



Faculté de médecine

Année 2019/2020

Thèse

Pour le

DOCTORAT EN MEDECINE

Diplôme d'État

par

Jonathan TINET

Né le 30/04/1992 à Pontoise (95)

IMPACT DU TAUX DE LIPOPROTEINE (a) SUR LE PHENOTYPE CARDIOVASCULAIRE ET L'EVOLUTION A LONG TERME, EN CAS DE MALADIE CORONARIENNE STABLE.

Présentée et soutenue publiquement le Jeudi 1^{er} octobre 2020 devant un jury composé de :

Président du Jury : Professeur Dominique BABUTY, Cardiologie, Faculté de Médecine - Tours

Membres du Jury :

Directeur de thèse : Professeur Denis ANGOULVANT, Cardiologie, Faculté de Médecine - Tours

Professeur Théodora BEJAN-ANGOULVANT, Pharmacologie clinique, Faculté de Médecine - Tours

Professeur Anne BERNARD, Cardiologie, Faculté de Médecine - Tours

Docteur Fabrice IVANES, Physiologie, MCU-PH, Faculté de Médecine - Tours

Résumé

Contexte : Le taux de Lipoprotéine (a) (Lp(a)) est admis comme facteur de risque indépendant de maladies cardiovasculaires (MCV), mais son association au risque résiduel en cas de maladie coronarienne stable (MCS) est incertaine. L'objectif de notre étude était d'évaluer l'impact de la Lp(a) dans une cohorte de patients ayant une MCS établie.

Méthodes : 119 patients porteurs de MCS ont été inclus dans cette cohorte historico-prospective, entre avril et septembre 2019. La distribution de la Lp(a) était observée, puis la cohorte était divisée selon sa valeur médiane (14 mg/dl) afin de comparer le phénotype cardiovasculaire et l'évolution de la coronaropathie. La diminution du LDL-Cholestérol (LDL-C) sous traitement était analysée durant le suivi.

Résultats : 28% des patients avaient un taux de Lp(a) ≥ 50 mg/dl. Le traitement médical recommandé en prévention secondaire était retrouvé parmi 88% à 96% des patients selon la classe thérapeutique et 65% des patients ont obtenu un taux de LDL-C < 70 mg/dl. Une tendance à l'augmentation de la prévalence des AVC et calcifications de la valve aortique était observée dans le groupe Lp(a) ≥ 14 mg/dl. La durée de suivi moyenne était de 3.3 années, avec une progression de la coronaropathie observée pour 9 patients (8%). Il n'a pas été retrouvé d'association entre le taux de Lp(a) et ce nombre d'évènements.

Conclusion : Notre étude suggère que le risque résiduel lié à la Lp(a) en cas de MCS, pourrait être atténué après traitement médical et diminution du taux de LDL-C. Une possible variabilité de ce risque en fonction de l'origine ethnique, reste à déterminer. Une étude internationale de plus grand effectif permettrait de préciser ces observations.

Mots clés : Lipoprotéine (a) – Athérosclérose – Maladie coronarienne stable – Risque résiduel – Etude observationnelle.

Abstract

Background: Plasmatic lipoprotein (a) (Lp (a)) concentration is accepted as an independent risk factor for cardiovascular diseases (CVD) but its association with the residual risk in stable coronary artery disease (SCAD) remains debatable. The aim of our study was to assess the impact of Lp (a) in a cohort of patients with SCAD.

Methods: 119 patients with SCAD were included in this historical-prospective cohort, between April and September 2019. After describing Lp (a) distribution we divided the cohort according to its median Lp (a) value (14 mg / dl) in order to compare both the cardiovascular phenotype and the evolution of the coronary artery disease. We also analyzed the treatment induced decrease in LDL-Cholesterol (LDL-C) during follow-up.

Results: 28% of the patients had a Lp (a) ≥ 50 mg / dl. Recommended optimal medical treatment for secondary prevention was observed in 88% to 96% of patients depending on the therapeutic class. 65% of patients achieved a plasmatic LDL-C < 70 mg / dl. A trend for higher prevalence of stroke and aortic valve calcifications was observed in the Lp (a) ≥ 14 mg / dl group. The mean duration of follow-up was 3.3 years, with coronary artery disease progression identified in 9 patients (8%). No significant correlation was observed between Lp (a) concentration and cardiovascular events.

Conclusion: Our study suggests that residual risk associated with Lp (a) concentration in SCAD may be attenuated by optimal medical treatment and decreased LDL-C levels. A possible variability of this risk depending on ethnic origin remains to be determined. A prospective large scale study with larger numbers is warranted to clarify these observations.

Keywords: Lipoprotein (a) - Atherosclerosis - Stable Coronary disease - Residual risk - Observational study.

UNIVERSITE DE TOURS
FACULTE DE MEDECINE DE TOURS

DOYEN

Pr Patrice DIOT

VICE-DOYEN

Pr Henri MARRET

ASSESEURS

Pr Denis ANGOULVANT, *P dagogie*
Pr Mathias BUCHLER, *Relations internationales*
Pr Theodora BEJAN-ANGOULVANT, *Moyens – relations avec l'Universit *
Pr Clarisse DIBAO-DINA, *Médecine générale*
Pr François MAILLOT, *Formation Médicale Continue*
Pr Patrick VOURC'H, *Recherche*

RESPONSABLE ADMINISTRATIVE

Mme Fanny BOBLETER

DOYENS HONORAIRES

Pr Emile ARON (†) – 1962-1966
Directeur de l'Ecole de Médecine - 1947-1962
Pr Georges DESBUQUOIS (†) - 1966-1972
Pr André GOUAZE (†) - 1972-1994
Pr Jean-Claude ROLLAND – 1994-2004
Pr Dominique PERROTIN – 2004-2014

PROFESSEURS EMERITES

Pr Daniel ALISON
Pr Gilles BODY
Pr Jacques CHANDENIER
Pr Alain CHANTEPIE
Pr Philippe COLOMBAT
Pr Etienne DANQUECHIN-DORVAL
Pr Pascal DUMONT
Pr Dominique GOGA
Pr Gérard LORETTE
Pr Dominique PERROTIN
Pr Roland QUENTIN

PROFESSEURS HONORAIRES

P. ANTHONIOZ – P. ARBEILLE – A. AUDURIER – A. AUTRET – P. BAGROS – P. BARDOS – C. BARTHELEMY – J.L. BAULIEU
– C. BERGER – JC. BESNARD – P. BEUTTER – C. BONNARD – P. BONNET – P. BOUGNOUX – P. BURDIN – L.
CASTELLANI – B. CHARBONNIER – P. CHOUTET – T. CONSTANS – P. COSNAY – C. COUET – L. DE LA LANDE DE CALAN
– J.P. FAUCHIER – F. FETISSOF – J. FUSCIARDI – P. GAILLARD – G. GINIES – A. GOUDEAU – J.L. GUILMOT – N. HUTEN
– M. JAN – J.P. LAMAGNERE – F. LAMISSE – Y. LANSON – O. LE FLOCH – Y. LEBRANCHU – E. LECA – P. LECOMTE –
AM. LEHR-DRYLEWICZ – E. LEMARIE – G. LEROY – M. MARCHAND – C. MAURAGE – C. MERCIER – J. MOLINE – C.
MORAINE – J.P. MUH – J. MURAT – H. NIVET – L. POURCELOT – P. RAYNAUD – D. RICHARD-LENOBLE – A. ROBIER –
J.C. ROLLAND – D. ROYERE – A. SAINDELLE – E. SALIBA – J.J. SANTINI – D. SAUVAGE – D. SIRINELLI – J. WEILL

PROFESSEURS DES UNIVERSITES - PRATICIENS HOSPITALIERS

ANDRES Christian.....	Biochimie et biologie moléculaire
ANGOULVANT Denis	Cardiologie
AUPART Michel.....	Chirurgie thoracique et cardiovasculaire
BABUTY Dominique	Cardiologie
BAKHOS David.....	Oto-rhino-laryngologie
BALLON Nicolas.....	Psychiatrie ; addictologie
BARILLOT Isabelle	Cancérologie ; radiothérapie
BARON Christophe	Immunologie
BEJAN-ANGOULVANT Théodora	Pharmacologie clinique
BERHOUEU Julien.....	Chirurgie orthopédique et traumatologique
BERNARD Anne	Cardiologie
BERNARD Louis	Maladies infectieuses et maladies tropicales
BLANCHARD-LAUMONNIER Emmanuelle	Biologie cellulaire
BLASCO Hélène.....	Biochimie et biologie moléculaire
BONNET-BRILHAULT Frédérique	Physiologie
BOURGUIGNON Thierry	Chirurgie thoracique et cardiovasculaire
BRILHAULT Jean.....	Chirurgie orthopédique et traumatologique
BRUNEREAU Laurent.....	Radiologie et imagerie médicale
BRUYERE Franck.....	Urologie
BUCHLER Matthias.....	Néphrologie
CALAIS Gilles.....	Cancérologie, radiothérapie
CAMUS Vincent.....	Psychiatrie d'adultes
CORCIA Philippe.....	Neurologie
COTTIER Jean-Philippe	Radiologie et imagerie médicale
DE TOFFOL Bertrand.....	Neurologie
DEQUIN Pierre-François.....	Thérapeutique
DESOUBEAUX Guillaume.....	Parasitologie et mycologie
DESTRIEUX Christophe	Anatomie
DIOT Patrice.....	Pneumologie
DU BOUEXIC de PINIEUX Gonzague	Anatomie & cytologie pathologiques
DUCLUZEAU Pierre-Henri	Endocrinologie, diabétologie, et nutrition
EL HAGE Wissam.....	Psychiatrie adultes
EHRMANN Stephan	Médecine intensive – réanimation
FAUCHIER Laurent	Cardiologie
FAVARD Luc.....	Chirurgie orthopédique et traumatologique
FOUGERE Bertrand	Gériatrie
FOUQUET Bernard.....	Médecine physique et de réadaptation
FRANCOIS Patrick.....	Neurochirurgie
FROMONT-HANKARD Gaëlle	Anatomie & cytologie pathologiques
GAUDY-GRAFFIN Catherine.....	Bactériologie-virologie, hygiène hospitalière
GOUPILLE Philippe	Rhumatologie
GRUEL Yves.....	Hématologie, transfusion
GUERIF Fabrice	Biologie et médecine du développement et de la reproduction
GUILLOIN Antoine.....	Médecine intensive – réanimation
GUYETANT Serge	Anatomie et cytologie pathologiques
GYAN Emmanuel.....	Hématologie, transfusion
HAILLOT Olivier.....	Urologie
HALIMI Jean-Michel.....	Thérapeutique
HANKARD Régis.....	Pédiatrie
HERAULT Olivier	Hématologie, transfusion
HERBRETEAU Denis	Radiologie et imagerie médicale
HOURIOUX Christophe.....	Biologie cellulaire
LABARTHE François	Pédiatrie
LAFFON Marc	Anesthésiologie et réanimation chirurgicale, médecine d'urgence
LARDY Hubert.....	Chirurgie infantile
LARIBI Saïd.....	Médecine d'urgence
LARTIGUE Marie-Frédérique	Bactériologie-virologie
LAURE Boris.....	Chirurgie maxillo-faciale et stomatologie
LECOMTE Thierry.....	Gastroentérologie, hépatologie
LESCANNE Emmanuel.....	Oto-rhino-laryngologie
LINASSIER Claude	Cancérologie, radiothérapie
MACHET Laurent	Dermato-vénérologie
MAILLOT François	Médecine interne
MARCHAND-ADAM Sylvain	Pneumologie

MARRET Henri	Gynécologie-obstétrique
MARUANI Annabel	Dermatologie-vénérologie
MEREGHETTI Laurent	Bactériologie-virologie ; hygiène hospitalière
MITANCHEZ Delphine	Pédiatrie
MORINIERE Sylvain	Oto-rhino-laryngologie
MOUSSATA Driffa	Gastro-entérologie
MULLEMAN Denis	Rhumatologie
ODENT Thierry	Chirurgie infantile
OUAISSI Mehdi	Chirurgie digestive
OULDAMER Lobna	Gynécologie-obstétrique
PAINTAUD Gilles	Pharmacologie fondamentale, pharmacologie clinique
PATAT Frédéric	Biophysique et médecine nucléaire
PERROTIN Franck	Gynécologie-obstétrique
PISELLA Pierre-Jean	Ophtalmologie
PLANTIER Laurent	Physiologie
REMERAND Francis	Anesthésiologie et réanimation, médecine d'urgence
ROINGEARD Philippe	Biologie cellulaire
ROSSET Philippe	Chirurgie orthopédique et traumatologique
RUSCH Emmanuel	Epidémiologie, économie de la santé et prévention
SAINT-MARTIN Pauline	Médecine légale et droit de la santé
SALAME Ephrem	Chirurgie digestive
SAMIMI Mahtab	Dermatologie-vénérologie
SANTIAGO-RIBEIRO Maria	Biophysique et médecine nucléaire
THOMAS-CASTELNAU Pierre	Pédiatrie
TOUTAIN Annick	Génétique
VAILLANT Loïc	Dermato-vénérologie
VELUT Stéphane	Anatomie
VOURC'H Patrick	Biochimie et biologie moléculaire
WATIER Hervé	Immunologie
ZEMMOURA Ilyess	Neurochirurgie

