition des diabétiques dans les deux groupes de l'étude

Diabète	G 1 n= 138 (%)	G 2 n= 138 (%)	P
Diabétique	75 (54,35)	78 (56,52)	0,71
Non diabétique	63 (45,65)	60 (43,48)	
Total	138	138	

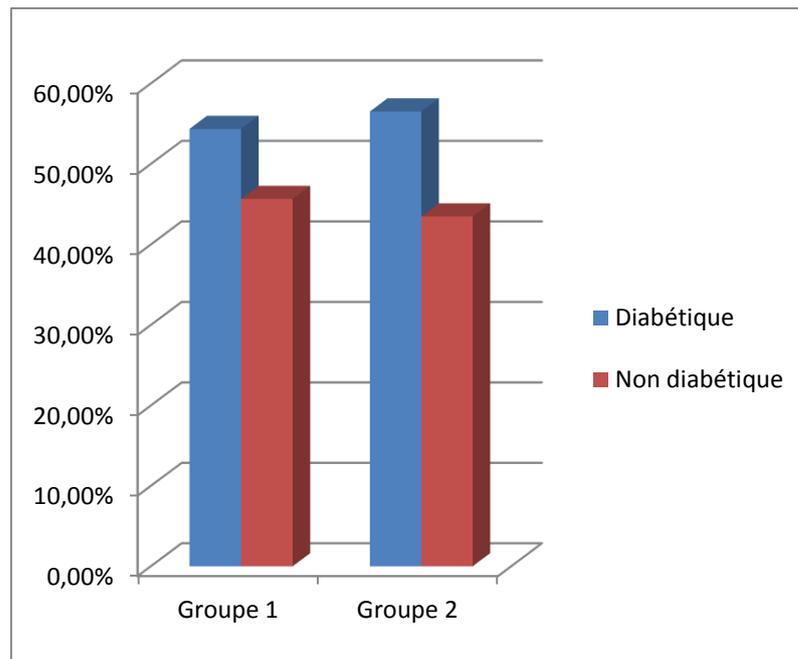


Figure 51: Répartition des diabétiques dans les deux groupes de l'étude

4.2.3.2.3 Hypertension artérielle (HTA)

L' HTA a été retrouvé chez 84 patients soit 60,87% dans le groupe 1 et chez 77 patients soit 55,80% dans le groupe 2. Il n'y a pas de différence significative entre les deux groupes de l'étude ($p= 0,39$). (Tableau 43, Figure 52)

Tableau 43: Répartition des hypertendus entre les deux groupes de l'étude

HTA	G 1 n= 138 (%)	G 2 n= 138 (%)	P
Hypertendus	84 (60,87)	77 (55,80)	0,39
Non hypertendus	54 (39,13)	61 (44,20)	
Total	138	138	

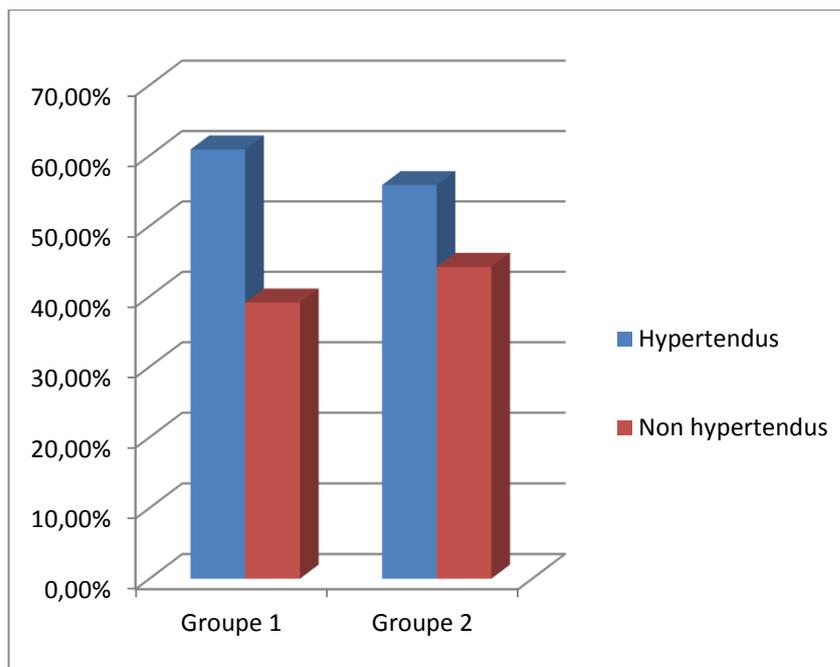


Figure 52: Fréquence de l'HTA dans les 2 groupes de l'étude

4.2.3.2.4 Obésité et surcharge pondérale

Le BMI moyen ne diffère pas significativement selon le groupe d'étude : $28,87\% \pm 3,94$ Kg/m² dans le groupe 1 et $28,89\% \pm 3,94$ Kg/m² dans le groupe 2 ($p= 0,95$).

L'obésité est notée chez 32 patients soit 23,19 % dans le groupe 1 et chez 30 patients soit 21,74% dans le groupe 2. Il n'y a pas de différence significative entre les deux groupes d'étude ($P= 0,77$). (Tableau 44, Figure 53)

Tableau 44: Répartition des patients selon l'obésité dans les deux groupes de l'étude

Obésité	G 1 n= 138 (%)	G 2 n= 138 (%)	P
Obèses	32 (23,19)	30 (21,74)	0,77
Non Obèses	106 (76,81)	108 (78,26)	
Total	138	138	

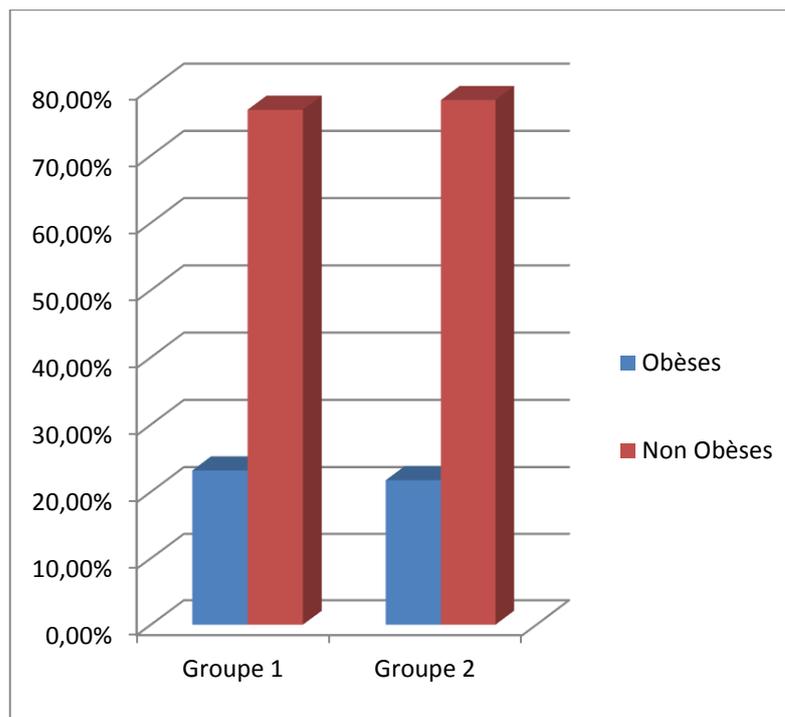


Figure 53: Répartition des patients selon l'obésité dans les deux groupes de l'étude

4.2.3.2.5 Dyslipidémie connue

La dyslipidémie connue est retrouvée chez 61 patients soit 44,22 % dans le groupe 1 et 53 patients soit 38,40 % dans le groupe 2, sans différence significative entre les deux groupes de l'étude ($p=0,76$) (Tableau 45, Figure 54).

Tableau 45: Répartition des Dyslipidémies connues dans les deux groupes de l'étude

Dyslipidémie connue	G 1 n= 138 (%)	G 2 n= 138 (%)	P
Présence de Dyslipidémie	27 (19,56)	29 (21,01)	0,76
Pas de Dyslipidémie	111 (80,44)	109 (78,98)	
Total	138	138	

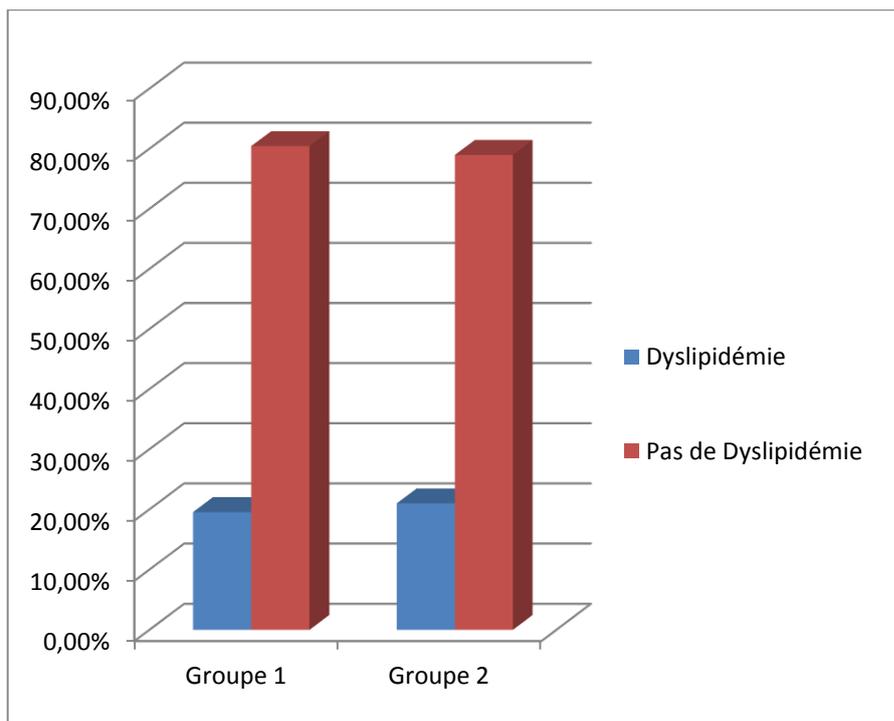


Figure 54: Répartition des Dyslipidémies connues dans les deux groupes de l'étude

Le tableau 46 résume la répartition des anomalies lipidiques dans les deux groupes d'étude.

Tableau 46: Répartition des anomalies lipidiques dans les deux groupes d'étude

Bilan lipidique	G 1 n= 138 (%)	G 2 n= 138 (%)	P
LDLc \geq 0,55g/l	136(98,55)	135 (97,83)	1
HDLc < 0,40g/l	74 (53,62)	99 (71,74)	0,001
Cholestérol total > 2g/l	82 (59,42)	88 (63,77)	0,45
Triglycéride > 1,50g/l	120 (86,96)	123 (89,13)	0,57

Le taux de LDLc est \geq à 0,55 g/l est noté chez 136 patients dans le groupe 1 et chez 135 patients dans le groupe 2, il n'y a pas de différence significative entre les deux groupes d'étude (p= 1). (Figure 55)

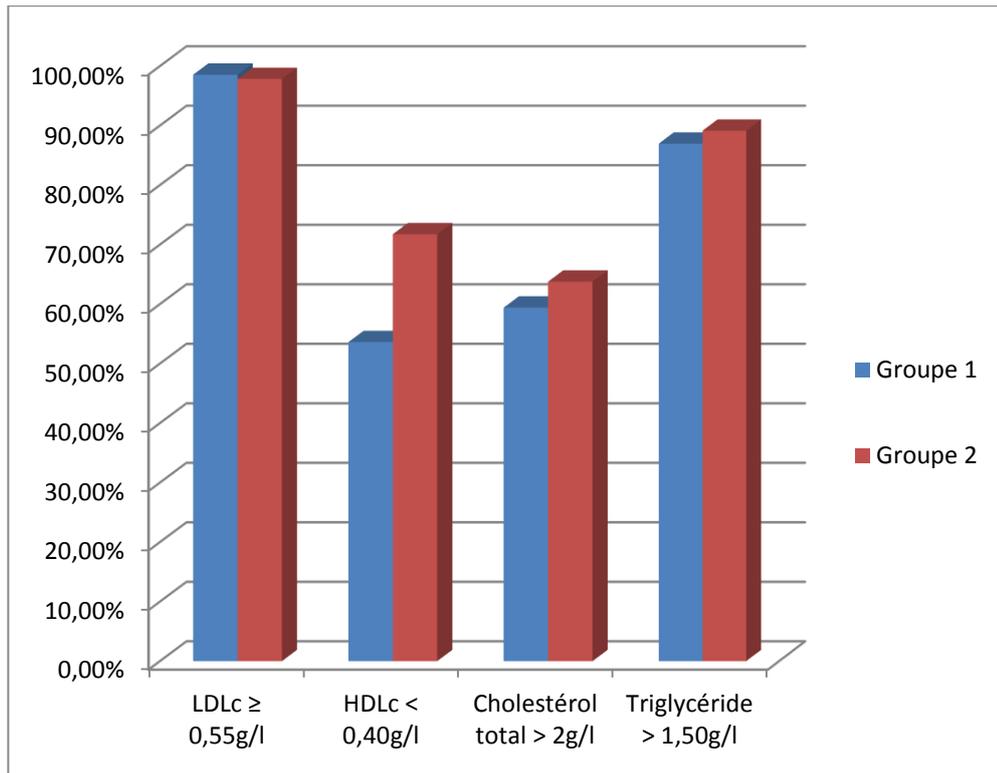


Figure 55: Répartition des anomalies lipidiques dans les deux groupes d'étude

4.2.3.2.6 Tabac

Le tabagisme touche 78 patients soit 56,52% dans le groupe 1 dont 76 hommes et 2 femmes vs 87 patients soit 63,04% dans le groupe 2 dont 85 hommes et 2 femmes. Le pourcentage de fumeurs ne diffère pas significativement selon le groupe d'étude ($p=0,26$). (Tableau 47, Figure 56).

Tableau 47: Tabagisme actif dans les deux groupes de l'étude

Tabagisme	G 1 n= 138 (%)	G 2 n= 138 (%)	P
Fumeurs	78 (56,52)	87 (63,04)	0,26
Non Fumeurs	60 (43,48)	51 (36,96)	
Total	138	138	

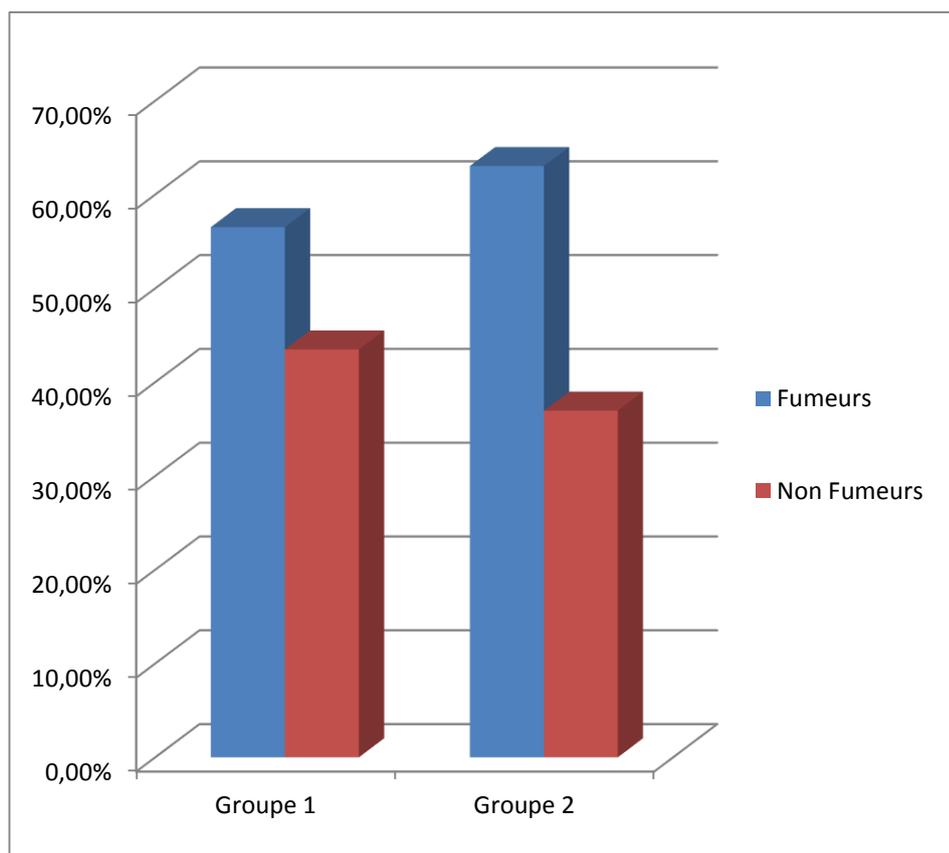


Figure 56: Tabagisme actif dans les deux groupes de l'étude

4.2.3.3 Données cliniques des deux groupes de l'étude

4.2.3.3.1 Antécédents personnels de maladie Cérébro-Vasculaire

Les antécédents personnels des maladies cérébro-vasculaires (AVC ischémique) étaient observés chez 3 patients soit 2,17% des patients dans le groupe1 et chez 4 patients soit 2,89% des patients dans le groupe2 sans différence dans les deux groupes de l'étude ($p= 1$). (Figure 57)

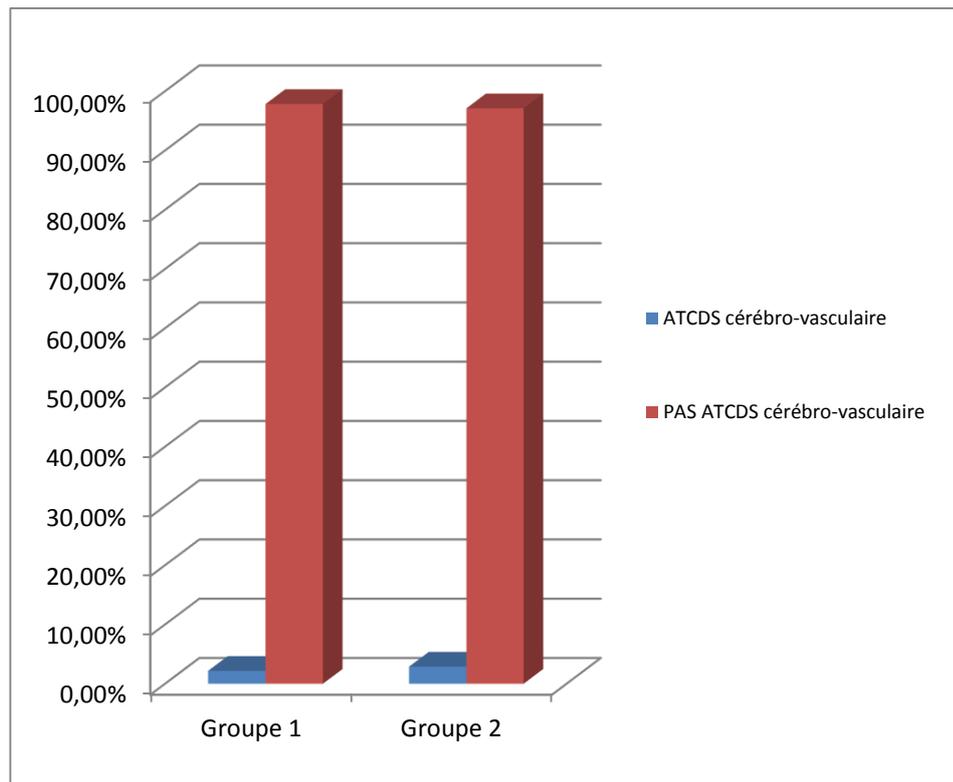


Figure 57: Répartition des antécédents cérébro-vasculaires dans les deux groupes de l'étude

4.2.3.3.2 Antécédents personnels d'Artériopathie oblitérante des membres inférieurs

Les antécédents personnels d'AOMI étaient observés chez 11 patients soit 7,97% des patients dans le groupe1 et chez 13 patients soit 9,42% des patients dans le groupe2.

Sans différence dans les deux groupes de l'étude ($p= 0,66$). (Figure 58)

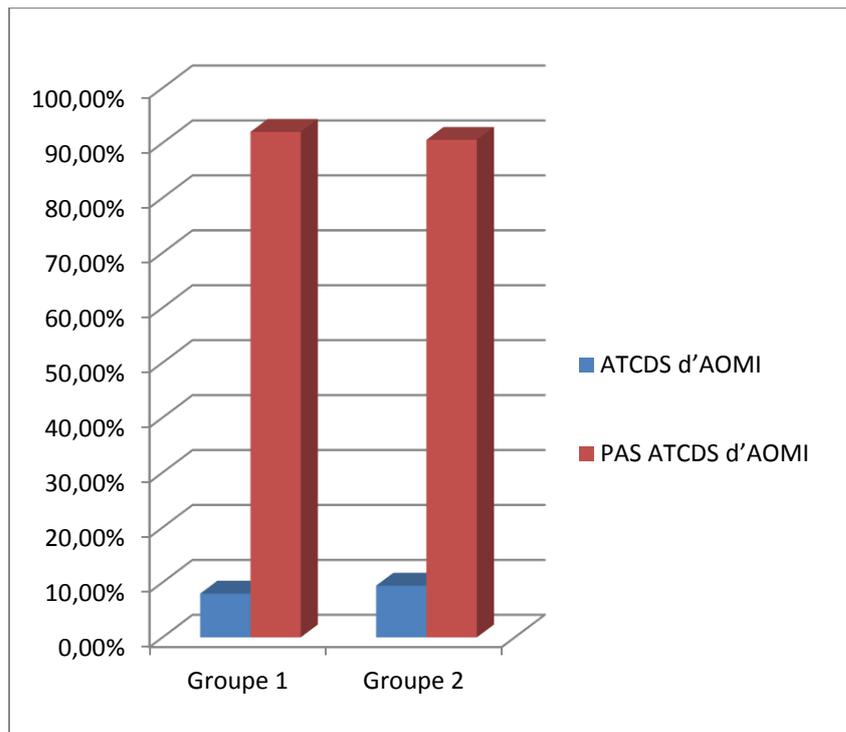


Figure 58: Répartition des antécédents d'AOMI dans les deux groupes de l'étude

4.2.3.3.3 Présentation clinique de la maladie coronaire dans les deux groupes de l'étude

Le tableau 48 montre les différentes modalités de présentation de la maladie coronaire dans les deux groupes de l'étude.

