HAL open science

Évolution des taux de LDLc et de CRPus avant et après un programme de réadaptation cardiaque ambulatoire au décours d'un syndrome coronaire aigu

Sophie Benabbou

To cite this version:

Sophie Benabbou. Évolution des taux de LDLc et de CRPus avant et après un programme de réadaptation cardiaque ambulatoire au décours d'un syndrome coronaire aigu. Cardiologie et système cardiovasculaire. 2018. dumas-02459741

HAL Id: dumas-02459741

https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-02459741

Submitted on 29 Jan 2020

HAL is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.

UNIVERSITE DES ANTILLES
2018

FACULTE DE MEDECINE
HYACINTHE BASTARAUD
N° 2018ANTI0332

EVOLUTION DES TAUX DE LDLc ET DE CRPus AVANT ET APRES UN PROGRAMME DE READAPTATION CARDIAQUE AMBULATOIRE AU DECOURS D'UN SYNDROME CORONAIRE AIGU

Thèse pour l'obtention du DIPLÔME D'ÉTAT de DOCTEUR EN MÉDECINE

Présentée et soutenue publiquement à la Faculté Paris Diderot pour le compte de la Faculté de Médecine Hyacinthe BASTARAUD de l'Université des Antilles

Le 08 octobre 2018

par

Sophie BENABBOU

Membres du jury :

Monsieur le Professeur Alain COHEN-SOLAL (Président du jury)
Monsieur le Professeur Franck BOCCARA
Monsieur le Professeur Damien LOGEART
Monsieur le Maître de conférences des Universités Docteur Jocelyn INAMO
Madame le Docteur Soulef GUENDOUZ

Directrice de thèse :

Madame le Docteur Florence BEAUVAIS

REMERCIEMENTS

Je dédie cette thèse :

À ma famille,
À mes parents, vous m'avez soutenue tout au long de mes études. Je vous en suis très reconnaissante.
À ma sœur et mon frère, qui ont su m'encourager comme il le fallait.

À Rezak,
Merci pour ton soutien au quotidien.

Et à mes amies Dana et Célia qui depuis de nombreuses années ont toujours été là pour moi.

J'exprime toute ma reconnaissance et adresse mes remerciements aux membres du jury de cette thèse :

Au président du jury de thèse Monsieur le Professeur Alain COHEN-SOLAL, professeur des Universités au CHU Lariboisière, Paris.
Vous m'avez fait l'honneur d'accepter la présidence de ce jury.
J'ai eu un immense plaisir à travailler à vos côtés au cours de mon internat. Votre écoute et vos conseils m'ont été précieux.
Veuillez trouver, dans ce modeste travail, l'expression de ma reconnaissance et de ma profonde estime.

À Monsieur le Professeur Franck BOCCARA, professeur des Universités au CHU de Saint Antoine, Paris.
Vous me faites l'honneur d'apporter votre expérience à la critique de ce travail en siégeant dans mon jury de thèse. Je vous prie de bien vouloir accepter ma respectueuse considération.

À Monsieur le Professeur Damien LOGEART, professeur des Universités au CHU Lariboisière, Paris.
Je vous prie de recevoir mes sincères remerciements pour avoir accepté de juger mon travail.
Veuillez croire en l'expression de ma respectueuse considération.

À Monsieur le Maître de Conférence des Universités le Docteur Jocelyn INAMO au CHU de la Martinique mais également mon coordonnateur de D.E.S.
Je vous remercie d'avoir accepté de faire partie du jury, mais également pour votre écoute et votre soutient tout au long de mon cursus.

À Madame le Docteur Soulef GUENDOUZ, praticien hospitalier au CHU de Henri Mondor, Créteil.
Je te remercie d'avoir accepté de faire partie du jury. J'ai eu un immense plaisir à travailler à tes côtés au cours de mon internat. Ton écoute et tes conseils m'ont été précieux.

À Madame le Docteur Florence BEAUVAIS ma directrice de thèse, praticien hospitalier au CHU de Lariboisière.

Vous m'avez faite confiance en me permettant de réaliser ce travail avec vous.
J'espère que mon travail aura su répondre à vos attentes. Soyez assurée de mon amitié et de ma reconnaissance.

RESUME

Introduction : Le syndrome coronaire aigu (SCA) s'est avéré être une véritable maladie inflammatoire ce qui a permis le développement de nouvelles cibles thérapeutiques. A ce jour, peu d'études ont évalué l'impact de la réadaptation cardio-vasculaire (RCV) sur l'inflammation. Ainsi, notre travail a pour objectif principal d'évaluer les taux de LDLc (lipoprotéines de basse densité cholestérol) et de CRPus (Protéine C réactive ultra-sensible) avant et après RCV post SCA.

Matériels et Méthodes: 102 patients réalisant une RCV post syndrome coronarien aigu au CHU Lariboisière ont été divisé en 4 groupes, non randomisés en fonction de leur taux de CRPus (CRPus < 2,0mg/L et CRPus ≥ 2,0 mg/L) et de LDLc initiaux (LDLc < 0,7 g/L et LDLc≥0,7g/L). La CRPus et le LDLc ont donc été récoltés en pré et en post RCV. Pour chaque patient, le traitement de sortie a été évalué par rapport au traitement recommandé par la société européenne de cardiologie. Les résultats ont ensuite été analysés statistiquement et discutés.

Résultats: Nos résultats ont montré une diminution significative de 28% de la CRPus ([0,26–1,13], p=0,002) et de 8% du LDLc ([0,01 – 0,11], p=0,013) dans le groupe LDLc ≥ 0,7g/L. On note également une baisse de la CRPus significative de 36% ([0,837-2,512], p<0,001) dans le groupe CRPus≥ 2mg/L.

Conclusion: Ces résultats nous permettent de mettre en exergue les bienfaits de la RCV sur l'inflammation dans le groupe à haute valeur lipidique (LDLc ≥ 0,7 g/L) et à haute valeur inflammatoire (CRPus ≥ 2,0mg/L).

-

ABSTRACT

Importance: The acute coronary syndrome (ACS) has proven to be an actual inflammatory disease which has allowed the development of new therapeutic targets. To date, few studies have evaluated the impact of the cardiac rehabilitation (CR) on inflammation. Thus, our main objective is to evaluate LDLc (low density lipoprotein cholesterol) and HSCRP (High sensitivity Protein C reactive) before and after CR after SCA.

Design, Settings, and Participants: 102 patients undergoing CR after an acute coronary syndrome at the CHU LARIBOISIERE were divided into 4 groups, non-randomized according to their HSCRP (HSCRP<2,0mg/L and HSCRP≥2,0mg/L) and LDLc levels (LDLC<0,7g/L and LDLc≥ 0,7 g/L). HSCRP and LDLc were collected before and after CR. For each patient, the treatment after CR was compared to the treatment recommended by the European Society of Cardiology. The results were then analyzed statistically and discussed.

Results: Our results showed a significant decrease of CRPus of 28% ([0.26-1.13], p=0.002) and 8% of LDLc ([0.01 - 0.11], p=0.013) in the LDLc group ≥ 0.7g / L. There was also a significant CRPus decrease of 36% ([0.837-2.512], p <0.001) in the CRPus group ≥ 2mg / L.

Conclusion: These results allow us to highlight the benefits of CR on inflammation in the high lipid group (LDLc ≥ 0.7 g / L) and high inflammatory value (CRPus≥2,0mg / L).

TABLES DES MATIERES

I. **INTRODUCTION**……p.11

II. **GENERALITES**…….....p.12

1. **Le syndrome coronaire aigu (SCA)**…….……p.12
   1.1. Définition…….……p.12
   1.2. Physiopathologie……..……p.12
   1.3. Biomarqueurs……..…….……p.14
      1.3.1. Le LDLc
      1.3.2. La CRPus
      1.3.3. La troponine
      1.3.4. Le Brain Natriurétic Peptide (BNP)

2. **Stratégie thérapeutique dans le post SCA**……....p.17
   2.1. Le traitement médicamenteux…….……p.17
      2.1.1. Traitement antiagrégant
      2.1.2. Traitement hypolipémiant
         2.1.2.1. Mécanismes d'action
         2.1.2.2. Indication dans le post SCA
         2.1.2.3. Suivi de la tolérance
      2.1.3. Autres traitements
   2.2. Contrôle des facteurs de risque cardio-vasculaire……p.22
   2.3. La réadaptation cardio vasculaire……..p.23
   2.4. Traitement anti inflammatoire en cours d'évaluation…….…..p.23

3. **La réadaptation cardio-vasculaire (RCV)** ……..p.25
   3.1. Généralités……....p.25
      3.1.1. Définition
      3.1.2. Physiopathologie
      3.1.3. Indications et contre-indications
      3.1.4. Bénéfices
      3.1.5. Accessibilité
      3.1.6. Aspects médico-économiques
   3.2. Déroulement de la phase II de la RCV……..…….…..p.28
      3.2.1. Cadre réglementaire
      3.2.2. Evaluation initiale
      3.2.3. Les modalités
   3.3. Le pic de VO2 : un marqueur pronostique…….....…..p.31

III. **MATERIELS ET METHODES**……p.32

1. **Méthodologie de la recherche scientifique**……...p.32
   1.1. Type d'étude……..……...p.32
   1.2. Population…….……...p.32
   1.3. Critères de jugement…….……...p.36
   1.4. Déroulement de l'étude…….……...p.36

2. Outils statistiques……...p.37

IV. RESULTATS……p.38

1. Analyses en fonction du taux de LDLc……p.38
1.1. Caractéristiques initiales…….……p.38
1.1.1. Caractéristiques générales
1.1.2. Caractéristiques biologiques
1.1.3. Traitement avant RCV
1.2. Critères de jugement principal et secondaire……...…….p.42
1.2.1. Groupe 1 (LDL<0,7g/L)
1.2.2. Groupe 2 (LDL≥0,7g/L)
1.3. Traitement après RCV…….….p.44
1.3.1. Groupe 1 (LDL<0,7g/L)
1.3.2. Groupe 2 (LDL≥0,7g/L)

2. Analyses en fonction du taux de CRPus……..….p.46
2.1. Caractéristiques initiales……...p.46
2.1.1. Caractéristiques générales
2.1.2. Caractéristiques biologiques
2.1.3. Traitement avant RCV
2.2. Critères de jugement principal et secondaire……....p.49
2.2.1. Groupe A (CRPus<2mg/L)
2.2.2. Groupe B (CRP≥2mg/L)
2.3. Traitement après RCV…….……p.51
2.3.1. Groupe A (CRPus<2mg/L)
2.3.2. Groupe B (CRP≥2mg/L)