PROFESSEUR DES UNIVERSITES DE MEDECINE GENERALE

DIBAO-DINA Clarisse
LEBEAU Jean-Pierre

PROFESSEURS ASSOCIES

MALLET Donatien Soins palliatifs || POTIER Alain | Médecine Générale |
| ROBERT Jean | Médecine Générale |

PROFESSEUR CERTIFIE DU 2ND DEGRE

MC CARTHY Catherine Anglais |

MAITRES DE CONFERENCES DES UNIVERSITES - PRATICIENS HOSPITALIERS

AUDEMARD-VERGER Alexandra	Médecine interne
BARBIER Louise	Chirurgie digestive
BINET Aurélien	Chirurgie infantile
BRUNAUT Paul	Psychiatrie d'adultes, addictologie
CAILLE Agnès	Biostat., informatique médical et technologies de communication
CLEMENTY Nicolas	Cardiologie
DENIS Frédéric	Odontologie
DOMELIER Anne-Sophie	Bactériologie-virologie, hygiène hospitalière
DUFOUR Diane	Biophysique et médecine nucléaire
ELKRIEF Laure	Hépatologie – gastroentérologie
FAVRAIS Géraldine	Pédiatrie
FOUQUET-BERGEMER Anne-Marie	Anatomie et cytologie pathologiques
GATAULT Philippe	Néphrologie
GOUILLEUX Valérie	Immunologie
GUILLON-GRAMMATICO Leslie	Epidémiologie, économie de la santé et prévention

HOARAU Cyrille	Immunologie
IVANES Fabrice	Physiologie
LE GUELLEC Chantal.....	Pharmacologie fondamentale, pharmacologie clinique
LEFORT Bruno	Pédiatrie
LEGRAS Antoine.....	Chirurgie thoracique
LEMAIGNEN Adrien	Maladies infectieuses
MACHET Marie-Christine	Anatomie et cytologie pathologiques
MOREL Baptiste.....	Radiologie pédiatrique
PIVER Éric.....	Biochimie et biologie moléculaire
REROLLE Camille.....	Médecine légale
ROUMY Jérôme	Biophysique et médecine nucléaire
SAUTENET Bénédicte	Thérapeutique
TERNANT David.....	Pharmacologie fondamentale, pharmacologie clinique
VUILLAUME-WINTER Marie-Laure.....	Génétique

MAITRES DE CONFERENCES DES UNIVERSITES

AGUILLON-HERNANDEZ Nadia.....	Neurosciences
NICOGLOU Antonine	Philosophie – histoire des sciences et des techniques
PATIENT Romuald.....	Biologie cellulaire
RENOUX-JACQUET Cécile	Médecine Générale

MAITRES DE CONFERENCES ASSOCIES

BARBEAU Ludivine.....	Médecine Générale
RUIZ Christophe.....	Médecine Générale
SAMKO Boris.....	Médecine Générale

CHERCHEURS INSERM - CNRS - INRA

BOUAKAZ Ayache	Directeur de Recherche INSERM – UMR INSERM 1253
CHALON Sylvie	Directeur de Recherche INSERM – UMR INSERM 1253
COURTY Yves	Chargé de Recherche CNRS – UMR INSERM 1100
DE ROCQUIGNY Hugues	Chargé de Recherche INSERM – UMR INSERM 1259
ESCOFFRE Jean-Michel.....	Chargé de Recherche INSERM – UMR INSERM 1253
GILOT Philippe.....	Chargé de Recherche INRA – UMR INRA 1282
GOUILLEUX Fabrice	Directeur de Recherche CNRS – UMR CNRS 7001
GOMOT Marie.....	Chargée de Recherche INSERM – UMR INSERM 1253
HEUZE-VOURCH Nathalie.....	Chargée de Recherche INSERM – UMR INSERM 1100
KORKMAZ Brice.....	Chargé de Recherche INSERM – UMR INSERM 1100
LAUMONNIER Frédéric	Chargé de Recherche INSERM – UMR INSERM 1253
MAZURIER Frédéric.....	Directeur de Recherche INSERM – UMR CNRS 7001
MEUNIER Jean-Christophe	Chargé de Recherche INSERM – UMR INSERM 1259
PAGET Christophe.....	Chargé de Recherche INSERM – UMR INSERM 1100
RAOUL William	Chargé de Recherche INSERM – UMR CNRS 7001
SI TAHAR Mustapha	Directeur de Recherche INSERM – UMR INSERM 1100
WARDAK Claire.....	Chargée de Recherche INSERM – UMR INSERM 1253

CHARGES D'ENSEIGNEMENT

Pour l'Ecole d'Orthophonie

DELORE Claire	Orthophoniste
GOUIN Jean-Marie.....	Praticien Hospitalier

Pour l'Ecole d'Orthoptie

MAJZOUB Samuel.....	Praticien Hospitalier
---------------------	-----------------------

Pour l'Ethique Médicale

BIRMELE Béatrice.....	Praticien Hospitalier
-----------------------	-----------------------

SERMENT D'HIPPOCRATE

En présence des Maîtres de cette Faculté,
de mes chers condisciples
et selon la tradition d'Hippocrate,
je promets et je jure d'être fidèle aux lois de l'honneur
et de la probité dans l'exercice de la Médecine.

Je donnerai mes soins gratuits à l'indigent,
et n'exigerai jamais un salaire au-dessus de mon
travail.

Admis dans l'intérieur des maisons, mes yeux
ne verront pas ce qui s'y passe, ma langue taira
les secrets qui me seront confiés et mon état ne
servira pas à corrompre les mœurs ni à favoriser le
crime.

Respectueux et reconnaissant envers mes Maîtres, je
rendrai à leurs enfants l'instruction que j'ai reçue de
leurs pères.

Que les hommes m'accordent leur estime si je suis
fidèle à mes promesses. Que je sois couvert
d'opprobre
et méprisé de mes confrères
si j'y manque.

Remerciements

Mesdames et messieurs les membres du jury

Au Professeur Denis ANGOULVANT

Merci de m'avoir permis de travailler sur ce sujet et pour votre aide dans la rédaction de cette thèse. Merci de votre disponibilité et de la confiance que vous m'avez accordée lors de mon semestre aux soins intensifs.

Au Professeur Dominique BABUTY

Merci d'avoir accepté de présider le jury de cette thèse. Merci pour la formation de qualité que j'ai reçue durant mon internat dans votre service et pour votre disponibilité lors des différents semestres.

Au Professeur Théodora BEJAN-ANGOULVANT

Merci d'avoir accepté de participer au jury de cette thèse et de m'avoir accompagné dans l'analyse statistique de celle-ci.

Au Professeur Anne BERNARD

Merci pour l'enseignement que tu m'as apporté, en particulier en échographie cardiaque, et qui a confirmé mon attrait pour l'imagerie cardiaque. Merci pour l'intérêt que tu as porté dans ma recherche de poste d'assistant en dehors de la métropole.

Au Docteur Fabrice IVANES

Merci d'avoir accepté de juger ce travail et de ton aide dans l'inclusion de nombreux patients. Merci de ta disponibilité, aux épreuves d'effort ou aux soins intensifs.

A toute l'équipe médicale et paramédicale du service de Cardiologie de Tours

Au Professeur Laurent FAUCHIER, merci pour l'enseignement que vous m'avez apporté durant mon semestre en hospitalisation complète et lors des semestres qui ont suivi.

Aux Docteurs Thibaud GENET et Walid DARWICHE, merci pour ce semestre aux soins intensifs, qui n'a pas manqué d'enrichir ma formation (et ce malgré l'épidémie de COVID-19) grâce à l'autonomie que vous m'avez accordée et votre accompagnement lors de mes premières ponctions péricardiques et gardes de chef.

Au Docteur Nicolas CLEMENTY, merci pour tous ces staff ECG (bien qu'ils soient si tôt) qui nous permette à tous de progresser.

Aux Docteurs Fanny DION et Mathias BERTRAND, merci pour ce que vous m'avez appris lors de mon semestre en échographie et pour votre perfectionnisme qui m'a permis de progresser durant ces six mois.

Au Docteur Carl SEMAAN, merci pour l'ambiance que tu apportes dans le service et pour ton écoute, ainsi que ton accompagnement lors des premiers cathétérismes cardiaques droits.

Aux anciens internes, en particulier Marion, Iris, Thibaud, Matthieu, Jérémie et Vincent, merci de m'avoir intégré dans cette grande famille de la Cardiologie, et pour toutes ces soirées lors des différents semestres et DES.

Aux infirmier(e)s et aides-soignant(e)s, agents des services hospitaliers et secrétaires, merci pour votre accueil et votre aide précieuse dans les différents secteurs où je suis passé.

Aux différents équipes médicales et paramédicales des autres centres hospitaliers

A l'équipe du Docteur MARCOLLET (Cardiologie, CH de Bourges),

A l'équipe du Docteur GANEA (Néphrologie, CHR d'Orléans),

A l'équipe du Docteur GORALSKI (Cardiologie, CHR d'Orléans),

Et à l'équipe du Docteur KALFON (Réanimation, CH de Chartres),

Pour la formation qu'ils m'ont apporté pendant les deux premières années de mon internat.

A ceux qui ont été mes co-internes

A Amélie, depuis ce semestre de « vasculaire » que l'on a partagé à Orléans jusqu'à mon dernier semestre, en HS. Merci à ma skieuse suisse d'avoir rendu cet internat, et en particulier ces deux semestres, plus agréables. Jo la photocop a hâte que vous veniez nous rendre visite avec FE.

A Jean, toujours imprévisible et le mot pour rire, depuis que l'on a sympathisé à Orléans. En souvenir de tes chaussures que tu sortais à chaque garde et qu'on adorait.

Antonin, avec qui j'ai fait mes premiers pas au CHU puis mes derniers mois d'internat, agrémentés de tes nombreux jeux de mots. Je suis heureux d'avoir pu assister à tes vœux de mariage et d'avoir commencé à voir le petit Jean grandir. Merci aussi pour ces apéritifs improvisés au bord de ta jolie piscine !

Pascal, avec qui j'ai pu partager une bonne partie de l'internat, merci pour cette entraide durant les sept mois que l'on a passé aux soins intensifs (COVID oblige), je te souhaite bon courage et une grande réussite pour ton assistantat de rythmologie.

Amir, depuis mon semestre en réanimation à Chartres, toujours disponible pour rendre service ou pour aller boire une bière (voire plusieurs). A tous ces vendredis, où tu me fais part de ton analyse des différentes nouveautés musicales. Pourvu que ça dure !

Morgane, pour tous ces bons moments improvisés à la colocation ou à la guinguette de Chartres.

Table des matières

ABREVIATIONS	14
INTRODUCTION	15
METHODES	18
POPULATION DE L'ETUDE	18
VARIABLES	19
METHODES DE DOSAGE	20
SUIVI DE LA COHORTE	21
ANALYSES STATISTIQUES	22
REVUE DE LA LITTERATURE	22
RESULTATS	23
CARACTERISTIQUES CLINIQUES EN FONCTION DE LA LP(A)	23
SUIVI DE LA COHORTE ET CRITERE PRINCIPAL	25
DISTRIBUTION DU LDL-C ET INFLUENCE DE SA VARIATION	26
COMPARAISON EN FONCTION DU STATUT « PROGRESSEUR » OU NON	28
ANALYSE EN FONCTION DU PHENOTYPE CARDIOVASCULAIRE	29
REVUE DE LA LITTERATURE	30
DISCUSSION	35
CONCLUSION	40
BIBLIOGRAPHIE	41

Abréviations

AAP	Antiagrégant plaquettaire
AI	Angor instable
AOMI	Artériopathie oblitérante des membres inférieurs
Apo(a)	Apolipoprotéine (a)
ApoB	Apolipoprotéine B100
ARA2	Antagoniste des récepteurs de l'angiotensine II
AVC	Accident vasculaire cérébral
CHRU	Centre hospitalier régional universitaire
CT	Cholestérol total
CV	Cardiovasculaire
DFG	Débit de filtration glomérulaire
DPP	Dossier patient partagé
ECG	Electrocardiogramme
ETT	Echocardiographie transthoracique
FEVG	Fraction d'éjection du ventricule gauche
HDL-C	High-density-lipoprotein Cholesterol
IDM	Infarctus du myocarde
IEC	Inhibiteur de l'enzyme de conversion
IFCC	International Federation of Clinical Chemistry
IMC	Indice de masse corporelle
IRM	Imagerie par résonance magnétique
KIV-2	Kringle IV de type 2
LDL-C	Low-density Lipoprotein-Cholesterol
Lp(a)	Lipoprotéine (a)
MAP	Maladie artérielle périphérique
MCS	Maladie coronarienne stable
MCV	Maladie cardiovasculaire
NSTEMI	Infarctus du myocarde avec élévation du segment ST
RAC	Rétrécissement aortique calcifié
SCA	Syndrome coronarien aigu
STEMI	Infarctus du myocarde sans élévation du segment ST
TG	Triglycérides

Introduction

L'intérêt du dépistage et du traitement de la dyslipidémie, en particulier le taux de LDL-Cholesterol (LDL-C), bien qu'au cœur de nombreuses polémiques ces dernières années, est validé par la communauté scientifique et fait ainsi partie des dernières recommandations, avec des objectifs de baisse de plus en plus intenses¹. Ainsi, la Société Européenne de Cardiologie (European Society of Cardiology, ESC) et la Société Européenne d'Athérosclérose (European Atherosclerosis Society, EAS) recommandent désormais en prévention secondaire une diminution d'au moins 50% du LDL-C avec pour objectif d'obtenir un taux $<0,55\text{g/l}^2$.