Tableau 48: Répartition selon le motif d'hospitalisation dans les deux groupes de l'étude

	G 1 n= 138 (%)	G 2 n= 138 (%)	P
SCA ST (+)	73 (52,89)	69 (50)	0,62
SCA ST (-)	65 (47,11)	69 (50)	
Total	138	138	

La population d'étude du groupe 1 est constituée de 52,89 % de SCA avec surélévation de ST et de 47,11 % de SCA sans surélévation de ST, la population d'étude du groupe 2 est constituée de 50% de SCA avec surélévation de ST et de 50% de SCA sans surélévation de ST. Il n'y a pas de différence significative entre les deux groupes d'étude (p= 0,62). (Figure 59)

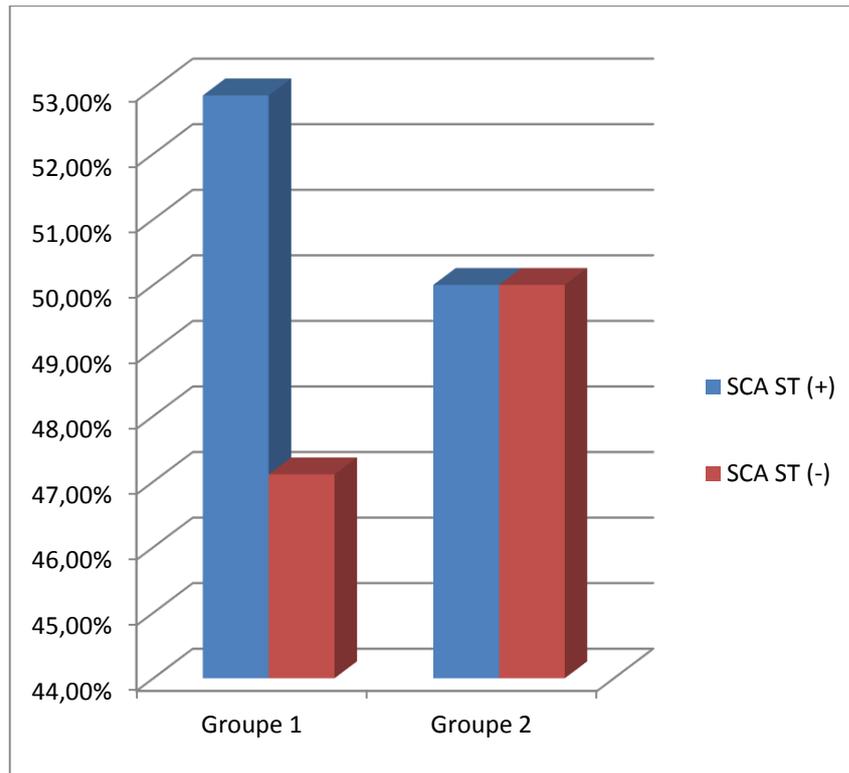


Figure 59: Répartition selon le motif d'hospitalisation dans les deux groupes de l'étude

4.2.3.3.4 Pression artérielle systolique à l'admission

La PAS à l'admission varie de 100 à 180 mmHg, elle est en moyenne 144 ± 13 mmHg dans le groupe 1 et elle varie de 110 à 180 mmHg, elle est en moyenne $144 \pm 13,25$ mmHg dans le groupe 2. Il n'y a pas de différence significative entre les deux groupes d'étude

4.2.3.3.5 Pression artérielle diastolique à l'admission

La PAD à l'admission varie de 50 à 110 mmHg, elle est en moyenne $88 \pm 9,14$ mmHg dans le groupe 1 et elle varie de 50 à 100 mmHg, elle est en moyenne 88 ± 9 mmHg dans le groupe 2. Il n'y a pas de différence significative entre les deux groupes d'étude

4.2.3.3.6 La fréquence cardiaque

La fréquence cardiaque varie de 60 à 111 bats/mn, elle en moyenne $81,88 \pm 8,37$ bats/mn dans le groupe 1 et elle varie de 60 à 110 bats/mn, elle en moyenne $81,81 \pm 8,17$ bats/mn dans le groupe 2. Il n'y a pas de différence significative entre les deux groupes d'étude.

4.2.3.4 Données paracliniques des deux groupes de l'étude

4.2.3.4.1 Bilan Biologique

115 patients (83,33%) ont un taux de troponine élevé dans le G1 versus 111 patients (80,43%) dans le G2, 75 patients (54,35%) ont un taux de CPK élevé dans le G1 versus 82 patients (59,42%) dans le G2, 136 patients (98,55%) ont un taux de LDLc \geq 0,55 g/l dans le G1 versus 135 patients (97,83%) dans le G2.

Il n'y a pas de différence significative entre les deux groupes d'étude (Tableau 49, Figure 60)

Tableau 49: Caractéristiques Biologiques des deux groupes de l'étude

Variables biologiques	G 1 n= 138 (%)	G 2 n= 138 (%)	P
Troponine positive à l'admission	115 (83,33)	111 (80,43)	0,53
CPK (élevée à l'admission > 243)	75 (54,35)	82 (59,42)	0,39
CRP > 6	131 (94,93)	123 (89,13)	0,07
Hémoglobine < 11,5 gr/dl	0 (0)	6 (4,35)	0,02
Leucocytes $\geq 10^3/\text{mm}^3$	70 (50,72)	81 (58,69)	0,18
Glycémie $\geq 1,26$ gr/l	87 (63,04)	98 (71,01)	0,15
HbA1c $\geq 6,5\%$	90 (65,22)	99 (71,74)	0,24
Cholestérol total > 2 g/l	82 (59,42)	88 (63,77)	0,45
LDLc $\geq 0,55$ g/l	136 (98,55)	135 (97,83)	1
HDLc < 0,4 g/l	74 (53,62)	99 (71,74)	0,001
Triglycéride > 1,5 mg/l	120 (86,96)	123 (89,13)	0,57

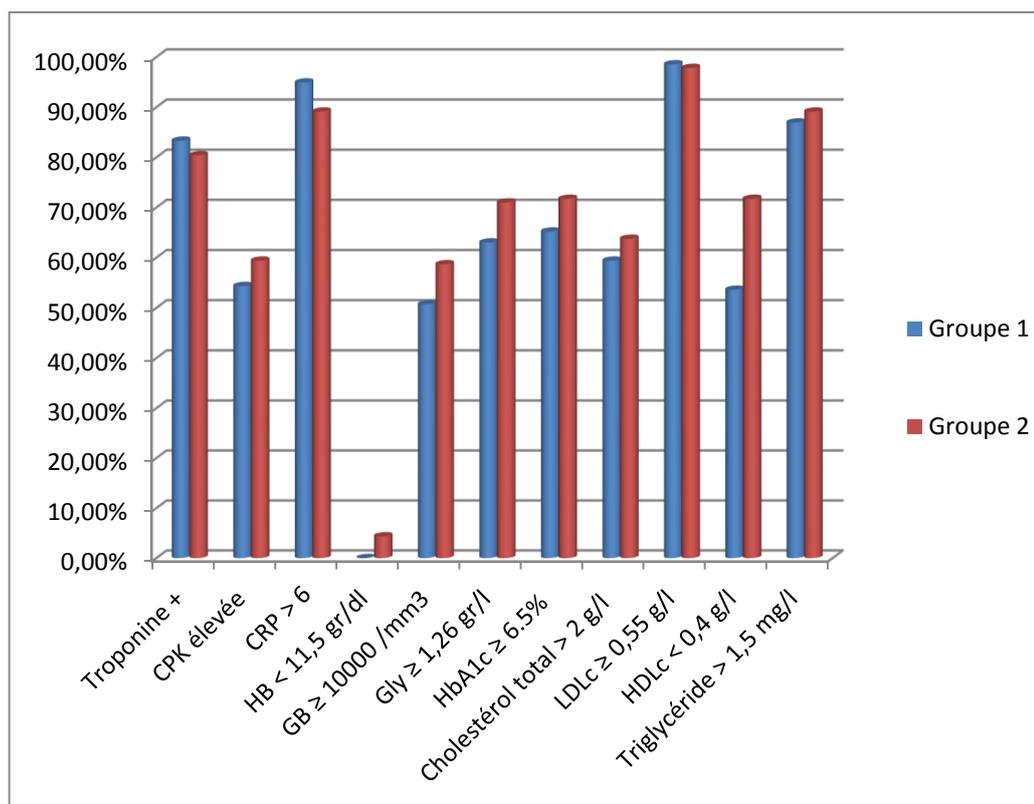


Figure 60: Caractéristiques Biologiques des deux groupes de l'étude

4.2.3.4.2 Bilan électrocardiographique

Répartition de la population des deux groupes de l'étude selon le territoire atteint à l'ECG, les résultats sont résumés dans le Tableau 50 et la Figure 61.

Tableau 50: Anomalies électriques des deux groupes de l'étude

Anomalies électriques	G 1 n= 138 (%)	G 2 n= 138 (%)	P
Atteinte Antérieure	49 (35,51)	55 (39,85)	0,59
Atteinte Postérieur	55 (39,85)	47 (34,06)	
Atteinte Latérale	34 (24,64)	36 (26,09)	

L'atteinte antérieure est retrouvée chez 49 patients (35,51%) dans le G1 versus 55 patients (39,85%) dans le G2, l'atteinte postérieure chez 55 patients (39,85%) dans le G1 versus 47 patients (34,06%) dans le G2 et l'atteinte latérale chez 34 patients (24,64%) dans le G1 versus 36 patients (26,29%) dans le G2. Sans différence dans les deux groupes de l'étude ($p= 0,59$).

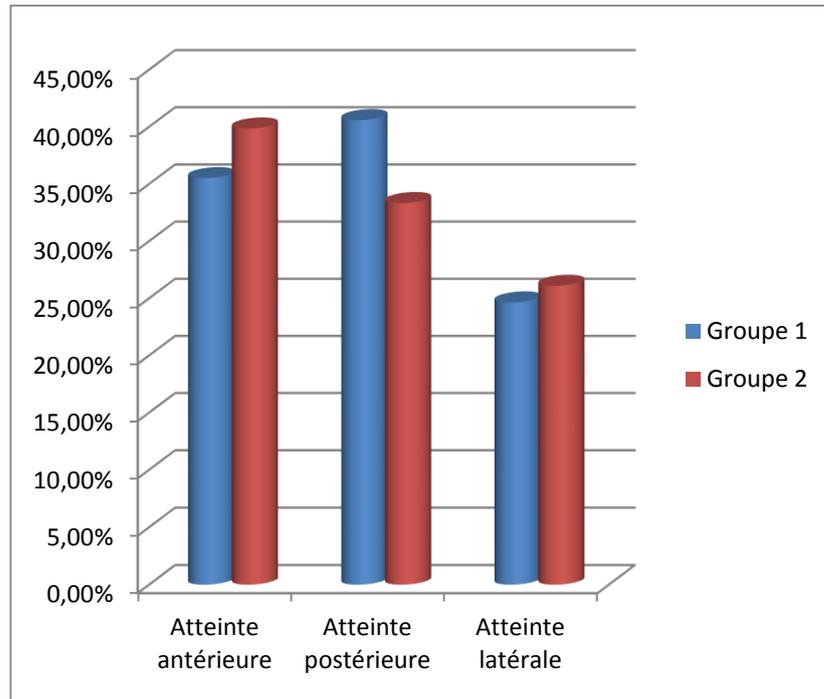


Figure 61: Anomalies électriques des deux groupes de l'étude

4.2.3.4.3 Bilan écho cardiographique des deux groupes de l'étude.

4.2.3.4.3.1 Fonction systolique du VG

La fraction d'éjection du VG varié de 37 à 65 %, en moyenne $53 \pm 0,06\%$ dans le groupe1 et varié de 38à 65%, en moyenne $54 \pm 0,06\%$ dans le groupe2.

La fonction systolique du VG est conservée ($FE \geq 50\%$) chez 68,84% dans le groupe 1 vs 76,81% dans le groupe 2. Une dysfonction VG modérée à sévère est notée chez 31,15% dans le groupe 1 vs 23,18% dans le groupe 2. On ne note pas de différence significative entre les deux groupes d'étude ($p= 0,29$). (Tableau 51, Figure 62)

Tableau 51: Fraction d'éjection du VG dans les deux groupes de l'étude

Fraction d'éjection FE	G 1 n= 138 (%)	G 2 n= 138 (%)	P
≥ 50 %	95 (68,84)	106 (76,81)	0,29
40 – 49 %	40 (28,98)	30 (21,73)	
< 40 %	3 (2,17)	2 (1,45)	

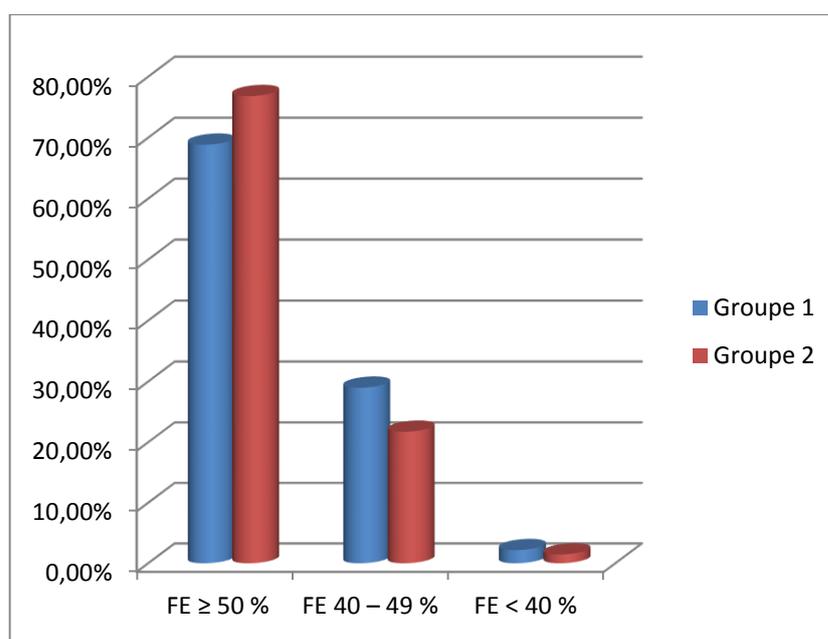


Figure 62: Fraction d'éjection du VG dans les deux groupes de l'étude

4.2.3.4.3.2 Fonction diastolique ventriculaire gauche

L'altération de la fonction diastolique VG est notée chez 104 patients (75,36 %) dans le groupe 1 versus 95 patients (68,84 %) dans le groupe 2. Sans différence dans les deux groupes de l'étude ($p=0,41$). (Tableau 52, Figure 63)

Tableau 52: Fonction diastolique des deux groupes de l'étude

Fonction diastolique	G 1 n= 138 (%)	G 2 n= 138 (%)	P
Profil I	34 (24,64)	43 (31,16)	0,41
Profil II	103 (74,64)	93 (67,39)	
Profil III	1 (0,72)	2 (1,45)	

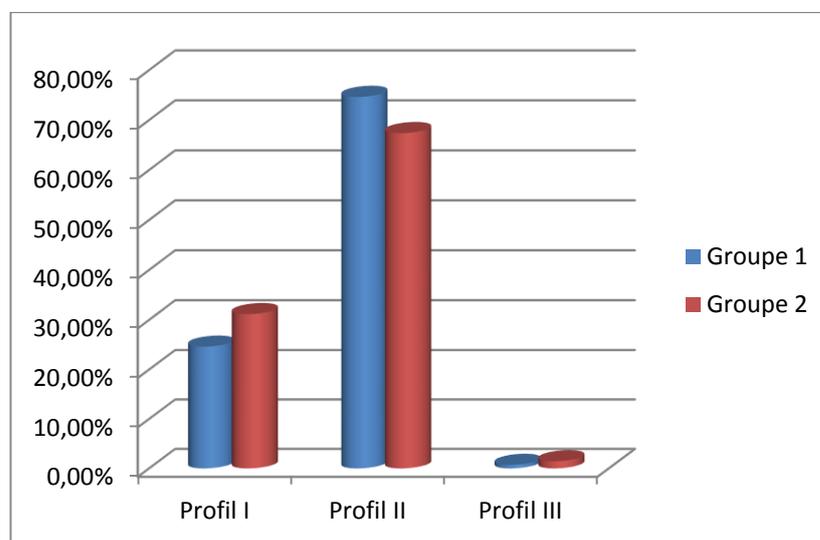


Figure 63: Fonction diastolique des deux groupes de l'étude

4.2.3.5 Bilan de l'exploration angio-coronarographique des deux groupes de l'étude

4.2.3.5.1 La coronarographie

125 patients (90,58%) dans le groupe 1 ont bénéficié d'une coronarographie versus 130 patients (94,20%) dans le groupe 2 dont 71 patients (56,80%) ont bénéficié d'une coronarographie dans les 72h dans le groupe 1 versus 57 patients (43,85%) dans le groupe 2, le reste soit 43,20% a bénéficié d'une coronarographie différée dans le groupe 1 versus 56,15% dans le groupe 2. Sans différence dans les deux groupes de l'étude (p= 0,11). (Tableau 53, Figure 64)

Tableau 53: Bilan Coronarographique des deux groupes de l'étude

	G 1 n= 138 (%)	G 2 n= 138 (%)	P
Coronarographies	125 (90,58)	130 (94,20)	0,11
Coronarographies dans les 72 h	71 (56,80)	57 (43,85)	
Coronarographies différées	54 (43,20)	73 (56,15)	

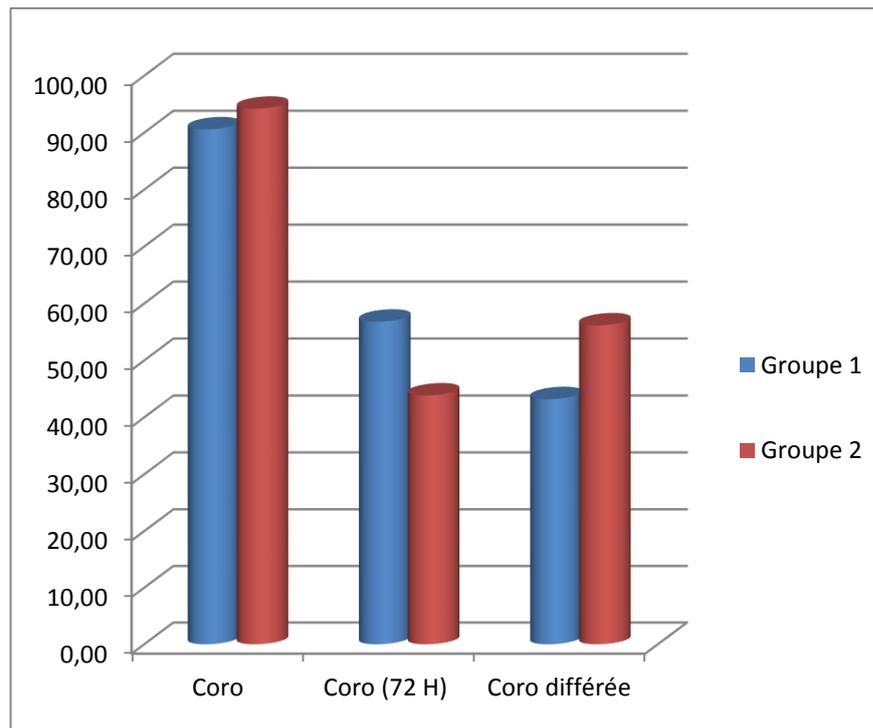


Figure 64: Bilan Coronarographique des deux groupes de l'étude

4.2.3.5.2 Nombre des troncs coronaies malades

L'atteinte monotronculaire représente 42,31% dans le G1 versus 40% dans le G2 ($p=0,51$), l'atteinte bi tronculaire représente 30,40% dans le G1 versus 30,77% dans le G2 ($p=0,94$), l'atteinte tri tronculaire représente 21,60% dans le G1 versus 22,31% dans le G2 ($p=0,89$), l'atteinte du tronc commun gauche représente 5,60% dans le G1 versus 5,38% dans le G2 ($p=0,93$). Sans différence entre les deux groupes de l'étude. (Tableau 54, Figure 65)

Tableau 54: Répartition selon le nombre des troncs coronaies malades dans les deux groupes de l'étude

Nombre des troncs coronaies malades	G 1 n= 125 (%)	G 2 n= 130 (%)	P
Mono-tronculaire	55 (42,31)	52 (40)	0,51
Bi-tronculaire	38 (30,40)	40 (30,77)	0,94
Tri-tronculaire	27 (21,60)	29 (22,31)	0,89
TCG	7 (5,60)	7 (5,38)	0,93

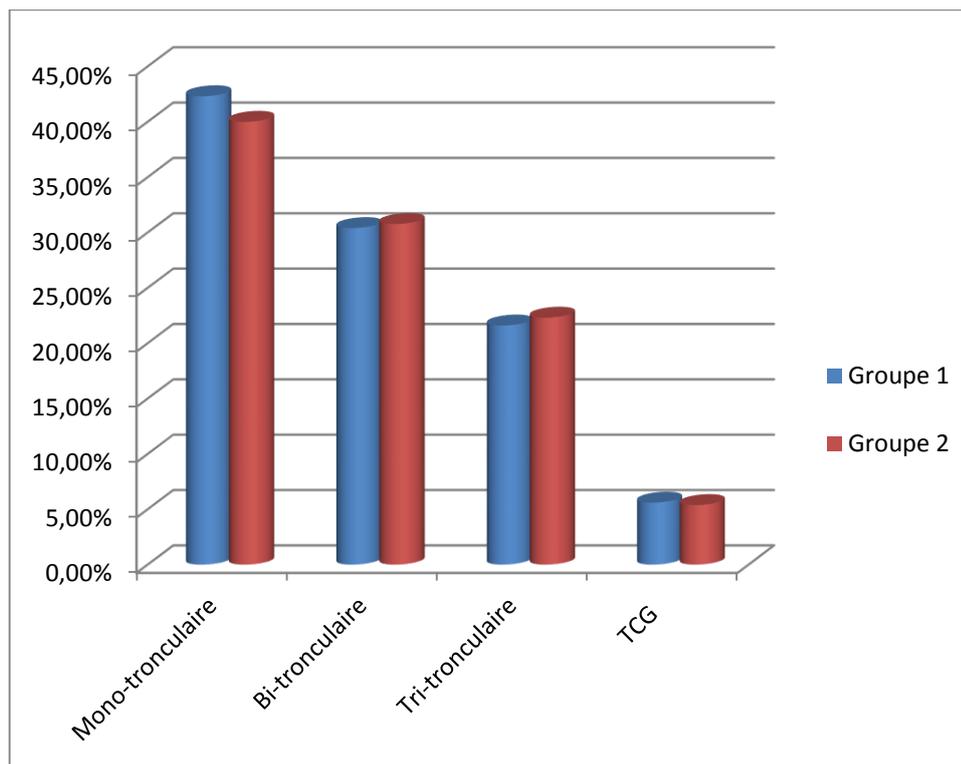


Figure 65: Répartition selon le nombre des troncs coronaires malades dans les deux groupes de l'étude