3. Analyses en sous-groupe……...…….p.53
3.1. Groupe 1A (LDL<0,7g/L et CRPus<2,0mg/L)
3.2. Groupe 1B (LDL<0,7g/L et CRPus≥2,0mg/L)
3.3. Groupe 2A (LDL≥0,7g/L et CRPus<2,0mg/L)
3.4. Groupe 2B (LDL≥0,7g/L et CRPus≥2,0mg/L)

4. Corrélations……...….p.55

5. Effets secondaires des statines au cours de la RCV……...……p.55

V. DISCUSSION……...…p.57

VI. CONCLUSION…….……p.64

VII. REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES…….……..p.65

VIII. LE SERMENT D'HIPPOCRATE……..……p.77

ANNEXES…….……p.78

LISTES DES FIGURES

Figure 1 : Anatomie des coronaires …….p.12

Figure 2 : Athérosclérose et inflammation……...….p.13

Figure 3 : Recommandation de l'ESC 2016 sur le dosage des biomarqueurs…….…….p.17

Figure 4 : Mécanismes d'action des différents hypolipémiants……...…….p.18

Figure 5 : Adaptation thérapeutique en fonction des transaminases…….p.20

Figure 6 : Adaptation thérapeutique en fonction de la créatinine kinase…….….p.21

Figure 7 : Le régime méditerranéen …….p.22

Figure 8 : Représentation des différentes voies impliquées dans le processus inflammatoire et les cibles thérapeutiques potentielles…….p.23

Figure 9 : Le diagramme de flux……..…….p.35

LISTES DES TABLEAUX

Tableau 1 : Biomarqueurs du risque cardio-vasculaire……...……p.15

Tableau 2 : Différentes phases de la réadaptation cardio-vasculaire……...……p.25

Tableau 3 : Critères d'inclusion et d'exclusion des patients……...….p.32

Tableau 4 : Provenance des patients…….p.33

Tableau 5 : Caractéristiques générales des patients en fonction du taux de LDLc…….….p.39

Tableau 6 : Caractéristiques biologiques initiales des patients en fonction du taux de LDLc.....p.40

Tableau 7 : Traitements avant réadaptation cardio-vasculaire des patients en fonction du taux de LDLc…….....……..p.41

Tableau 8 : Evolution du critère principal de jugement et des critères secondaires dans le groupe 1 (LDLc < 0,7g/L) en pré et post réadaptation cardio-vasculaire.....…….p.42

Tableau 9 : Evolution du critère principal de jugement et des critères secondaires dans le groupe 2 (LDLc ≥ 0,7g/L) en pré et post réadaptation cardio-vasculaire.…….p.43

Tableau 10 : Evolution des traitements au cours de la réadaptation cardio-vasculaire dans le groupe 1 (LDLc < 0,7g/L)… …….…….……...p.44

Tableau 11 : Evolution des traitements au cours de la réadaptation cardio-vasculaire dans le groupe 2 (LDLc ≥ 0,7g/L).…….…….…….……..……p.45

Tableau 12 : Caractéristiques générales des patients en fonction du taux de CRPus…….…….…….…….…….p.47

Tableau 13 : Caractéristiques biologiques initiales des patients en fonction du taux de CRPus…….…….…….…….…….p.48

Tableau 14 : Traitements avant réadaptation cardio-vasculaire des patients en fonction du taux de CRPus…….…….…….…….p.49

Tableau 15 : Evolution du critère principal de jugement et des critères secondaires dans le groupe A (CRPus < 2,0 mg/L) en pré et post réadaptation cardio-vasculaire...……...….p.50

Tableau 16 : Evolution du critère principal de jugement et des critères secondaires dans le groupe B (CRPus ≥2,0 mg/L) en pré et post réadaptation cardio-vasculaire…….p.51

Tableau 17 : Evolution des traitements au cours de la réadaptation cardio-vasculaire dans le groupe A (CRPus < 2,0 mg/L) …….……...….…….p.52

Tableau 18 : Evolution des traitements au cours de la réadaptation cardio-vasculaire dans le groupe B (CRPus ≥2,0 mg/L) …….…….……p.52

Tableau 19 : Evolution du critère principal de jugement et des critères secondaires dans le groupe 1A (LDL<0,7g/L et CRPus < 2,0 mg/L) en pré et post réadaptation cardio-vasculaire……...……....p.53

Tableau 20 : Evolution du critère principal de jugement et des critères secondaires dans le groupe 1B (LDL<0,7g/L et CRPus ≥ 2,0 mg/L) en pré et post réadaptation cardio-vasculaire……..…….p.53

Tableau 21 : Evolution du critère principal de jugement et des critères secondaires dans le groupe 2A (LDL≥0,7g/L et CRPus < 2,0 mg/L) en pré et post réadaptation cardio-vasculaire……...……...…….p.54

Tableau 22 : Evolution du critère principal de jugement et des critères secondaires dans le groupe 2B (LDL≥0,7g/L et CRPus ≥2,0 mg/L) en pré et post réadaptation cardio-vasculaire……..…….p.54

Tableau 23 : Corrélations entre les différents paramètres (N=102)…….p.55

Tableau 24 : Evolution des transaminases au cours de la réadaptation cardio-vasculaire...p.55

Tableau 25 : Evolution de la créatinine kinase au cours de la réadaptation cardio-vasculaire…….…….…….……... p.55

Tableau 26 : Evolution des douleurs musculaires au cours de la réadaptation cardio-vasculaire……..…….p.56

ABREVIATIONS PAR ORDRE ALPHABETIQUE

AMM : Autorisation de mise sur le marché

ARA2 : Antagonistes des Récepteurs de l'Angiotensine 2

ARM : Antagonistes du Récepteur Minéralocorticoïde

BNP : Brain Natriurétic Peptide

BPM : Battements Par Min

CHU : Centre Hospitalier Universitaire

CK : Créatinine Kinase

CRPus : Protéine C réactive ultra-sensible

CV : Cardio-Vasculaire

ETP : Education Thérapeutique du Patient

FCE : Fréquence Cardiaque d'Entraînement

FEVG : Fraction d'Ejection du Ventricule Gauche

HDL : High-Density Lipoprotein

HTA : Hypertension Artérielle

IEC : Inhibiteurs de l'Enzyme de Conversion

IL-1ß : Interleukine 1ß

IMC : Indice de Masse Corporelle

LDLc : Low-Density Lipoprotein cholesterol

MCV : Maladie Cardio-Vasculaire

NSTEMI : Non ST Elevation Myocardial Infarction

PCSK9 : Proprotéine Convertase Subtilisine/Kexine de type 9

PIC DE VO2 : Pic de consommation maximale en Oxygène

RCV : Réadaptation Cardio-Vasculaire

SCA : Syndrome Coronaire Aigu

STEMI : ST-Elevation Myocardial Infarction

SV1 : Premier Seuil Ventilatoire

I. INTRODUCTION

Les syndromes coronaires aigus (SCA) restent une pathologie fréquente et grave dans les pays développés même si sur les 20 dernières années la mortalité à 6 mois a diminué. Dans le registre FAST MI 2015, la mortalité à 6 mois a diminué dans le STEMI, passant de 17,2% en 1995, à 6,9% en 2010 et 5,3% en 2015. Dans le NSTEMI, la mortalité à 6 mois reste stable depuis 2010, que ce soit les patients revascularisés ou non, passant de 17,2% en 1995 à 6,9% en 2010 et 6,3% en 2015. [1]

Le traitement post SCA est bien codifié et repose entre autres sur des objectifs de LDL cholestérol (lipoprotéines de basse densité cholestérol) qui doivent être inférieurs à 0,7 g/L. [2,3]

Les données expérimentales et cliniques ont montré que l'inflammation jouait un rôle central dans le développement de l'athérosclérose, la progression de la maladie coronaire et la survenue de syndrome coronaire aigu. En effet l'élévation des marqueurs de l'inflammation tels que CRPus (Protéine C réactive ultra-sensible), les interleukines 1b et 6 sont corrélés à une élévation des évènements cardio-vasculaires et de leurs récidives. [4] Le taux de CRPus en particulier est un bon marqueur prédictif des évènements cardio-vasculaires. [5]

Un taux élevé de CRPus est fréquemment observé chez les patients après un SCA et est souvent associé avec un taux de LDLc élevé, un mode de vie défavorable et un stress psychosocial. [6] Certaines études ayant évalué l'effet des statines suggèrent que la réduction de l'inflammation associée à la réduction du taux de LDLc a un effet bénéfique et réduit les événements cardiovasculaires. [7-10] Par conséquent, l'intensification du traitement par des statines et toutes les stratégies pouvant influencer les facteurs associés sont à encourager pour réduire l'inflammation et améliorer le taux de LDLc chez ces patients.

La réadaptation cardio-vasculaire (RCV) permettant une prise en charge globale du patient en assurant un entrainement physique régulier, une optimisation des traitements et une éducation du patient est particulièrement indiquée en post syndrome coronaire aigu. [2,3]

Ainsi, notre travail a pour objectif principal **d'évaluer les taux de LDLc** (lipoprotéines de basse densité cholestérol) et **de CRPus** (Protéine C réactive ultra-sensible) **des patients avant et après réadaptation cardio-vasculaire au décours d'un syndrome coronaire aigu**.

II. GENERALITES

1. Le syndrome coronaire aigu (SCA)

1.1 Définition

La nosologie des SCA [11] se base sur plusieurs critères : le tableau clinique, l'ECG et les marqueurs biologiques. Ainsi, il est important de distinguer deux types de syndrome coronaire aigu :

- **SCA sans surélévation du segment ST** (NSTEMI selon la dénomination anglosaxonne) : angor instable et infarctus du myocarde sans onde Q en cas de thrombose incomplète, responsable d'un rétrécissement brutal de la lumière de l'artère entraînant une hypoperfusion myocardique.

- **SCA avec surélévation du segment ST** (STEMI) : infarctus du myocarde avec onde Q en cas de thrombose complète responsable d'une occlusion prolongée de l'artère coronaire entrainant des lésions myocardiques plus ou moins étendues.

1.2 Physiopathologie

Le SCA a pour principale origine l'athérosclérose touchant les artères de moyen et de gros calibre dont les artères coronaires.

Pour rappel, la paroi de l'artère normale est constituée de trois tuniques (**Figure 1**) : l'**intima** (comprenant l'endothélium et l'espace sous-endothélial), la **media** (couche musculaire de l'artère séparée de l'intima par la limitante élastique interne) et l'**adventice**.