La lipoprotéine(a) (Lp(a)), découverte par Kare Berg il y a plus de cinquante ans, a été longtemps oubliée au profit du LDL-C, du fait de la remise en cause de son association au risque cardiovasculaire (CV), des limites concernant son dosage et de l'absence de traitement. Cette lipoprotéine, est composée d'un noyau principal semblable au LDL-C, l'apolipoprotéine B100 (apoB), lié par un pont disulfure à une grosse glycoprotéine polymorphe, l'apolipoprotéine (a) (apo(a)). L'apo (a) est composée d'un domaine protéasique proche du plasminogène complété à sa partie N-terminale d'une quantité variable de structures en triples boucles appelée Kringle en référence au bretzel Danois du même nom. La forme de Kringle IV de type 2 (KIV-2) est la plus fréquente et sa répétition au sein de la structure joue un rôle probablement important dans les propriétés structurelles et fonctionnelles de la LP(a)³.

La Lp(a) suscite de nouveau un intérêt grandissant ces dernières années⁴, depuis qu'il existe des données provenant d'études épidémiologiques à l'échelle génomique et Mendélienne qui fournissent des preuves de son rôle comme facteur de risque de maladies cardiovasculaires (MCV)^{5,6}. De plus, de nouvelles méthodes de dosage ont été standardisées⁷ et de nouveaux traitements comme l'aphérèse, les inhibiteurs anti-PCSK9 ou encore les oligonucléotides antisens anti-apo(a) ont montré qu'il était possible de diminuer sa concentration. Ceci avec

l'objectif de diminuer ses conséquences sur le système cardiovasculaire et leurs complications cliniques⁸.

En effet, l'hyperlipoprotéïnémie (a) chez l'homme est associée à un risque accru d'infarctus du myocarde (IDM)⁹, d'accident vasculaire cérébral (AVC)¹⁰, de maladie artérielle périphérique (MAP)¹¹, et de rétrécissement aortique calcifié (RAC)¹². Les mécanismes par lesquels la Lp(a) augmente le risque de maladies cardiovasculaires peuvent inclure un effet prothrombotique en partie lié à la similitude de l'apo(a) avec le plasminogène et un effet athérogène médié par les phospholipides facilement oxydés des particules de Lp(a), mais aussi par le dépôt de particules de Lp(a) (proche du LDL-C) dans la paroi artérielle (**Figure 1**)¹³.

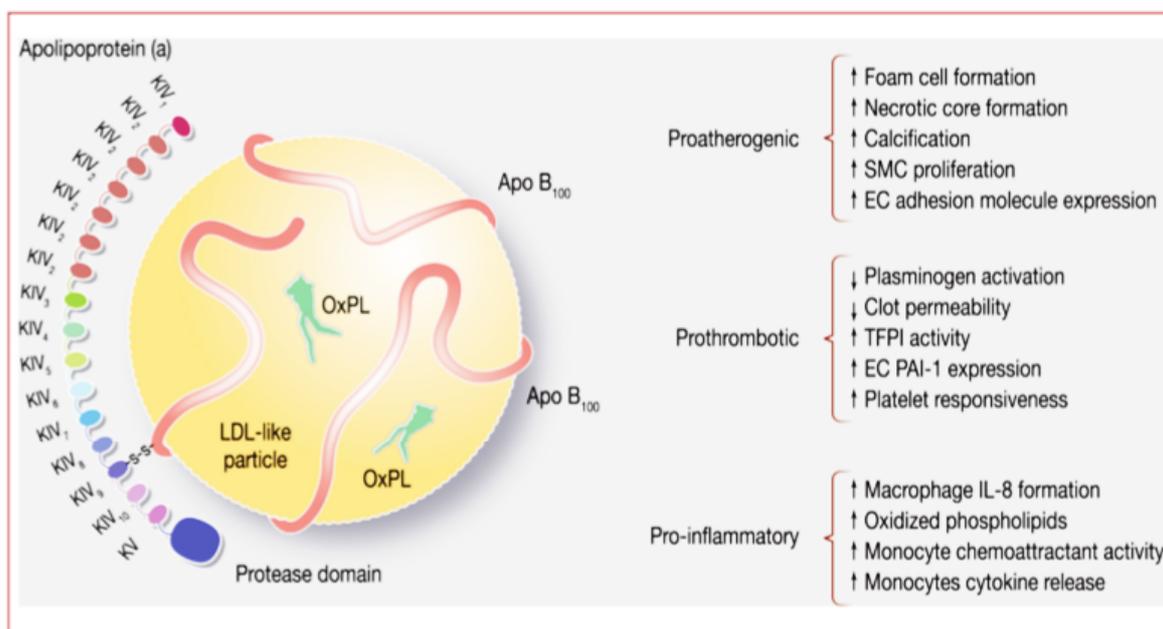


Figure 1 : Structure de la Lipoprotéine (a). Apo : apolipoprotéine ; EC : cellule endothéliale ; IL : interleukine ; KIV : kringle IV ; KV : kringle V ; LDL : low-density lipoprotein ; OxPL : phospholipides oxydés ; PAI : inhibiteur de l'activateur du plasminogène ; SMC : cellule musculaire lisse ; TFPI : inhibiteur de la voie du facteur tissulaire. Extrait de la revue de *Sabouret et al (2020)*¹⁴

Le taux plasmatique de Lp(a) est généralement inversement associé à la taille de l'apo(a). En effet, après biosynthèse dans le foie, un isoforme de petite taille aura un temps de maturation plus court et une sécrétion de Lp(a) plus importante qu'un isoforme de grande taille, ce qui explique cette corrélation inverse. Ce taux varie considérablement d'un individu à l'autre et en fonction de son origine ethnique¹⁵.

Cette hétérogénéité est liée à la variation génétique du gène LPA qui code la protéine apo(a) et donc la quantité de KIV-2 qui la compose, et un individu porte généralement deux isoformes différentes (chacune héritée d'un parent), ce qui rend d'autant plus complexe la mesure de la concentration de Lp(a)¹⁶.

En dépit de cette variation entre individus, les taux de Lp(a) intra-individuels sont généralement stables dans le temps, avec des taux prédéfinis déterminés génétiquement, sans impact significatif du mode de vie, contribuant ainsi au risque d'une maladie cardiovasculaire (MCV) tout au long de la vie du patient¹⁷.

Actuellement, le dosage de la Lp(a) paraît raisonnable pour définir le risque d'évènement cardiovasculaire chez les adultes en cas d'antécédent familial (premier degré) ou personnel de MCV prématurée non expliqué par la présence de facteurs de risques majeurs, ou d'hypercholestérolémie primaire sévère ou familiale¹⁸. Dans leurs dernières recommandations, le Collège Américain de Cardiologie (American College of Cardiology, ACC) et l'Association Américaine du Cœur (American Heart Association, AHA) estiment qu'un taux de Lp(a) ≥ 50 mg/dl peut être considéré comme facteur de risque CV¹. L'ESC et l'EAS, quant à eux, ajoutent qu'un taux ≥ 180 mg/dl représente un risque équivalent à celui associé à l'hypercholestérolémie familiale hétérozygote².

Compte tenu de la différence de la prévalence de la Lp(a) dans la population générale et chez les patients atteints d'une MCV, évaluer la prévalence et la distribution des taux de Lp(a) en prévention secondaire d'une MCV (en particulier la coronaropathie) présente un intérêt scientifique et clinique. En effet, alors que le lien entre la Lp(a) et les différentes MCV décrites précédemment est admis dans la population générale en prévention primaire, l'association au risque résiduel en prévention secondaire reste à déterminer, d'autant plus que les études évaluant ce risque dans la population européenne sont peu nombreuses.

Par conséquent, cette étude a pour but d'améliorer les connaissances sur l'épidémiologie du profil lipidique, en particulier du taux de Lp(a), et du phénotype cardiovasculaire des patients présentant une maladie coronarienne stable (MCS), ainsi que l'évolution à long terme de la coronaropathie.

Méthodes

Population de l'étude

Les patients inclus dans cette cohorte historico-prospective monocentrique étaient des patients âgés entre 18 et 80 ans, suivis au Centre Hospitalier Régional et Universitaire (CHRU) de Tours, dans le cadre d'une coronaropathie établie par une coronarographie entre 2009 et 2019 dans les situations suivantes : syndrome coronarien aigu (SCA) avec sus-décalage du segment ST (STEMI) ou sans (NSTEMI), angor instable (AI), ou test d'ischémie positif.

Le diagnostic de STEMI était basé sur les symptômes d'ischémie avec élévation du segment ST sur l'électrocardiogramme (ECG) et augmentation du taux des enzymes cardiaques (CPK et Troponines \geq deux fois la normale), et NSTEMI selon les mêmes critères mais sans élévation du segment ST sur l'ECG. L'angor instable était basé sur les symptômes (l'apparition d'un angor au repos ou son évolution crescendo), sans augmentation des enzymes cardiaques. Les tests d'ischémie pris en compte étaient les suivants : épreuve d'effort (tapis ou cycloergomètre), échocardiographie (d'effort ou de stress), scintigraphie myocardique (d'effort ou de stress), ou imagerie par résonance magnétique (IRM) cardiaque de stress.

Les critères d'exclusion étaient une insuffisance rénale avec un débit de filtration glomérulaire (DFG) <30 ml/min/1,73m² (calculé par la formule MDRD) ou l'administration d'un traitement qui affecte le taux de Lp(a).

Les patients ont été divisés en deux groupes selon s'ils étaient au-dessus ou en-dessous de la valeur médiane de Lp(a) dans notre étude, estimée à 14 mg/dl (interquartiles 5-62.5 mg/dl). (Figure 2). Les inclusions ont été effectuées entre avril et septembre 2019, lors d'une consultation cardiologique de suivi, dans le cadre d'une étude observationnelle sponsorisée par le laboratoire NOVARTIS (NCT03887520), en accord avec la Déclaration d'Helsinki, et après obtention d'un consentement éclairé signé par le patient.

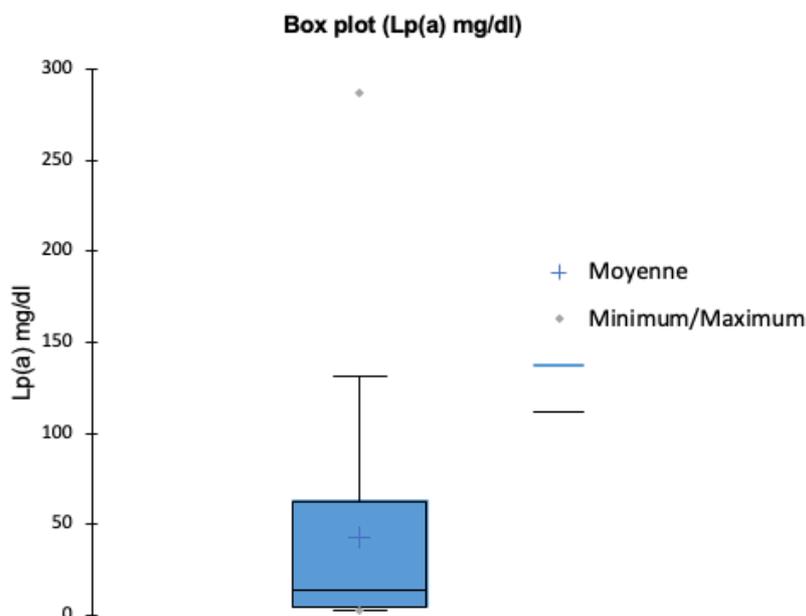


Figure 2 : Box plot de la distribution du taux de Lp(a) (en mg/dl) dans notre cohorte.

Variabes

Le nombre et le pourcentage de patients au sein de la population d'étude est calculé dans les différentes catégories d'intérêt de Lp(a) suivantes : <30 mg/dl, 30-50 mg/dl et ≥ 50 mg/dl (considéré comme un taux élevé).

Nous avons évalué la présence des facteurs de risques CV suivants : tabagisme (actif ou sevré depuis moins de 3 ans), diabète de type 1 ou 2 (avec une hémoglobine glyquée (fraction HbA1c) $\geq 6,5\%$ ou recevant un traitement du diabète), hypertension artérielle (antécédent connu, traitée ou non), et indice de masse corporelle (IMC, en kg/m²).

Concernant le phénotype cardiovasculaire nous avons observé la sévérité de l'atteinte coronarienne (monotronculaire, bitronculaire, ou tritronculaire, décrite lors de la première coronarographie), l'atteinte de valve aortique (calcification(s) décrite(s) visuellement, lors de l'échocardiographie transthoracique (ETT) effectuée après découverte de la coronaropathie), et la présence dans le dossier patient partagé (DPP) d'une MAP associée (antécédent d'artériopathie oblitérante des membres inférieurs (AOMI) et sténose carotidienne, ou présence d'athérome à l'échographie-doppler lors du bilan d'athérosclérose périphérique) ou d'un antécédent d'AVC ischémique.

De plus, nous avons observé la fraction d'éjection du ventricule gauche (FEVG) estimée par la méthode de Simpson lors d'une ETT réalisée après le premier événement coronarien et renseigné le traitement cardiologique pris par chaque patient lors de son inclusion.

Méthodes de dosage

Dans le cadre du protocole, un échantillon veineux a été prélevé le jour de l'inclusion du patient afin de doser le taux de Lp(a). La mesure de la Lp(a) est effectuée par test immunoturbidimétrique en utilisant les réactifs de la firme Roche (méthode Tina-quant Lipoprotein(a) Gen.2) sur les analyseurs Cobas.