4.2.3.5.3 Bilan des atteintes coronaires hémodynamiques

L'interventriculaire antérieure (49,60%) et la coronaire droite (43,20%) sont les deux artères les plus atteintes dans le groupe 1 versus 43,08% pour l'IVA et 39,23% pour la CD dans le groupe 2. Sans différence significative entre les deux groupes de l'étude ($p = 0,82$). (Tableau 55, Figure 66)

Tableau 55: Bilan des atteintes coronaires significatives des deux groupes de l'étude

	G 1 n= 125 (%)	G 2 n= 130 (%)	p
	Lésions significatives	Lésions significatives	
TCG	7 (5,60)	7 (5,38)	0,82
IVA	62 (49,60)	56 (43,08)	
CX	21 (16,80)	23 (17,69)	
MG	14 (11,20)	20 (15,38)	
CD	54 (43,20)	51 (39,23)	

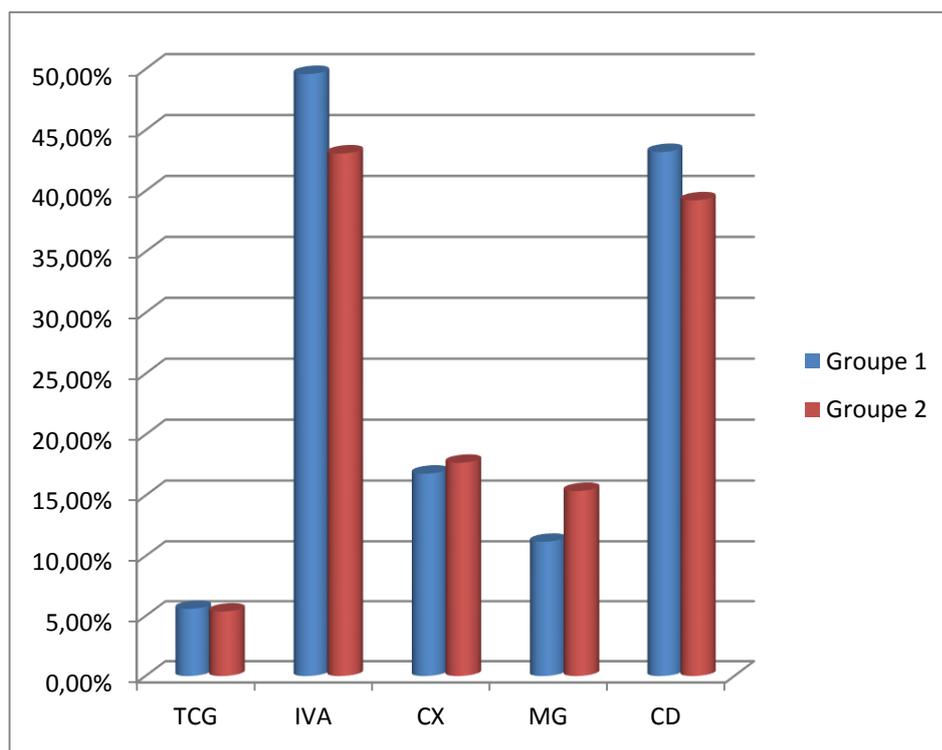


Figure 66: Bilan des atteintes coronaires significatives dans les deux groupes de l'étude

4.2.3.5.4 La revascularisation

Dans le premier groupe 65 patients (52%) ont bénéficié d'une angioplastie et deux patients (1,60%) ont bénéficié d'un pontage aorto-coronaire versus 70 patients (53,85%) ont bénéficié d'une angioplastie et deux patients (1,53%) ont bénéficié d'un pontage aorto-coronaire dans le deuxième groupe, le reste dans les deux groupes relève du traitement médical. On ne note pas de différence entre les deux groupes (ATC : $p=0,76$ - PAC : $p=1$). (Tableau 56, Figure 67)

Tableau 56: Répartition selon le type de revascularisation des deux groupes de l'étude

	G 1 n= 125 (%)	G 2 n= 130 (%)	P
ATC	65 (52)	70 (53,85)	0,76
PAC	2 (1,60)	2 (1,53)	1

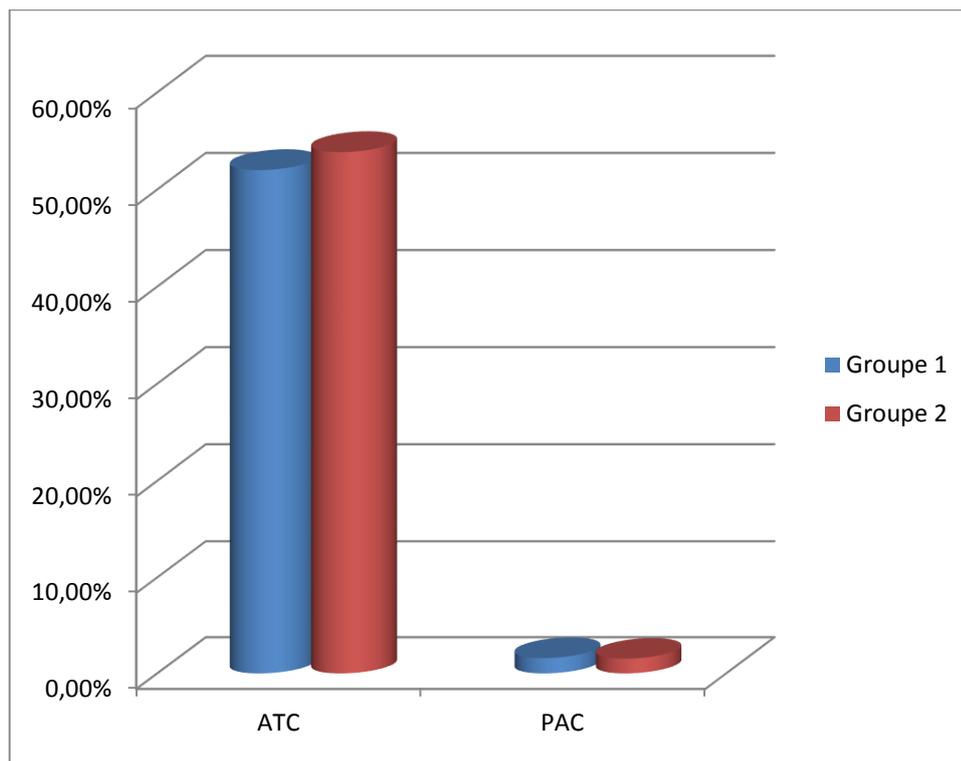


Figure 67: Répartition selon le type de revascularisation des deux groupes de l'étude

4.2.4 Evaluation des effets secondaires de la bithérapie anti-lipidique systématique intensive dans le post SCA à 1 an (Objectifs Secondaires N°3)

Les effets secondaires de la bithérapie anti-lipidique sont :

- Les troubles digestifs
- Crampes et myalgies
- Céphalées, sensations vertigineuses et insomnie
- Rhabdomyolyse (CPK > 5 fois la normale)
- Élévation des transaminases : TGO, TGP (les transaminases > 3 fois la normale).

Le Tableau 57 résume les effets secondaires de la bithérapie hypolipémiante dans la population du premier groupe de l'étude.

Tableau 57: Effets secondaires de la bithérapie hypolipémiante dans le post syndrome coronarien aigu à 1 an

Effets secondaires de la bithérapie anti-lipidique à 1 an	Population du G 1 n=138 (%)
Troubles digestifs	2 (1,45)
Crampes et Myalgies	6 (4,35)
Rhabdomyolyse	0 (0)
Elévation des transaminases	1 (0,72)
Céphalées, sensations vertigineuses, insomnie	5 (3,62)
Total	14 (10,14)

14 patients ont présenté des effets secondaires de la bithérapie hypolipémiante dont Six patients (4,35%) ont présenté des crampes et des myalgies, cinq patients (3,62%) ont présenté des céphalées, sensations vertigineuses, insomnie et deux patients (1,45%) ont présenté des troubles digestifs. Un seul patient (0,72%) a présenté une élévation des transaminases. (Figure 68)

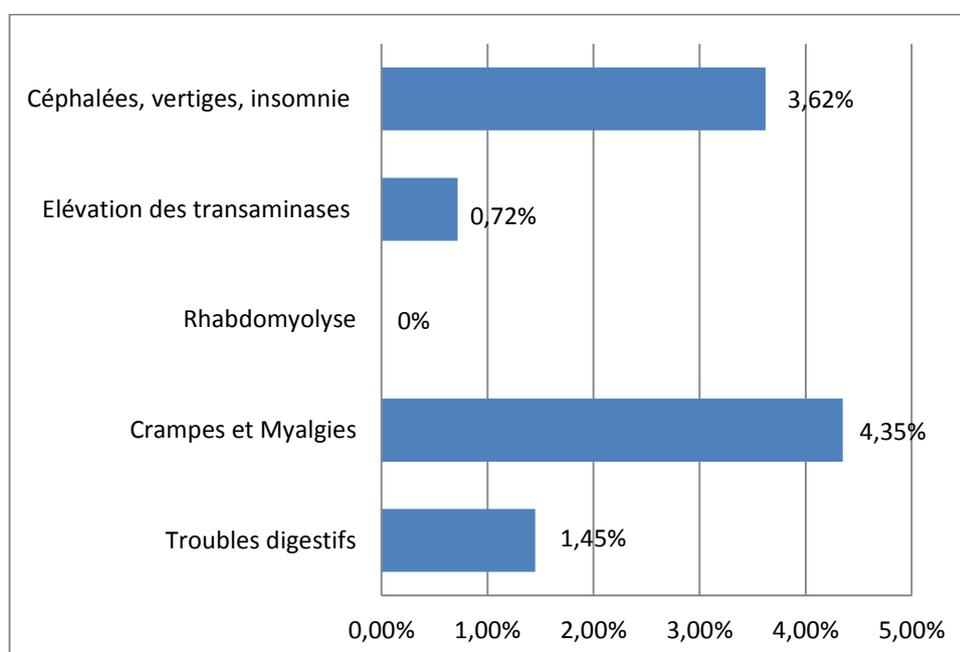


Figure 68: Effets secondaires de la bithérapie hypolipémiante dans le post syndrome coronarien aigu à 1 an

4.2.5 Evaluation des effets secondaires du traitement anti-lipidique intensif (statine à forte dose) dans le post SCA à 1 an

Le Tableau 58 résume les effets secondaires du traitement anti-lipidique systématique intensif dans le post syndrome coronarien aigu à 1 an dans la population du groupe 2.

Tableau 58: Effets secondaires du traitement anti-lipidique systématique intensif dans la population du groupe 2 de l'étude

Effets secondaires du traitement anti-lipidique à 1 an	Population du G 2 n=138 (%)
Troubles digestifs	1 (0,72)
Crampes et Myalgies	8 (5,80)
Rhabdomyolyse	0 (0)
Elévation des transaminases	0 (0)
Céphalées, sensations vertigineuses, insomnie	4 (2,89)
Total	13 (9,42)

13 patients ont présenté des effets secondaires à la statine à forte dose dont Huit patients (5,80%) ont présenté des crampes et des myalgies, quatre patients (2,89%) ont présenté des céphalées, sensations vertigineuses, insomnie et un seul patient (0,72%) a présenté des troubles digestifs. (Figure 69)

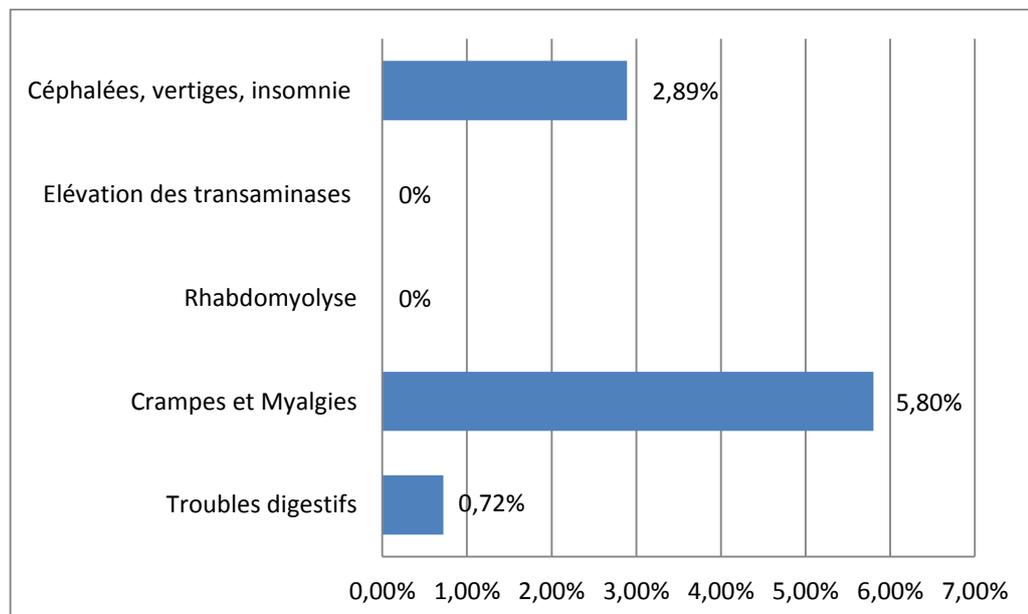


Figure 69: Effets secondaires du traitement anti-lipidique systématique intensif dans la population du groupe 2 de l'étude

4.2.6 Les effets secondaires du traitement anti-lipidique systématique intensif dans les deux groupes de l'étude à 1 an

Les effets secondaires du traitement anti-lipidique systématique intensif dans les deux groupes de l'étude à 1 an sont résumés dans le Tableau 59, Figure 70.

Tableau 59: Effets secondaires du traitement anti-lipidique systématique intensif dans la population des deux groupes de l'étude

Effets secondaires du traitement anti-lipidique à 1 an	G 1 n=138 (%)	G 2 n=138 (%)	P
Troubles digestifs	2 (1,45)	1 (0,72)	0,83
Crampes et Myalgies	6 (4,35)	8 (5,80)	
Rhabdomyolyse	0 (0)	0 (0)	
Elévation des transaminases	1 (0,72)	0 (0)	
Céphalées, vertiges, insomnie	5 (3,62)	4 (2,89)	
Total	14 (10,14)	13 (9,42)	

Les effets secondaires du traitement hypolipémiant étaient observés chez 14 patients soit 10,14% dans le premier groupe (avec une bithérapie anti-lipidique) versus 13 patients soit 9,42% dans le deuxième groupe (avec seulement une statine à forte dose). Il n'y a pas de différence significative entre les deux groupes de l'étude ($p=0,83$).

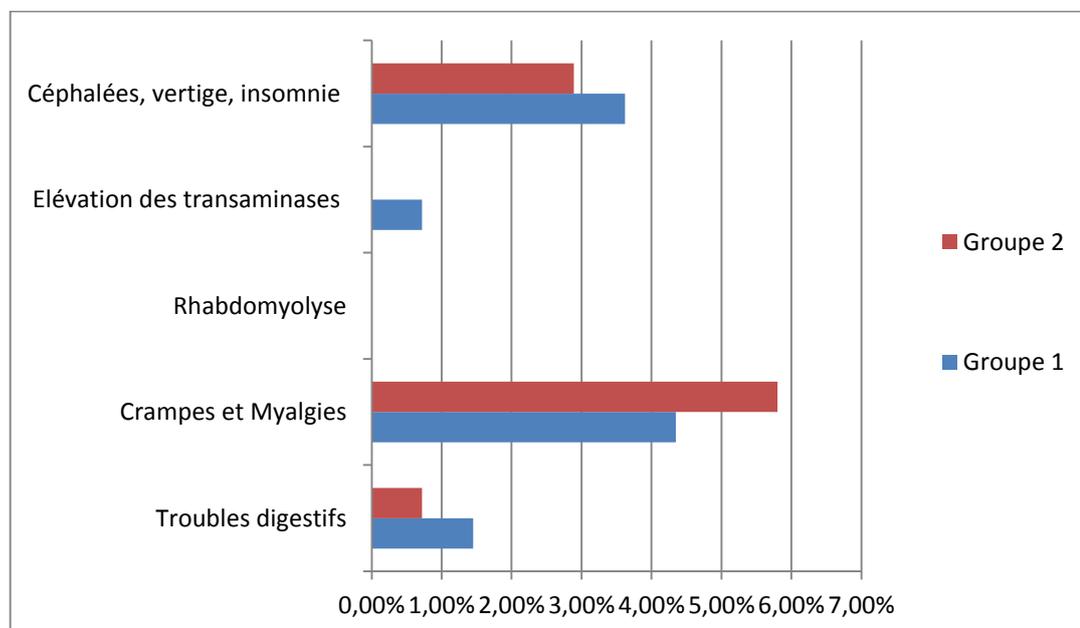


Figure 70: Effets secondaires du traitement anti-lipidique systématique intensif dans la population des deux groupes de l'étude

4.2.7 Résumé des résultats en fonction des objectifs de l'étude au niveau des deux groupes

Tableau 60: Résumé des résultats en fonction des objectifs de l'étude au niveau des deux groupes (objectif principal)

Objectifs	G1 : bithérapie anti-lipidique	Gr2 : statine à forte dose	P
OBJECTIF PRINCIPAL			
Incidence des MACE dans les deux groupes de l'étude à 1 an			
Ré-hospitalisation pour SCA	12 (8,69 %)	20 (14,49 %)	0,13
AVC ischémique ou AIT	4 (2,90 %)	10 (7,24 %)	0,09
Décès	2 (1,45 %)	6 (4,35 %)	0,28
Total	18 (13,04%)	36 (26,09%)	0,006
Evaluation de la cible du LDLc dans les deux groupes d'étude à 1 an			
LDLc < 0,55 g/l (< 1,4 mmol/l)	76,09 %	3,62 %	< 0,0001
LDLc ≥ 0,55 g/l (≥ 1,4 mmol/l)	23,91 %	96,38 %	

Tableau 61: Résumé des résultats en fonction des objectifs de l'étude au niveau des deux groupes (objectif secondaire n°1)

Objectifs	G1 : bithérapie anti-lipidique	G2 : statine à forte dose	P
OBJECTIF SECONDAIRE N° 1			
Incidence des MACE dans les deux groupes de l'étude à 3 mois			
Ré-hospitalisation pour SCA	6 (4,35%)	9 (6,52%)	0,42
AVC ischémique ou AIT	2 (1,45%)	3 (2,17%)	1
Décès	1 (0,72%)	2 (1,45%)	1
Total	9 (6,52%)	14 (10,14%)	0,27
Evaluation de la cible du LDLc dans les deux groupes d'étude à 3mois			
LDLc < 0,55 g/l (< 1,4 mmol/l)	13,77%	1,45%	< 0,0001
LDLc ≥ 0,55 g/l (≥ 1,4 mmol/l)	86,23%	98,55%	
Incidence des MACE dans les deux groupes de l'étude à 6 mois			
Ré-hospitalisation pour SCA	5 (3,65%)	6 (4,41%)	0,74
AVC ischémique ou AIT	2 (1,46%)	4 (2,94%)	0,44
Décès	1 (0,73%)	2 (1,47%)	0,62
Total	8 (5,84%)	12 (8,82%)	0,34
Evaluation de la cible du LDLc dans les deux groupes d'étude à 6 mois			
LDLc < 0,55 g/l (< 1,4 mmol/l)	58,39%	2,20%	< 0,0001
LDLc ≥ 0,55 g/l (≥ 1,4 mmol/l)	41,61%	97,80%	
Incidence des MACE dans les deux groupes de l'étude à 12 mois			
Ré-hospitalisation pour SCA	1 (0,73%)	5 (3,73%)	0,11
AVC ischémique ou AIT	0(0%)	3 (2,24%)	0,12
Décès	0(0%)	2 (1,49%)	0,24
Total	1 (0,73%)	10 (7,46%)	0,005
Evaluation de la cible du LDLc dans les deux groupes d'étude à 12 mois			
LDLc < 0,55 g/l (< 1,4 mmol/l)	77,20%	3,73%	< 0,0001
LDLc ≥ 0,55 g/l (≥ 1,4 mmol/l)	22,80%	96,27%	

Tableau 62: Résumé des résultats en fonction des objectifs de l'étude au niveau des deux groupes (objectif secondaire n°2)

Objectifs	G1 : bithérapie anti-lipidique	G2 : statine à forte dose	P
OBJECTIF SECONDAIRE N° 2			
Caractéristiques démographiques			
Age moyen, années	58,2±12,3	58,1 ±12,3	0,1
Sexe ratio H/F	3,3	2,2	-
Facteurs de risques cardiovasculaires			
Coronaropathie familiale	14,49%	13,77%	0,86
Diabète	54,35%	56,52%	0,71
Hypertension artérielle	60,87%	55,80%	0,39
Obésité	23,19%	21,74%	0,77
Dyslipidémie connue	19,56%	21,01%	0,76
Tabagisme actif	56,52%	63,04%	0,26
Données cliniques de la population recrutée			
ATCDS d'AVC	2,17%	2,89%	1
ATCDS d'AOMI	15,94%	12,31%	0,38
Type de la maladie coronaire	SCA ST(+) 52,89%,SCA ST(-) 47,11%	SCA ST (+) 50%, SCA ST (-) 50%	0,62
Bilan Biologiques			
Troponine élevée	83,33%	80,43%	0,53
CPK élevée	54,35%	59,42%	0,39
Glycémie ≥ 1,26g/l	63,04%	71,01%	0,15
LDLc ≥ 0,55 g/l	98,55%	97,83%	1
Bilan électrocardiographique			
Atteinte Antérieur	35,51%	39,85%	0,59
Atteinte Postérieur	39,85%	34,06%	
Atteinte Latérale	24,64%	26,09%	
Bilan écho cardiographique			
Fonction VG systolique conservée	68,84 %	76,81 %	0,29
Dysfonction VG systolique	31,15 %	23,18 %	
Dysfonction VG diastolique	75,36 %	68,84 %	0,41
Bilan de l'exploration angio-coronographique			
Coronarographie	90,58%	94,20%	0,11
ATC	52%	53,85%	0,76
PAC	1,60%	1,53%	1

Tableau 63: Résumé des résultats en fonction des objectifs de l'étude au niveau des deux groupes (objectif secondaire n°3)

Objectifs	G1 : bithérapie anti-lipidique	G2 : statine à forte dose	P
OBJECTIF SECONDAIRE N° 3			
Effets secondaires du traitement anti-lipidique systématique intensif dans les deux groupes de l'étude à 1 an			
Troubles digestifs	2 (1,45 %)	1 (0,72 %)	0,83
Crampes et Myalgies	6 (4,35 %)	8 (5,80 %)	
Rhabdomyolyse	0(0 %)	0 (0 %)	
Elévation des transaminases	1 (0,72 %)	0 (0 %)	
Céphalées, vertige, insomnie	5 (3,62 %)	4 (2,89 %)	
Total	14 (10,14 %)	13 (9,42 %)	

DISCUSSION

5 DISCUSSION

Nous allons comparer nos résultats au fur et à mesure aux données les plus récentes et les plus pertinentes de la littérature et qui se rapprochent le plus de notre méthodologie de travail.