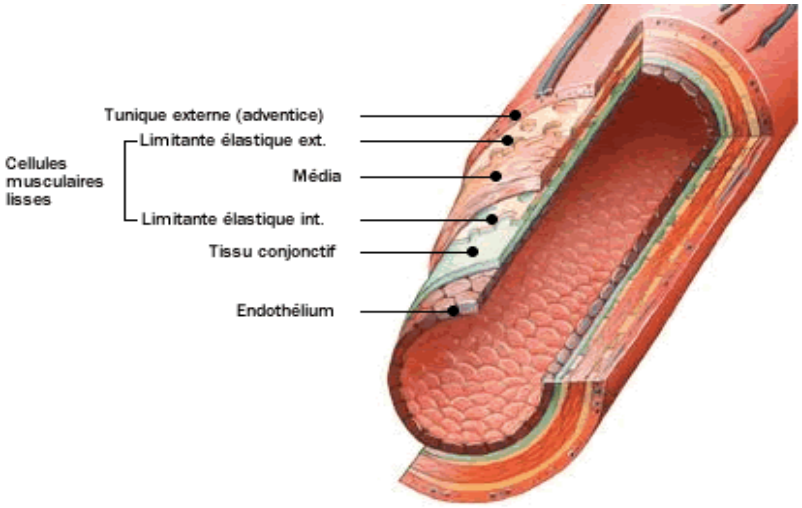


Figure 1 : Anatomie des coronaires [12]

Actuellement, l'**athérosclérose** est considérée comme une **maladie inflammatoire** à part entière. [13-15]
En effet, l'inflammation intervient à tous les stades de l'athérosclérose. [16-18]
L'athérosclérose ne s'explique pas seulement par une accumulation de lipides au sein de la paroi artérielle. La première étape est l'accumulation du LDL cholestérol (LDLc) une lipoprotéine de basse densité dans le tissu sous-intimal. Celle-ci est un phénomène passif qui progresse tout au long de la vie et dépend essentiellement des concentrations de LDLc. Dès que le LDLc a pénétré le sous-endothélium, des modifications oxydatives apparaissent. Ces LDLc « oxydés » vont recruter des macrophages, produire des cytokines et ainsi « activer » l'endothélium.

L'endothélium « activé » (ou encore dysfonction endothéliale) va alors exprimer à sa surface des molécules d'adhésion : VCAM, MCP-1 et ICAM-1. Ces dernières vont permettent l'adhésion des monocytes circulants à l'endothélium qui vont migrer dans l'espace sous-intimal. Il se produit alors une différenciation cellulaire sous l'influence de cytokines qui transforment le monocyte en macrophage.

Le macrophage, transformé en cellule spumeuse après avoir phagocyté les LDLc oxydés, va former un noyau lipidique entouré d'une couche fibreuse. Des facteurs de croissance sont produits et permettent l'accroissement de la plaque. Des métalloprotéinases peuvent aussi être libérées. Ces dernières lysent la couche fibreuse, mettant ainsi en contact le noyau lipidique avec le sang et menant donc à la thrombose.

Le macrophage peut aussi sécréter des cytokines (IL1, IL6 et TNFa). Celles-ci vont favoriser l'activation de l'endothélium via le recrutement des molécules d'adhésion.

La **figure 2** synthétise ainsi ce processus.

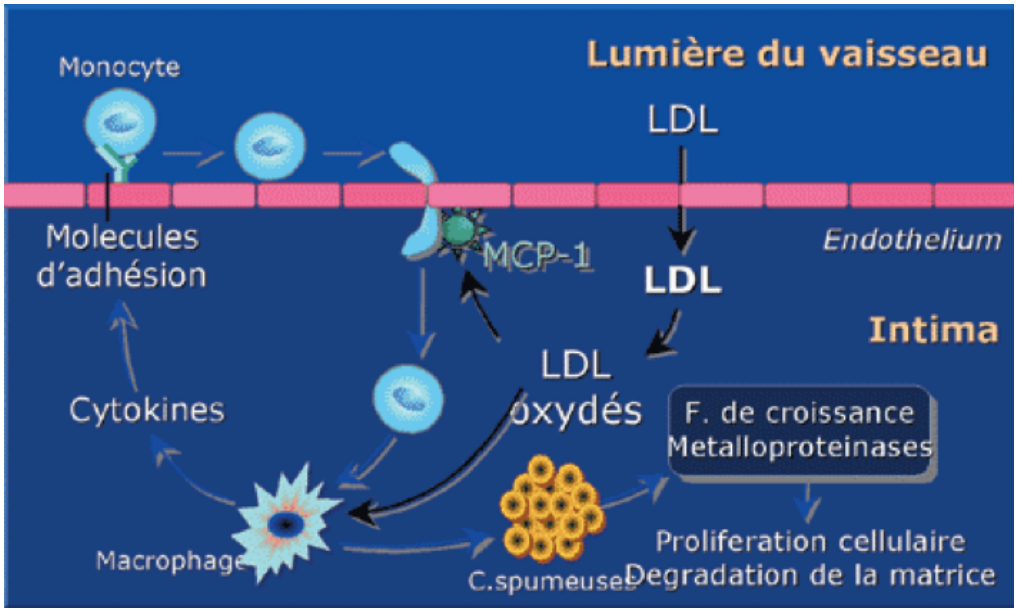


Figure 2 : Athérosclérose et inflammation [19]

Le principal risque évolutif de cette plaque d'athérome est la rupture de celle-ci pouvant conduire à la thrombose artérielle (thrombose d'abord plaquettaire puis fibrino-cruorique) responsable des syndromes coronaires aigus (SCA).

1.3 Biomarqueurs

Dans ce chapitre, nous allons détailler certains biomarqueurs associés à la survenue de SCA ainsi que certains marqueurs pronostiques du SCA.

1.3.1 Le LDLc

Le cholestérol, composé hydrophobe, n'est pas soluble dans le sang. Son transport est assuré par différentes lipoprotéines dont le LDL cholestérol ou cholestérol des lipoprotéines de basse densité (LDLc). Ce dernier est un facteur majeur de risque cardio-vasculaire qui a été retenu pour évaluer le risque cardio-vasculaire en prévention primaire et secondaire des maladies cardio-vasculaires.

En effet, il existe une association fortement positive et graduelle entre le taux de LDLc et le risque de SCA. [20]

La preuve que la réduction du taux de LDLc plasmatique réduit le risque de mortalité cardio-vasculaire (MCV) et donc la survenue de SCA est avérée. Les résultats des études épidémiologiques et des essais avec et sans statines confirment que la réduction du taux de LDLc doit être une préoccupation majeure dans la prévention du SCA. [21]

Les méta-analyses de nombreux essais sur les statines ont montré une réduction relative de la survenue de SCA liée proportionnellement à la diminution du taux de LDLc. Chaque réduction de 1,0 mmol/L du LDLc est associée à une réduction correspondante de 20-25% de la mortalité par MCV et de SCA non fatal. [22]

Les recommandations actuelles préconisent, pour la mesure du LDL cholestérol, un calcul indirect par la formule de Friedewald (valable à condition que le taux de triglycéride soit inférieur à 4 g/L) : LDLc = CT - HDLc -TG/5 (en g/L).

1.3.2 La CRPus

Les facteurs de risque cardio-vasculaire classiques tels que la dyslipidémie, l'hypertension artérielle, le tabagisme et le diabète permettent d'évaluer le risque de survenue d'un accident cardio-vasculaires (CV) dont le SCA dans la population générale. [23, 24]
Ainsi que l'a démontré l'étude INTERHEART réalisée sur un collectif de plus de 30 000 participants issus de 52 pays, les facteurs de risque traditionnels sont à même d'expliquer plus de 90% des SCA. [25] Ainsi on distingue trois catégories de risque : faible, intermédiaire et élevé. Cependant, ce modèle n'est pas sans faille. En effet, dans le cadre de l'étude

prospective PROCAM (Prospective Cardiovascular Muenster), un tiers des patients ayant eu un SCA étaient initialement classifiés comme étant à risque intermédiaire. [26]
C'est la raison pour laquelle un grand nombre de paramètres biologiques ont été évalués en tant que facteurs de risque CV potentiels.
Dans le **tableau 1**, les marqueurs associés à un risque CV sont classifiés selon leur mécanisme présumé dans la pathogenèse de l'athérosclérose. Seuls quelques-uns de ces marqueurs seront discutés ci-dessous.

Marqueurs de l'inflammation	Marqueurs lipoprotéiques	Marqueurs de l'hémostatse	Marqueurs de l'oxidation	Autres marqueurs
• Protéine C-réactive ultrasensible (hsCRP) • Sérum amyloïde A (SAA) • Cytokines (IL-6, IL-18) • Molécules d'adhésion cellulaire (VCAM-1, ICAM-1) • Lp-PLA2 (lipoprotein associated phospholipase A2) • Ligand CD40 soluble • Nombre de leukocytes • MCP-1 (Monocyte Chemo-attractant Protein-1)	• Lp(a) • Lipoprotéines denses, de petite taille (Small dense LDL) • Lipoprotéines résiduelles (Remnants) • Particules LDL oxydées (OxLDL) • Génotypes de l'apolipoprotéine E	• Fibrinogène • D-dimères • Fibrinopeptides • Inhibiteur 1 de l'activateur du plasminogène (PAI-1) • Activateur tissulaire du plasminogène (TPA) • Facteurs V, VII, VIII • Fragments de la prothrombine 1+2 • Activité et agrégation des thrombocytes	• ADMA (diméthylarginine asymmétrique) • Lp-PLA2 • Homocystéine	• Microalbuminurie Cystatin C • Peptides natriurétiques • Obésité abdominale • Adiponectine

Tableau 1 : Biomarqueurs du risque cardio-vasculaire [27]

Marqueur de l'inflammation : CRP ultra-sensible

Il existe plusieurs biomarqueurs reflétant le processus inflammatoire tels que les interleukines 1b et 6 ou la Protéine C Réactive ultra-sensible (CRPus). [4, 5] Ils permettraient de fournir une méthode alternative pour l'évaluation globale du risque cardio-vasculaire. En effet, ces derniers sont associés à un risque accru d'événements cardio-vasculaires dont le SCA, indépendamment du taux de cholestérol. [28, 29]

Dans notre étude nous allons nous intéresser à la CRPus.

Il existe une sécrétion basale de CRP dont le dosage est rendu possible par une augmentation de la sensibilité des kits de dosage : on parle alors de CRPus. Cette dernière est synthétisée par les hépatocytes lors du processus inflammatoire sous la régulation des cytokines (IL6, IL1), elles-mêmes secrétées par les fibroblastes, les macrophages et les cellules endothéliales activées. La CRPus a plusieurs fonctions dont l'activation du complément, la diminution de l'adhésivité des neutrophiles ainsi que la production de superoxyde.