Cette technique permet un dosage de la Lp(a), en utilisant des anticorps reconnaissant une seule copie d'apo(a) indépendamment de sa taille (risque de sous ou surestimation du taux, en cas d'utilisation d'anticorps qui reconnaissent une structure répétitive de l'apo(a)). Elle est validée par rapport aux valeurs de référence de la Fédération internationale de chimie clinique et de médecine de laboratoire (International Federation of Clinical Chemistry, IFCC)⁷. Le taux de Lp(a) est exprimé initialement en nmol/L, puis il est converti en mg/dL (facteur de conversion : x0.4167, selon les recommandations du laboratoire).

Un bilan lipidique standard comprenait un dosage du Cholesterol total (CT), du High-Density Lipoprotein-Cholesterol (HDL-C), ainsi que des Triglycérides (TG). Le LDL-C était ensuite calculé en utilisant la formule de Friedewald : $LDL-C = CT - HDL-C - (TG/5)$ en mg/dl, celle-ci n'étant pas utilisable en cas de taux de triglycérides trop élevé (>400 mg/dl).

Le bilan lipidique lors de la coronarographie initiale et à 6 mois (ou 1 an) était récupéré, quand il était disponible, puis était prélevé à nouveau lors de l'inclusion (sur le prélèvement veineux effectué pour le dosage de Lp(a)).

Suivi de la cohorte

La période de suivi s'est terminée le 31 mars 2020. Les données ont été récoltées à partir du dossier médical informatisé (DPP) et des différentes consultations cardiologiques effectuées par les patients au CHRU de Tours.

Le critère principal de cette étude était un critère composite, défini par la réadmission pour SCA (STEMI ou NSTEMI), angor instable (AI) ou test d'ischémie positif (selon les mêmes définitions que pour l'inclusion) justifiant la réalisation d'une nouvelle coronarographie, et objectivant une évolution de la coronaropathie sous-jacente (définie par l'apparition d'une nouvelle lésion, progression d'une ancienne lésion, ou resténose intra-stent). Ce critère permettait d'évaluer l'évolution à long terme comparativement entre les deux groupes.

Durant ce suivi, il était observé le taux de LDL-C initial et sa répartition, ainsi que sa diminution entre le début du suivi et à 6 mois ou 1 an, en taux brut et en pourcentage, pour les patients pour lesquels les données étaient disponibles. Cette observation était effectuée en différents sous-groupes (par quartile), répartis en fonction du taux de LDL-C initial. Le traitement (et sa posologie) permettant de diminuer ce taux était renseigné lors de l'inclusion.

Analyses statistiques

Les résultats sont exprimés en moyenne +/- écart type pour les variables continues et en nombre %) pour les variables catégorielles. Les données de base ont été comparées en utilisant un test de Student pour les variables continues et un test de chi² ou test exact de Fisher pour les variables catégorielles. L'analyse du critère de jugement principal a été effectuée par test de log-rank, avec réalisation de courbes de survie Kaplan Meier. Une valeur de $p < 0.05$ était jugée comme significative statistiquement. Ces analyses ont été effectuées à l'aide du logiciel Excel et R studio.

Revue de la littérature

Au vu des résultats discordants dans la littérature, nous avons décidé de faire une synthèse des dernières études similaires à la nôtre et y comparer nos résultats. Pour cela, nous avons effectué une recherche sur Pubmed avec les mots clés suivants : « Lipoprotein a », « coronary artery disease » et « outcome ». La sélection était restreinte aux articles parus depuis 2013 et sur les 80 articles nous en avons retenus 20 qui correspondaient réellement à la recherche ciblée, c'est-à-dire les études observationnelles évaluant l'impact du taux de Lp(a) en prévention secondaire d'une coronaropathie établie (**Figure 3**).

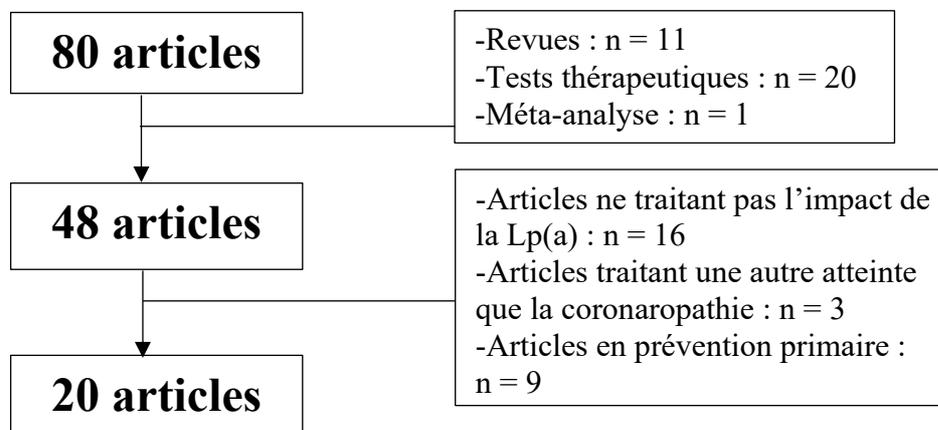


Figure 3 : Flow Chart de la sélection des études de la revue de la littérature.

Résultats

Caractéristiques cliniques en fonction de la Lp(a)

Après la fin des inclusions en Septembre 2019, nous avons composé une cohorte de 119 patients répartie en deux groupes selon leur taux de Lp(a), avec un seuil défini à 14 mg/dl après estimation de la médiane. Le taux moyen était de 77 +/- 63 mg/dl dans le groupe Lp(a) \geq 14 mg/dl et 6 +/- 3 mg/dl dans celui <14 mg/dl. La distribution des taux de Lp(a), comme représentée dans la **figure 4**, est typiquement de type non-gaussienne.

Dans notre population d'étude, 72 (60%) patients ont un taux de Lp(a) <30 mg/dl, 14 (12%) sont entre 30 et 50 mg/dl, et 33 (28%) ont un taux \geq 50 mg/dl (considéré comme taux élevé) dont 6 (5%) \geq 180 mg/dl.

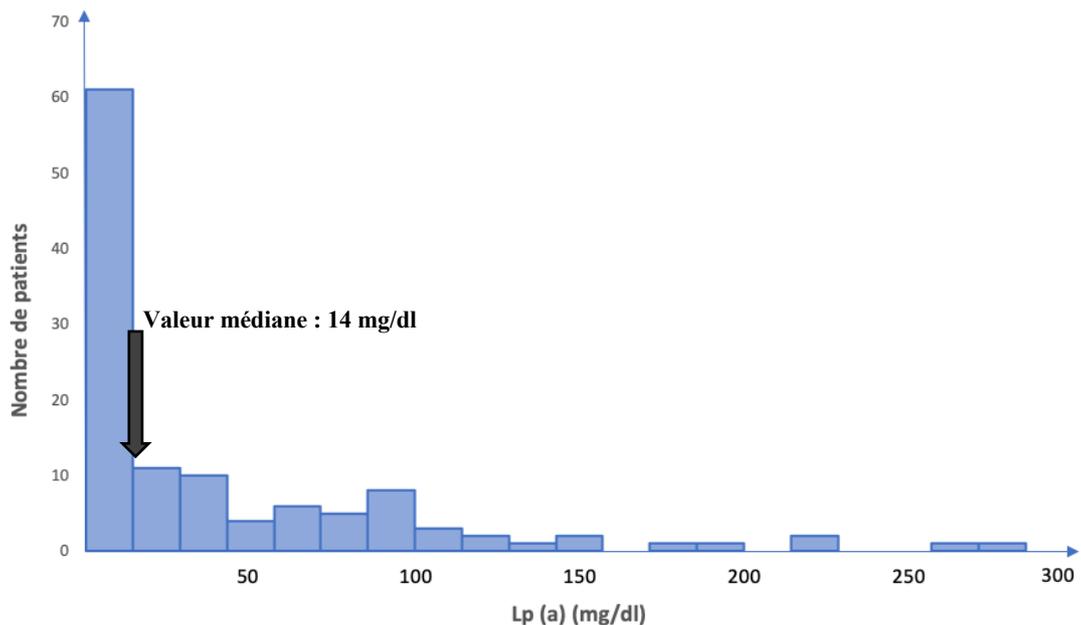


Figure 4 : distribution (en nombre de patients) en fonction du taux de Lp(a) dans la cohorte, avec la valeur médiane de Lp(a) indiquée par la flèche noire.

Le **Tableau 1** montre les caractéristiques cliniques de ces 119 patients. L'âge moyen est de 58.1 +/- 9.7 ans et 95 (79%) sont des hommes. Il n'y a pas de différence parmi les différentes variables hormis pour l'indication de la coronarographie, parmi la catégorie NSTEMI

($p=0.035$). Il y a plus de STEMI dans le groupe Lp(a) <14 mg/dl, mais de manière non significative ($p=0.179$). Aucune coronarographie n'a été effectuée pour angor instable.

Il n'y a pas de différence significative entre les deux groupes concernant la sévérité de l'atteinte coronarienne et la présence d'une MAP associée. Nous observons presque trois fois plus d'AVC (3 dans le groupe Lp(a) ≥ 14 mg/dl et 1 dans le groupe Lp(a) <14 mg/dl) ainsi que de valves aortiques calcifiées (6 et 2, respectivement), mais ces différences ne sont pas statistiquement significatives.

Tableau 1. Caractéristiques cliniques de la population d'étude, en fonction du taux de Lp(a).				
	Groupe Lp(a) <14 mg/dl n = 57	Groupe Lp(a) ≥ 14 mg/dl n = 62	<i>p</i>	Taux élevé de Lp(a) (≥ 50 mg/dl) n = 33
Age, années	58.3 +/- 9.6	58 +/- 9.9	0.883	58.3 +/- 8.7
Sexe masculin	48 (84)	47 (76)	0.254	25 (76)
Tabagisme	27 (47)	31 (50)	0.774	16 (49)
Hypertension artérielle	20 (35)	18 (29)	0.479	13 (39)
Diabète	8 (14)	10 (16)	0.750	6 (18)
IMC, kg/m²	27.1 +/- 4.1	26.8 +/- 4.2	0.715	27.6 +/- 3.8
CT, mg/dl	202.4 +/- 41	214.8 +/- 45.4	0.132	226 +/- 66
HDL-C mg/dl	51.1 +/- 15.9	50.8 +/- 12.1	0.916	52 +/- 18
LDL-C, mg/dl	129.2 +/- 35.9	138.2 +/- 43	0.245	118.5 +/- 60.2
TG, mg/dl	153.9 +/- 130.2	143 +/- 81.2	0.593	160 +/- 10
DFG, ml/min/1,73m²	90 +/- 22.8	92.7 +/- 18.5	0.478	86.5 +/- 15.8
Indication coronarographie				
STEMI	51 (89)	50 (81)	0.179	28 (85)
NSTEMI	3 (5)	11 (18)	0.035 *	4 (12)
Test d'ischémie positif	3 (5)	1 (2)	0.348	1 (3)
FEVG, %	50.9 +/- 8.3	53.3 +/- 7.5	0.106	53.1 +/- 7.8
Atteinte coronarienne				
Monotronculaire	26 (46)	35 (57)	0.237	18 (55)
Bitronculaire	20 (35)	20 (32)	0.744	12 (36)
Tritronculaire	11 (19)	7 (11)	0.223	3 (9)
AVC	1 (2)	3 (5)	0.620	3 (9)
MAP	16 (28)	19 (31)	0.758	7 (21)
Valve aortique calcifiée	2 (4)	6 (10)	0.276	4 (12)
Traitements à l'inclusion				
Antiagrégant plaquettaire	57 (100)	58 (94)	0.120	32 (97)
Bétabloquant	49 (86)	57 (92)	0.382	31 (94)
Inh. Ca bradycardisant	2 (4)	4 (6)	0.681	2 (6)
IEC/ARA2	54 (95)	55 (89)	0.327	30 (91)
Statines	57 (100)	58 (94)	0.120	32 (97)
Ezetimibe	17 (29)	22 (36)	0.511	15 (46)

Données en n (%) ou moyenne +/- écart-type, *p* : p-value.

Concernant le traitement cardiologique habituellement pris, parmi les 119 patients, 96% d'entre eux prennent au moins un antiagrégant plaquettaire (AAP), 88% un bêtabloquant, 5% un inhibiteur calcique (Inh. Ca) bradycardisant et 91% un inhibiteur de l'enzyme de conversion (IEC) ou un antagoniste des récepteurs de l'angiotensine 2 (ARA2). Comparativement entre les deux groupes il n'y pas de différence concernant le traitement habituel.

Parmi ces 119 patients, 100 (84%) étaient inclus dans des registres liés à leur coronaropathie avant l'inclusion, dont 73 sont issus de la cohorte CARIM (CARDioprotection dans l'Infarctus du Myocarde), sans différence significative ($p=0.652$) entre les deux groupes : 53 patients dans le groupe Lp(a) ≥ 14 mg/dl et 47 patients dans le groupe Lp(a) < 14 mg/dl.

Suivi de la cohorte et critère principal

La durée moyenne de suivi était de 3.3 années, avec un minimum de 10 mois et un maximum de 11 années. La collecte des données a été effectuée durant la totalité du suivi.