Ce travail est venu confirmer les données rapportées par les différentes études sur le bénéfice de la bithérapie anti lipidique systématique dans le post syndrome coronarien aigu permettant une réduction significative des événements cardiovasculaires majeurs et une baisse importante et rapide du LDLc avec une bonne tolérance thérapeutique.

5.1 **Caractéristiques générales de la population**

5.1.1 **Les données descriptives de la population globale**

5.1.1.1 **L'âge**

L'âge moyen de la population globale est 58 ans, proche de celui de Access [109] qui est de 59ans et celui d'une série Tunisienne[110], qui est de 58ans versus 61ans (EPICOR)[111], 65ans (Gulf race[112]), 63ans (E-MUST[113]), et 57,8ans dans une série Marocaine[114].(Tableau 64)

Tableau 64: Les caractéristiques d'âge selon les différentes études

Etudes	Age moyen (ans)
E-Must [113]	63
Access [109]	59
EPICOR [111]	61
Gulf race [112]	65
Série Tunisie [110]	58
Série Marocaine [114]	57
Notre étude	58

5.1.1.2 **Le sexe**

Il y a, dans notre série, de manière analogue aux différents registres internationaux de patients présentant un SCA une nette prédominance masculine, 72,83% versus 76% (Access)[109], 77,2% (E-MUST)[113], 69% pour BEDETTI[115], 73% (FAST-MI2015)[116], 74% en Tunisie[110], et 70,6% au Maroc[114]. (Tableau 65)

Tableau 65: La prédominance masculine selon les différentes études

Etudes	Pourcentage du sexe masculin (%)
E-Must [113]	77,2
Access [109]	76
BEDETTI [115]	69
FAST-MI2015 [116]	73
Série Tunisie [110]	74
Série Marocaine [114]	70,6
Notre étude	72,83

5.1.2 Facteurs de risques cardio-vasculaires

5.1.2.1 Héritéité cardiovasculaire

Héritéité cardiovasculaire est présente chez 14,3% versus 14% pour ACCESS [109], 17% pour E-MUST [113], 11,8% en Tunisie [110], et 12,7% au Maroc [114]. (Tableau 66)

Tableau 66: Fréquence de l'héritéité cardiovasculaire selon les différentes études

Etudes	Fréquence de l'héritéité cardiovasculaire(%)
Access [109]	14
E-MUST [113]	17
Série Tunisienne [110]	11,8
Série Marocaine [114]	12,7
Notre étude	14,3

5.1.2.2 Le diabète

En comparaison avec différentes études internationales, le diabète (85% de type II) constitue dans notre série un facteur de risque majeur de survenue de SCA avec 55,43% versus 37% pour ACCESS [109], 29% RECORD [32], 25% GRACE [112], 16,5% FASTMI-2015 [116], 36,9% en Tunisie [110], et 45,6% au Maroc [114]. (Tableau 67)

Tableau 67: Fréquence du diabète selon les différentes études

Etudes	Fréquence du diabète (%)
Access [109]	37
RECORD[32]	29
GRACE [112]	25
FAST-MI2015 [116]	16,5
Série Tunisienne [110]	36,9
Série Marocaine [114]	45,6
Notre étude	55,43

5.1.2.3 L'hypertension artérielle

Dans notre série la fréquence de l'HTA (58,33%) est superposable à celle de l'étude GRACE 58% [112], versus 45% pour ACCESS [109], 37% dans le registre RECORD [32], 47% FAST-MI 2015 [116], 38,6% en Tunisie [110], et 35,3% au Maroc[114]. (Tableau 68)

Tableau 68: Fréquence L'hypertension artérielle selon les différentes études

Etudes	Fréquence L'hypertension artérielle (%)
Access [109]	45
RECORD [32]	37
GRACE [112]	58
FAST-MI2015 [116]	47
Série Tunisienne [110]	38,6
Série Marocaine [114]	35,3
Notre étude	58,33

5.1.2.4 Obésité

Les résultats de notre étude sont proches de ceux des différentes études avec 22.46% versus 19% ACCESS [109], 21,4% EPICOR[111], 24% E-MUST[113], 20,1% FAST- MI 2015[116], 24,3% en Tunisie [110], et 15,3% au Maroc[114]. (Tableau 69)

Tableau 69: Fréquence de l'obésité selon les différentes études

Etudes	Fréquence de l'obésité(%)
Access [109]	19
EPICOR [111]	21,4
E-MUST [113]	24
FAST-MI2015 [116]	20,1
Série Tunisienne[110]	24,3
Série Marocaine [114]	15,3
Notre étude	22.46

5.1.2.5 La dyslipidémie connue

La dyslipidémie connue est présente chez 20,29% des patients se qui s'explique par le changement des habitudes alimentaires de notre population et de l'impact du diabète avec 20,29%, versus 22% ACCESS[109], 7% dans le registre RECORD [32], 36% E-MUST [113], 39,3% FASTMI-2015 [116], 48% en Tunisie [110], et 63,4% au Maroc[114]. (Tableau 70)

Tableau 70: Fréquence de la dyslipidémie connue selon les différentes études

Etudes	Fréquence de la dyslipidémie(%)
Access [109]	22
RECORD [32]	7
E-MUST [113]	36
FAST-MI2015 [116]	39,3
Série Tunisienne [110]	48
Série Marocaine [114]	63,4
Notre étude	20,29

5.1.2.6 Tabac

Il y a une surconsommation du tabac, ce qui est comparable à nos voisins maghrébins soit 59,80% versus 64,9% en Tunisie et 60,7% au Maroc [110, 114], 47% pour ACCESS [109], 42% pour le registre RECORD [32], 55% E-MUST [113], et 40,9% FAST-MI 2015 [116]. (Tableau 71)

Tableau 71: Fréquence du tabagisme selon les différentes études

Etudes	Fréquence du tabagisme (%)
Access [109]	47
RECORD [32]	42
E-MUST [113]	55
FAST-MI2015 [116]	40,9
Série Tunisienne [110]	64,9
Série Marocaine [114]	60,7
Notre étude	20,29

L'âge moyen de la population est de 58±12 ans vs 78±10 pour Bedetti [115] et 61,5± 11,9 pour Miroslava 2014 [117], 72,83% sont de sexe masculin vs 63% Bedetti [115] et 78% pour Louisa Antoni [118].

Les facteurs de risque cardiovasculaires de notre population ont un index de sévérité élevée; avec 58,33% des hypertendus vs 40% dans la série d'Antoni [118], 55,43% des diabétiques vs 16% pour Antoni [118], tabagisme actif 59,78% vs 49% dans la série d'Antoni [118], la dyslipidémie connue chez 20,29% vs 22% série d'Antoni et 60,9% série de Falcao [119], l'obésité chez 22,46% vs %21,4% EPICOR [111]et 24% E-MUST [113].(Tableau 72)

Tableau 72: Facteurs de risque cardiovasculaires dans les différentes études sur le SCA

Variable %	Notre série	RECORD	ACCESS	FAST-MI 2015	E-MUST14	Tunisie	Maroc
Age moyen	58	–	59	63,3	62,1	58	57,5
Sexe masculin	72,83	76,3	76	73	77,2	74	70,6
Hérédité Cvx	14,3	–	14	–	17	11,8	12,7
Tabac	59,80	42	47	40,9	55	64,9	60,7
Dyslipidémie	20,29	7	22	39,3	36	48	63,4
HTA	58,33	35	45	45	43	38,6	35,3
Diabète	55,43	29	37	16,5	17	36,9	45,6
Obésité	22,46	–	19	20,1	24	24,3	15,3

5.1.3 Antécédents personnels de maladie cérébro-vasculaire

La fréquence d'ATCD d'AVC retrouvé est 2,53% proche à celle d'EPICOR [111] et ACCESS [109] qui est de 3 %.

5.1.4 Antécédents personnels d'AOMI

L'AOMI est retrouvée dans 8,69 % ce qui rejoint la plupart des études : 9 % USIK 2000 [120].

5.1.5 Présentation clinique de la maladie coronaire

La proportion du SCA ST(+) est de 51,45 %, celle rapportée dans les autres registres est variable ; Access (Algérie 60,9%, Maroc 59,9%, Tunisie 51,6%) [109], Record (62,5%) [32], BEDETTI (38%) [115], Grace (37,9%) [112], Gulf-race (39%) [112], FAST-MI 2015 (56,1%) [116].

La proportion du SCA ST(-) est de 48,55 %, celle rapportée dans les autres registres est variable ; Access (population globale 41%, Algérie 39,1%, Maroc 40,1%, Tunisie 48,4%) [109], Record (37,5%) [32], BEDETTI (62%) [115], Grace (62,1%) [112], Gulf-race (61%) [112], FAST-MI 2015 (43,9%) [116].

5.1.6 Biologie

Le dosage des troponines s'est révélé positif chez 81,88% de la population globale vs 74% dans le registre FACT [121] et les CPK dans 56,88% vs 33% le registre OSCAR [122]. Ce qui s'explique par le nombre élevé de SCA avec sus-décalage de ST dans notre population.

Le bilan lipidique fait durant l'hospitalisation retrouve un taux du HDLc bas dans 62,68% des cas avec un taux du LDLc $\geq 0,55$ g/l dans 98,91% des cas, le crédit à accorder à cette donnée reste cependant très faible.

En effet, dans deux études italiennes : le LATIN trial et celle de Fresco et al, il est démontré que les taux de HDLc et LDLc baissent naturellement dans les 24 heures après le début de symptomatologie au cours d'un syndrome coronaire aigu [123, 124].

La fréquence de ces perturbations biologiques est parfaitement comparable aux chiffres rapportés dans les différentes études menées chez des patients présentant un syndrome coronaire aigu comme MASCARA [125] et GULFRACE-2 [126].

5.2 Evaluation de l'effet de la bithérapie anti-lipidique systématique sur les MACE dans le post SCA à 1 an (Objectif principal)

Dans notre étude on a comparé l'effet de l'association systématique ézétimibe 10mg + atorvastatine 80mg en plus du traitement basique conventionnel du SCA, sur les événements cardiovasculaires majeurs chez 276 patients en post syndrome coronarien aigu.

13,04% des patients dans le G1 (avec ézétimibe + atorvastatine en plus du traitement basique conventionnel du SCA.) ont présenté un événement cardiovasculaire majeur et 26,09% dans le G2 (avec atorvastatine seule en plus du traitement basique conventionnel du SCA). Avec une différence significative ($p= 0,006$) prenant en considération le nombre total de MACE.

Après un 1 an de suivi, une réduction de 13,05% d'événements cardiovasculaires majeurs (nombre total) a été observée avec l'ézétimibe + atorvastatine.

Les résultats des autres séries publiées sont variables:

Dans l'étude d'IMPROVE-IT [69, 75] qui a comparé l'effet d'un traitement par simvastatine 40 mg/j à celui d'un traitement combiné associant simvastatine 40 mg/j + ézétimibe 10 mg/j, chez 18 144 patients ayant présenté un syndrome coronaire aigu dans les 10 jours précédents.

Après un suivi minimum de 2,5 ans, il était observé, chez les patients ayant bénéficié d'un traitement complémentaire par ézétimibe comparés à ceux traités par simvastatine seule, une réduction relative du risque d'évènements cardiovasculaires majeurs de 7 % (*hazard ratio*, HR = 0,93 [IC 95 % : 0,89-0,99]; $p = 0,016$). Il était observé chez les patients traités par simvastatine + ézétimibe, comparés à ceux traités par simvastatine seule, une diminution significative de la mortalité coronarienne ($p = 0,02$) et de la mortalité cardiovasculaire ($p = 0,04$).

Par ailleurs, le traitement additionnel par ézétimibe était accompagné d'une réduction significative de 13 % du risque d'infarctus du myocarde ($p = 0,002$), et de 21% du risque d'accident vasculaire cérébral ischémique ($p= 0,008$).

Les résultats de l'étude IMPROVE-IT sont intéressants, dans la mesure où ils montrent que l'association ézétimibe + statine, est capable de réduire le risque d'évènements cardiovasculaires (Tableau 73).

Tableau 73: Principaux résultats concernant les MACE dans l'étude IMPROVE-IT [75]

Critères	Simvastatine seule (n= 9.077)	Simvastatine + ézétimibe (n=9.067)	Hasard ratio (IC 95 %)	Valeur de p
Cardiovasculaire composite principal (*)	2.742 (34,7 %)	2.572 (32,7 %)	0,936 (0,89 – 0,99)	0,016
Décès de cause cardio-vasculaire	538 (6,8 %)	537 (6,9 %)	1,00 (0,89 – 1,13)	1,00
Décès de toutes causes	1.231 (15,3 %)	1.215 (15,4 %)	0,99 (0,91 – 1,07)	0,78
Infarctus du myocarde	1.118 (14,8 %)	977 (13,1 %)	0,87 (0,80 – 0,95)	0,002
AVC ischémique	297 (4,1 %)	236 (3,4 %)	0,79 (0,67 – 0,94)	0,008
Revascularisation coronaire urgente	626 (8,6 %)	510 (7,0 %)	0,81 (0,72 – 0,91)	0,001

(*) : Décès cardiovasculaire, infarctus du myocarde, accident vasculaire cérébral, hospitalisation pour angor instable et/ou revascularisation coronaire
AVC : accident vasculaire cérébral. IC Intervalle de confiance

Dans l'étude *Study of Heart and Renal Protection SHARP* [127] comparant l'effet d'un traitement combiné associant 10 mg/j d'ézétimibe à 20 mg/j de simvastatine *versus* placebo chez 9 270 patients insuffisants rénaux sans antécédents cardiovasculaires, il a été observé, après un suivi médian de 4,9 années, une diminution significative du risque d'évènements cardiovasculaires majeurs de 17 % ($p = 0,0021$) sous traitement.

Dans l'étude FOURIER [128] qui a évalué l'efficacité de l'évolocumab, en association avec les statines, dans la réduction des événements cardiovasculaires.

Cette étude randomisée, contrôlée, en double aveugle, a été menée dans 1 242 sites dans 49 pays entre février 2013 et juin 2015. Elle a inclus des patients ayant une maladie athéroscléreuse avérée, actuellement stable. Au total, 27 564 patients ont été inclus dans l'étude.

A 2 ans, une réduction de 15% d'évènements cardiovasculaires majeurs (HR=0.85, IC 95 %=0.79-0.92; $p=0.001$) incluant l'infarctus du myocarde, l'accident vasculaire cérébral, l'hospitalisation pour angor instable ou la revascularisation coronaire a été observée. Ce bénéfice a été obtenu dans tous les sous-groupes d'âge, de sexe, de dose de statine et de LDL de base, y compris dans le quartile bas de LDL où le LDL de base était à 74md/dL. L'association statine + evolocumab a prouvé sa capacité à réduire les événements cardiovasculaires. (Figure 71)

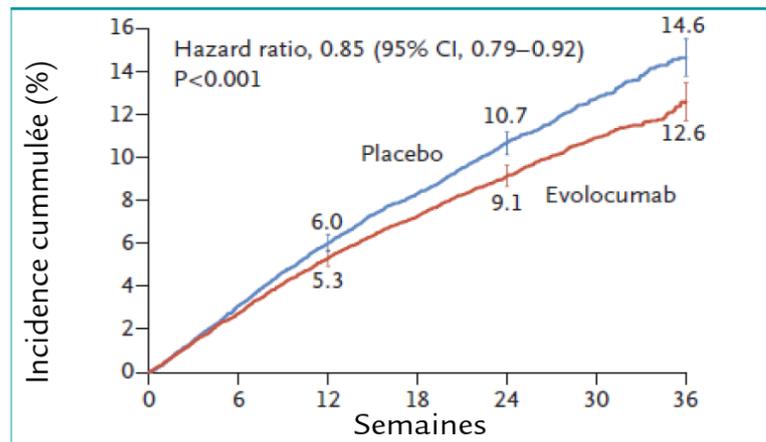


Figure 71: MACE dans l'étude FOURIER [11]

Dans l'étude ODYSSEE-OUTCOMES [12], elle a inclus des patients avec syndrome coronarien aigu dans les 1 à 12 mois qui précèdent, traités par statine à forte dose ou à la dose maximale tolérée depuis 2 semaines. L'étude a inclus 18 924 patients, randomisés pour recevoir Alirocumab, l'objectif principal de l'étude associe décès coronariens, infarctus non fatals, AVC ischémiques et hospitalisations pour angor instable. Les critères secondaires, hiérarchisés comme suit, comportent les évènements coronariens et les évènements majeurs (décès coronaires, infarctus), les évènements cardiovasculaires, l'association décès, infarctus et AVC ischémiques, la mortalité coronaire, la mortalité cardiovasculaire et enfin la mortalité totale.

A 48 mois, sous traitement, le LDL est réduit de 54,7 % sous alirocumab atteignant 53,3 mg/dl. Le critère primaire est réduit de 15 % (HR=0.85, IC 95 %=0.78-0.93; p=0.003), soit 1,6 % en risque absolu. Les infarctus non fatals, AVC ischémiques, angor instable sont réduits de manière significative, mais pas la mortalité coronaire. La mortalité totale est réduite de 15 % (p=0,026).

Ainsi, l'association statine + Alirocumab réduit de 15 % les évènements cardiovasculaires majeurs après SCA, réduction égale à celle observée dans FOURIER en cas de maladie athéromateuse stable (coronarien stable, AOMI et post AVC), avec des effets favorables sur la mortalité totale. (Figure 72)

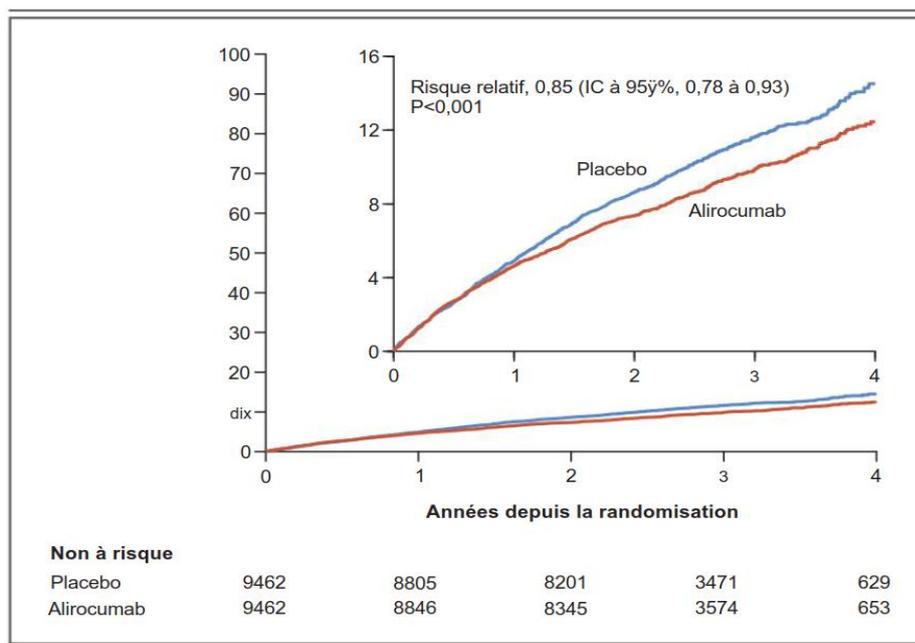


Figure 72: Incidence cumulée des MACE dans l'étude ODYSSEE-OUTCOMES [12]

La comparaison des résultats de ces études avec notre étude est résumée dans le tableau 74

Tableau 74: Incidence des MACE selon les différentes études

ETUDE	Nombre et type de patients	Réduction des MACE (%)	Durée de suivi (an)	P
IMPROVE-IT [69, 75]	18144 (Post SCA)	7 9	2,5 6	0,016
SHARP [127]	9270 (insuffisants rénaux sans antécédents cardiovasculaires)	17	4,9	0,002
ODYSSEE-OUTCOMES [12]	18924 (post SCA)	15	2,8	0,003
FOURIER [128]	27564 (post SCA, post AVC, artériopathies)	15	2,2	0,001
Notre étude	276 (Post SCA)	13,05	1	0,006

5.2.1 Évaluation de la cible du LDLc après 1 an de suivi

Selon les recommandations de l'ESC de 2019, la cible du LDLc s'interprète en fonction du niveau de risque cardiovasculaire : patient à très haut risque LDLc < 0,55 g/l (< 1,40 mmol/l).

Dans notre étude la cible du LDLc < 0,55 g/l pour nos patients à très haut risque cardiovasculaire était atteinte chez 76,09% dans le groupe 1 vs 3,62% dans le groupe 2, avec une différence significative ($p < 0,0001$).