En plus d'être un marqueur de l'inflammation, la CRPus s'est récemment révélée posséder une activité favorisant le processus athérothrombotique. [30-33] Des études de cohorte de grande envergure ont montré une association entre des taux élevés de CRPus circulante et un risque accru d'événements cardio-vasculaires dont le SCA ou de décès. [34, 35]

Une étude récente a montré qu'un taux de CRPus supérieur à 3 mg/L était associé à un risque significativement augmenté de 46% de SCA par rapport à une CRP inférieure à 1 mg/L. Cette association était indépendante des facteurs de risque traditionnels, et si un ajustement en fonction de ces derniers atténuait l'estimation du risque de SCA, la CRPus restait un facteur prédictif significatif après cet ajustement. [36]

De plus un taux de CRPus élevé en post SCA serait associé à un risque accru d'événements coronariens récurrents. [37]

Des recommandations ont été édictées :

Les premières ont été publiées en 2003 sur l'utilisation de la CRPus dans la pratique clinique. [38]

En prévention primaire, la CRPus peut être utile chez les patients à risque intermédiaire pour faciliter la prise en charge, Classe IIa. En prévention secondaire, la CRPus peut être utile comme marqueur de risque de la survenue d'un événement cardio-vasculaire, Classe IIa.

ANNEXE 1

Une classification du risque d'événement cardio-vasculaire a ainsi été proposée :
- Risque faible : < 1 mg/L
- Risque moyen : 1,0-3,0 mg/L
- Haut risque : 3,0 mg/L

Ces recommandations insistent sur certains points :
- Le **dépistage systématique** dans la population générale n'est **pas recommandé**.
- Son application en prévention primaire doit être intégrée dans le risque global (Framingham, SCORE).
- Les stratégies thérapeutiques concernant les SCA ne doivent pas être influencées par les valeurs de la CRPus.
- La CRPus ne doit pas être employée pour surveiller un traitement.
- En cas de CRPus > 10 mg/L, il convient d'éliminer une autre pathologie inflammatoire ou infectieuse.

Les dernières recommandations à ce sujet (**Figure 3**) précisent que le dosage de la CRPus en routine n'est pas recommandé. Les auteurs justifient ceci par le fait que sa contribution dans l'évaluation des risques CV est pour le moment considérée comme peu contributive. [39,40]

Recommendation for assessment of circulating and urinary biomarkers

Recommendation	Class[a]	Level[b]	Ref[c]
Routine assessment of circulating or urinary biomarkers is not recommended for refinement of CVD risk stratification.	III	B	114, 115

[a]Class of recommendation.
[b]Level of evidence.
[c]Reference(s) supporting recommendations.

Figure 3 : recommandation de l'ESC 2016 sur le dosage des biomarqueurs [40]

Malgré les preuves que le taux de CRPus constituerait un réel facteur de risque cardio-vasculaire et serait impliqué dans la survenu de SCA, son dosage n'a toujours pas sa place en pratique clinique.

1.3.3 La troponine

Chez les patients présentant un SCA, le risque d'évènements cardiaques et de décès est d'autant plus élevé qu'il existe une élévation de la troponine. [41, 42] Par conséquent, l'élévation de la troponine est prédictive de mortalité à court et à long terme.

1.3.4 Le Brain Natriuretic Peptide (BNP)

Le BNP est une hormone synthétisée par les myocytes du ventricule gauche lorsque celui-ci se distend. Il est dû au clivage du proBNP qui donne donc le BNP et le NT-pro BNP. Ils constituent des marqueurs de mauvais pronostic de SCA. [43] Le NT-pro BNP est un facteur de mortalité reflétant un infarctus du myocarde de grande taille avec dysfonction myocardique [44, 45]. Il serait le meilleur marqueur pronostique à court et moyen terme dans le SCA. [46]

2. Stratégie thérapeutique dans le post SCA

2.1 Le traitement médicamenteux

La morbi-mortalité des patients coronariens est réduite de manière conséquente grâce au traitement médicamenteux (40% de réduction) et à la prise en charge des facteurs de risque cardio-vasculaire (54% de réduction). [47]

Celui-ci comporte notamment les antiagrégants plaquettaires, les bêtabloquants, les statines, les inhibiteurs de l'enzyme de conversion. Précisons que le traitement médicamenteux est le support d'un grand nombre d'indicateurs de qualité de la prise en charge.

2.1.1 Traitement antiagrégant

Pour la majorité des patients, une bithérapie antiplaquettaire pendant 12 mois est recommandée. Il faut cependant tenir compte du risque thrombotique (traitement prolongé) et du risque hémorragique (traitement de 1 à 3 mois). Chez les patients nécessitant un traitement anticoagulant, une trithérapie d'un mois au minimum doit être instaurée et peut être poursuivie pendant 6 mois. [48]

2.1.2 Traitement hypolipémiant

2.1.2.1 Mécanismes d'action

Plusieurs traitements hypolipémiants existent et ont des mécanismes d'action différents.
Les **statines** agissent au niveau hépatique en diminuant la synthèse et la production de LDLc.
L'**ézétimibe** agit au niveau digestif sur la protéine NPC1L1en diminuant l'absorption du cholestérol.
Les **inibiteur de PCSK9** (Proprotéine Convertase Subtilisine/Kexine de type 9) augmentent les récepteurs du LDLc au niveau des cellules de façon à endothéliser le LDLc. Il sera ainsi métabolisé par les cellules et donc le LDLc circulant va diminuer**.**
Les mécanismes d'action des hypolipémiants sont illustrés **Figure 4**.

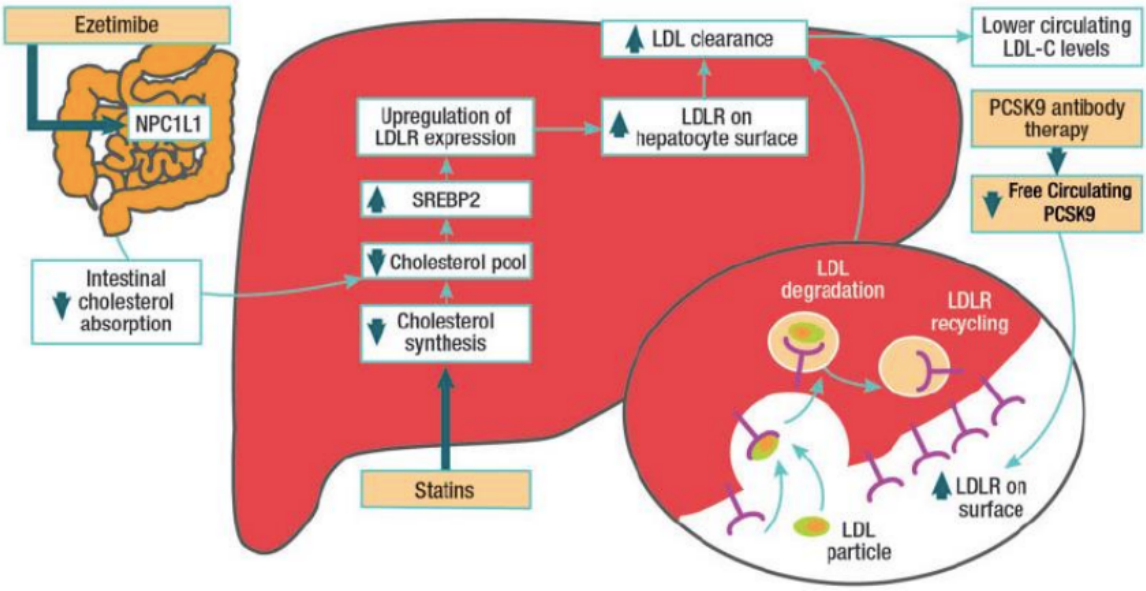


Figure 4 : Mécanismes d'action des différents hypolipémiants [49]

2.1.2.2 Indication dans le post SCA

Un traitement hypolipémiant par une statine doit être débuté le plus précocement possible (1er au 4ème jour post SCA) à la dose maximale tolérée sans tenir compte de la valeur de base du LDLc. [50]
Notons que les deux statines les plus puissantes : l'atorvastatine à 80mg et la rosuvastatine à 20mg ne disposent pas de l'AMM (Autorisation de Mise sur le Marché) en prévention secondaire du SCA.

L'objectif est d'obtenir une **concentration de LDLc inférieure 0,7 g/L** ou une réduction supérieure ou égale à 50 % si le taux basal de LDLc est compris entre 0,7 et 1,35 g/L. Les résultats sont contrôlés 4 à 6 semaines plus tard. Si la valeur cible de LDLc n'est pas atteinte sous statine à la dose maximale tolérée, il faudra envisager l'ajout d'un inhibiteur de l'absorption du cholestérol (l'ézétimibe) voir d'un inhibiteur de PCSK9.
Chez les patients à très haut risque qui présentent un événement cardio-vasculaire récidivant malgré un taux de LDLc relativement bas sous statine, le traitement doit être intensifié. Il faut soit augmenter la dose de statine soit ajouter l'ézétimibe. Notons que l'association atorvastatine et ézétimibe (Liptruzet®) a l'AMM dans le post SCA depuis Août 2016. [51-53]

Les recommandations européennes de la société de cardiologie en 2017 recommandent d'introduire un inhibiteur de PCSK9 chez les patients en post SCA dans les cas suivants : [54]
- un LDLc >1,40 g/L sous traitement associant l'ézétimibe et une statine à la dose maximale tolérée

- un LDLc > 1 g/L sous traitement associant l'ézétimibe et une statine à la dose maximale tolérée associée à au moins un facteur de risque (hypercholestérolémie familiale, diabète de type II avec atteinte d'organe cible ou facteur de risque majeur, une maladie artérielle sévère ou étendue, une progression rapide de la maladie artérielle).

2.1.2.3 Suivi de la tolérance [55]

Les hypolipémiants (statine et ézétimibe) présentent des **effets indésirables dose-dépendants** (myalgies et cytolyse hépatique).