Au total, 9 (8%) évènements cliniques ont été identifiés durant le suivi, incluant 3 réadmissions pour SCA (dont 1 STEMI et 2 NSTEMI), 1 pour AI, et 5 pour test d'ischémie positif. Les nombres et pourcentages de chaque évènement, en fonction du groupe, sont retrouvés dans le **Tableau 2**. Durant le suivi, il n'y a pas eu de décès d'origine cardiaque (après inclusion) ni de nouvel épisode d'AVC, parmi notre cohorte.

Tableau 2. Incidence des évènements du critère composite durant la totalité du suivi.		
	Groupe Lp(a)	Groupe Lp(a)
	<14 mg/dl	≥ 14 mg/dl
Réadmission pour SCA	2 (2%)	1 (1%)
Réadmission pour AI	0 (0%)	1 (1%)
Réadmission suite test ischémie +	1 (1%)	4 (3%)

Il y a donc plus d'évènements dans le groupe Lp(a) ≥ 14 mg/dl que dans le groupe < 14 mg/dl, avec respectivement 6 et 3 évènements. Après analyse de survie, en univariée par test de log-rank, cette différence n'est pas significative ($p = 0.269$). Les courbes de survie sont représentées dans la **Figure 5**.

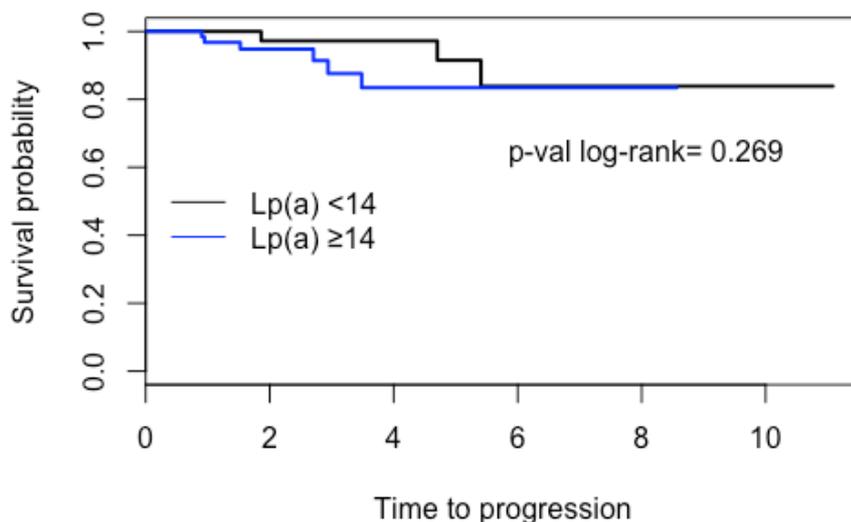


Figure 5 : Courbes de survie (par Kaplan-Meier) en fonction du taux de Lp(a) (en mg/dl).

Distribution du LDL-C et influence de sa variation

Sur les 119 patients de notre étude, 97% d'entre eux étaient sous statines (dont 58% à posologie maximale) et 33% étaient sous Ezetimibe. La distribution du LDL-C initial dans la cohorte (disponible pour un sous-groupe de 107 patients), est représentée dans la **Figure 6**.

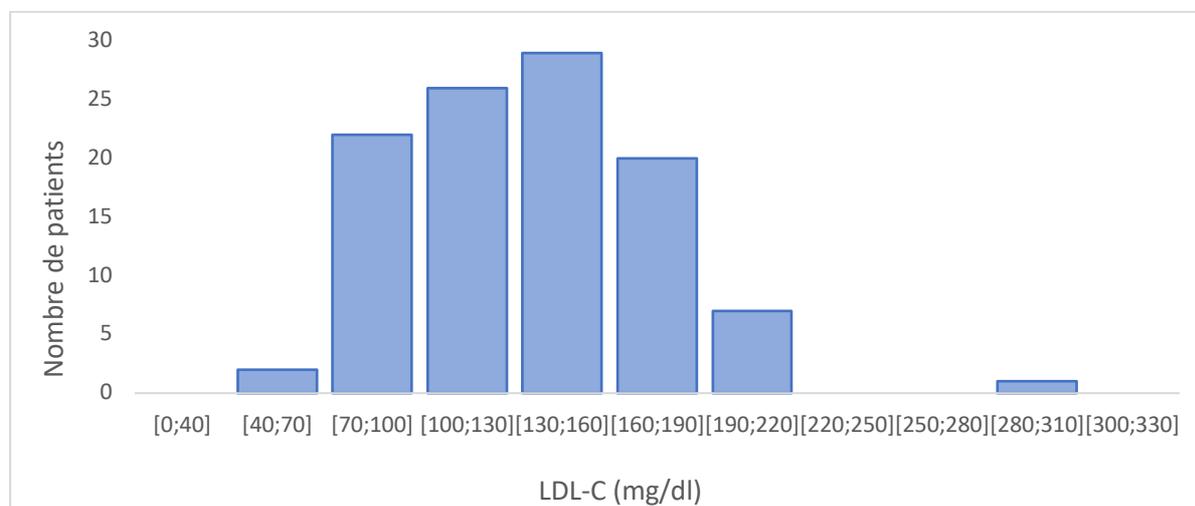


Figure 6 : Distribution (en nombre de patients) du taux de LDL-C initial, dans notre sous-groupe.

Parmi l'ensemble des patients, nous disposons du taux de LDL-C initial et à 6 mois (ou à 1 an) pour 94 patients d'entre, répartis en 4 groupes définis selon les différents quartiles : 63-101 mg/dl, 102-134 mg/dl, 135-161 mg/dl et 162-301 mg/dl. Les résultats de la diminution du taux de LDL-C, en brut et en pourcentage, sont retrouvés dans le **Tableau 3**.

Tableau 3. Diminution du taux de LDL-C en fonction des différents sous-groupes (quartiles), répartis à partir du taux de LDL-C initial (mg/dl).				
	LDL-C entre 63 et 101	LDL-C entre 102 et 134	LDL-C entre 135 et 161	LDL-C entre 162 et 301
Nombre de patients	24	22	25	23
LDL-C initial, mg/dl	86.6 +/- 10.3	117.3 +/- 9.4	146.4 +/- 7.5	185.3 +/- 27.3
LDL-C à l'inclusion, mg/dl	67.3 +/- 24.5	61.1 +/- 21.5	63.6 +/- 22.1	68.9 +/- 22.6
Delta brut, mg/dl	-19.3	-56.1	-82.8	-116.4
Delta en pourcentage, %	-22.3	-47.9	-56.5	-62.8
Évolution coronaropathie	2 (8%)	2 (9%)	2 (8%)	0 (0)

Au total, sur l'ensemble des patients la diminution du taux de LDL-C entre le taux moyen initial (134 +/- 40 mg/dl) et à 6 mois ou 1an (63 +/- 23 mg/dl) est de 72 mg/dl, ce qui équivaut à une diminution de 53%. Finalement, 65% des patients ont atteint un LDL-C <70 mg/dl, dont 36% ont un taux <55 mg/dl.

Nous avons ensuite comparé les courbes de survie (selon évolution de la coronaropathie) entre les patients ayant atteint un taux de LDL-C <55 mg/dl et ceux qui ne l'ont pas atteint (**Figure 7**), retrouvant une tendance à l'association, sans significativité (p=0.321).

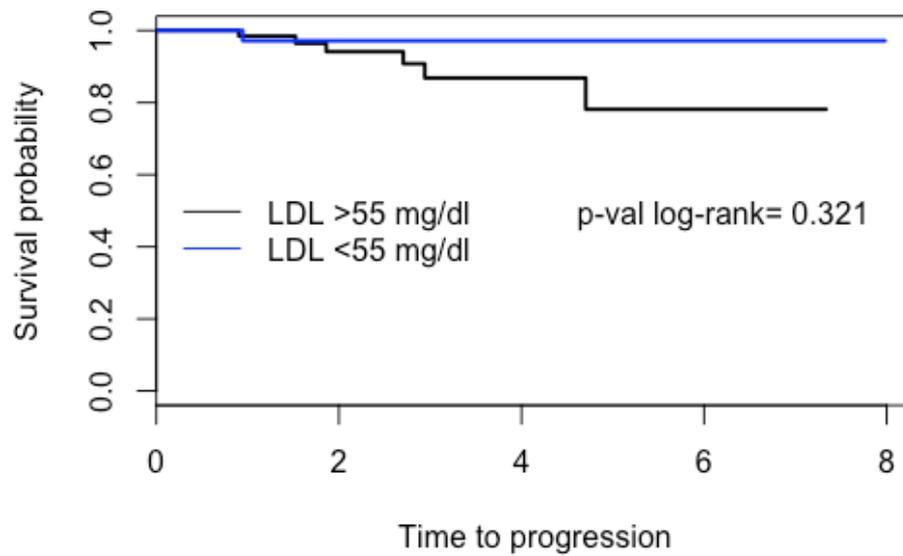


Figure 7 : Courbes de survie (par Kaplan Meier) en fonction du taux de LDL-C (en mg/dl).

Comparaison en fonction du statut « progressateur » ou non

Nous avons comparé, parmi la cohorte totale des 119 patients, le groupe des patients « progressateurs » (ceux qui répondaient aux critères d'évolution coronarienne) à celui des « non progressateurs » (ceux qui ne répondaient pas aux critères d'évolution coronarienne), afin d'évaluer leurs caractéristiques de bases et leur phénotype CV, comme nous l'avions fait en fonction du taux de Lp(a) précédemment (**Tableau 4**).

Tableau 4. Comparaison des caractéristiques cliniques, du phénotype cardiovasculaire et du traitement à l'inclusion, en fonction du statut « progressateur » ou non.			
	Non progressateurs n = 110	Progressateurs n = 9	<i>p</i>
Age, années	58 +/- 5.5	59.3 +/- 5.5	0.700
Sexe masculin	87 (79)	8 (89)	0.685
Tabagisme	53 (48)	5 (56)	0.739
Hypertension artérielle	35 (32)	3 (33)	0.624
Diabète	16 (15)	2 (22)	0.624
IMC, kg/m²	27 +/- 4.4	26.6 +/- 4.4	0.903
CT, mg/dl	209 +/- 99	211 +/- 99	0.886
HDL-C mg/dl	51 +/- 25	54 +/- 25	0.605
LDL-C, mg/dl	140 +/- 60	120 +/- 60	0.289
TG, mg/dl	150 +/- 130	160 +/- 130	0.859
FEVG, %	52.2 +/- 6.6	51.7 +/- 6.6	0.858
Pluritronculaire	51 (46)	7 (78)	0.090
AVC	4 (4)	0	-
MAP	30 (27)	5 (56)	0.120
Valve aortique calcifiée	8 (7)	0	-
Traitements à l'inclusion			
Antiagrégant plaquettaire	106 (96)	9 (100)	1
Betabloquant	98 (89)	8 (89)	1
Inh. Ca bradycardisant	5 (5)	1 (11)	0.383
IEC/ARA2	100 (91)	9 (100)	1
Statines	106 (96)	9 (100)	1
Ezetimibe	33 (30)	6 (67)	0.057
Inclusion autre protocole	93 (85)	7 (78)	0.634

Données en n (%) ou moyenne +/- écart-type, *p* : p-value.

Analyse en fonction du phénotype cardiovasculaire

Après analyse de la survie en univariée par test de Log-rank, il y a une tendance à l'association entre l'atteinte coronarienne pluritronculaire ou la MAP, et l'évolution coronarienne à long terme, sans que cela soit significatif (*p* à 0.064 et 0.081, respectivement). Concernant l'antécédent d'AVC et la calcification de la valve aortique, la tendance est inversée chez les progressateurs, sans différence significative (**Figure 8**).

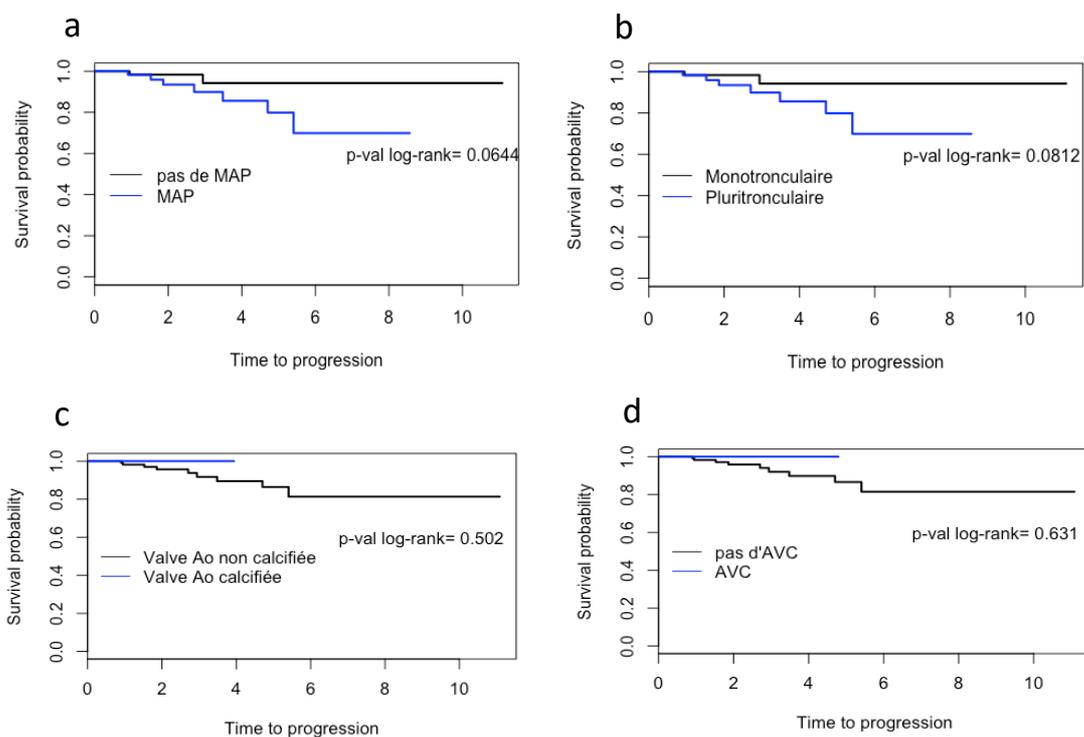


Figure 8 : Courbes de survie (par Kaplan-Meier) en fonction du phénotype cardiovasculaire (a : maladie artérielle périphérique (MAP), b : atteinte mono- ou pluritonculaire, c : valve aortique calcifiée, d : accident vasculaire cérébral (AVC)).