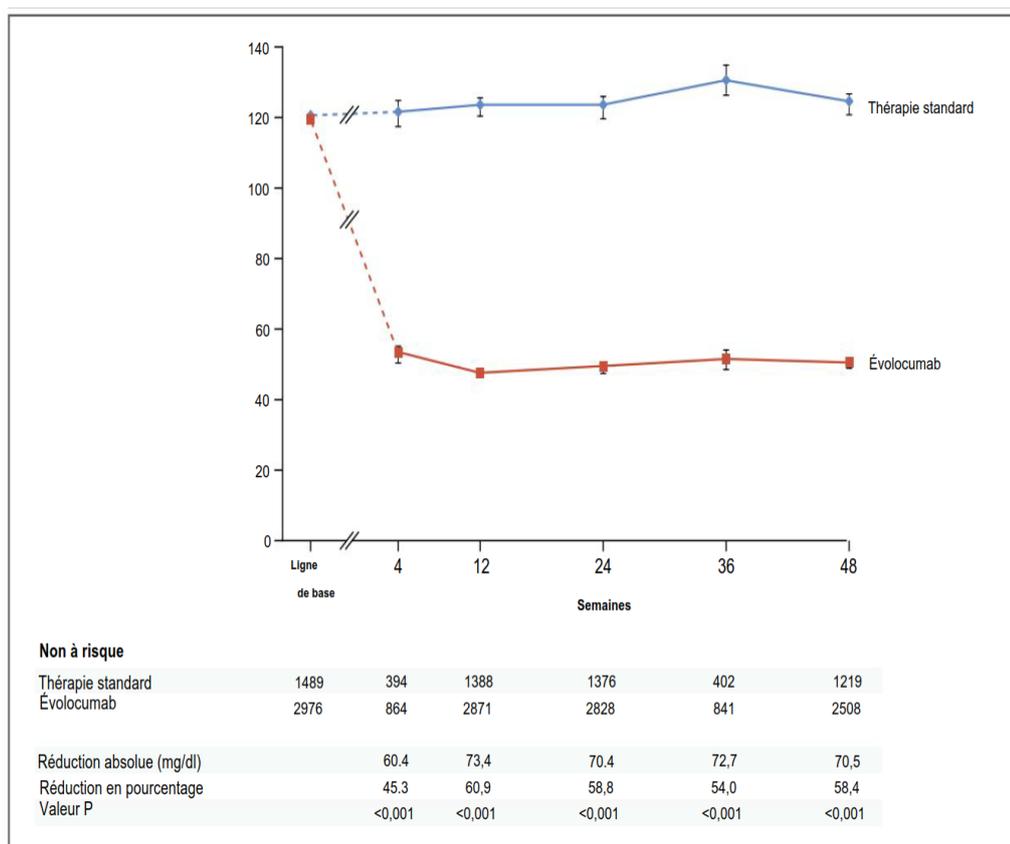
Notre étude a montré que l'association ézétimibe + atorvastatine systématique en post SCA a prouvé sa capacité de réduire le taux de LDLc après un an de suivi (LDLc < 0,55 g/l chez 76,09% des patients).

Dans l'étude d'IMPROVE-IT, il était observé chez les patients ayant bénéficié d'un traitement complémentaire par ézétimibe comparés à ceux traités par une statine seule, une diminution supplémentaire du LDLc de 24% ($p=0,001$), après un suivi minimum de 2,5 ans [75].

Dans l'étude SHARP, il était observé chez les patients ayant bénéficié d'un traitement combiné associant l'ézétimibe à une statine, comparés à ceux traités par une statine seule une diminution du LDLc de 0,30 g/l, après un suivi médian de 4,9 années [127].

Dans l'étude FOURIER qui a évalué l'efficacité de l'évolocumab, en association avec les statines, Le LDLc médian de base était de 92mg/dL.

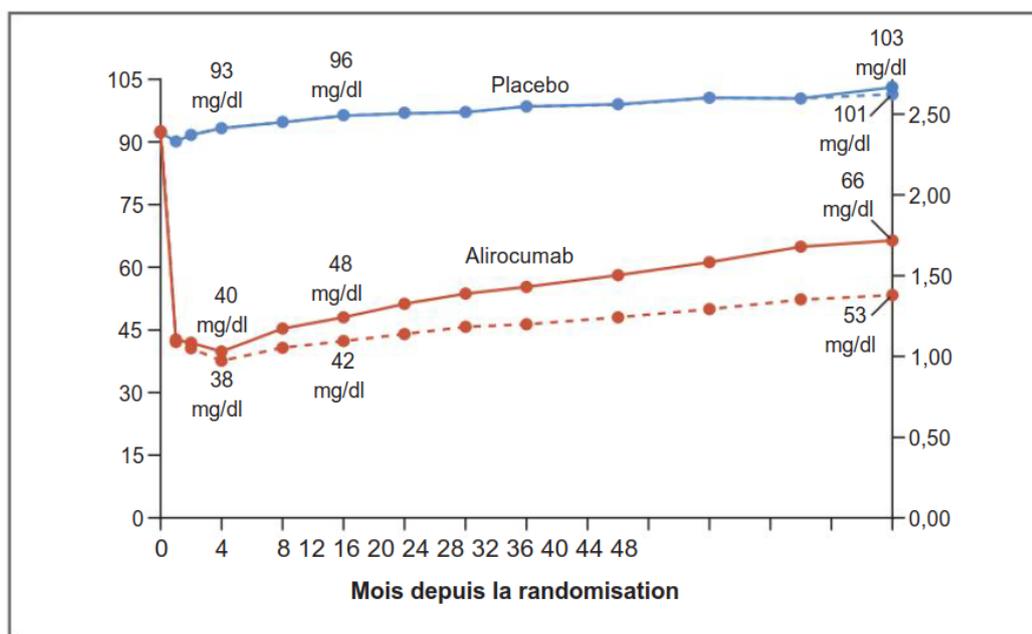
Ce chiffre a été réduit de 59% en fin d'études pour atteindre les 30mg/dL, avec une stabilisation du chiffre tout au long de l'étude [128]. (Figure 73)



Le cholestérol LDL a été mesuré dans les essais OSLER-1 et OSLER-2 à 12, 24 et 48 semaines et dans l'essai OSLER-1 à 4 et 36 semaines. Les valeurs médianes sont présentées avec des intervalles de confiance à 95 % dans les deux études. Valeurs pour les mesures de base ont été obtenues avant la randomisation dans une étude parentale. Les lignes pointillées indiquent que les patients recevaient soit de l'évolocumab, soit un placebo pendant la période allant de l'inclusion à l'inclusion dans OSLER. Dans le tableau sous le graphique, les réductions absolues et en pourcentage du taux de LDL dans le groupe evolocumab sont par rapport à ceux du groupe de traitement standard et sont présentées comme des moyennes. Pour convertir les valeurs de cholestérol en millimoles par litre, multiplier par 0,02586

Figure 73: Niveaux du LDLc pendant l'essai FOURIER [128]

Dans l'étude ODYSSEE-OUTCOMES qui a évalué l'efficacité de l'alirocumab, en association avec les statines, après 4 ans sous traitement, le LDL est réduit de 54,7 % sous alirocumab atteignant 53,3 mg/dl [12]. (Figure 74)



L'analyse en intention de traiter (résultats représentés par des lignes pleines) comprenait toutes valeurs de cholestérol à lipoprotéines de basse densité (LDL), y compris les niveaux mesurés après l'arrêt prématuré du régime d'essai, les taux mesurés après des ajustements de dose ont été effectués en aveugle et les niveaux ont été mesurés après substitution en aveugle du placebo par l'alirocumab. L'analyse en cours de traitement (résultats affichés en pointillés) niveaux de cholestérol LDL exclus mesurés après l'arrêt prématuré du régime d'essai et des niveaux mesurés après substitution en aveugle du placebo par l'alirocumab (mais incluait les taux de cholestérol LDL mesurés après les ajustements posologiques de l'alirocumab) en aveugle entre la dose de 75 mg et la dose de 150 mg). Pour convertir les valeurs du cholestérol LDL en milli moles par litre, multipliez de 0,02586.

Figure 74: Niveaux du LDLc pendant l'essai ODYSSEE-OUTCOMES [12]

La comparaison des résultats de ces études avec notre étude est résumée dans le Tableau 75.

Tableau 75: Evolution des valeurs du LDLc selon les différents protocoles des différentes études

ETUDE	Protocole de l'étude	Réduction du LDLc	Durée de suivi (an)
IMPROVE-IT [75]	Ezétimibe+ statine vs statine seule	Réduction supplémentaire de 24%	2,5
SHARP [127]	Ezétimibe + statine vs placebo	Diminution de 0,30 g/l	4,9
FOURIER [128]	Evolocumab + statines vs placebo	Réduction de 59%	2
ODYSSEE-OUTCOMES [12]	Alirocumab + statines vs placebo	Réduction de 54,7%	4
Notre étude	Ezétimibe+ statine vs statine seule	LDLc < 0,55 g/l chez 76,09%G1 vs 3,62% G2	1

5.3 Evaluation des MACE dans les deux groupes à 3, 6 et 12 mois (Objectifs secondaires N°1)

Dans notre étude on ne note pas de différence significative concernant l'incidence des MACE (décès, SCA, AVC ischémique et AVC hémorragique), entre les deux groupes durant les contrôles à 3 et à 6 mois ($p=0,27$ – $p=0,34$ respectivement).

Par contre entre 6 et 12 mois on a noté que l'incidence des MACE est de 0,73% dans le Groupe1 vs 7,46% dans le Groupe2 avec une différence significative entre les deux groupes ($p=0,005$). Ces résultats sont parfaitement cohérents avec les différentes études.

En effet la longue durée de suivi des différentes études avec un suivi médian de 2,5 années et que le bénéfice clinique de la bithérapie hypolipémiante apparait entre 12 et 24 mois de traitement ce qui rejoint les résultats de notre travail entre 6 et 12 mois.

5.3.1 Evolution de la cible du LDLc dans les deux groupes à 3, 6 et 12 mois

Dans notre étude la cible du LDLc $< 0,55\text{g/l}$ pour nos patients à très haut risque cardiovasculaire était atteinte chez 13,77% à 3 mois, 58,39% à 6 mois et 77,20% à 12mois dans le Groupe 1 avec une stabilisation du chiffre tout au long de l'étude VS 1,45% à 3 mois, 2,20% à 6 mois, 3,73% à 12mois dans le Groupe 2 avec une différence significative entre les deux groupes ($p < 0,0001$).

Dans l'étude d'IMPROVE-IT, à l'entrée dans l'étude le taux moyen de LDLc était de 95 mg/dl dans les deux bras. Le LDLc était abaissé à 53,2mg/dl ($p < 0,001$) à 1 an dans le bras bithérapie ézétimibe + statine. Après 6 ans de suivi le taux de LDLc était significativement réduit dans le bras bithérapie par rapport au bras statine seule (32,7% vs 34,7% , $p= 0,016$) [75]. (Figure 75)

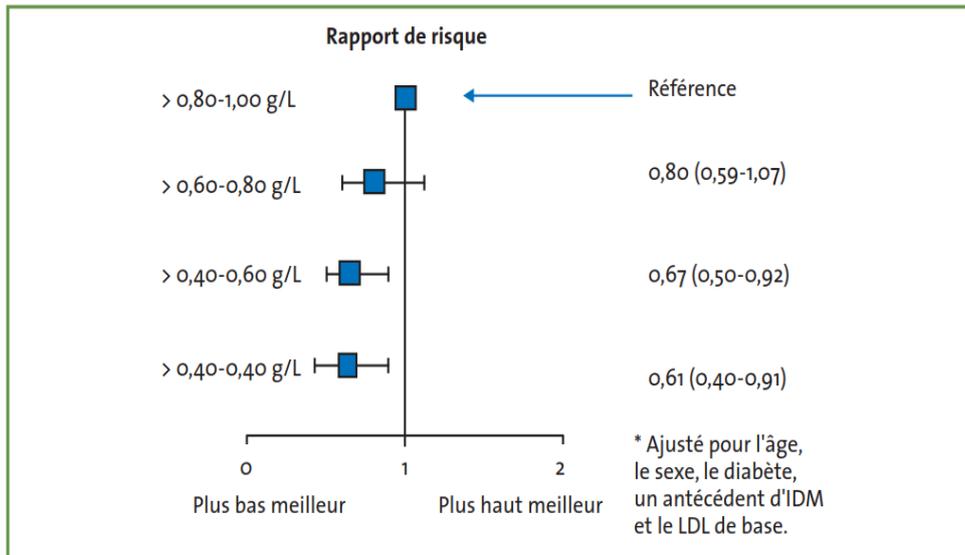
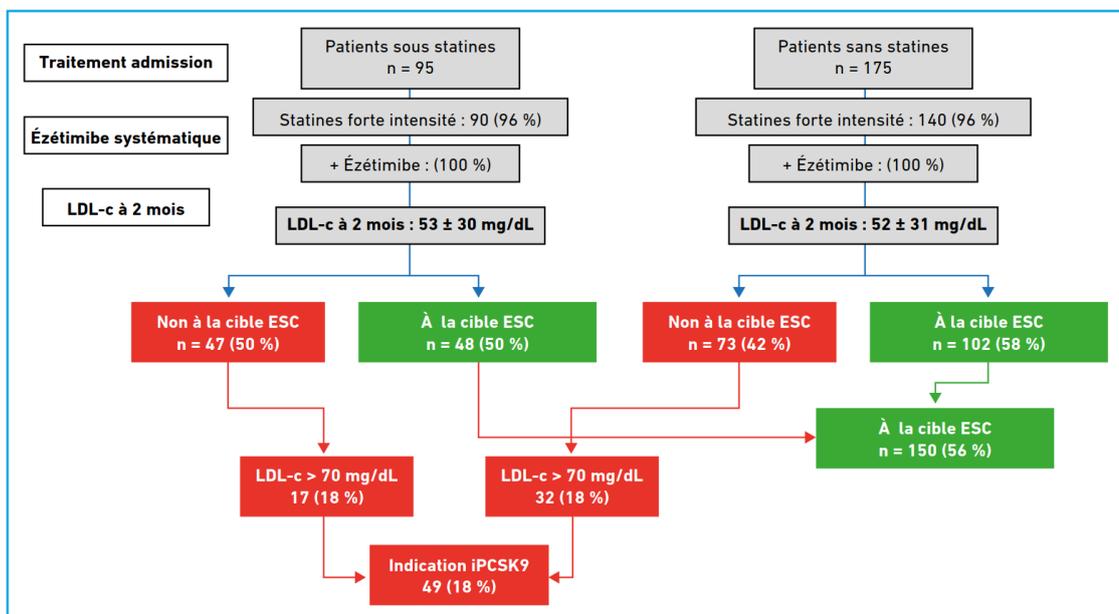


Figure 75: LDL obtenu à 4 mois dans l'étude PROVE IT et risques relatifs à 2 ans de décès et d'événements cardiovasculaires majeurs [75]

Selon Buonvino et al [129], la cible du LDLc < 0,55 g/l (< 1,40 mmol/l) était atteinte chez 56% des patients entre 2 et 6 mois (Figure 76). Ce qui rejoint nos résultats à partir du 6^{ème} mois.



Résultat d'étude de sensibilité en faisant l'hypothèse d'un traitement de sortie associant statines de forte intensité pour 96 % des patients et ézétimibe pour 100 % d'après Buonvino et al. 56 % des patients seraient à la cible thérapeutique de l'ESC 2019.

Figure 76: Résultat d'étude d'après Buonvino et al. [129]

Dans l'étude FOURIER, le LDLc a été réduit en moyenne de 59% avec un taux médian atteint de 0,30 g/l, après un suivi médian de 2,2 années [128].

Dans l'étude ODYSSEE-OUTCOMES, le LDL est réduit de 54,7 % atteignant 53,3 mg/dl, après 48 mois de suivi [12]. On déduit qu'il existe une corrélation entre la baisse du taux de LDLc et la faible incidence des MACE. La comparaison des résultats de ces études avec notre étude est résumée dans le Tableau 76.

Tableau 76: Évolution de la cible du LDLc durant les check points à 3, 6 et 12 mois selon les études

ETUDE	Protocole de l'étude	Cible atteinte du LDLc < 0,55 g/l (< 1,40 mmol/l)		
		A 3 Mois	A 6 Mois	A 12 Mois
IMPROVE-IT [75]	Ezétimibe + statine vs statine seule	-	-	-
Buonvino et al [129]	Ezétimibe + statine forte intensité	56%	56%	-
Notre étude	Ezétimibe + statine vs statine seule	13,7% G1 VS 1,45% G2	58,39% G1 vs 2,2% G2	77,2%G1 VS 3,73% G2

Nous avons observé dans notre étude que les patients traités avec l'atorvastatine seule étaient significativement moins nombreux à atteindre la cible lipidique recommandée, et ce, par rapport à ceux traités avec l'association ezétimibe + atorvastatine (77,20% vs 3,73%). Ceci suggère qu'une prise en charge plus agressive devrait être entreprise, par l'utilisation d'une haute dose statine et l'ajout de l'ézétimibe.

Les résultats obtenus dans notre étude s'harmonisent avec ceux obtenus par l'étude IMPROVE-IT qui est la première à montrer le bénéfice et la sécurité d'emploi à long terme d'un traitement combiné ezétimibe + statine chez les patients ayant présenté un syndrome coronarien aigu [75], l'efficacité de ce traitement était corrélée à des taux plus faibles de LDLc et à un risque réduit d'événements cardiovasculaires, sans aucun effet indésirable significatif [130].

5.4 Etude du Profil épidémiologique des deux groupes de l'étude (*Objectifs secondaires N°2*)

La présente étude ne présente pas de différence significative entre ces deux groupes :

Caractéristiques démographiques : l'âge moyen dans les deux groupes ne présente pas de différence significative ($p=0,1$), le sexe masculin est prédominant dans les deux groupes.

Facteurs de risque cardiovasculaire : les facteurs de risque cardiovasculaire ont un index de sévérité élevée dans les deux groupes, sans différence significative (l'HTA $p=0,39$ - le diabète $p=0,71$ - le tabagisme actif $p=0,26$ - la dyslipidémie connue $p=0,76$ - l'obésité $p=0,77$)

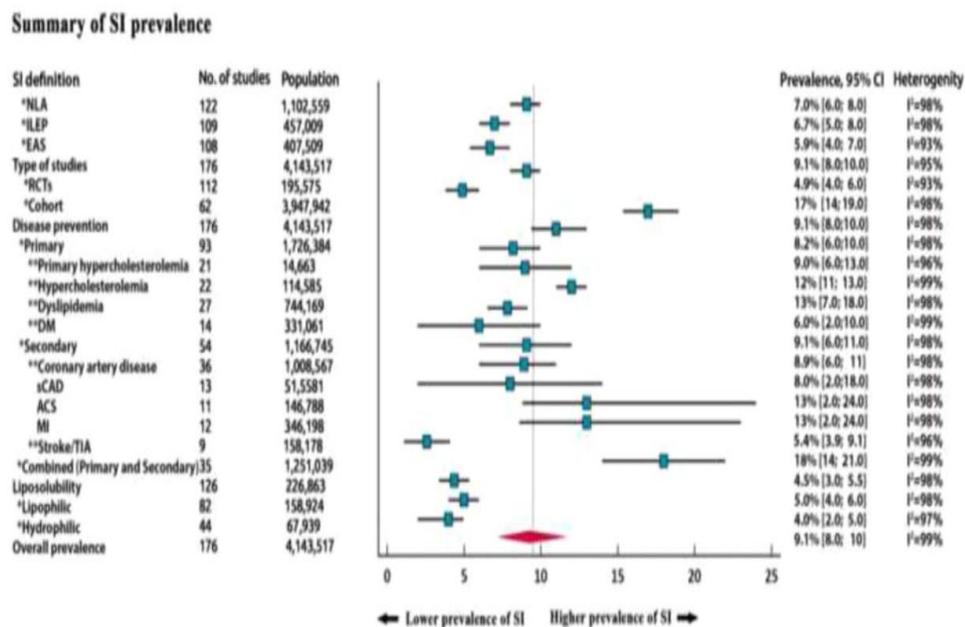
Les données cliniques et paracliniques dans les deux groupes ne présentent pas de différence significative. Dans notre étude, la population des deux groupes est homogène. (Tableau 77)

Tableau 77: Profil épidémiologique des deux groupes de l'étude

Objectifs	G1 : bithérapie anti-lipidique	Gr2 : statine à forte dose	P
Caractéristiques démographiques			
Age moyen, années	58,2 ±12,3	58,1 ±12,3	0,1
Sexe ratio H/F	3,3	2,2	-
Facteurs de risques cardiovasculaires			
Coronaropathie familiale	14,49%	13,77%	0,86
Diabète	54,35%	56,52%	0,71
Hypertension artérielle	60,87%	55,80%	0,39
Obésité	23,19%	21,74%	0,77
Dyslipidémie connue	19,56%	21,01%	0,76
Tabagisme actif	56,52%	63,04%	0,26
Données cliniques de la population recrutée			
ATCDS d'AVC	2,17%	2,89%	1
ATCDS d'AOMI	15,94%	12,31%	0,38
Type de la maladie coronaire	SCA ST (+) 52,89%, SCA ST (-) 47,11%	SCA ST (+) 50%, SCA ST (-) 50%	0,62
PAS à l'admission	144±13 mmHg	144±13,25 mmHg	-
PAD à l'admission	88±9,14 mmHg	88±9 mmHg	-
FC	81,88±8,37 bats/mn	81,81±8,17 bats/mn	-
Bilan Biologiques			
Troponine élevée	83,33%	80,43%	0,53
CPK élevée	54,35%	59,42%	0,39
LDLc ≥ 0,55 g/l	98,55%	97,83%	0,62

5.5 Evaluation des effets secondaires de la bithérapie anti-lipidique systématique intensive dans le post SCA à 1 an (*Objectifs Secondaires N°3*)

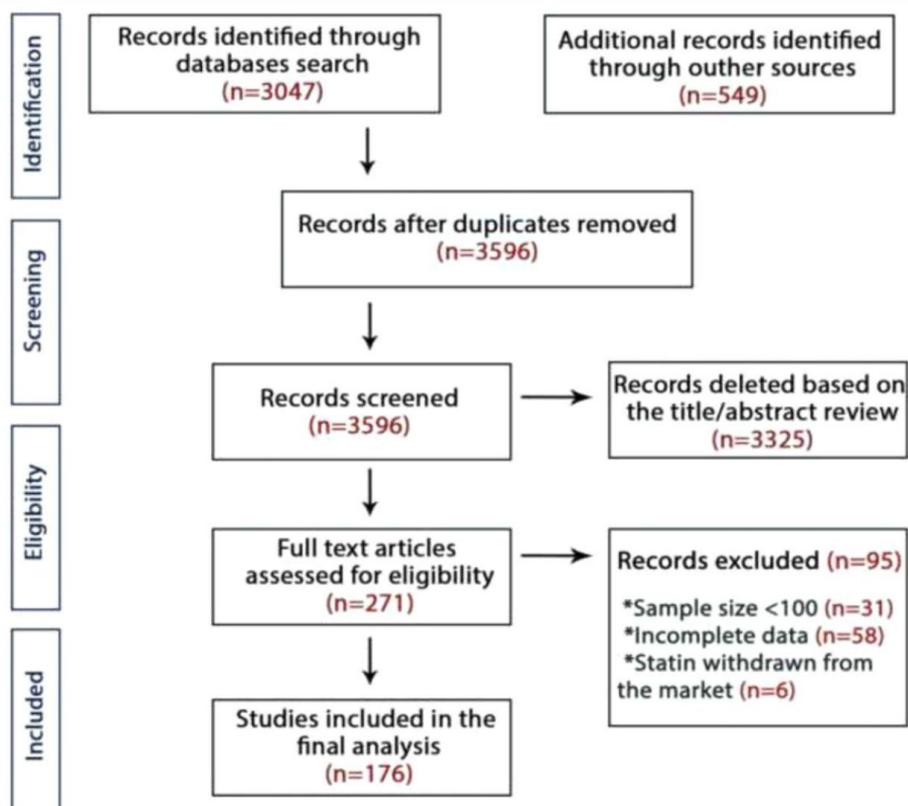
Dans notre étude, les effets secondaires du traitement hypolipémiant systématique intensif étaient observés chez 10,1% avec une bithérapie hypolipémiante associant ézétimibe (10mg) et atorvastatine (80mg) et chez 9,4% avec de l'atorvastatine seule à forte dose (80 mg), sans différence significative entre les deux groupes de l'étude ($p= 0,83$), proche de la prévalence globale d'une **méta-analyse** de Pella D et al (Prevalence of statin intolerance. Eur Heart J 2022) publiée en **février 2022**[\[81\]](#) qui est de 9,1%, vs 7% National Lipid Association (NLA) vs, 6,7% International Lipid Expert Panel (ILEP), vs 5,9% European Atherosclerosis Society (EAS) selon les définitions internationales [\[81\]](#). (Figure 77)



NLA (Association nationale des lipides); ILEP (Groupe international d'experts sur les lipides); EAS (Société européenne d'athérosclérose); ECR (essais contrôlés randomisés); DM (diabète sucré); SCAD(maladie coronarienne stable); ASC(syndrome coronarien aigu); IM (infarctus du myocarde); TIA (accident ischémique transitoire); SI (intolérance aux statines).