Pour les patients sous statines il est recommandé de mesurer systématiquement les enzymes hépatiques (alanine-amino-transférase : ALAT) avant le traitement, 8 semaines après le début du traitement médicamenteux ou après toute augmentation de la posologie puis tous les ans si les enzymes hépatiques sont inférieures à trois fois la normale (< 3 × N).
Si les enzymes hépatiques sont élevées mais inférieures à trois fois la normale, il est recommandé de poursuivre le traitement et de contrôler les enzymes hépatiques après 4 à 6 semaines.
Si les enzymes hépatiques sont supérieures ou égales à 3 fois la normale (≥ 3 × N), il est recommandé d'arrêter la statine ou de réduire sa posologie puis de contrôler les enzymes hépatiques après 4 à 6 semaines. Le traitement ne pourra être réintroduit que lorsque les ALAT seront revenues à une valeur normale.

La **figure 5** illustre l'adaptation thérapeutique des hypolipémiants en fonction du taux de transaminase (ALAT).

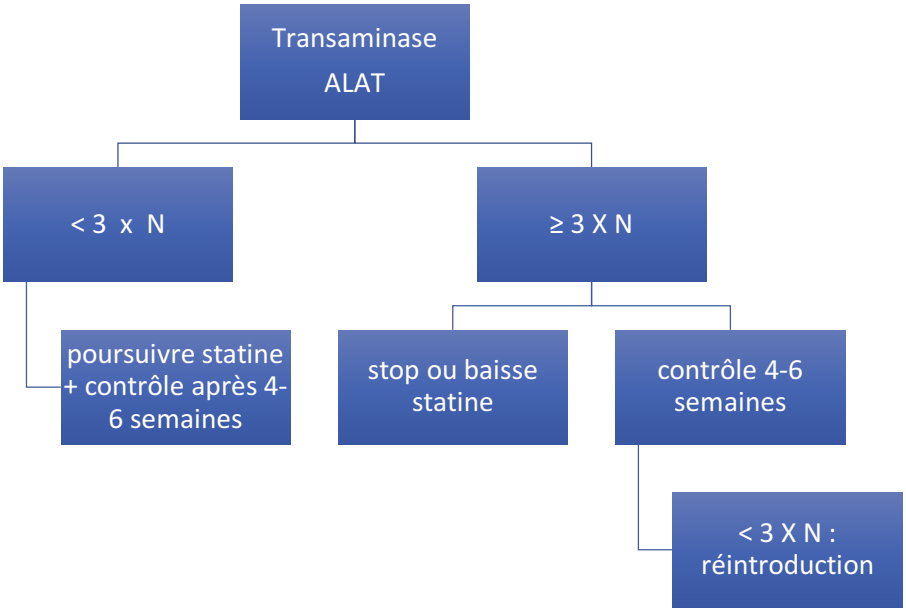


Figure 5 : adaptation thérapeutique en fonction des transaminases

Il n'est pas nécessaire de mesurer la créatine phosphokinase (CK) chez les patients traités par hypolipémiant avant le début du traitement, sauf dans les situations à risque suivantes : douleurs musculaires préexistantes, insuffisance rénale modérée à sévère, hypothyroïdie, antécédents personnels ou familiaux de maladie musculaire génétique, abus d'alcool et un âge supérieur à 70 ans. Dans ces cas, si le taux de créatine kinase (CK) initial est supérieur à 5 fois la normal (> 5 × N), il est recommandé de ne pas instaurer de traitement médicamenteux et de contrôler de nouveau les enzymes musculaires.
Si la CK est inférieure ou égale à 5 fois la normale (≤ 5 × N), il est recommandé de continuer le traitement et de doser la CK régulièrement.
La **figure 6** illustre l'adaptation thérapeutique des hypolipémiants en fonction du taux de CK.

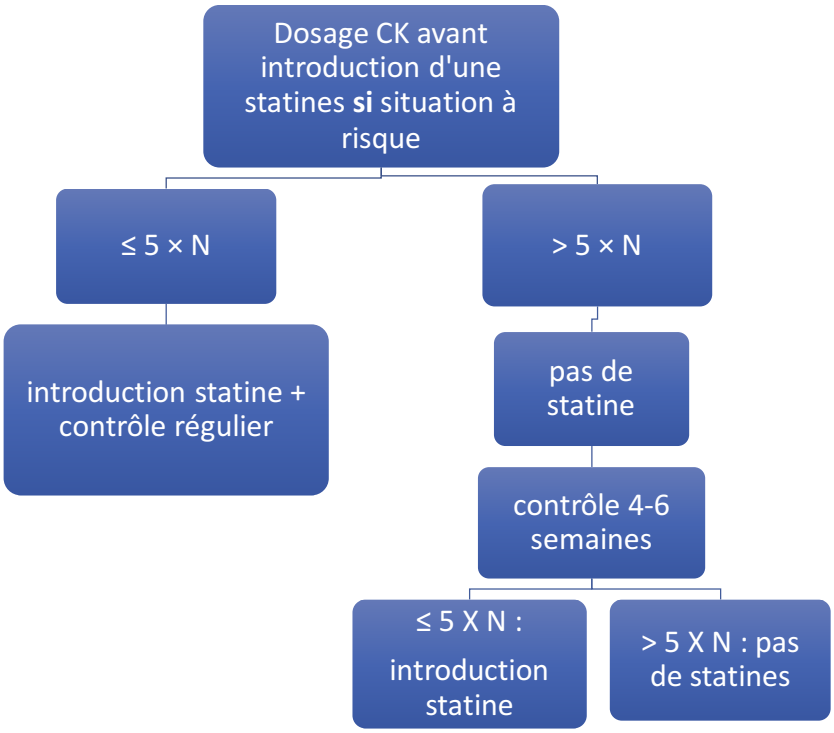


Figure 6 : adaptation thérapeutique en fonction de la créatinine kinase

2.1.3 Autres traitements

Les bêtabloquants

Leur prescription dans le SCA est une recommandation de classe I A par la Société Européenne de Cardiologie. [2, 3] Les bêtabloquants sont recommandés chez les patients ayant une FEVG ≤40% ou des symptômes d'insuffisance cardiaque. Leur utilisation est associée à une réduction significative de la mortalité post NSTEMI [56] et post STEMI. [57]

Les Inhibiteurs de l'Enzyme de Conversion (IEC) et les Antagonistes des Récepteurs de l'Angiotensine 2 (ARA2)

Les IEC ont fait la preuve de leur bénéfice dans le post SCA dans les études HOPE (ramipril) [58] et EUROPA (périndopril) [59], en montrant une réduction de 20 % sur un critère composite d'événements cardiovasculaires majeurs.

Ainsi, la prescription d'un IEC s'impose chez les patients en post SCA avec une dysfonction ventriculaire gauche sévère, hypertendus et/ou diabétiques (classe IA). En cas de mauvaise tolérance à un IEC, un antagoniste des récepteurs de l'angiotensine II doit être proposé. [60]

Les antagonistes du récepteur minéralo-corticoïde (ARM)

Un ARM est recommandé chez les patients en post SCA présentant un dysfonctionnement du ventricule gauche (FEVG ≤ 40%) et une insuffisance cardiaque. Classe IB. [61] Il a été démontré que le traitement par l'éplérénone (un antagoniste sélectif des récepteurs de l'aldostérone) réduit la morbidité et la mortalité en prévention secondaire chez ces patients. [62]

2.2 Contrôle des facteurs de risque cardio-vasculaire

Le **diabète** se défini par une glycémie à jeun supérieure à 1,26 g/L sur 2 prélèvements distincts. Un taux d'hémoglobine glyquée (HbA1c) inférieur ou égal à 7,0% (<53 mmol / mol) est recommandé pour la majorité des patients atteints de diabète de type 1 ou de type 2. Pour les patients aux antécédents de SCA qui ont évolué vers une cardiopathie ischémique avec insuffisance cardiaque la cible d'HbA1c est ≤ 8%. [40, 63]

L'**hypertension artérielle** (HTA)

Pour tous les SCA il est recommandé d'avoir une pression artérielle systolique (PAS) inférieure ou égale à 140 mmHg et une pression artérielle diastolique (PAD) inférieure ou égale à 90 mmHg (85mmHg chez les patients diabétiques). Les recommandations européennes concernant les STEMI précisent que chez les patients à très haut risque CV, une PAS cible inférieure à 120 mmHg peut être envisagée. [2, 3]

Le sevrage tabagique est probablement la mesure la plus efficace de toutes les mesures préventives. En effet, une méta-analyse portant sur l'arrêt du tabac après un SCA a montré un bénéfice sur la diminution du taux de mortalité de 0,64 (0,58-0,71, IC 95%). Soit une réduction de 36% comparée aux tabagiques actifs. Le risque cardio-vasculaire diminue rapidement après l'arrêt du tabac avec une diminution significative de la morbidité à partir de 6 mois d'arrêt. De plus, le risque cardio-vasculaire rejoint quasiment le risque des personnes n'ayant jamais fumé après 10-15 ans. [64]

Concernant le **régime alimentaire** (**figure 7**), il est recommandé de suivre le régime méditerranéen. L'objectif étant de lutter contre le surpoids et l'obésité [indice de masse corporelle (IMC) >25 kg / m2] afin de diminuer la mortalité. [65]

Figure 7 : Le régime Méditerranéen

< 10% de graisses saturées sur l'apport énergétique total (favoriser les acides gras polyinsaturés)
Consommation limitée d'alcool ≤ 2 verres (20 g d'alcool) pour les hommes / jour ≤ 1 verre pour les femmes / jour
Décourager les boissons sucrées
<5 g de sel par jour
30 g de noix non salées par jour
1-2 fois du poisson par semaine (en particulier les variétés huileuses)
30-45 g de fibres par jour
200 g de fruits et 200 g de légumes par jour

L'**activité physique** régulière diminue le risque de survenue d'événements coronariens.
La sédentarité est un facteur de risque cardiovasculaire important. Les recommandations préconisent des activités physiques en condition aérobie (marche, vélo, course à pied...), par sessions d'au moins 30 minutes, à raison de 3 à 4 fois par semaine (idéalement tous les jours). [66]

2.3 La réadaptation cardio-vasculaire

La RCV dans les suites d'un SCA constitue une recommandation de classe A par de nombreuses sociétés savantes en particulier l'European Society of Cardiology (ESC) [2,3], l'American Heart Association (AHA) [67] et l'American College of Cardiology (ACC). [68] Elle permet une prise en charge globale du patient en post SCA en agissant sur tous les facteurs de risque cardio-vasculaire, en optimisant les traitements médicamenteux recommandés. Elle permet d'augmenter la capacité fonctionnelle des patients via le reconditionnement à l'effort. Elle a également un rôle d'éducation thérapeutique, d'accompagnement psychologique et d'aide à la réinsertion socioprofessionnelle. Ainsi la RCV permet de réduire la morbi-mortalité cardio-vasculaire. [68]
Cela sera développé dans la section Réadaptation cardio-vasculaire.