Revue de la littérature

Cette revue de la littérature (**Tableau 5**) s'intéresse à 20 études sélectionnées sur PubMed suivant plusieurs critères (décrits dans la partie Méthodes), entre 2013 et 2020, dont 10 études ont été publiées durant les deux dernières années. L'origine ethnique est principalement asiatique, puisqu'elle représente 85% (17 études, dont 9 études chinoises, 7 japonaises et 2 coréennes) des patients de cette revue, le reste étant d'origine caucasienne (1 étude turque, 1 autrichienne et 1 russe).

Concernant la population incluse dans ces études : le nombre de patients est en moyenne de 2124 +/- 2268 (avec un minimum de 115 et un maximum de 6714 patients), l'âge moyen est de 62 +/- 4 ans, et le pourcentage d'homme est de 76 +/- 8 %. La durée moyenne de suivi moyenne est 4.1 +/- 1.9 années, et le taux de Lp(a) moyen de 31 +/- 16 mg/dl.

Certaines études avaient un critère d'inclusion supplémentaire : 2 études étaient limitées aux patients déjà sous statines, 2 études à ceux ayant atteint un objectif de LDL-C prédéfini, 4 études aux patients diabétiques, 1 étude aux patients ayant une FEVG <50%, 1 étude aux patients ayant une insuffisance rénale chronique (DFG <60 ml/min/m²), et 1 étude aux patients ayant une revascularisation coronarienne par pontage (les patients des autres études étaient revascularisés par angioplastie percutanée).

Le critère d'évaluation principal retenu pour chaque étude, était un critère composite des évènements cardiovasculaires majeurs (major adverse cardiovascular events, MACE) qui variait d'une étude à l'autre. La répartition des différents critères était la suivante : 10 études prenaient en compte la mortalité toutes causes, 15 la mortalité d'origine cardiaque, 17 l'IDM non fatal, 9 l'AVC non fatal, et 8 l'angor ou la revascularisation non programmée. Le taux d'évènements moyen (en pourcentage), selon les critères de chaque étude, était de 15 +/- 11 % (avec un minimum de 4% et un maximum de 43%).

Concernant les résultats de ces différentes études, nous observons une nette différence significative parmi huit d'entre elles, avec un Hazard Ratio (HR) allant de 1.77 à 3.47, une limite inférieure de l'intervalle de confiance (IC) entre 1.19 et 2.48, et une limite supérieure de l'IC entre 3 et 6.68. Huit autres études montrent une différence à la limite de la significativité avec un HR entre 1.03 et 1.96 et une limite inférieure de l'IC entre 1.01 et 1.09. Quatre études, quant à elles, ne retrouvent pas de différence significative.

A noter que 3 études mettent en évidence une atteinte pluritronculaire plus fréquente et 2 autres études une sévérité des lésions plus importante, lorsque le taux de Lp(a) est « élevé ».

Tableau 5. Revue de la littérature de 20 études, sélectionnées sur Pubmed, évaluant l'impact de la Lp(a) en prévention secondaire.

Étude	Année	Pays	Population d'étude	Durée de suivi	Taux de LP(a) « élevé »	Critère principal	Taux d'Évènements	Résultats
Prognostic impact of lipoprotein (a) on long-term clinical outcomes in diabetic patients on statin treatment after percutaneous coronary intervention ¹⁹	2020	Japon	-927 patients -67 ans -81% hommes -Diabétiques -Traitement statines	Médiane 5 ans	Médian 19.5 mg/dl	Mort toute cause, IDM non fatal, AVC non fatal	18% dont 4% IDM non fatal	≠ significative : HR 1.91 (1.20-3.09) ; p=0.006
Predicting Cardiovascular Outcomes by Baseline Lipoprotein(a) Concentrations : A Large Cohort and Long-Term Follow-up Study on Real-World Patients Receiving Percutaneous Coronary Intervention ²⁰	2020	Chine	-4078 patients -56.8 ans -77% hommes	Médiane 4.9 ans	Tertile ≥30 mg/dl	Mort cardiaque, IDM non fatal, et AVC	8% dont 2% IDM non fatal	≠ significative entre Lp(a)≥ 30 et < 15 mg/dl : HR 2.1 (1.5-3.0) ; p <0.001 Non significatif pour IDM non fatal seul
Lipoprotein(a) plasma levels are not associated with survival after acute coronary syndromes : An observational cohort study ²¹	2020	Autriche	-1245 patients -60.3 ans -75% hommes	Médiane 5 ans	≥60 mg/dl	Mortalité toute cause et cardiaque	9% origine cardiaque et 15.7% toute cause	Pas de ≠ significative concernant la mortalité. Atteinte pluritronculaire plus fréquente.
Baseline LDL-C and Lp(a) Elevations Portend a High Risk of Coronary Revascularization in Patients after Stent Placement ²²	2013	Chine	-832 patients -62.2 ans -85% hommes		≥30 mg/dl	Mort cardiaque, IDM non fatal, AVC et revascularisation coronarienne		≠ significative pour Lp(a) élevée si associée à LDL>1,8 g/l (MACE et CR). Atteinte pluritronculaire et SCA plus fréquents.
Lipoprotein(a) level and apolipoprotein(a) phenotype as predictors of long-term cardiovascular outcomes after coronary artery bypass grafting ²³	2014	Russie	-356 patients -56.1 ans -87% hommes -Revascularisation par pontage	Moyenne 8.5 ans	≥30 mg/dl	Mort cardiaque et IDM non fatal Angor et nouvelle angioplastie	13% 30%	≠ significative : HR 2.98 (1.76-5.03) ; p<0.001 ≠ significative : HR 3.47 (2.48-4.85) ; p<0.001 Pareil pour apo(a) petite taille
Association of lipoprotein(a) with long-term mortality following coronary angiography or percutaneous coronary intervention ²⁴	2017	Chine	-1684 patients -63.2 ans -75% hommes	Médiane 1.95 ans	Médian ≥16 mg/dl	Mortalité toute cause	4%	≠ significative : HR 1.96 (1.07-3.59) ; p=0.029
Adding lipoprotein(a) levels to the GRACE score to predict prognosis in patients with non-ST elevation acute coronary syndrome ²⁵	2013	Turquie	-115 patients -64 ans -71% hommes	1 an	Quartile ≥75 mg/dl	Mortalité et événements cardiologiques	17%	≠ significative entre 1 ^{er} et 4 ^{eme} quartiles quand ajout du LP(a) au GRACE score
Impact of lipoprotein(a) on long-term outcomes after percutaneous coronary intervention in patients with reduced low-density lipoprotein cholesterol ²⁶	2020	Chine	-350 patients -63.5 ans -80% hommes -LDL-C <1.8mmol/L	1 an	≥118 mmol/L	Resténose de stent, Revascularisation, récidence IDM, AVC ou mort cardiaque	18% dont 10% de revascularisation	≠ significative seulement pour revascularisation

Étude	Année	Pays	Population d'étude	Durée de suivi	Taux de LP(a) « élevé »	Critère principal	Taux d'Évènements	Résultats
Lipoprotein(a) and Cardiovascular Outcomes in Patients With Coronary Artery Disease and Prediabetes or Diabetes ²⁷	2019	Chine	-5143 patients -58.1 ans -72% hommes -Non diabétique, Pré-diabète et diabète	Médiane 6.1 ans	≥50 mg/dl	Mort cardiaque, IDM non fatal et AVC	9% dont 1% d'IDM non fatal et 4% d'AVC	≠ significative quand Lp(a) ≥50 mg/dl dans les différents groupes, avec HR plus important pour les diabétiques : 3.470 (1.8-6.68) ; p <0.05
Impact of Lipoprotein(a) as Residual Risk on Long-Term Outcomes in Patients After Percutaneous Coronary Intervention ²⁸	2015	Japon	-411 patients -67.5 ans -80% hommes -Objectif bilan lipidique atteint	Médiane 4.7 ans	≥30 mg/dl	Mort toute cause et SCA	13% mortalité toute cause et 7% SCA	≠ significative avec HR 1.68 (1.03-2.7) ; p = 0.04
Impact of Lipoprotein(a) on Long-term Outcomes in Patients With Diabetes Mellitus Who Underwent Percutaneous Coronary Intervention ²⁹	2016	Japon	-1136 patients -65.2 ans -84% hommes -Diabétiques	Médiane 4.7	Médian 20.4 mg/dl	Mort toute cause, Mort cardiaque et SCA		≠ significative mort cardiaque et SCA : HR 1.32 (1.02-1.62) ; p=0.01 Pas ≠ pour mort toute cause
Prognostic significance of elevated lipoprotein(a) in coronary artery revascularization patients ³⁰	2013	Corée	-6252 patients -61.2 ans -60% hommes	Moyenne 3.1 ans	≥20 mg/dl	Mort cardiaque ou IDM non fatal	2%	≠ significative HR 1.773 (1.194-2.634) ; p = 0.005. Plus d'occlusion coronarienne et tritronculaires
Elevated Lipoprotein(a) has Incremental Prognostic Value in Type 2 Diabetic Patients with Symptomatic Coronary Artery Disease ³¹	2015	Corée	-1494 patients -63.5 ans -62% hommes -Diabète de type 2	Moyenne 4.4 ans	Tertile ≥20.8 mg/dl	Mort cardiaque ou IDM non fatal	4% dont 2% IDM non fatal	≠ significative entre 1 ^{er} et 3 ^{eme} tertile : HR 2.89 (1.373-6.084) ; p = 0.005
Lipoprotein(a) levels predict adverse vascular events after acute myocardial infarction ³²	2016	Japon	-176 patients -65.6 ans -74% hommes	3 ans	Médian 16.5 mg/dl	Mort cardiaque, IDM non fatal, Angor, AVC	14%	≠ significative : HR 1.03 (1.011-1.048) ; p = 0.002. Cut-off Lp(a) optimal à 19 mg/dl.
Impact of Lipoprotein (a) Levels on Long-Term Outcomes in Patients With Coronary Artery Disease and Left Ventricular Systolic Dysfunction ³³	2019	Japon	-369 patients -65 ans -87% hommes -FEVG <50%	Médiane 5.1 ans	Médian : ≥26.1 mg/dl	Mortalité toute cause SCA Insuffisance cardiaque	21% 9% 10%	≠ significative HR 1.54 (1.09-2.18) ; p = 0.014
Impact of Lipoprotein (a) on Long-Term Outcomes in Patients with Coronary Artery Disease Treated with Statin After a First Percutaneous Coronary Intervention ³⁴	2017	Japon	-1336 patients -64.5 ans -82% hommes -Traitement par Statines	Médiane 5.2 ans	Médian : ≥21.5 mg/dl	Mort d'origine cardiaque SCA non fatal	3% 8%	≠ significative HR 1.28 (1.04-1.58) ; p = 0.0184

Étude	Année	Pays	Population d'étude	Durée de suivi	Taux de LP(a) « élevé »	Critère principal	Taux d'Évènements	Résultats
Association of Plasma Lipoprotein(a) with Long-term Adverse Events in Patients with Chronic Kidney Disease Who Underwent Percutaneous Coronary Intervention ³⁵	2018	Chine	-427 patients -69.6 ans -59% hommes -Insuffisance rénale chronique (DFG <60)	2 ans	Médian 217.8 mg/l	Mort toute cause Mort cardiaque, IDM, revascularisation, thrombose de stent et AVC Saignement	4.7% 19% 7%	Pas de ≠ significative ≠ significative dont thrombose stent (sauf AVC et revascularisation) ≠ significative : HR 2.29 (1.01-5.15) ; p = 0.046
Impact of Lipoprotein(a) on Long-Term (Mean 6.2 Years) Outcomes in Patients with Three-Vessel Coronary Artery Disease ³⁶	2019	Chine	-6157 patients -61 ans -80% hommes -Tritronculaires	Médiane 6.2 ans	Médian 13.76 mg/dl	Mort toute cause, revascularisation non programmée et IDM	26%	≠ significative : HR 1.169 (1.046-1.306) ; p = 0.006 (sauf individuellement pour mort toute cause et revascularisation non programmée)
Lipoprotein(a) levels are associated with coronary severity but not with outcomes in Chinese patients underwent percutaneous coronary intervention ³⁷	2019	Chine	-6714 patients -58.1 ans -74% hommes	Moyenne 2.4 ans	Tertile 30.55 mg/dl	Sévérité lésions (SYNTAX score) Mort toute cause, mort cardiaque, revascularisation, récurrence IDM, thrombose stent, AVC et saignement	12%	≠ significative pour la sévérité des lésions Pas de ≠ significative pour l'ensemble des critères
Plasma Lipoprotein(a) Concentration Is Associated With the Coronary Severity but not With Events in Stable Coronary Artery Disease Patients: A Chinese Cohort Study ³⁸	2018	Chine	-3278 patients -58 ans -73% hommes	Médiane 3.1 ans	Lp(a) ≥300 mg/l	Sévérité lésions (Gensini Score) Mort toute cause, IDM non fatal, AVC, revascularisation non programmée	7%	≠ significative pour la sévérité des lésions Pas de ≠ significative pour l'ensemble des critères

≠ : différence, HR : Hazard ratio.