Figure 77: Prévalence de l'intolérance aux statines (figure récapitulative) [\[81\]](#)

Bien qu'une large gamme de valeurs pour la prévalence de l'IS ait été rapportée dans la littérature de 2 à 3 % jusqu'à 50 % [\[81\]](#). Cette méta-analyse est la première à évaluer la prévalence globale de l'IS dans le monde, la prévalence basée sur différents critères de diagnostic et dans différents contextes pathologiques. Sur un total de **176 études [112 essais contrôlés randomisés ; 64 études de cohorte]** avec, **4 143 517** patients ont finalement été inclus dans l'analyse. (Figure 78)



The Preferred Reporting Items for Systematic Review and Meta-analysis flow-chart of studies included in the meta-analysis. Incomplete data: Studies that reported only statin discontinuation without specifying the reasons for discontinuation.

Figure 78: Organigramme des études incluses dans la méta-analyse de Pella D et al [81]

Les résultats de cette méta-analyse après un suivi moyen de $19 \pm 7,3$ mois ont montré que la prévalence mondiale de l'IS est de 9,1 %, quelle que soit la définition retenue. L'âge avancé, le sexe féminin, les races asiatiques et afro-américaines, l'obésité, le Diabète Type 2, la consommation d'alcool, l'hypothyroïdie, les maladies hépatiques et rénales chroniques étaient associés à un risque plus élevé d'IS, tout comme l'augmentation des doses de statines et l'administration concomitante d'agents anti arythmiques.

Rappelons que le suivi à long terme des patients inclus dans l'étude IMPROVE-IT ne montre aucun effet indésirable significatif mais avec un taux d'abandon d'environ 7 % par an, ce qui représente une limitation de l'étude.

Deux études FOURIER en 2017 avec 27564 patients [128] et ODYSSEE-OUTCOMES [12] en 2018 avec 18 924 patients ont utilisé des molécules non statines qui abaissent le LDL-c en association avec des statines ; et ont confirmé que cette association est bien tolérée, en particulier sur le plan musculaire.

De plus, une sous étude de FOURIER nommée EBBINGHAUSS [128] a examiné la sécurité d'emploi d'évolocumab sur le plan neurocognitif, en particulier pour les patients atteignant des taux très bas de LDLc (inférieur à 0,25g/l), n'a montré aucun signal délétère.

La comparaison des résultats de ces études avec notre étude est résumée dans le tableau 78.

Tableau 78: Prévalence des effets secondaires du traitement hypolipémiant

Études	Prévalence des effets secondaires du traitement hypolipémiant (%)
Prévalence globale [81]	9,1% (8,1-10%)
National Lipid Association (NLA) [81]	7% (6-8%)
International Lipid Expert Panel (ILEP) [81]	6,7% (5-8%)
Société européenne de l'athérosclérose (EAS) [81]	5,9% (4-7%)
Notre étude	Population globale : 9,7% G1 :10,1% G2 :9,4%

PERSPECTIVES

6 PERSPECTIVES

6.1 Implications cliniques

La prise en charge du syndrome coronarien s'est nettement améliorée dans notre pays et connaît un véritable progrès notamment dans le cadre du plan national de lutte contre le SCA.

Cependant, elle demeure encore insuffisante notamment devant l'explosion démographique qu'a connu le pays et l'augmentation des patients porteurs de facteurs de risque de l'athérosclérose, cette dernière reste un défi pour la société, pour la médecine, surtout lorsqu'elle s'accompagne de complications et d'handicap fonctionnel avec reclassement professionnel qui a de véritables répercussions sur l'économie de santé.

La présente étude a démontré qu'une prescription systématique d'une association de statines forte intensité + ézétimibe, dès la phase aiguë d'un SCA et sans condition de niveau de LDLc basal permet une réduction significative des événements cardiovasculaires majeurs et une baisse importante et rapide du LDLc avec une bonne tolérance thérapeutique.

Cette stratégie de traitement oral maximal d'emblée, la phase aiguë d'un SCA aurait l'avantage de ne plus demander à d'autres prescripteurs d'intensifier le traitement, mais plutôt de le réduire en cas d'intolérance.

De ce fait et vue l'index de sévérité élevée des facteurs de risque cardiovasculaire dans notre série et la grande fréquence de la pathologie athéroscléreuse, la prévention reste le meilleur traitement, il importe alors de soumettre une stratégie de gestion de la maladie athéromateuse et de proposer des suggestions pratiques à côté de cette nouvelle stratégie thérapeutique :

Une approche préventive qui portera sur trois points :

- l'adoption de saines habitudes de vie avec une alimentation d'apport calorique modéré, réduite en gras saturés et en sucre raffiné, riche en fruits et légumes avec haute teneur en fibres, en plus de l'apport en noix et en huile d'olive.
- encourager les sujets sains à faire de l'activité physique régulière et créer des centres de réadaptations cardiaques pour les coronariens.
- Promouvoir la médecine préventive :
 - ✓ Par la sensibilisation de la population, sur la gravité de la maladie par des campagnes de sensibilisation en impliquant les masses medias
 - ✓ Adoptez un programme ministériel qui vise à faire un dépistage systématique du diabète et de l'HTA.

- ✓ Lutter contre le tabac, car un taux élevé de tabagisme actif dans notre série reflète l'inefficacité des campagnes de sensibilisations, qui doivent être relancées avec de nouvelles méthodes.

Un projet de recherche :

Je me propose de continuer mon travail comme projet de recherche et assurer le suivi de ces patients sur 2 ans et plus à l'instar de l'étude IMPROVE-IT, Fourier. Avec les mêmes objectifs, mais à long terme.

6.2 Les limites

Certaines limites de la présente étude doivent être reconnues :

- ✓ La taille d'échantillon représentatif de notre série est statistiquement optimale, mais reste inférieure aux grandes études multicentriques comparatives.
- ✓ La durée de suivi d'une année dans notre étude est courte. (Allongement de la durée de suivi).
- ✓ Le caractère déclaratif du tabagisme (sous-estimation du tabagisme), car non déclaré par les femmes, et parfois la quantité du tabac fumé est imprécise par les malades.
- ✓ Le caractère déclaratif de la prise médicamenteuse. La non-adhérence du traitement pouvant expliquer l'absence de baisse significative du taux du LDLc dans les deux groupes de l'étude, surtout dans le premier groupe avec la bithérapie hypolipémiante.
- ✓ Serait plus intéressant de réaliser l'ensemble des bilans sanguins de nos patients au sien d'un seul et même laboratoire ce qui permettrait certainement d'avoir des résultats plus affinés.

CONCLUSION

7 CONCLUSION

Les recommandations des sociétés savantes telles que la Société Européenne de Cardiologie proposent actuellement une stratégie par étapes dans la prise en charge du risque résiduel en post syndrome coronaire aigu, à savoir statines puis inhibiteur de l'absorption intestinal du cholestérol puis éventuellement les inhibiteurs du PCSK9 ceci en fonction de l'atteinte ou pas de la cible de LDLc < 0,55 g/l, ceci impose une intensification progressive sur plusieurs mois durant le suivi basée essentiellement sur le bilan lipidique.

Des études utilisant les inhibiteurs de PCSK9 tels que FOURIER et ODYSSEY-OUTCOMES, ont-elles montré qu'en fait le bénéfice clinique est particulièrement important quand le traitement est débuté précocement voir immédiatement en post syndrome coronarien aigu, ceci nous a poussées à évaluer une stratégie utilisant l'association systématique et immédiate de statines de forte intensité avec un inhibiteur de l'absorption intestinal du cholestérol.

Notre étude a porté sur 276 patients en post syndrome coronaire aigu, elle a essayé de mettre le point sur la possibilité d'une nouvelle approche thérapeutique intensive ayant comme cible une baisse du LDLc la plus intense et la plus urgente possible, et ayant comme objectif la réduction du risque résiduel but au combien important puisque seul garant de l'amélioration du pronostic de ces patients à court, moyen et long terme.

Notre étude a démontré que la prescription systématique d'une association de statines forte dose associée d'emblée a un inhibiteur de l'absorption intestinale du cholestérol, dès la phase aiguë d'un SCA et sans condition de niveau de LDLc basal permettrait une diminution du risque cardiovasculaire résiduel sur la première année avec une diminution de l'incidence des événements cardiovasculaires majeurs, lié à une baisse significative et rapide du taux du LDLc. De plus et élément non moins marquant cette stratégie a été associée à une bonne tolérance clinique et biologique chez les patients.

Dans la littérature mondiale on retrouve plusieurs travaux portant sur la réduction du risque résiduel en post syndrome coronaire aigu, néanmoins à notre connaissance, notre étude est l'une des premières à avoir évalué l'association statine et inhibiteur de l'absorption intestinale du cholestérol en post SCA immédiat.

Réalisée en Algérie, elle a également permis de dégager les spécificités propres à notre population, en se basant sur les techniques de diagnostic et de prise en charge modernes.

A l'issue des résultats de cette étude algérienne et de ceux de la littérature, plusieurs conclusions sont tirées et constituent un précieux acquis et en même temps un premier pas dans le domaine de la recherche en post syndrome coronaire aigu immédiat en Algérie.

Il est cependant clair que notre étude devra être validée par une étude multicentrique de plus grandes tailles d'échantillon, idéalement, nationale, avec un suivi plus prolongé dans le temps.

BIBLIOGRAPHIE

BIBLIOGRAPHIE

1. Fowkes FG, Rudan D, Rudan I, Aboyans V, Denenberg JO, McDermott MM, Norman PE, Sampson UK, Williams LJ, Mensah GA *et al*: **Comparison of global estimates of prevalence and risk factors for peripheral artery disease in 2000 and 2010: a systematic review and analysis.** *Lancet* 2013, **382**(9901):1329-1340.
2. Direction de la Sécurité Sociale - France (DSS): **La prise en charge des pathologies cardio-vasculaires en Europe.** In.; 2010.
3. WHO: **Cardiovascular Diseases** 2021.
4. Institut National de Santé Publique (INSP): **Analyse des causes de décès (TAHINA Project).** In.; 2012.
5. Shah PK: **Inflammation and plaque vulnerability.** *Cardiovasc Drugs Ther* 2009, **23**(1):31-40.
6. Newby DE: **Triggering of acute myocardial infarction: beyond the vulnerable plaque.** *Heart* 2010, **96**(15):1247-1251.
7. Hiari N, Rudd JH: **FDG PET imaging and cardiovascular inflammation.** *Curr Cardiol Rep* 2011, **13**(1):43-48.
8. Libby P, Okamoto Y, Rocha VZ, Folco E: **Inflammation in atherosclerosis: transition from theory to practice.** *Circ J* 2010, **74**(2):213-220.
9. **2019 ESC/EAS guidelines for the management of dyslipidaemias: Lipid modification to reduce cardiovascular risk.** *Atherosclerosis* 2019, **290**:140-205.
10. Mach F, Baigent C, Catapano AL, Koskinas KC, Casula M, Badimon L, Chapman MJ, De Backer GG, Delgado V, Ference BA *et al*: **2019 ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias: lipid modification to reduce cardiovascular risk.** *Eur Heart J* 2020, **41**(1):111-188.
11. Sabatine MS, Giugliano RP, Keech AC, Honarpour N, Wiviott SD, Murphy SA, Kuder JF, Wang H, Liu T, Wasserman SM *et al*: **Evolocumab and Clinical Outcomes in Patients with Cardiovascular Disease.** *N Engl J Med* 2017, **376**(18):1713-1722.
12. Schwartz GG, Steg PG, Szarek M, Bhatt DL, Bittner VA, Diaz R, Edelberg JM, Goodman SG, Hanotin C, Harrington RA *et al*: **Alirocumab and Cardiovascular Outcomes after Acute Coronary Syndrome.** *N Engl J Med* 2018, **379**(22):2097-2107.
13. Fulcher J, O'Connell R, Voysey M, Emberson J, Blackwell L, Mihaylova B, Simes J, Collins R, Kirby A, Colhoun H *et al*: **Efficacy and safety of LDL-lowering therapy among men and women: meta-analysis of individual data from 174,000 participants in 27 randomised trials.** *Lancet* 2015, **385**(9976):1397-1405.
14. Silverman MG, Ference BA, Im K, Wiviott SD, Giugliano RP, Grundy SM, Braunwald E, Sabatine MS: **Association Between Lowering LDL-C and**

Cardiovascular Risk Reduction Among Different Therapeutic Interventions: A Systematic Review and Meta-analysis. *Jama* 2016, **316**(12):1289-1297.

15. Di Angelantonio E, Gao P, Pennells L, Kaptoge S, Caslake M, Thompson A, Butterworth AS, Sarwar N, Wormser D, Saleheen D *et al*: **Lipid-related markers and cardiovascular disease prediction.** *Jama* 2012, **307**(23):2499-2506.
16. Willer CJ, Schmidt EM, Sengupta S, Peloso GM, Gustafsson S, Kanoni S, Ganna A, Chen J, Buchkovich ML, Mora S *et al*: **Discovery and refinement of loci associated with lipid levels.** *Nat Genet* 2013, **45**(11):1274-1283.
17. Ference BA, Yoo W, Alesh I, Mahajan N, Mirowska KK, Mewada A, Kahn J, Afonso L, Williams KA, Sr., Flack JM: **Effect of long-term exposure to lower low-density lipoprotein cholesterol beginning early in life on the risk of coronary heart disease: a Mendelian randomization analysis.** *J Am Coll Cardiol* 2012, **60**(25):2631-2639.
18. Holmes MV, Asselbergs FW, Palmer TM, Drenos F, Lanktree MB, Nelson CP, Dale CE, Padmanabhan S, Finan C, Swerdlow DI *et al*: **Mendelian randomization of blood lipids for coronary heart disease.** *Eur Heart J* 2015, **36**(9):539-550.
19. Baigent C, Blackwell L, Emberson J, Holland LE, Reith C, Bhala N, Peto R, Barnes EH, Keech A, Simes J *et al*: **Efficacy and safety of more intensive lowering of LDL cholesterol: a meta-analysis of data from 170,000 participants in 26 randomised trials.** *Lancet* 2010, **376**(9753):1670-1681.
20. Piepoli MF, Hoes AW, Agewall S, Albus C, Brotons C, Catapano AL, Cooney MT, Corrà U, Cosyns B, Deaton C *et al*: **2016 European Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice: The Sixth Joint Task Force of the European Society of Cardiology and Other Societies on Cardiovascular Disease Prevention in Clinical Practice (constituted by representatives of 10 societies and by invited experts)Developed with the special contribution of the European Association for Cardiovascular Prevention & Rehabilitation (EACPR).** *Eur Heart J* 2016, **37**(29):2315-2381.
21. Cosentino F, Grant PJ, Aboyans V, Bailey CJ, Ceriello A, Delgado V, Federici M, Filippatos G, Grobbee DE, Hansen TB *et al*: **2019 ESC Guidelines on diabetes, pre-diabetes, and cardiovascular diseases developed in collaboration with the EASD.** *Eur Heart J* 2020, **41**(2):255-323.
22. Williams B, Mancia G, Spiering W, Agabiti Rosei E, Azizi M, Burnier M, Clement DL, Coca A, de Simone G, Dominiczak A *et al*: **2018 ESC/ESH Guidelines for the management of arterial hypertension.** *Eur Heart J* 2018, **39**(33):3021-3104.
23. Glasziou PP, Irwig LM: **An evidence based approach to individualising treatment.** *Bmj* 1995, **311**(7016):1356-1359.
24. Dorresteyn JA, Visseren FL, Ridker PM, Wassink AM, Paynter NP, Steyerberg EW, van der Graaf Y, Cook NR: **Estimating treatment effects for individual patients based on the results of randomised clinical trials.** *Bmj* 2011, **343**:d5888.

25. **SCORE2-OP risk prediction algorithms: estimating incident cardiovascular event risk in older persons in four geographical risk regions.** *Eur Heart J* 2021, **42**(25):2455-2467.
26. Kannel WB: **Coronary heart disease risk factors in the elderly.** *Am J Geriatr Cardiol* 2002, **11**(2):101-107.
27. Wolbers M, Koller MT, Witteman JC, Steyerberg EW: **Prognostic models with competing risks: methods and application to coronary risk prediction.** *Epidemiology* 2009, **20**(4):555-561.
28. Berry SD, Ngo L, Samelson EJ, Kiel DP: **Competing risk of death: an important consideration in studies of older adults.** *J Am Geriatr Soc* 2010, **58**(4):783-787.
29. **SCORE2 risk prediction algorithms: new models to estimate 10-year risk of cardiovascular disease in Europe.** *Eur Heart J* 2021, **42**(25):2439-2454.
30. Pennells L, Kaptoge S, Wood A, Sweeting M, Zhao X, White I, Burgess S, Willeit P, Bolton T, Moons KGM *et al*: **Equalization of four cardiovascular risk algorithms after systematic recalibration: individual-participant meta-analysis of 86 prospective studies.** *Eur Heart J* 2019, **40**(7):621-631.
31. WHO: **ALGERIE - Risque de décès prématuré dû aux MNT** 2016.
32. Nibouche D: **Problématique de la prise en charge du SCA, registre RECORD 2013.** In.; 2013.
33. Puymirat E: **Evolution de la prise en charge et du pronostic des syndromes coronariens aigus en France entre 1995 et 2010.** Université René Descartes - Paris V; 2013.
34. Yeh RW, Sidney S, Chandra M, Sorel M, Selby JV, Go AS: **Population trends in the incidence and outcomes of acute myocardial infarction.** *N Engl J Med* 2010, **362**(23):2155-2165.
35. Perk J, De Backer G, Gohlke H, Graham I, Reiner Z, Verschuren M, Albus C, Benlian P, Boysen G, Cifkova R *et al*: **European Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice (version 2012). The Fifth Joint Task Force of the European Society of Cardiology and Other Societies on Cardiovascular Disease Prevention in Clinical Practice (constituted by representatives of nine societies and by invited experts).** *Eur Heart J* 2012, **33**(13):1635-1701.
36. Danchin N, Durand E, Decalf V, Chaib A: **[Risk stratification of acute coronary syndromes].** *Ann Cardiol Angeiol (Paris)* 2007, **56** Suppl 1:S16-20.
37. Rioufol G, Zeller M, Dentan G, Laurent Y, L'Huillier I, Ravisy J, Sicard P, Vincent-Martin M, Makki H, Beer JC *et al*: **Predictors and prognosis for complex coronary lesions in patients with acute myocardial infarction: data from RICO survey.** *Am Heart J* 2007, **154**(2):330-335.
38. Ridker PM, Rifai N, Rose L, Buring JE, Cook NR: **Comparison of C-reactive protein and low-density lipoprotein cholesterol levels in the prediction of first cardiovascular events.** *N Engl J Med* 2002, **347**(20):1557-1565.