2.4 Traitement anti inflammatoire en cours d'évaluation

Malgré les avancées concernant la thérapeutique, le risque de récidive de SCA demeure important. Ainsi, le développement de nouvelle cible thérapeutique est un enjeu majeur. [69] Cibler les processus inflammatoires en post-SCA semble être une voie prometteuse afin de réduire le risque de récidive de SCA et la morbi-mortalité CV. Ainsi de nombreuses autres cibles potentielles schématisées dans la **figure 8** sont en cours d'évaluation.

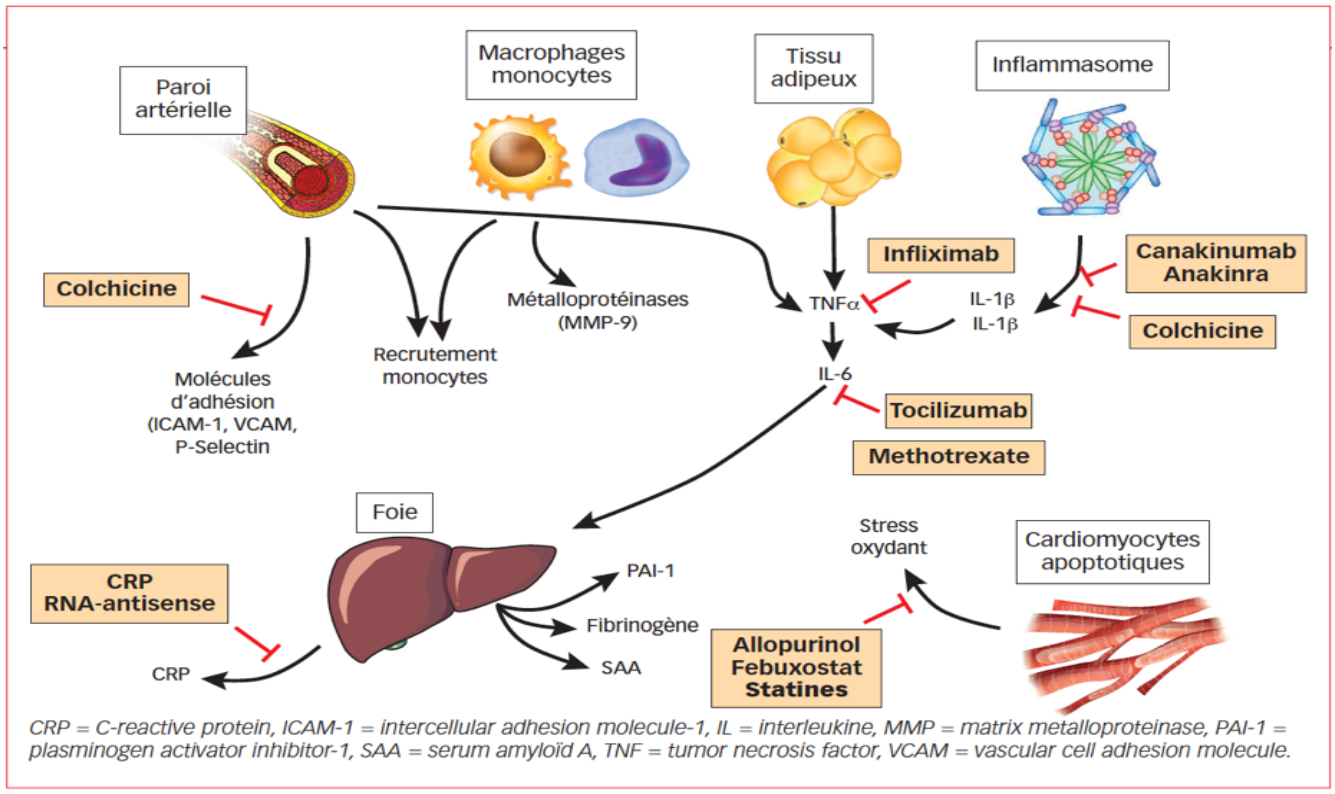


Figure 8 : Représentation des différentes voies impliquées dans le processus inflammatoire et les cibles thérapeutiques potentielles [70]

Plusieurs thérapeutiques ont été évaluées ou sont en cours d'évaluation :

- Plusieurs études ont montré que les **statines** réduisaient à la fois le taux de cholestérol mais également les marqueurs de l'inflammation telle que la CRPus. [6-9]
L'étude JUPITER [10] a évalué l'efficacité de la rosuvastatine 20mg (contre placebo) chez des sujets sains, avec un taux de LDL cholestérol < 1,3 g/L et un taux de CRPus > 2 mg/L. Ils ont montré que la rosuvastatine réduisait le taux de LDLc de 50 % ainsi que le taux de CRPus de 37 %. Ils ont observé également une réduction des événements CV dans le groupe rosuvastatine [0,77 % pour 100 patients/an versus 1,36 % pour le groupe placebo (HR = 0,56, IC 95 % = 0,46-0,69, p < 0,00001)].

- Les **AINS** ont été évalué et seraient associés à un sur-risque cardio-vasculaire. [71]

- La **colchicine** : l'étude internationale multicentrique COLCOT est actuellement en cours. Son but est d'évaluer la survenue d'événements cardio-vasculaires majeurs chez des patients en post SCA sous colchicine (0,5 mg/jour) versus placebo. Cependant les résultats ne seront connus qu'en 2019-2020.

- L'**interleukine 1ß** (IL-1ß) amplifie la réponse inflammatoire post SCA et agit sur les cellules de la paroi vasculaire. Elle apparaît donc comme une cible privilégiée. [72]

L'étude CANTOS est la première étude ayant évalué un médicament anti-inflammatoire dans l'athérosclérose. [73] Son but était d'évaluer l'efficacité du canakinumab (anticorps monoclonal ciblant l'IL-1b) en prévention secondaire chez des patients coronariens sous hypolipémiant avec un taux de CRPus supérieur à 2 mg/L. L'incidence des événements cardio-vasculaires a diminué dans le groupe canakinumab en comparaison au groupe placebo et ceci de façon indépendante du taux de LDL-cholestérol. Cependant, sur le plan de la tolérance, le canakinumab était associé à une augmentation de l'incidence des infections mortelles ou des sepsis. Aucun bénéfice sur la mortalité toutes causes confondues n'a été mis en évidence mais la réduction des événements ischémiques majeurs confirme la théorie de l'inflammation dans la maladie coronaire.

Ainsi la CRPus ne serait pas qu'un simple marqueur de risque d'athérosclérose mais un réel facteur de risque de l'athérosclérose. Elle participerait donc activement au processus pathologique.

3. La réadaptation cardio-vasculaire (RCV)

3.1 Généralités

3.1.1 Définition

L'OMS a défini en 1993 la RCV comme étant « *l'ensemble des activités nécessaires pour influencer favorablement le processus évolutif de la maladie, ainsi que pour assurer aux patients la meilleure condition physique, mentale et sociale possible, afin qu'ils puissent, par leurs propres efforts, préserver ou reprendre une place aussi normale que possible dans la vie de la communauté.* » [74]

Le fondement de la réadaptation cardio-vasculaire repose sur le trépied suivant :
- un **réentraînement physique** et apprentissage des activités d'entretien physique à poursuivre.
- une **optimisation thérapeutique** qui doit être adaptée à l'état du patient et à son mode de vie.
- une **éducation thérapeutique** spécifique qui doit être pluridisciplinaire et qui doit donner au patient les moyens d'améliorer son pronostic par des comportements adaptés.

Elle se compose en 3 phases :
- **Phase I** (phase hospitalière) dont le but est de lutter contre les complications de décubitus et le déconditionnement, d'initier un traitement médicamenteux mais aussi de débuter la prise en charge des facteurs de risque cardio-vasculaire.
- **Phase II** (phase post-hospitalière immédiate), ou phase de convalescence active durant 3 à 6 semaines; elle s'effectue en unité de réadaptation cardio-vasculaire, soit en hospitalisation complète, soit en ambulatoire.
- **Phase III** (phase de maintenance), débutant avec la reprise d'une vie active : le suivi est assuré par le cardiologue traitant et le médecin traitant du patient. Elle est conditionnée par l'observance des conseils hygiéno-diététiques et le traitement médicamenteux.

Ci-dessous dans le **tableau 2** récapitulatif de ces différentes phases :

Tableau 2 : Différentes phases de la réadaptation cardio-vasculaire.

	Phase I	**Phase II**	**Phase III**
Durée (semaines)	0-2 semaines	2-8 semaines	A vie
Lieu	Unité de soins intensifs, secteur	Centre spécialisé (ambulatoire ou non)	Individuel ou collectif (club santé)
Objectifs	Lutte contre le décubitus et le déconditionnement	Récupération de la capacité antérieure	Maintien et développement
Modalités	Kinésithérapie, marche	Sports d'endurance	Sports d'endurance +/- résistance

Dans notre étude nous allons nous intéresser à la **phase II** de la RCV.

3.1.2 Physiopathologie

La capacité physique est reconnue aujourd'hui comme le marqueur pronostique indépendant de longévité le plus puissant. [75] La consommation maximale d'oxygène, témoin de la capacité d'effort, peut être augmentée par l'activité physique. En effet, toute augmentation de la capacité fonctionnelle de 1 MET (3,5 ml/min/kg d'oxygène) s'accompagne d'une diminution de la mortalité de près de 15 %. [76]

La littérature scientifique [77] a montré que les bénéfices de l'exercice physique étaient dus à des **propriétés anti-inflammatoires** et à des **régulations** de cascades biologiques au niveau de la **transcription de l'ADN**.