Discussion

Dans notre étude, après comparaison entre patients coronariens stables ayant une Lp(a) ≥ 14 mg/dl, et ceux ayant une Lp(a) < 14 mg/dl, il ne semble pas y avoir de différence concernant les caractéristiques cliniques. En particulier, ceux du groupe Lp(a) ≥ 14 mg/dl ne sont pas plus jeunes et n'ont pas moins de facteurs de risque comme nous le supposions. De même pour le phénotype cardiovasculaire, bien qu'ils aient tendance à avoir plus d'antécédents d'AVC et de calcification de la valve aortique, ils n'ont pas plus de MAP ni même d'atteinte pluritronculaire comme il est classiquement observé^{21,22,30}. Ces observations étant sensiblement les mêmes pour les patients ayant un taux de Lp(a) élevé (> 50 mg/dl). Concernant les antécédents d'AVC (4 patients) et de valve aortique calcifiée (8 patients), représentant moins de 10% de notre cohorte, une étude avec un plus grand effectif serait nécessaire pour rechercher une différence significative en fonction du taux de Lp(a).

A noter que l'augmentation du risque de développer une telle pathologie a été observée pour des taux de Lp(a) > 93 mg/dl pour l'AVC¹⁰ et > 90 mg/dl pour les calcifications et la sténose de la valve aortique¹², ce qui concerne seulement 15% de notre cohorte.

Concernant le critère principal évaluant l'évolution de la coronaropathie à long terme, notre étude n'a également pas mis en évidence de différence significative ($p=0.269$), en fonction du taux de Lp(a). En effet, si l'on observe la figure 5, comparant les courbes de survie entre les deux groupes de patients, bien que les évènements semblent plus précoces (d'environ deux ans) pour les patients ayant un taux de Lp(a) ≥ 14 mg/dl, par rapport à ceux ayant un taux < 14 mg/dl, aucune différence sur l'évolution à long terme n'est retrouvée.

Si l'on compare notre cohorte à celle du registre CLARIFY (Prospective observational Longitudinal Registry of patients with stable coronary artery disease)³⁹, qui évalue l'évolution

à long terme (durée de suivi de 5 ans) en cas de MCS chez 32 703 patients (dans 45 pays différents), les patients de notre étude ont un taux de prescription de traitements cardiologiques (fondés sur les preuves, en prévention secondaire) plus important, une diminution du taux de LDL-C plus importante, et un taux d'évènements plus faible. Concernant les traitements cardiologiques, les taux (en pourcentage) respectivement entre notre cohorte et celle du registre CLARIFY sont de : 96% et 95% pour les AAP, 88% et 75% pour les bêtabloquants, 91% et 76% pour IEC ou ARA2, 97% et 83% pour les statines. Sur le plan de la diminution du taux de LDL-C, seulement 21% des patients du registre CLARIFY ont obtenus un taux <70 mg/dl (anciennes recommandations européennes, avant 2019), alors qu'ils sont 65% dans notre cohorte (dont 36% ayant un taux <55 mg/dl).

Le taux d'évènements (8%) dans notre étude est moins important que ce qui est constaté habituellement. En effet, dans le registre CLARIFY le critère principal (mort d'origine cardiaque et IDM non fatal) est à 8% d'évènements, et une nouvelle coronarographie avait été nécessaire pour 15% des patients (dont 50% d'angioplasties et 10% de pontages coronariens). Dans notre revue de la littérature (Tableau 5), le taux moyen d'évènements de l'ensemble des études est d'environ 15%, mais avec des critères différents puisqu'une majorité des études (75%) tient compte de la mortalité d'origine cardiaque, alors que seulement 40% d'entre elles s'intéressent à l'angor ou la revascularisation programmée.

Ce faible taux d'évènements, peut être expliqué par la sélection des patients de cette cohorte, qui pour la plupart sont des patients ayant un meilleur pronostic que la population coronarienne en général, puisqu'ils ont un suivi régulier (semestriel puis au moins annuel, 84% d'entre eux étant inclus dans d'autres registres cardiologiques), un traitement médical optimal (comme décrit précédemment), et surtout parce qu'ils ont été inclus tardivement lors du dosage de la Lp(a), sélectionnant seulement les patients non décédés auparavant.

La diminution du taux de LDL-C, elle aussi, pourrait expliquer la diminution du taux d'évènements et l'absence d'association entre le taux de Lp(a) et l'évolution à long terme dans notre cohorte, c'est ce que suggère en prévention primaire l'étude de *Séguro et al*⁴⁵, confirmant la validité du seuil de Lp(a) >50 mg/dl dans la population française, mais retrouvant une association seulement dans le groupe des patients ayant un taux de LDL-C >4 mmol/l (soit environ 150 mg/dl). De la même manière, l'étude de *Verbeek et al*⁴⁰, publiée par l'ESC, retrouvait des résultats similaires avec un LDL >2,5 mmol/l (environ 100 mg/dl). En prévention secondaire, dans notre revue de la littérature, la seule étude ayant pris en compte le taux de LDL-C, retrouve une différence significative en fonction du taux de Lp(a) seulement dans la population de patients ayant un taux de LDL-C >1,8 g/l (180 mg/dl)²². Ce critère (taux de LDL-C) aurait été intéressant à prendre en compte dans notre étude, mais seulement 8 patients de la cohorte (7%) avaient à l'inclusion un taux de LDL-C >100 mg/dl (dont 2 ayant un taux >150 mg/dl).

C'est cette incertitude quant au risque résiduel de la Lp(a) en cas de MCV établie ou sous traitement par statines, que *Willeit et al*⁴¹ ont tenté de répondre par leur méta-analyse (ayant inclus 29 069 patients, issus de cohortes observant l'efficacité des statines) en évoquant le manque de puissances des précédentes études. Celle-ci retrouve une différence significative, suggérant la persistance de ce risque, en cas de Lp(a) >50 mg/dl dans cette population. Cependant, concernant la zone grise comprise entre 30 et 50 mg/dl, ce même risque s'atténue et la différence n'est alors plus significative.

A noter que les études sélectionnées dans cette méta-analyse sont anciennes, datant pour la plupart d'avant les années 2000, alors que la coronarographie (ainsi que l'angioplastie) et les recommandations concernant le traitement médical en prévention secondaire ont bien évolué depuis. Les résultats en fonction de l'origine ethnique ne sont pas précisés dans cette méta-

analyse internationale (AFCAPS étant d'origine américaine, CARDS et ASCOT anglo-scandinaves, 4S scandinave, 4D allemande, LIPID australienne et néo-zélandaise, JUPITER et MIRACL multi-ethniques). Se pose ainsi la question de la validité de cette méta-analyse de nos jours, au sein de la population européenne (et en particulier française).

Dans notre cohorte, l'incidence des événements semble être influencée par le taux de LDL-C obtenu à 6 mois/1 an (Figure 7) et le terrain vasculaire avancé (MAP et atteinte coronarienne pluritronculaire) sous-jacent (Figure 8).

Concernant le dosage de la Lp(a), celui-ci a été effectué à distance de la découverte de la coronaropathie sous-jacente (lors de l'inclusion du patient), à l'inverse de la plupart des études observationnelles similaires. Cela permet de diminuer le risque de possible sur- ou sous-estimation de son taux, et ainsi se rapprocher de son taux réel lors de la stabilité de la maladie coronarienne. En effet, bien que ce taux soit majoritairement déterminé génétiquement et qu'il varie peu avec le temps, il a été observé qu'il pouvait être sous-estimé au décours d'un événement coronarien aigu⁴² et qu'il pouvait légèrement augmenter après initiation d'un traitement par statines (en particulier pour l'Atorvastatine et la Pravastatine)⁴³. Le choix du seuil en fonction de la médiane (14 mg/dl) a été choisi, plutôt qu'un seuil arbitraire (par exemple 50 mg/dl), afin d'optimiser le nombre de patients dans chaque groupe, dans cette cohorte de petit effectif.

Dans notre étude, la proportion de taux élevé de Lp(a) (>50 mg/dl) est de 28%. Ceci est donc plus important que la proportion généralement retrouvée dans la population européenne, estimée à 20% d'après l'étude de la population générale de Copenhague (Copenhagen General Population Study)⁴⁴ ayant inclus 69 454 patients, servant habituellement de référence. Cependant, cela se rapproche de la proportion retrouvée dans une précédente étude française réalisée en prévention primaire, qui était estimée à 25% (75^{ème} percentile)⁴⁵.

Par ailleurs, l'ethnicité est rarement prise en compte alors, qu'en fonction de l'origine géographique, le gène LPA varie entre les individus, ce qui induit une différence de codage et de taille pour l'apo(a) (déterminé par le nombre de KIV-2)¹⁶. Si l'on observe cette origine ethnique dans notre revue de la littérature (Tableau 5), elle est pour 85% des études d'origine asiatique, alors que l'origine européenne constitue principalement notre cohorte.

En effet, la proportion de Lp(a) élevée (>50 mg/dl) est connue pour être moins importante avec une taille de l'isoforme apo(a) plus grande dans les populations en Chine, en Asie du sud et Asie du sud-est, que dans la population européenne. L'association entre Lp(a) élevée et risque d'IDM y est d'ailleurs plus importante avec respectivement un OR (IC 95%) à 1.62 (1.20-2.19), 2.14 (1.59-2.89) et 1.83 (1.17-2.88), alors qu'il est de 1.36 (1.05-1.76) pour les européens. En comparaison, les populations africaine et arabe, qui ont une proportion de Lp(a) élevée plus importante et une médiane de taille d'isoforme la plus basse, semblent ne pas montrer d'association significative concernant ce même risque¹⁵.

Une des principales hypothèses serait que la taille de l'isoforme induise un risque variable sans que cela ne soit mis en évidence significativement, expliquant ainsi l'intérêt actuel pour la concentration totale de Lp(a), plus que pour la taille de l'isoforme.

Les forces de notre étude sont le suivi régulier des patients en consultation (permettant de limiter le manque de données), le traitement médical optimal de la majorité des patients, et la durée de suivi de notre cohorte (en moyenne de 3 années, allant jusqu'à 11 années de suivi au maximum). Par ailleurs, cette étude est la première à s'intéresser à l'impact de la Lp(a) en prévention secondaire, au sein de la population française. C'est aussi une des rares à prendre en compte la diminution du taux de LDL-C de manière concomitante, lors du suivi.

Les limites de notre étude sont son caractère monocentrique, le petit effectif de la cohorte et le taux faible d'évènements limitant sa puissance, et l'inclusion tardive des patients (923 jours en moyenne après la coronarographie initiale, soit environ 2 années et demi) avec une part observationnelle prospective limitée (moins d'un an) ne permettant pas de prendre en compte le critère de mortalité d'origine cardiaque dans notre critère d'évaluation principal (critère composite) évaluant l'évolution de la coronaropathie.

Conclusion

Cette étude observationnelle suggère que le risque résiduel lié au taux de Lp(a), défini génétiquement au sein de la population européenne (et en particulier en France), pourrait être atténué en cas de traitement médical optimal et de diminution du taux de LDL-C selon les dernières recommandations de l'ESC (fixant un objectif <55 mg/dl) en prévention secondaire d'une MCV établie (ici la coronaropathie).

Une étude internationale avec un plus grand effectif permettrait de préciser nos résultats (sans les limites de notre étude), avec la possibilité de comparer ce risque résiduel en fonction de l'origine ethnique des patients. Les résultats complets de l'étude observationnelle CTQJ230A12001, avec 49 995 patients inclus au niveau international, permettra peut-être d'apporter une partie des réponses à ces questions.

Par ailleurs, débutent actuellement les études d'intervention pharmacologiques visant à faire baisser spécifiquement la Lp(a) en plus du traitement médical optimal en prévention secondaire. Ces études permettront de répondre quant à l'utilité de faire baisser la Lp(a) pour diminuer le risque résiduel chez les patients porteurs d'une athérosclérose symptomatique.