39. Farnier M, Civeira F, Descamps O: **How to implement clinical guidelines to optimise familial hypercholesterolaemia diagnosis and treatment.** *Atheroscler Suppl* 2017, **26**:25-35.
40. Institut National de Santé Publique (INSP): **Mortalité cardiovasculaires.** In.; 2021.
41. Grover SA, Coupal L, Zowall H, Alexander CM, Weiss TW, Gomes DR: **How cost-effective is the treatment of dyslipidemia in patients with diabetes but without cardiovascular disease?** *Diabetes Care* 2001, **24**(1):45-50.
42. McGettigan P, Ferner RE: **PCSK9 inhibitors for hypercholesterolaemia.** *Bmj* 2017, **356**:j188.
43. Fitchett DH, Goodman SG, Leiter LA, Lin P, Welsh R, Stone J, Grégoire J, McFarlane P, Langer A: **Secondary Prevention Beyond Hospital Discharge for Acute Coronary Syndrome: Evidence-Based Recommendations.** *Can J Cardiol* 2016, **32**(7 Suppl):S15-34.
44. Mihaylova B, Emberson J, Blackwell L, Keech A, Simes J, Barnes EH, Voysey M, Gray A, Collins R, Baigent C: **The effects of lowering LDL cholesterol with statin therapy in people at low risk of vascular disease: meta-analysis of individual data from 27 randomised trials.** *Lancet* 2012, **380**(9841):581-590.
45. **Randomised trial of cholesterol lowering in 4444 patients with coronary heart disease: the Scandinavian Simvastatin Survival Study (4S).** *Lancet* 1994, **344**(8934):1383-1389.
46. Plehn JF, Davis BR, Sacks FM, Rouleau JL, Pfeffer MA, Bernstein V, Cuddy TE, Moyé LA, Piller LB, Rutherford J *et al*: **Reduction of stroke incidence after myocardial infarction with pravastatin: the Cholesterol and Recurrent Events (CARE) study. The Care Investigators.** *Circulation* 1999, **99**(2):216-223.
47. **Prevention of cardiovascular events and death with pravastatin in patients with coronary heart disease and a broad range of initial cholesterol levels.** *N Engl J Med* 1998, **339**(19):1349-1357.
48. Shepherd J, Blauw GJ, Murphy MB, Bollen EL, Buckley BM, Cobbe SM, Ford I, Gaw A, Hyland M, Jukema JW *et al*: **Pravastatin in elderly individuals at risk of vascular disease (PROSPER): a randomised controlled trial.** *Lancet* 2002, **360**(9346):1623-1630.
49. Mihaylova B, Briggs A, Armitage J, Parish S, Gray A, Collins R: **Cost-effectiveness of simvastatin in people at different levels of vascular disease risk: economic analysis of a randomised trial in 20,536 individuals.** *Lancet* 2005, **365**(9473):1779-1785.
50. Baigent C, Keech A, Kearney PM, Blackwell L, Buck G, Pollicino C, Kirby A, Sourjina T, Peto R, Collins R *et al*: **Efficacy and safety of cholesterol-lowering treatment: prospective meta-analysis of data from 90,056 participants in 14 randomised trials of statins.** *Lancet* 2005, **366**(9493):1267-1278.
51. Kearney PM, Blackwell L, Collins R, Keech A, Simes J, Peto R, Armitage J, Baigent C: **Efficacy of cholesterol-lowering therapy in 18,686 people with diabetes in**

- 14 randomised trials of statins: a meta-analysis.** *Lancet* 2008, **371**(9607):117-125.
52. Cannon CP, Braunwald E, McCabe CH, Rader DJ, Rouleau JL, Belder R, Joyal SV, Hill KA, Pfeffer MA, Skene AM: **Intensive versus moderate lipid lowering with statins after acute coronary syndromes.** *N Engl J Med* 2004, **350**(15):1495-1504.
53. Schwartz GG, Olsson AG, Ezekowitz MD, Ganz P, Oliver MF, Waters D, Zeiher A, Chaitman BR, Leslie S, Stern T: **Effects of atorvastatin on early recurrent ischemic events in acute coronary syndromes: the MIRACL study: a randomized controlled trial.** *Jama* 2001, **285**(13):1711-1718.
54. de Lemos JA, Blazing MA, Wiviott SD, Lewis EF, Fox KA, White HD, Rouleau JL, Pedersen TR, Gardner LH, Mukherjee R *et al*: **Early intensive vs a delayed conservative simvastatin strategy in patients with acute coronary syndromes: phase Z of the A to Z trial.** *Jama* 2004, **292**(11):1307-1316.
55. Briel M, Schwartz GG, Thompson PL, de Lemos JA, Blazing MA, van Es GA, Kayikcioglu M, Arntz HR, den Hartog FR, Veeger NJ *et al*: **Effects of early treatment with statins on short-term clinical outcomes in acute coronary syndromes: a meta-analysis of randomized controlled trials.** *Jama* 2006, **295**(17):2046-2056.
56. Sabatine MS, Giugliano RP, Wiviott SD, Raal FJ, Blom DJ, Robinson J, Ballantyne CM, Somaratne R, Legg J, Wasserman SM *et al*: **Efficacy and safety of evolocumab in reducing lipids and cardiovascular events.** *N Engl J Med* 2015, **372**(16):1500-1509.
57. Schwartz GG, Bessac L, Berdan LG, Bhatt DL, Bittner V, Diaz R, Goodman SG, Hanotin C, Harrington RA, Jukema JW *et al*: **Effect of alirocumab, a monoclonal antibody to PCSK9, on long-term cardiovascular outcomes following acute coronary syndromes: rationale and design of the ODYSSEY outcomes trial.** *Am Heart J* 2014, **168**(5):682-689.
58. Nissen SE, Tuzcu EM, Schoenhagen P, Brown BG, Ganz P, Vogel RA, Crowe T, Howard G, Cooper CJ, Brodie B *et al*: **Effect of intensive compared with moderate lipid-lowering therapy on progression of coronary atherosclerosis: a randomized controlled trial.** *Jama* 2004, **291**(9):1071-1080.
59. Armitage J, Bowman L, Wallendszus K, Bulbulia R, Rahimi K, Haynes R, Parish S, Peto R, Collins R: **Intensive lowering of LDL cholesterol with 80 mg versus 20 mg simvastatin daily in 12,064 survivors of myocardial infarction: a double-blind randomised trial.** *Lancet* 2010, **376**(9753):1658-1669.
60. LaRosa JC, Grundy SM, Waters DD, Shear C, Barter P, Fruchart JC, Gotto AM, Greten H, Kastelein JJ, Shepherd J *et al*: **Intensive lipid lowering with atorvastatin in patients with stable coronary disease.** *N Engl J Med* 2005, **352**(14):1425-1435.
61. Pedersen TR, Faergeman O, Kastelein JJ, Olsson AG, Tikkanen MJ, Holme I, Larsen ML, Bendixen FS, Lindahl C, Szarek M *et al*: **High-dose atorvastatin vs usual-dose simvastatin for secondary prevention after myocardial infarction:**

- the IDEAL study: a randomized controlled trial.** *Jama* 2005, **294**(19):2437-2445.
62. Nicholls SJ, Tuzcu EM, Sipahi I, Grasso AW, Schoenhagen P, Hu T, Wolski K, Crowe T, Desai MY, Hazen SL *et al*: **Statins, high-density lipoprotein cholesterol, and regression of coronary atherosclerosis.** *Jama* 2007, **297**(5):499-508.
 63. Garcia-Calvo M, Lisnock J, Bull HG, Hawes BE, Burnett DA, Braun MP, Crona JH, Davis HR, Jr., Dean DC, Detmers PA *et al*: **The target of ezetimibe is Niemann-Pick C1-Like 1 (NPC1L1).** *Proc Natl Acad Sci U S A* 2005, **102**(23):8132-8137.
 64. Xie 谢畅 C, Zhou 周章森 ZS, Li 李钠 N, Bian 卞艳 Y, Wang 王永建 YJ, Wang 王丽娟 LJ, Li 李伯良 BL, Song 宋保亮 BL: **Ezetimibe blocks the internalization of NPC1L1 and cholesterol in mouse small intestine.** *J Lipid Res* 2012, **53**(10):2092-2101.
 65. Sudhop T, Lütjohann D, Kodal A, Igel M, Tribble DL, Shah S, Perevozskaya I, von Bergmann K: **Inhibition of intestinal cholesterol absorption by ezetimibe in humans.** *Circulation* 2002, **106**(15):1943-1948.
 66. Engelking LJ, McFarlane MR, Li CK, Liang G: **Blockade of cholesterol absorption by ezetimibe reveals a complex homeostatic network in enterocytes.** *J Lipid Res* 2012, **53**(7):1359-1368.
 67. Ezzet F, Wexler D, Statkevich P, Kosoglou T, Patrick J, Lipka L, Mellars L, Veltri E, Batra V: **The plasma concentration and LDL-C relationship in patients receiving ezetimibe.** *J Clin Pharmacol* 2001, **41**(9):943-949.
 68. Knopp RH, Dujovne CA, Le Beut A, Lipka LJ, Suresh R, Veltri EP: **Evaluation of the efficacy, safety, and tolerability of ezetimibe in primary hypercholesterolaemia: a pooled analysis from two controlled phase III clinical studies.** *Int J Clin Pract* 2003, **57**(5):363-368.
 69. Ballantyne CM, Hourii J, Notarbartolo A, Melani L, Lipka LJ, Suresh R, Sun S, LeBeaut AP, Sager PT, Veltri EP: **Effect of ezetimibe coadministered with atorvastatin in 628 patients with primary hypercholesterolemia: a prospective, randomized, double-blind trial.** *Circulation* 2003, **107**(19):2409-2415.
 70. Davidson MH, McGarry T, Bettis R, Melani L, Lipka LJ, LeBeaut AP, Suresh R, Sun S, Veltri EP: **Ezetimibe coadministered with simvastatin in patients with primary hypercholesterolemia.** *J Am Coll Cardiol* 2002, **40**(12):2125-2134.
 71. Leiter LA, Betteridge DJ, Farnier M, Guyton JR, Lin J, Shah A, Johnson-Levonas AO, Brudi P: **Lipid-altering efficacy and safety profile of combination therapy with ezetimibe/statin vs. statin monotherapy in patients with and without diabetes: an analysis of pooled data from 27 clinical trials.** *Diabetes Obes Metab* 2011, **13**(7):615-628.
 72. Yunoki K, Nakamura K, Miyoshi T, Enko K, Kohno K, Morita H, Kusano KF, Ito H: **Ezetimibe improves postprandial hyperlipemia and its induced endothelial dysfunction.** *Atherosclerosis* 2011, **217**(2):486-491.

73. Tremblay AJ, Lamarche B, Hogue JC, Couture P: **Effects of ezetimibe and simvastatin on apolipoprotein B metabolism in males with mixed hyperlipidemia.** *J Lipid Res* 2009, **50**(7):1463-1471.
74. Tsujita K, Sugiyama S, Sumida H, Shimomura H, Yamashita T, Yamanaga K, Komura N, Sakamoto K, Oka H, Nakao K *et al*: **Impact of Dual Lipid-Lowering Strategy With Ezetimibe and Atorvastatin on Coronary Plaque Regression in Patients With Percutaneous Coronary Intervention: The Multicenter Randomized Controlled PRECISE-IVUS Trial.** *J Am Coll Cardiol* 2015, **66**(5):495-507.
75. Cannon CP, Blazing MA, Giugliano RP, McCagg A, White JA, Theroux P, Darius H, Lewis BS, Ophuis TO, Jukema JW *et al*: **Ezetimibe Added to Statin Therapy after Acute Coronary Syndromes.** *N Engl J Med* 2015, **372**(25):2387-2397.
76. Murphy SA, Cannon CP, Blazing MA, Giugliano RP, White JA, Lokhnygina Y, Reist C, Im K, Bohula EA, Isaza D *et al*: **Reduction in Total Cardiovascular Events With Ezetimibe/Simvastatin Post-Acute Coronary Syndrome: The IMPROVE-IT Trial.** *J Am Coll Cardiol* 2016, **67**(4):353-361.
77. Steg PG, Szarek M, Bhatt DL, Bittner VA, Brégeault MF, Dalby AJ, Diaz R, Edelberg JM, Goodman SG, Hanotin C *et al*: **Effect of Alirocumab on Mortality After Acute Coronary Syndromes.** *Circulation* 2019, **140**(2):103-112.
78. Collins R, Reith C, Emberson J, Armitage J, Baigent C, Blackwell L, Blumenthal R, Danesh J, Smith GD, DeMets D *et al*: **Interpretation of the evidence for the efficacy and safety of statin therapy.** *Lancet* 2016, **388**(10059):2532-2561.
79. Ference BA, Ginsberg HN, Graham I, Ray KK, Packard CJ, Bruckert E, Hegele RA, Krauss RM, Raal FJ, Schunkert H *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* 2017, **38**(32):2459-2472.
80. Giugliano RP, Pedersen TR, Park JG, De Ferrari GM, Gaciong ZA, Ceska R, Toth K, Gouni-Berthold I, Lopez-Miranda J, Schiele F *et al*: **Clinical efficacy and safety of achieving very low LDL-cholesterol concentrations with the PCSK9 inhibitor evolocumab: a prespecified secondary analysis of the FOURIER trial.** *Lancet* 2017, **390**(10106):1962-1971.
81. Bytyçi I, Penson PE, Mikhailidis DP, Wong ND, Hernandez AV, Sahebkar A, Thompson PD, Mazidi M, Rysz J, Pella D *et al*: **Prevalence of statin intolerance: a meta-analysis.** *Eur Heart J* 2022.
82. Kavousi M, Elias-Smale S, Rutten JH, Leening MJ, Vliegenthart R, Verwoert GC, Krestin GP, Oudkerk M, de Maat MP, Leebeek FW *et al*: **Evaluation of newer risk markers for coronary heart disease risk classification: a cohort study.** *Ann Intern Med* 2012, **156**(6):438-444.
83. Vlachopoulos C, Xaplanteris P, Aboyans V, Brodmann M, Cífková R, Cosentino F, De Carlo M, Gallino A, Landmesser U, Laurent S *et al*: **The role of vascular biomarkers for primary and secondary prevention. A position paper from the European Society of Cardiology Working Group on peripheral circulation:**

Endorsed by the Association for Research into Arterial Structure and Physiology (ARTERY) Society. *Atherosclerosis* 2015, **241**(2):507-532.

84. Yeboah J, McClelland RL, Polonsky TS, Burke GL, Sibley CT, O'Leary D, Carr JJ, Goff DC, Greenland P, Herrington DM: **Comparison of novel risk markers for improvement in cardiovascular risk assessment in intermediate-risk individuals.** *Jama* 2012, **308**(8):788-795.
85. Mortensen MB, Falk E, Li D, Nasir K, Blaha MJ, Sandfort V, Rodriguez CJ, Ouyang P, Budoff M: **Statin Trials, Cardiovascular Events, and Coronary Artery Calcification: Implications for a Trial-Based Approach to Statin Therapy in MESA.** *JACC Cardiovasc Imaging* 2018, **11**(2 Pt 1):221-230.
86. Garg PK, Jorgensen NW, McClelland RL, Leigh JA, Greenland P, Blaha MJ, Yoon AJ, Wong ND, Yeboah J, Budoff MJ: **Use of coronary artery calcium testing to improve coronary heart disease risk assessment in a lung cancer screening population: The Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis (MESA).** *J Cardiovasc Comput Tomogr* 2018, **12**(6):493-499.
87. Hong JC, Blankstein R, Shaw LJ, Padula WV, Arrieta A, Fialkow JA, Blumenthal RS, Blaha MJ, Krumholz HM, Nasir K: **Implications of Coronary Artery Calcium Testing for Treatment Decisions Among Statin Candidates According to the ACC/AHA Cholesterol Management Guidelines: A Cost-Effectiveness Analysis.** *JACC Cardiovasc Imaging* 2017, **10**(8):938-952.
88. Cho I, Al'Aref SJ, Berger A, B ÓH, Gransar H, Valenti V, Lin FY, Achenbach S, Berman DS, Budoff MJ *et al*: **Prognostic value of coronary computed tomographic angiography findings in asymptomatic individuals: a 6-year follow-up from the prospective multicentre international CONFIRM study.** *Eur Heart J* 2018, **39**(11):934-941.
89. Brugts JJ, Yetgin T, Hoeks SE, Gotto AM, Shepherd J, Westendorp RG, de Craen AJ, Knopp RH, Nakamura H, Ridker P *et al*: **The benefits of statins in people without established cardiovascular disease but with cardiovascular risk factors: meta-analysis of randomised controlled trials.** *Bmj* 2009, **338**:b2376.
90. Mills EJ, Rachlis B, Wu P, Devereaux PJ, Arora P, Perri D: **Primary prevention of cardiovascular mortality and events with statin treatments: a network meta-analysis involving more than 65,000 patients.** *J Am Coll Cardiol* 2008, **52**(22):1769-1781.
91. Moriarty PM, Thompson PD, Cannon CP, Guyton JR, Bergeron J, Zieve FJ, Bruckert E, Jacobson TA, Kopecky SL, Baccara-Dinet MT *et al*: **Efficacy and safety of alirocumab vs ezetimibe in statin-intolerant patients, with a statin rechallenge arm: The ODYSSEY ALTERNATIVE randomized trial.** *J Clin Lipidol* 2015, **9**(6):758-769.
92. Nissen SE, Stroes E, Dent-Acosta RE, Rosenson RS, Lehman SJ, Sattar N, Preiss D, Bruckert E, Ceška R, Lepor N *et al*: **Efficacy and Tolerability of Evolocumab vs Ezetimibe in Patients With Muscle-Related Statin Intolerance: The GAUSS-3 Randomized Clinical Trial.** *Jama* 2016, **315**(15):1580-1590.

93. Schreml J, Gouni-Berthold I: **Role of Anti-PCSK9 Antibodies in the Treatment of Patients with Statin Intolerance.** *Curr Med Chem* 2018, **25**(13):1538-1548.
94. Naci H, Brughts J, Ades T: **Comparative tolerability and harms of individual statins: a study-level network meta-analysis of 246 955 participants from 135 randomized, controlled trials.** *Circ Cardiovasc Qual Outcomes* 2013, **6**(4):390-399.
95. Marcum ZA, Vande Griend JP, Linnebur SA: **FDA drug safety communications: a narrative review and clinical considerations for older adults.** *Am J Geriatr Pharmacother* 2012, **10**(4):264-271.
96. Chalasani N, Aljadhey H, Kesterson J, Murray MD, Hall SD: **Patients with elevated liver enzymes are not at higher risk for statin hepatotoxicity.** *Gastroenterology* 2004, **126**(5):1287-1292.
97. Sattar N, Preiss D, Murray HM, Welsh P, Buckley BM, de Craen AJ, Seshasai SR, McMurray JJ, Freeman DJ, Jukema JW *et al*: **Statins and risk of incident diabetes: a collaborative meta-analysis of randomised statin trials.** *Lancet* 2010, **375**(9716):735-742.
98. Waters DD, Ho JE, Boekholdt SM, DeMicco DA, Kastelein JJ, Messig M, Breazna A, Pedersen TR: **Cardiovascular event reduction versus new-onset diabetes during atorvastatin therapy: effect of baseline risk factors for diabetes.** *J Am Coll Cardiol* 2013, **61**(2):148-152.
99. Newman C, Tsai J, Szarek M, Luo D, Gibson E: **Comparative safety of atorvastatin 80 mg versus 10 mg derived from analysis of 49 completed trials in 14,236 patients.** *Am J Cardiol* 2006, **97**(1):61-67.
100. Bays H, Cohen DE, Chalasani N, Harrison SA, The National Lipid Association's Statin Safety Task F: **An assessment by the Statin Liver Safety Task Force: 2014 update.** *J Clin Lipidol* 2014, **8**(3 Suppl):S47-57.
101. Björnsson E, Jacobsen EI, Kalaitzakis E: **Hepatotoxicity associated with statins: reports of idiosyncratic liver injury post-marketing.** *J Hepatol* 2012, **56**(2):374-380.
102. Clarke AT, Johnson PC, Hall GC, Ford I, Mills PR: **High Dose Atorvastatin Associated with Increased Risk of Significant Hepatotoxicity in Comparison to Simvastatin in UK GPRD Cohort.** *PLoS One* 2016, **11**(3):e0151587.
103. Cederberg H, Stančáková A, Yaluri N, Modi S, Kuusisto J, Laakso M: **Increased risk of diabetes with statin treatment is associated with impaired insulin sensitivity and insulin secretion: a 6 year follow-up study of the METSIM cohort.** *Diabetologia* 2015, **58**(5):1109-1117.
104. Mora S, Glynn RJ, Hsia J, MacFadyen JG, Genest J, Ridker PM: **Statins for the primary prevention of cardiovascular events in women with elevated high-sensitivity C-reactive protein or dyslipidemia: results from the Justification for the Use of Statins in Prevention: An Intervention Trial Evaluating Rosuvastatin (JUPITER) and meta-analysis of women from primary prevention trials.** *Circulation* 2010, **121**(9):1069-1077.

105. **(2) Classification and diagnosis of diabetes.** *Diabetes Care* 2015, **38** Suppl:S8-s16.
106. Zabalgoitia M, Ismaeil MF, Anderson L, Maklady FA: **Prevalence of diastolic dysfunction in normotensive, asymptomatic patients with well-controlled type 2 diabetes mellitus.** *Am J Cardiol* 2001, **87**(3):320-323.
107. Lang RM, Badano LP, Mor-Avi V, Afilalo J, Armstrong A, Ernande L, Flachskampf FA, Foster E, Goldstein SA, Kuznetsova T *et al*: **Recommendations for cardiac chamber quantification by echocardiography in adults: an update from the American Society of Echocardiography and the European Association of Cardiovascular Imaging.** *Eur Heart J Cardiovasc Imaging* 2015, **16**(3):233-270.
108. Guy JM, Wilson M, Schnell F, Chevalier L, Verdier JC, Corone S, Doutreleau S, Kervio G, Carré F: **Incidence of major adverse cardiac events in men wishing to continue competitive sport following percutaneous coronary intervention.** *Arch Cardiovasc Dis* 2019, **112**(4):226-233.
109. **Management of acute coronary syndromes in developing countries: acute coronary events-a multinational survey of current management strategies.** *Am Heart J* 2011, **162**(5):852-859.e822.
110. Hamadou B, Thuaire C, Range G, Demicheli T, Kane A, Albert F: **[Acute coronary syndrome in young Caucasian: about 62 cases].** *Pan Afr Med J* 2013, **14**:116.
111. Bueno H, Danchin N, Tafalla M, Bernaud C, Annemans L, Van de Werf F: **EPICOR (long-term follow-up of antithrombotic management Patterns In acute CORonary syndrome patients) study: rationale, design, and baseline characteristics.** *Am Heart J* 2013, **165**(1):8-14.
112. Awad HH, Zubaid M, Alsheikh-Ali AA, Al Suwaidi J, Anderson FA, Jr., Gore JM, Goldberg RJ: **Comparison of characteristics, management practices, and outcomes of patients between the global registry and the gulf registry of acute coronary events.** *Am J Cardiol* 2011, **108**(9):1252-1258.
113. Karam N, Lambert Y, Tafflet M, Bataille S, Benamer H, Caussin C, Garot P, Escolano S, Boutot F, Greffet A *et al*: **Changes in reperfusion strategy over time for ST segment elevation myocardial infarction in the Greater Paris Area: results from the e-MUST Registry.** *Int J Cardiol* 2013, **168**(6):5149-5155.
114. Bennani M: **Prévalence et facteurs de risque associés aux accidents d'exposition au sang chez le personnel soignant de l'hôpital militaire Avicenne-Marrakech** Université Cadi Ayyad; 2020.
115. Bedetti G, Gargani L, Sicari R, Gianfaldoni ML, Molinaro S, Picano E: **Comparison of prognostic value of echographic [corrected] risk score with the Thrombolysis in Myocardial Infarction (TIMI) and Global Registry in Acute Coronary Events (GRACE) risk scores in acute coronary syndrome.** *Am J Cardiol* 2010, **106**(12):1709-1716.
116. Puymirat E, Aissaoui N, Simon T, Bataille V, Drouet E, Mulak G, Ferrières J, Danchin N: **[Acute myocardial infarction in the elderly. The FAST-MI registry].** *Presse Med* 2013, **42**(11):1432-1441.