Transcription de l'ADN [78]
La contraction musculaire lors de l'exercice augmente la concentration intracellulaire de calcium. Celle-ci va permettre d'activer l'appareil contractile mais également d'activer un système de signalisation. Celui-ci se compose de protéines liées au calcium (calcineurine, calmoduline), de kinases et d'autres facteurs de transcription. Ces derniers vont modifier la synthèse de gènes impliqués dans la plastie musculaire et stimuler la sécrétion de PPAR-gamma (peroxisome-proliferator-activated receptor-gamma), des PGC (PPAR-gamma coactivator) et des PGC-1 alpha. Tous ces mécanismes vont contribuer à la biogenèse des mitochondries et permettre au muscle squelettique de s'adapter à un effort soutenu. [79]

Propriétés anti-inflammatoires [80]
La contraction musculaire permet la production de cytokines qui ont un effet à la fois pro- et anti-inflammatoire, sous la régulation de PGC-1 alpha. La réponse finale du système dépend de l'intensité de l'exercice. Ainsi, l'exercice physique régulier et d'intensité modérée a des propriétés anti-inflammatoires systémiques par libération de plusieurs interleukines (comme IL-6, IL-10 et l'antagoniste du récepteur de l'IL-1) qui vont diminuer la production de tumor necrosis factor -alpha (TNF-alpha). [81]

Autres propriétés
La RCV via l'exercice physique a également des **effets antioxydants** [PGC-1 alpha contrôle l'expression des gènes anti-ROS (reactive oxygen species)] qui permet l'augmentation de la synthèse d'anti-oxydants. [82]
L'exercice physique a des **effets anti-thrombotiques** via la synthèse de PGC-1 alpha [83].
Il agit également sur l'**angiogenèse** via l'action du Vascular Endothelial Growth Factor (VEGF). Ainsi, la densité capillaire et la capacité globale de vasodilatation et de transfert d'oxygène aux tissus environnants sont augmentées. [82]

3.1.3 Indications et contre-indications

Les indications de la RCV sont nombreuses : le post SCA, la chirurgie cardiaque, l'insuffisance cardiaque, la transplantation cardiaque, l'artériopathie oblitérante des membres inférieurs…

L'indication qui nous intéresse ici est le post SCA ; il s'agit d'une recommandation de classe A, c'est-à-dire que les preuves sont tirées de plusieurs essais cliniques randomisés ou de méta-analyses. Pour les NSTEMI, c'est une recommandation de classe IIa A [2] et pour le STEMI de classe IA. [3]

Les contre-indications à la prescription d'un programme de RCV sont peu fréquentes et souvent temporaires rejoignant celles des tests d'effort :

- Syndrome Coronaire Aigu non stabilisé
- Insuffisance cardiaque décompensée
- Troubles du rythme ventriculaire sévères, non maitrisés
- Présence d'un thrombus intracardiaque à haut risque embolique
- Présence d'un épanchement péricardique de moyenne à grande importance
- Antécédents récents de thrombophlébite avec ou sans embolie pulmonaire
- Obstacle à l'éjection ventriculaire gauche sévère et/ou symptomatique
- Toute affection inflammatoire et/ou infectieuse évolutive
- Hypertension artérielle pulmonaire sévère

3.1.4 Bénéfices

Ce que l'on sait

Les preuves de l'efficacité de la RCV en post SCA sont de plus en plus nombreuses.
Une grande méta-analyse a montré que l'entraînement physique dans le cadre d'un programme de réadaptation cardio-vasculaire était associé à une **réduction de 22% du taux de mortalité** cardiaque en post SCA. [68]
L'avantage de la réadaptation cardio-vasculaire semble provenir des effets physiologiques directs de l'entraînement physique et des effets sur le contrôle des facteurs de risque, les habitudes de vie ainsi que la titration des traitements recommandés du post SCA. [84]
Par ailleurs, la RCV a également des avantages financiers car elle permet de diminuer les coûts de la prise en charge à long terme. [85]

Ce que l'on cherche à confirmer

Plusieurs études se sont intéressées au rôle anti inflammatoire de la RCV via l'exercice physique. Ceci pourrait permettre de réduire le risque résiduel de récidive de SCA. Plusieurs mécanismes pourraient être impliqués. Tout d'abord, il semblerait qu'un taux de CRPus élevé soit corrélé positivement au niveau d'adiposité et, dans une moindre mesure, à l'inactivité physique. [86-88] Or, des études ont montré une réduction significative du taux CRPus après

une RCV chez les patients en post SCA. Cette réduction apparaissait notamment chez les patients ayant perdu du poids. [89-92]
Une autre étude a observé que le taux de CRPus était considérablement réduit après un programme de RCV de 2 semaines quel que soit la perte de poids. Néanmoins cet effet était présent uniquement chez les non-fumeurs. [93]

3.1.5 Accessibilité

Malgré les bénéfices attendus de la RCV, seulement la moitié des patients en bénéficient, avec de grandes inégalités géographiques. De nombreuses raisons sont en cause : nombre de structures de centre d'éducation et de réadaptation cardiaque insuffisant, éloignement des patients, absence de proposition de l'équipe soignante, refus du patient, limitations physiques et comorbidités du patient.

En France
En 2004, l'étude PREVENIR retrouvait un taux de 22% de participation à la RCV post SCA. Une plus faible participation de femmes a été observé (14% contre 26% d'hommes) ainsi que des plus de 65 ans (17% contre 29% pour les moins de 65 ans). [94]
Cependant, on a pu observer une augmentation de la prescription de la RCV au fils des dernières années. [95] Dans le registre FAST MI 2010 : 22% des patients en post-SCA ont bénéficié d'une RCV en 2005 contre 36% en 2010. [96]

A l'étranger
En Europe on retrouve les mêmes proportions. En effet, l'étude EUROASPIRE III a montré une participation à travers différents pays membres de 32,6%. [97]

3.1.6 Aspect médico-économiques

Enfin, diverses études montrent qu'après un SCA, l'entraînement physique a un rapport coût-efficacité intéressant et supérieur aux traitements hypolipémiants, à la thrombolyse et aux pontages mais inférieur à l'intervention sur le tabagisme [98-100]. En France, proposer systématiquement une RCV en post SCA permettrait de réaliser des économies de santé.

3.2 Déroulement de la phase II de la RCV

3.2.1 Cadre règlementaire

La phase II de la RCV doit être pratiquée dans les **services de SSR spécialisés en pathologie cardio-vasculaire** agrées depuis 2011 et soumis à autorisation par les Agences Régionales de Santé. [101] Elle peut s'effectuer en hospitalisation complète ou en ambulatoire (en fonction du risque cardio-vasculaire).

La prise en charge se fait au sein d'une **équipe pluridisciplinaire** comportant un cardiologue présent durant les phases de réadaptation. Le reste de l'équipe se compose d'infirmiers, de kinésithérapeutes, de diététiciens, d'aides-soignants, d'assistants sociaux, d'ergothérapeutes et de psychologues. L'ensemble de l'équipe doit être formée aux gestes d'urgence.
La Sécurité Sociale prend en charge **20 séances de RCV en post-SCA**.
De nos jours, la plupart des RCV sont réalisées en ambulatoire d'une durée de 8 à 24 semaines dans un **centre d'éducation et de réadaptation cardiaque ambulatoire**. [102]

3.2.2 Evaluation initiale

Son objectif est d'évaluer le niveau de risque évolutif du patient (faible, intermédiaire ou élevé). Ceci permet d'adapter les modalités de la RCV en particulier l'entraînement physique.

Elle repose sur : [78]
- une **évaluation clinique** (interrogatoire et examen physique) complète,
- un **électrocardiogramme 12 dérivations,**
- une **échocardiographie cardiaque transthoracique,**
- une **épreuve d'effort couplée avec une mesure des échanges respiratoires**. Elle permet l'évaluation des capacités aérobies (pic de VO2) et la détermination du seuil d'adaptation ventilatoire correspondant au premier seuil ventilatoire (SV1). Le SV1 a un intérêt pratique pour fixer le niveau d'intensité du réentraînement en endurance.
- Les indications des autres examens pour la stratification du risque doivent être ciblées : examens biologiques, Holter ECG, test de marche des 6min…

3.2.3 Les modalités

Reconditionnement à l'effort
Il existe différents types d'entraînements : [78]
- l'entraînement en endurance (dynamique) sollicitant le métabolisme aérobie,
- l'entraînement isométrique (statique) sollicitant le métabolisme anaérobie,
- l'entraînement en résistance qui est une combinaison d'exercices dynamiques et statiques.

Le reconditionnement à l'effort est principalement basé sur l'**entraînement en endurance** (**aérobie**). Les séances d'entrainement s'effectuent sur différents types d'appareils (vélos, bicyclettes ergonomiques, rameurs, natation...).
L'intensité est calculée à partir d'une fréquence cardiaque d'entraînement (FCE) correspondant au niveau du premier seuil d'adaptation ventilatoire si celui-ci a été mesuré ou calculé à partir de la réserve chronotrope : FCE = FC repos + (-60 à 70 %) (FC max – FC repos).

Pour permettre une amélioration significative des capacités fonctionnelles, les séances d'endurance doivent durer de 30 à 45 minutes, à une fréquence de 3 à 5 par semaine avec un nombre minimal de 20 séances. [103]
Parallèlement à l'entraînement en endurance, un travail de renforcement musculaire de type gymnique incluant le tronc et les membres supérieurs est recommandé.

Education thérapeutique du patient (ETP)
Définie par l'OMS en 1996, l'éducation thérapeutique du patient (ETP) est « *un ensemble de pratiques visant à permettre au patient l'acquisition de compétences, afin de lui permettre de prendre en charge de manière active sa maladie, ses soins et sa surveillance, en partenariat avec ses soignants*. » [104]

En juin 2007, la Haute Autorité de Santé a publié des recommandations qui reconnaissent l'ETP. [105] La loi Hôpital, Patients, Santé, Territoires adoptée en juin 2009 fait entrer l'ETP dans le code de la santé publique. Les décrets ministériels du 2 août 2010 précisent le cahier des charges et les conditions d'autorisation des programmes d'ETP [106, 107].

Ainsi l'HAS a défini **4 étapes fondamentales** de l'éducation thérapeutique : [105]
– élaboration du diagnostic éducatif,
– proposition d'un programme personnalisé et hiérarchisé de façon contractuelle avec le patient,
– mise en œuvre de séances collectives et/ou individuelles,
– évaluation du programme et mesures d'adaptation.