Bibliographie

- 1 Scott M. Grundy et al., « 2018 AHA/ACC/AACVPR/AAPA/ABC/ACPM/ADA/AGS/APhA/ASPC/NLA/PCNA Guideline on the Management of Blood Cholesterol: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines », *Circulation* 139, n° 25 (18 juin 2019)
- 2 Colin Baigent et al., « 2019 ESC/EAS Guidelines for the Management of Dyslipidaemias: Lipid Modification to Reduce Cardiovascular Risk », *European Heart Journal* (2019) 00, 1-78.
- 3 Motasim M. Jawi, Jiri Frohlich, and Sammy Y. Chan, 'Lipoprotein(a) the Insurgent: A New Insight into the Structure, Function, Metabolism, Pathogenicity, and Medications Affecting Lipoprotein(a) Molecule', *Journal of Lipids*, 2020 (2020), 1–26
- 4 Sotirios Tsimikas, « A Test in Context: Lipoprotein(a) », *Journal of the American College of Cardiology* 69, n° 6 (février 2017): 692-711
- 5 Jacqueline Suk Danik et al., « Lipoprotein(a), Measured With an Assay Independent of Apolipoprotein(a) Isoform Size, and Risk of Future Cardiovascular Events Among Initially Healthy Women », *JAMA* 296, n° 11 (20 septembre 2006): 1363
- 6 Danish Saleheen et al., « Apolipoprotein(a) Isoform Size, Lipoprotein(a) Concentration, and Coronary Artery Disease: A Mendelian Randomisation Analysis », *The Lancet Diabetes & Endocrinology* 5, n° 7 (juillet 2017): 524-33
- 7 Santica M Marcovina et al., « Use of a Reference Material Proposed by the International Federation of Clinical Chemistry and Laboratory Medicine to Evaluate Analytical Methods for the Determination of Plasma Lipoprotein(a) », *Clinical Chemistry* 46, n° 12 (1 décembre 2000): 1956-67
- 8 Thampi Rawther et Fatiha Tabet, « Biology, Pathophysiology and Current Therapies That Affect Lipoprotein (a) Levels », *Journal of Molecular and Cellular Cardiology* 131 (juin 2019): 1-11
- 9 Pia R. Kamstrup, « Genetically Elevated Lipoprotein(a) and Increased Risk of Myocardial Infarction », *JAMA* 301, n° 22 (10 juin 2009): 2331, <https://doi.org/10.1001/jama.2009.801>.
- 10 Alexander H. Nave et al., « Lipoprotein (a) as a Risk Factor for Ischemic Stroke: A Meta-Analysis », *Atherosclerosis* 242, n° 2 (octobre 2015): 496-503
- 11 A. Laschkolnig et al., « Lipoprotein (a) Concentrations, Apolipoprotein (a) Phenotypes, and Peripheral Arterial Disease in Three Independent Cohorts », *Cardiovascular Research* 103, n° 1 (1 juillet 2014): 28-36
- 12 Pia R. Kamstrup, Anne Tybjaerg-Hansen, and Børge G. Nordestgaard, 'Elevated Lipoprotein(a) and Risk of Aortic Valve Stenosis in the General Population', *Journal of the American College of Cardiology*, 63.5 (2014), 470–77
- 13 Sotirios Tsimikas, Loukas D. Tsimionis, et Alexandros D. Tselepis, « New Insights Into the Role of Lipoprotein(a)-Associated Lipoprotein-Associated Phospholipase A₂ in Atherosclerosis and Cardiovascular Disease », *Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology* 27, n° 10 (octobre 2007): 2094-99.
- 14 Pierre Sabouret, Denis Angoulvant, and Kausik K. Ray, 'Lipoprotein(a), the Rediscovered Risk Factor, or How to Get “Back to the Future”', *Archives of Cardiovascular Diseases*, 113.3 (2020), 147–51
- 15 Guillaume Paré et al, 'Lipoprotein(a) Levels and the Risk of Myocardial Infarction Among 7 Ethnic Groups', *Circulation*, 139.12 (2019), 1472–82
- 16 Sang-Rok Lee et al., « LPA Gene, Ethnicity, and Cardiovascular Events », *Circulation* 135, n° 3 (17 janvier 2017): 251-63.
- 17 Byambaa Enkhmaa, Erdembileg Anuurad, and Lars Berglund, 'LIPOPROTEIN(a) – IMPACT BY ETHNICITY, ENVIRONMENTAL AND MEDICAL CONDITIONS', *Journal of lipid research* (2015), 56.

-
- 18 Don P. Wilson et al., « Use of Lipoprotein(a) in Clinical Practice: A Biomarker Whose Time Has Come. A Scientific Statement from the National Lipid Association », *Journal of Clinical Lipidology* 13, n° 3 (mai 2019): 374-92
 - 19 Norihito Takahashi et al, 'Prognostic Impact of Lipoprotein (a) on Long-Term Clinical Outcomes in Diabetic Patients on Statin Treatment after Percutaneous Coronary Intervention', *Journal of Cardiology*, 76.1 (2020), 25–29
 - 20 Hui-Hui Liu et al, 'Predicting Cardiovascular Outcomes by Baseline Lipoprotein(a) Concentrations: A Large Cohort and Long-Term Follow-up Study on Real-World Patients Receiving Percutaneous Coronary Intervention', *Journal of the American Heart Association*, 9.3 (2020).
 - 21 Christian Roth et al, 'Lipoprotein(a) Plasma Levels Are Not Associated with Survival after Acute Coronary Syndromes: An Observational Cohort Study', ed. by Corstiaan den Uil, *PLOS ONE*, 15.1 (2020), e0227054.
 - 22 Anping Cai et al, 'Baseline LDL-C and Lp(a) Elevations Portend a High Risk of Coronary Revascularization in Patients after Stent Placement', *Disease Markers*, 35 (2013), 857–62
 - 23 Marat V. Ezhov et al, 'Lipoprotein(a) Level and Apolipoprotein(a) Phenotype as Predictors of Long-Term Cardiovascular Outcomes after Coronary Artery Bypass Grafting', *Atherosclerosis*, 235.2 (2014), 477–82
 - 24 Zhe Feng et al, 'Association of Lipoprotein(a) with Long-term Mortality Following Coronary Angiography or Percutaneous Coronary Intervention', *Clinical Cardiology*, 40.9 (2017), 674–78
 - 25 Ekrem Guler et al, 'Adding Lipoprotein(a) Levels to the GRACE Score to Predict Prognosis in Patients with Non-ST Elevation Acute Coronary Syndrome', 7.
 - 26 'Impact of Lipoprotein(a) on Long-Term Outcomes after Percutaneous Coronary Intervention in Patients with Reduced Low-Density Lipoprotein Cholesterol', *Reviews in Cardiovascular Medicine*, 21.1 (2020), 147.
 - 27 Jing-Lu Jin et al, 'Lipoprotein(a) and Cardiovascular Outcomes in Patients With Coronary Artery Disease and Prediabetes or Diabetes', *Diabetes Care*, 42.7 (2019), 1312–18.
 - 28 Hirokazu Konishi, Katsumi Miyauchi, Takatoshi Kasai, et al, 'Impact of Lipoprotein(a) as Residual Risk on Long-Term Outcomes in Patients After Percutaneous Coronary Intervention', *The American Journal of Cardiology*, 115.2 (2015), 157–60.
 - 29 Hirokazu Konishi, Katsumi Miyauchi, Jun Shitara, et al, 'Impact of Lipoprotein(a) on Long-Term Outcomes in Patients With Diabetes Mellitus Who Underwent Percutaneous Coronary Intervention', *The American Journal of Cardiology*, 118.12 (2016), 1781–85
 - 30 Sung Woo Kwon, Byoung Kwon Lee, et al, 'Prognostic Significance of Elevated Lipoprotein(a) in Coronary Artery Revascularization Patients', *International Journal of Cardiology*, 167.5 (2013), 1990–94.
 - 31 Sung Woo Kwon, Jong-Youn Kim, et al, 'Elevated Lipoprotein(a) Has Incremental Prognostic Value in Type 2 Diabetic Patients with Symptomatic Coronary Artery Disease', *Journal of Atherosclerosis and Thrombosis*, 22.5 (2015), 527–34.
 - 32 Takayuki Mitsuda et al, 'Lipoprotein(a) Levels Predict Adverse Vascular Events after Acute Myocardial Infarction', *Heart and Vessels*, 31.12 (2016), 1923–29
 - 33 Jun Shitara et al, 'Impact of Lipoprotein (a) Levels on Long-Term Outcomes in Patients With Coronary Artery Disease and Left Ventricular Systolic Dysfunction', *Circulation Journal*, 83.5 (2019), 1047–53.
 - 34 Satoru Suwa et al, 'Impact of Lipoprotein (a) on Long-Term Outcomes in Patients with Coronary Artery Disease Treated with Statin After a First Percutaneous Coronary Intervention', *Journal of Atherosclerosis and Thrombosis*, 24.11 (2017), 1125–31.
 - 35 Na Xu, Xiao-fang Tang, Yi Yao, Xue-yan Zhao, et al, 'Association of Plasma Lipoprotein(a) With Long-Term Adverse Events in Patients With Chronic Kidney Disease Who Underwent Percutaneous Coronary Intervention', *The American Journal of Cardiology*, 122.12 (2018), 2043–48.

-
- 36 Na Xu, Lin Jiang, Lianjun Xu, Jian Tian, et al, 'Impact of Lipoprotein(a) on Long-Term (Mean 6.2 Years) Outcomes in Patients With Three-Vessel Coronary Artery Disease', *The American Journal of Cardiology*, 125.4 (2020), 528–33
 - 37 Na Xu, Xiao-fang Tang, Yi Yao, Si-da Jia, et al, 'Lipoprotein(a) Levels Are Associated with Coronary Severity but Not with Outcomes in Chinese Patients Underwent Percutaneous Coronary Intervention', *Nutrition, Metabolism and Cardiovascular Diseases*, 30.2 (2020), 265–73.
 - 38 Bing-Yang Zhou et al, 'Plasma Lipoprotein(a) Concentration Is Associated With the Coronary Severity but Not With Events in Stable Coronary Artery Disease Patients: A Chinese Cohort Study', *Heart, Lung and Circulation*, 28.7 (2019), 1009–17
 - 39 Emmanuel Sorbets et al, 'Long-Term Outcomes of Chronic Coronary Syndrome Worldwide: Insights from the International CLARIFY Registry', *European Heart Journal*, 41.3 (2020), 347–56.
 - 40 Rutger Verbeek et al, 'Cardiovascular Disease Risk Associated with Elevated Lipoprotein(a) Attenuates at Low Low-Density Lipoprotein Cholesterol Levels in a Primary Prevention Setting', *European Heart Journal*, 39.27 (2018), 2589–96
 - 41 Peter Willeit et al, 'Baseline and On-Statin Treatment Lipoprotein(a) Levels for Prediction of Cardiovascular Events: Individual Patient-Data Meta-Analysis of Statin Outcome Trials', *The Lancet*, 392.10155 (2018), 1311–20
 - 42 Georg Goliash et al, 'Variation of Lipoprotein(a) Plasma Levels after Premature Myocardial Infarction', *International Journal of Cardiology*, 186 (2015), 5–6.
 - 43 Sotirios Tsimikas et al, 'Statin Therapy Increases Lipoprotein(a) Levels', *European Heart Journal*, 2019, ehz310.
 - 44 Børge G. Nordestgaard and Anne Langsted, 'Lipoprotein (a) as a Cause of Cardiovascular Disease: Insights from Epidemiology, Genetics, and Biology', *Journal of Lipid Research*, 57.11 (2016), 1953–75.
 - 45 F. Séguro et al, 'Real Life Validation of the European Atherosclerosis Society Consensus Panel Lipoprotein(a) Threshold of 50mg/DL', *International Journal of Cardiology*, 221 (2016), 537–38.

Vu, le Directeur de Thèse



Vu, le Doyen
De la Faculté de Médecine de Tours
Tours, le

Tinet Jonathan

46 pages – 5 tableaux – 8 figures

Résumé :

Contexte : Le taux de Lipoprotéine (a) (Lp(a)) est admis comme facteur de risque indépendant de maladies cardiovasculaires (MCV), mais son association au risque résiduel en cas de maladie coronarienne stable (MCS) est incertaine. L'objectif de notre étude était d'évaluer l'impact de la Lp(a) dans une cohorte de patients ayant une MCS établie.

Méthodes : 119 patients porteurs de MCS ont été inclus dans cette cohorte historico-prospective, entre avril et septembre 2019. La distribution de la Lp(a) était observée, puis la cohorte était divisée selon sa valeur médiane (14 mg/dl) afin de comparer le phénotype cardiovasculaire et l'évolution de la coronaropathie. La diminution du LDL-Cholestérol (LDL-C) sous traitement était analysée durant le suivi.

Résultats : 28% des patients avaient un taux de Lp(a) ≥ 50 mg/dl. Le traitement médical recommandé en prévention secondaire était retrouvé parmi 88% à 96% des patients selon la classe thérapeutique et 65% des patients ont obtenu un taux de LDL-C < 70 mg/dl. Une tendance à l'augmentation de la prévalence des AVC et calcifications de la valve aortique était observée dans le groupe Lp(a) ≥ 14 mg/dl. La durée de suivi moyenne était de 3.3 années, avec une progression de la coronaropathie observée pour 9 patients (8%). Il n'a pas été retrouvé d'association entre le taux de Lp(a) et ce nombre d'évènements.

Conclusion : Notre étude suggère que le risque résiduel lié à la Lp(a) en cas de MCS, pourrait être atténué après traitement médical et diminution du taux de LDL-C. Une possible variabilité de ce risque en fonction de l'origine ethnique, reste à déterminer. Une étude internationale de plus grand effectif permettrait de préciser ces observations.

Mots clés : Lipoprotéine (a) – Athérosclérose - Maladie coronarienne stable – Risque résiduel – Etude observationnelle.

Jury :

Président du Jury : Professeur Dominique BABUTY
Directeur de thèse : Professeur Denis ANGOULVANT
Membres du Jury : Professeur Théodora BEJAN-ANGOULVANT
Professeur Anne BERNARD
Docteur Fabrice IVANES

Date de soutenance : jeudi 1^{er} octobre 2020.