117. Sladojevic M, Sladojevic S, Culibrk D, Tadic S, Jung R: **Echocardiographic parameters as predictors of in-hospital mortality in patients with acute coronary syndrome undergoing percutaneous coronary intervention.** *ScientificWorldJournal* 2014, **2014**:818365.
118. Antoni ML, Scherptong RW, Atary JZ, Boersma E, Holman ER, van der Wall EE, Schalij MJ, Bax JJ: **Prognostic value of right ventricular function in patients after acute myocardial infarction treated with primary percutaneous coronary intervention.** *Circ Cardiovasc Imaging* 2010, **3**(3):264-271.
119. Falcão FJ, Alves CM, Barbosa AH, Caixeta A, Sousa JM, Souza JA, Amaral A, Wilke LC, Perez FC, Gonçalves Júnior I *et al*: **Predictors of in-hospital mortality in patients with ST-segment elevation myocardial infarction undergoing pharmacoinvasive treatment.** *Clinics (Sao Paulo)* 2013, **68**(12):1516-1520.
120. Danchin N, Hanania G, Grenier O, Vaur L, Amelineau E, Guéret P, Blanchard D, Ferrières J, Genès N, Lablanche JM *et al*: **[Trends in discharge prescriptions for patients hospitalized for acute coronary syndromes in France from 1995 to 2000. Data from the Usik 1995, Prevenir 1, Prevenir 2 and Usic 2000 surveys].** *Ann Cardiol Angeiol (Paris)* 2003, **52**(1):1-6.
121. Dujardin J, Steg PG, Puel J, Montalescot G, Ravnaud P, Goldstein P, Jullien G, Chevalier B, Monassier J-P, Huynh-Ba O *et al*: **FACT : registre national français des syndromes coronaires aigus.: Étude particulière des centres hospitaliers généraux français.** *Annales De Cardiologie Et D Angéiologie* 2003, **52**:337-343.
122. Lablanche JM, Amouyel P, Hoden S: **[The OSCAR registry. Registry of acute coronary syndromes].** *Ann Cardiol Angeiol (Paris)* 2003, **52**(4):205-211.
123. Fresco C, Maggioni AP, Signorini S, Merlini PA, Mocarelli P, Fabbri G, Lucci D, Tubaro M, Gattone M, Schweiger C: **Variations in lipoprotein levels after myocardial infarction and unstable angina: the LATIN trial.** *Ital Heart J* 2002, **3**(10):587-592.
124. Pitt B, Loscalzo J, Ycas J, Raichlen JS: **Lipid levels after acute coronary syndromes.** *J Am Coll Cardiol* 2008, **51**(15):1440-1445.
125. Ferreira-González I, Permanyer Miralda G, Heras M, Ribera A, Marsal JR, Cascant P, Arós F, Bueno H, Sánchez PL, Cuñat J *et al*: **Prognosis and management of patients with acute coronary syndrome and polyvascular disease.** *Rev Esp Cardiol* 2009, **62**(9):1012-1021.
126. Al Thani H, El-Menyar A, Alhabib KF, Al-Motarreb A, Hersi A, Alfaleh H, Asaad N, Saif SA, Almahmeed W, Sulaiman K *et al*: **Polyvascular disease in patients presenting with acute coronary syndrome: its predictors and outcomes.** *ScientificWorldJournal* 2012, **2012**:284851.
127. Baigent C, Landray MJ, Reith C, Emberson J, Wheeler DC, Tomson C, Wanner C, Krane V, Cass A, Craig J *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.** *Lancet* 2011, **377**(9784):2181-2192.

128. Gencer B, Mach F, Murphy SA, De Ferrari GM, Huber K, Lewis BS, Ferreira J, Kurtz CE, Wang H, Honarpour N *et al*: **Efficacy of Evolocumab on Cardiovascular Outcomes in Patients With Recent Myocardial Infarction: A Prespecified Secondary Analysis From the FOURIER Trial.** *JAMA Cardiol* 2020, **5**(8):952-957.
129. Buonvino C, Chopard R, Guillon B, Puymirat E, Farnier M, Ferrières J, Krempf M, Bruckert E, Meneveau N, Schiele F: **An innovative lipid-lowering approach to enhance attainment of low-density lipoprotein cholesterol goals.** *Eur Heart J Acute Cardiovasc Care* 2020, **9**(8):879-887.
130. Stitzel NO, Won HH, Morrison AC, Peloso GM, Do R, Lange LA, Fontanillas P, Gupta N, Duga S, Goel A *et al*: **Inactivating mutations in NPC1L1 and protection from coronary heart disease.** *N Engl J Med* 2014, **371**(22):2072-2082.

ANNEXES

Annexe 1 : FORMULAIRE DE RECUEIL DE CONSENTEMENT ECLAIRE

(Fait en deux exemplaires, un exemplaire est remis au patient, l'autre est conservé à notre niveau)

De : Mr, Mme, Mlle

Nom :

Prénom :

Adresse :

Tel :

Le Docteur..... [Nom, prénom, cachet], m'a proposé de participer à une étude intitulée : **INTERET DE LA BITHÉRAPIE ANTI-LIPIDIQUE SYSTÉMATIQUE DANS LE POST SYNDROME CORONARIEN AIGU.**

Dont le promoteur est le **Professeur MOHAMMED CHETTIBI Chef de Service de Cardiologie. Centre Hospitalo -Universitaire Issad Hassani (Béni Messous /Alger).**

J'ai reçu **oralement et par écrit** toutes les informations nécessaires pour comprendre l'intérêt et le déroulement de l'étude, les bénéfices attendus, les contraintes et les risques prévisibles.

J'ai pu poser toutes les questions nécessaires à la bonne compréhension de ces informations et j'ai reçu des réponses claires et précises.

J'ai disposé d'un délai de réflexion suffisant entre les informations reçues et ce consentement avant de prendre ma décision.

Signature du Patient

Annexe 2 : QUESTIONNAIRE

Etat Civil

N° :.....

Protocole :

Bithérapie

Monothérapie

Données Morphologiques :

Poids

Taille

BMI

En fonction du BMI : Normal

surcharge

Obésité légère

Obésité modérée

Obésité sévère

Mode de Recrutement :

Suivi en : Service Cardio HMRUC

Service Cardio CHU Issad Hassani

Facteur de Risque Cardio-Vasculaire :

Age

Sexe

Coronaropathie familiale : Oui

Non

Ménopause : Oui

Non

Diabète : Oui Non

HTA : Oui Non

Dyslipidémie connue Oui Non

Tabagisme : Oui Non

Sédentarité : Oui Non

Données de l'Interrogatoire :

Atteinte Coronaire :

SCA ST (+) SCA ST(-)

Si ST(+) territoire : Antérieur inférieur latérale

ATC : Oui Non

PAC : Oui Non

Antécédent Vasculaires :

Antécédent d'AVC ou AIT : Oui Non ischémique Hémorragique

AOMI : Oui Non

Données de l'Examen Clinique :

PAS

PAD

BILAN BIOLOGIQUE STANDARD :

Troponine : Normale Elevée

CPK : Normale Elevée

C.R.P : Normale Elevée

Bilan Glycémique : Glycémie HBA1C

Bilan Lipidique : Cholestérol total LDL-C **LDL-C** Triglycérides

FNS : HB plaquettes GB

Bilan Rénal : Urée Créat Cl créat

Bilan Hépatique : TGO TGP

Examens Complémentaires :

ECG :

FC BBG : oui non

Ondes Q : antérieur latérale inferieur

T (-) : antérieur latérale inferieur

ST(-) : antérieur latérale inferieur

Echocardiographie Trans-Thoracique :

Fonction systolique (FE)

Fonction diastolique : Profil I Profil II Profil III

Coronarographie :

Faite : *Oui* *Non*

Si faite *Athérome* *Sténoses*

Lésions coronaires : Monotronc *bitronc* *Tritronc* *TC*

	TC	IVA1	IVA2	IVA3	DG	CX	MG	CD1	CD2	CD3	IVP	RVG
Saine												
plaque												
intermédiaire												
serrée												
thrombose												

CONTROLES A TROIS (03) MOIS

DONNEES MORPHOLOGIQUES :

Poids Taille BMI

En fonction du BMI : Normal surcharge

Obésité légère obésité modérée obésité sévère

LES EVENEMENTS CARDIOVASCULAIRES MAJEURS

M.A.C.E (MAJOR ADVERSE CARDIAC EVENTS)

LA MORBI-MORTALITE :

LE DECES : Oui Non

LA RE- HOSPITALISATION : Oui Non

Si Oui : Une fois Deux fois Trois fois Quatre fois

Pour Atteinte Coronaire :

SCA ST (+) SCA ST(-) Non

Si ST(+) territoire : Antérieur inférieur latérale

ATC : Oui Non

PAC : Oui Non

Pour Décompensation Cardiaque : Oui Non

Pour Troubles du Rythme : Oui Non

Pour Trouble de la Conduction : Oui Non

ACCIDENTS VASCULAIRES CEREBRAUX AVC ou AIT :

AVC ou AIT : Oui Non Ischémique Hémorragique

EFFET SECONDAIRES DE LA BITHÉRAPIE ANTI LIPIDIQUE :

Oui Non

Si Oui :

- ✓
- ✓
- ✓
- ✓

BILAN BIOLOGIQUE STANDARD :

Troponine : Normale Elevée

CPK : Normale Elevée

C.R.P. : Normale Elevée

Bilan Glycémique : Glycémie HBA1C

Bilan Lipidique : Cholestérol total HDL-C LDL-C Triglycérides

FNS : HB plaquettes GB

Bilan Rénal : Urée Créat Cl créat

Bilan Hépatique : TGO TGP

EXAMENS COMPLEMENTAIRES :

Electrocardiogramme (ECG) :

FC

Ondes Q : antérieur latérale inferieur

BBG : Oui Non

T (-) : antérieur latérale inferieur

ST(-) : antérieur latérale inferieur

EchoCardiographie Trans-Thoracique :

Fonction systolique (FE)

Fonction diastolique : Profil I Profil II Profil III

CONTROLES A SIX (06) MOIS

DONNEES MORPHOLOGIQUES :

Poids Taille BMI

En fonction du BMI : Normal surcharge
Obésité légère obésité modérée obésité sévère

LES EVENEMENTS CARDIOVASCULAIRES MAJEURS

M.A.C.E (MAJOR ADVERSE CARDIAC EVENTS)

LA MORBI-MORTALITE :

LE DECES : Oui Non

LA RE- HOSPITALISATION : Oui Non

Si Oui : Une fois Deux fois Trois fois Quatre fois

Pour Atteinte Coronaire :

SCA ST (+) SCA ST(-) Non

Si ST(+) territoire : Antérieur inférieur latérale

ATC : Oui Non

PAC : Oui Non

Pour Décompensation Cardiaque : Oui Non

Pour Troubles du Rythme : *Oui* *Non*

Pour Trouble de la Conduction : *Oui* *Non*

ACCIDENTS VASCULAIRES CEREBRAUX AVC ou AIT :

AVC ou AIT : Oui *Non* *Ischémique* *Hémorragique*

EFFET SECONDAIRES DE LA BITHERAPIE ANTI LIPIDIQUE :

Oui *Non*

Si Oui :

- ✓
- ✓
- ✓
- ✓

BILAN BIOLOGIQUE STANDARD :

Troponine : Normale Élevée

CPK : Normale Élevée

C.R.P. : Normale Élevée

Bilan Glycémique : *Glycémie* *HBA1C*

Bilan Lipidique : *Cholestérol total.* *HDL-C* ***LDL-C*** *Triglycérides*

FNS : *HB* *plaquettes* *GB*

Bilan Rénal : Urée Créat Cl créat

Bilan Hépatique : TGO TGP

EXAMENS COMPLEMENTAIRES :

Electrocardiogramme (ECG) :

FC

Ondes Q : antérieur latérale inferieur

BBG : Oui Non

T(-) : antérieur latérale inferieur

ST(-) : antérieur latérale inferieur

EchoCardiographie Trans-Thoracique :

Fonction systolique (FE)

Fonction diastolique : Profil I Profil II Profil III

CONTROLES A DOUZE (12) MOIS

DONNEES MORPHOLOGIQUES :

Poids Taille BMI

En fonction du BMI : Normal surcharge
Obésité légère obésité modérée obésité sévère

LES EVENEMENTS CARDIOVASCULAIRES MAJEURS

M.A.C.E (MAJOR ADVERSE CARDIAC EVENTS)

LA MORBI-MORTALITE :

LE DECES : Oui Non

LA RE- HOSPITALISATION : Oui Non

Si Oui : Une fois Deux fois Trois fois Quatre fois

Pour Atteinte Coronaire :

SCA ST (+) SCA ST(-) Non

Si ST(+) territoire : Antérieur inférieur latérale

ATC : Oui Non

PAC : Oui Non

Pour Décompensation Cardiaque : Oui Non

Pour Troubles du Rythme : Oui Non

Pour Trouble de la Conduction : Oui Non

ACCIDENTS VASCULAIRES CEREBRAUX AVC ou AIT :

AVC ou AIT : Oui Non Ischémique Hémorragique

EFFET SECONDAIRES DE LA BITHERAPIE ANTI LIPIDIQUE :

Oui Non

Si Oui :

- ✓
- ✓
- ✓
- ✓

BILAN BIOLOGIQUE STANDARD :

Troponine : Normale Elevée

CPK : Normale Elevée

C.R.P. : Normale Elevée

Bilan Glycémique : Glycémie HBA1C

Bilan Lipidique : Cholestérol total. HDL-C LDL-C Triglycérides

FNS : HB plaquettes GB

Bilan Rénal : Urée Créat Cl créat

Bilan Hépatique : TGO TGP

EXAMENS COMPLEMENTAIRES :

Electrocardiogramme (ECG) :

FC

Ondes Q : antérieur latérale inferieur

BBG : Oui Non

T(-) : antérieur latérale inferieur

ST(-) : antérieur latérale inferieur

EchoCardiographie Trans-Thoracique :

Fonction systolique (FE)

Fonction diastolique : Profil I Profil II Profil III

مقدمة: مرض القلب الإقفاري هو السبب الرئيسي للوفاة في العالم وفي الجزائر وفقًا لمنظمة الصحة العالمية ، على الرغم من التحسن في إدارة SCA ، والإدارة الجذرية لعوامل الخطر التي في مركزها ترسخ الكوليسترول الضار ، لا يزال خطر حدوث أحداث القلب والأوعية الدموية الرئيسية أثناء المتابعة مرتفعًا. أدت هذه النتائج إلى توصيات لخفض LDLC المكثف كعلاج مفضل بعد SCA. ينتج عن العلاج المزدوج لخفض الدهون الذي يربط بين إيزيتيمب وأتورفاستاتين انخفاضًا إضافيًا وهامًا وسريعًا في LDLC.

الأهداف: لتقييم تأثير العلاج المنهجي المزدوج المضاد للدهون على أحداث القلب والأوعية الدموية الرئيسية (MACE = الأحداث القلبية العكسية الرئيسية) في ما بعد متلازمة الشريان التاجي الحادة في عام واحد ، لدراسة MACE في مجموعتي الدراسة في 3 و 6 و 12 شهرًا ، تحديد الملامح الوبائية لمجموعتي الدراسة ، ودراسة الآثار الجانبية للعلاج المكثف الخافض للدهون.

المرضى والطرق: دراسة قائمة على الملاحظة ، مستقبلية ، مقارنة ، ثنائية المركز ، مقارنة بين مجموعتين من مرضى الشريان التاجي (STEMI و NSTEMI معرضين لمخاطر عالية ، ومخاطر قلبية عالية جدًا) تأثير العلاج المنهجي المزدوج المضاد للدهون على حدوث أحداث القلب والأوعية الدموية الرئيسية في متلازمة ما بعد الشريان التاجي الحادة في 1 سنة و الآثار الجانبية للعلاج المكثف الخافض للدهون. استفاد المرضى في هذه الدراسة من متابعة منهجية على مدى سنة واحدة من المتابعة بنقاط التقنيش في 3 و 6 و 12 شهرًا. تستخدم معالجة البيانات واستكشافها برنامج Epi info 7.2.1.0.

النتائج: 276 مريضاً بعد SCA، متوسط العمر 58 ± 12 سنة، مع غلبة ذكور واضحة بنسبة 72.83%. تتميز FRCVs لمرضاها بمؤشر شدة مرتفع؛ مع 58.33% من ارتفاع ضغط الدم ، 55.43% من مرضى السكر ، 59.16% مدخنين نشطين ، 20.29% سمنة. تم تخفيض MACE (العدد الإجمالي) بشكل ملحوظ بنسبة 13.05% (P = 0.006) مع 10 mg + ezetimibe atorvastatin 80mg مقابل atorvastatin 80mg وحده في 1 متابعة. تم الوصول إلى هدف LDLc <0.55 جم / لتر (>1.40 مليمول / لتر) في 76.09% من مرضانا الذين يعانون من ارتفاع كبير جدًا في نسبة VCR (p <0.0001). لوحظت الآثار الجانبية للعلاج المكثف المنهجي الخافض للدهون في 10.1% مع العلاج المزدوج لخفض الدهون مقابل 9.4% مع أتورفاستاتين 80 ملغ وحده ، مع عدم وجود فرق كبير بين مجموعتي الدراسة (p = 0.83)

الخلاصة: إن وصف العلاج المزدوج المنهجي المكثف الخافض للدهون والذي يجمع بين الستاتين والإيزيتيمب بعد متلازمة الشريان التاجي الحادة يسمح بتقليل مخاطر الإصابة بأمراض القلب والأوعية الدموية عن طريق الحد من حدوث الأحداث القلبية الوعائية الرئيسية ، مع انخفاض كبير وسريع في مستويات LDLC . دون خطر علاجي

الكلمات الرئيسية: Post SCA ، RCV ، MACE ، العلاج المنهجي المزدوج لخفض الدهون ، هدف LDLc ، الآثار الجانبية

Abstract

Introduction: Ischemic heart disease is the leading cause of death in the world and in Algeria according to the WHO, despite the improvement in the management of ACS, and the drastic management of risk factors at the center of which LDL- cholesterol has established itself, the risk of major cardiovascular events during follow-up remains high. These findings led to recommendations for intensive LDLc reduction as the treatment of choice after ACS. Lipid- lowering dual therapy associating ezetimibe with atorvastatin produces an additional, significant and rapid reduction in LDL-C.

Objectives: To evaluate the effect of systematic anti-lipid dual therapy on major cardiovascular events (MACE = Major Adverse Cardiac Events) in post-acute coronary syndrome at one year, to study MACE in the two study groups at 3, 6 and 12 months, determine the epidemiological profiles of the two study groups, study the side effects of intensive lipid- lowering treatment.

Patients and methods: Observational, prospective, comparative and bi-centric study, comparing on two groups of coronary patients (STEMI and NSTEMI at high risk and at very high cardiovascular risk) the effect of systematic dual anti-lipid therapy on the incidence of major cardiovascular events in post-acute coronary syndrome at 1 year and side effects of intensive lipid- lowering treatment. The patients in this study benefited from a systematic follow -up over 1 year of follow-up with checkpoints at 3, 6 and 12 months. Data processing and exploration used Epi info software 7.2.1.0.

Results: 276 post-ACS patients, average age 58 ± 12 years, with a clear male predominance of 72.83%. The FRCVs of our patients have a high severity index; with 58.33% of hypertensives, 55.43% of diabetics, 59.16% active smokers, known dyslipidemia in 20.29% and obesity in 22.46%. MACE (total number) were significantly reduced by 13.05% ($p=0.006$) with ezetimibe 10mg + atorvastatin 80mg versus atorvastatin 80mg alone at 1 follow-up. The LDLc target < 0.55 g/l (< 1.40 mmol /l) was reached in 76.09% of our patients with very high VCR ($p < 0.0001$). Side effects of intensive systematic lipid- lowering treatment were observed in 10.1% with dual lipid-lowering therapy versus 9.4% with atorvastatin 80mg alone, with no significant difference between the two study groups ($p= 0.83$)

Conclusion: The prescription of a systematic intensive lipid- lowering dual therapy combining a statin and ezetimibe after an acute coronary syndrome allows a reduction in cardiovascular risk by reducing the incidence of major cardiovascular events, with a significant and rapid drop in LDLc levels. Without presenting a therapeutic risk.

Keywords: Post SCA, RCV, MACE, systematic lipid- lowering dual therapy, LDLc target, side effects

Résumé

Introduction : Les cardiopathies ischémiques sont la première cause de mortalité dans le monde et en Algérie selon l'OMS, malgré l'amélioration de la prise en charge du SCA, et la prise en charge drastique des facteurs de risque au centre desquels le LDLc s'est imposé, le risque des événements cardiovasculaires majeurs au cours du suivi reste important. Ces constatations ont mené à des recommandations en faveur d'une réduction intensive du LDLc comme traitement de choix après un SCA. Une bithérapie hypolipémiante associant l'ézétimibe à l'atorvastatine produit une baisse additionnelle, significative et rapide du LDLc.

Objectifs : Évaluer l'effet de la bithérapie anti-lipidique systématique sur les événements cardiovasculaires majeurs (MACE = Major Adverse Cardiac Events) dans le post syndrome coronarien aigu à un an, étudier les MACE dans les deux groupes de l'étude à 3, 6 et 12 mois, déterminer les profils épidémiologiques des deux groupes de l'étude, étudier les effets secondaires du traitement hypolipémiant intensif.

Patients et méthodes : Etude de type observationnelle, prospective, comparative et bi-centrique, comparant sur deux groupes de patients coronariens (STEMI et NSTEMI à haut risque et à très haut risque cardiovasculaire) l'effet de la bithérapie anti lipidique systématique sur l'incidence des événements cardiovasculaires majeurs dans le post syndrome coronarien aigu à 1 an et les effets secondaires du traitement hypolipémiant intensif. Les patients de cette étude ont bénéficié d'un follow-up systématique sur 1 an de suivi avec des check points à 3, 6 et 12 mois. Le traitement et l'exploration des données ont fait appel au logiciel logiciel Epi info 7.2.1.0.

Résultats : 276 patients post SCA, âgé en moyenne de 58 ± 12 ans, à prédominance masculine nette 72,83%. Les FRCV de nos patients ont un index de sévérité élevée ; avec 58,33% des hypertendus, 55,43% des diabétiques, 59,16% tabagiques actifs, la dyslipidémie connue chez 20,29% et l'obésité chez 22,46%. Les MACE (nombre total) ont été significativement réduits de 13,05% ($p=0,006$) avec l'ézétimibe 10mg + atorvastatine 80mg versus atorvastatine 80mg à 1 an de suivi. La cible du LDLc $< 0,55$ g/l ($< 1,40$ mmol/l) était atteinte chez 76,09% chez nos patients à très haut RCV ($p < 0,0001$). Les effets secondaires du traitement hypolipémiant systématique intensif étaient observés chez 10,1% avec bithérapie hypolipémiante versus 9,4% avec atorvastatine 80 mg seule, sans différence significative entre les deux groupes de l'étude ($p= 0,83$)

Conclusion : la prescription d'une bithérapie hypolipémiante intensive systématique associant une statine et l'ézétimibe après un syndrome coronarien aigu permet une diminution du risque cardiovasculaire par diminution de l'incidence des événements cardiovasculaires majeurs, avec une baisse significative et rapide du taux du LDLc sans que cela présente un risque thérapeutique.

Mots clés : Post SCA, RCV, MACE, bithérapie hypolipémiante systématique, cible LDLc, effets secondaires