Les thèmes abordés ont un socle commun comprenant : des connaissances de base sur le fonctionnement de l'appareil cardio-vasculaire, sur le traitement, la gestion des signes anormaux, le suivi médical, les bases d'une alimentation équilibrée, et l'activité physique.
Des ateliers individuelles et plus spécifiques sont proposés notamment pour agir sur les facteurs de risque cardio-vasculaire modifiables tels que le diabète, l'hypertension artérielle ou le tabagisme.
Cependant, l'adhésion et l'observance de ces mesures dans la durée reste difficile pour les patients. En effet, les études EUROASPIRE I, II et III ont montré que le contrôle des facteurs de risque cardio-vasculaire à distance d'un SCA reste insuffisant, indépendamment de la RCV. [108-111]

Prise en charge psychologique
Le dépistage et la gestion des facteurs psychologiques sont particulièrement importants en RCV. Cela permet d'améliorer la qualité de vie des patients ainsi que leur pronostic. Les syndromes dépressifs ont en effet un impact négatif sur le pronostic dans les suites d'un SCA, avec une majoration de décès CV. [112]

Consultation aptitude socio-professionnel

La RCV permet d'évaluer les possibilités d'une réinsertion professionnelle. Au cours de la RCV, il convient d'identifier les patients à risque d'incapacité à une reprise professionnelle afin d'entreprendre des démarches sociales et/ou d'adaptation au poste de travail. Un rapprochement avec la médecine du travail est indispensable. [113]

3.3 Le pic de VO2 : un marqueur pronostique

Les preuves du bénéfice de l'entraînement physique sur le plan fonctionnel, sur la qualité de vie et le pronostic sont bien connues. Ainsi, un programme de réentraînement dans le cadre de la phase II de la RCV permet d'**améliorer** les **performances maximales d'effort** (mesurées par le pic de VO2) d'environ 20 % mais aussi d'améliorer la **tolérance sous-maximale** (seuil ventilatoire) d'environ 20 à 30 %. Les améliorations du **pronostic** (de l'ordre de 20 à 25 % de réduction de mortalité, réhospitalisations) ont été démontrées par des études randomisées et des méta-analyses. [114]

Le **pic de VO2** recueilli lors d'une épreuve d'effort est donc le témoin de la capacité maximale du métabolisme aérobie d'un patient à l'effort. La consommation d'oxygène (VO2) est exprimée en ml/min/kg ou en pourcentage de la valeur théorique. Il constitue donc un élément pronostique important dans le post SCA. [115-117]

III. MATERIELS ET METHODES

1. Méthodologie de la recherche scientifique

1.1 Type d'étude

Il s'agit une étude **rétrospective**, **observationnelle**, **monocentrique**. La collecte des données a été effectuée au sein du centre d'éducation et de réadaptation cardiaque ambulatoire de l'hôpital Lariboisière à Paris, entre janvier 2015 et février 2016.

L'objectif principal de notre étude était **d'évaluer les taux de CRPus et de LDLc avant et après réadaptation cardiaque au décours d'un SCA**.

Nous nous sommes également intéressés à l'évolution du pic de V02, des taux de troponine et de BNP, de l'IMC ainsi que l'évolution des traitements au cours de la RCV notamment les statines.

1.2 Population

La population étudiée a été sélectionnée parmi les patients adressés au centre d'éducation et de réadaptation cardiaque ambulatoire de l'hôpital Lariboisière à Paris, entre janvier 2015 et février 2016.

Les critères d'inclusion et d'exclusion sont présentés ci-dessous dans le **tableau 3**.

Critères d'inclusion	Critères d'exclusion
Age > 18 ans	Revascularisation par pontage aorto coronarien
1er épisode de SCA < à 6 mois	Antécédents de SCA
Réalisation 20 séances d'entrainement physique en RCV au CHU de Lariboisière	Données manquantes : LDLc et CRPus
Dosage du taux de CRPus et de LDLc avant et après RCV	Données non interprétables : CRPus ≥ 10 mg/L (probable infection)

Tableau 3 : Critères d'inclusion et d'exclusion des patients

La provenance des patients est présentée dans le **tableau 4** ci-dessous.

Provenance	**Nombre de patient (%)**
Hôpital Lariboisière, Paris	64 (62,5)
Hôpital Bichat Claude Bernard, Paris	27 (26,5)
Hôpital Saint Antoine, Paris	7 (6,9)
Hôpital Americain, Neuilly-sur-Seine	1 (0,98)
Hôpital de Begin, Saint-Mandé	1 (0,98)
Hôpital de Montreuil	1 (0,98)
Hôpital de Saint Joseph, Paris	1 (0,98)

Tableau 4 : Provenance des patients

Nous avons pu analyser les données de **102 patients** sur 342 patients qui avaient été adressés en RCV au CHU Lariboisère.

Sur les 342 patients, 80 patients ont été exclus (70 abandons et 10 perdus de vus).
257 patients ont donc réalisé une RCV complète avec toutes les séances d'entrainement physique et les cours d'éducation ainsi qu'une consultation avec une épreuve d'effort à l'entrée et à la fin de la RCV. 65 patients ont été exclus car ce n'était pas des patients coronariens et ils étaient adressés pour un autre motif.
Nous avons également exclu les patients coronariens revascularisés par pontage (soit 18 patients) car le taux de CRPus était potentiellement plus élevé (≥ 10mg/L) en post pontage.
Les patients aux antécédents de cardiopathie ischémique ancienne ont également été exclus en raison de facteurs confondants plus important (comorbidités plus sévères, FEVG souvent inférieur à 35%) soit au total 45 patients.
Sur les 129 patients restant nous avons exclus 25 patients (18 pour données manquantes concernant le critère de jugement principal et 7 patients pours des données non interprétables CRPus ≥ 10 mg /L).

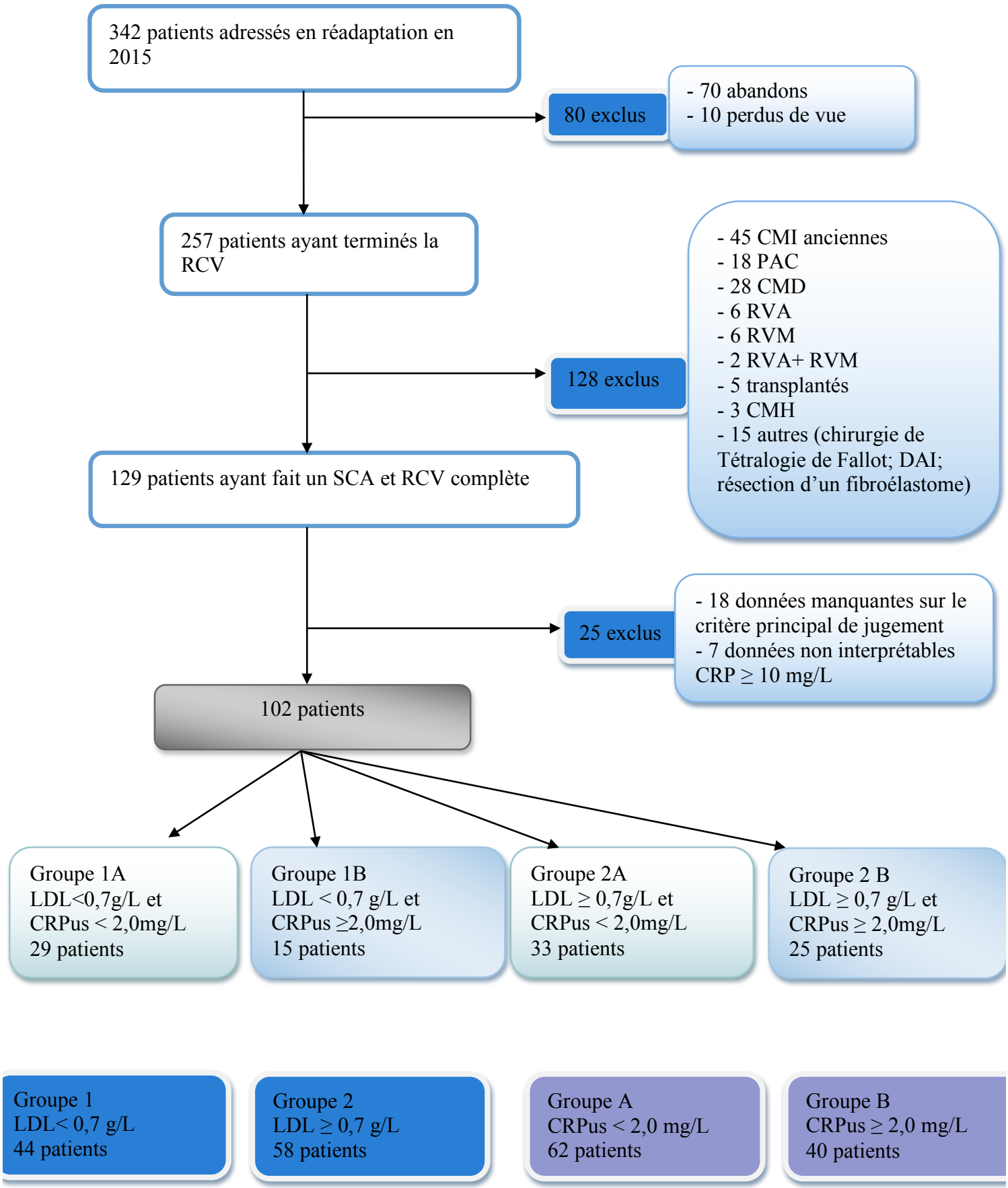
Nous avons divisé les patients en plusieurs groupes de façon **non randomisé** :
- le **groupe 1** comprenait les patients ayant un taux de LDLc initial strictement inférieur à 0,7g/L
- le **groupe 2** comprenait les patients ayant un taux de LDLc initial supérieur ou égal à 0,7g/L.
- le **groupe A** comprenait les patients ayant un taux de CRPus initial strictement inférieur à 2,0 mg/L
- le **groupe B** comprenait les patients ayant un taux de CRPus initial supérieur ou égal à 2,0 mg/L.

Puis nous avons réalisé des sous-groupes :
- le **groupe 1A** comprenait les patients ayant un taux de LDLc initial strictement inférieur à 0,7g/L et un taux de CRPus initial strictement inférieur à 2,0mg/L
- le **groupe 1B** comprenait les patients ayant un taux de LDLc initial strictement inférieur à 0,7g/L et un taux de CRPus initial supérieur ou égal à 2,0mg/L

- le **groupe 2A** comprenait les patients ayant un taux de LDLc initial supérieur ou égal à 0,7g/L et un taux de CRPus initial strictement inférieur à 2,0mg/L
- le **groupe 2B** comprenait les patients ayant un taux de LDLc initial supérieur ou égal à 0,7g/L et un taux de CRPus initial supérieur ou égal à 2,0mg/L.

Le diagramme de flux est présenté **Figure 9**.

Figure 9 : Le diagramme de flux



1.3 Critères de jugement

Le **critère d'évaluation principal** était un **critère composite** constitué du dosage de la **CRPus**, du **LDLc** avant et après réadaptation cardio-vasculaire.

Les **critères de jugement secondaires** comprenaient :

- l'évolution d'autres marqueurs : le taux de troponine, de BNP, le pic de V02 ainsi que l'IMC.
- l'évolution des différents traitements recommandés : les antiagrégants plaquettaires, les **statines**, les béta bloquants, les IEC et les ARM.

1.4 Déroulement de l'étude

Tous les patients inclus dans notre étude ont été reçu en **consultation pré RCV** pour une évaluation initiale marquant le début de la RCV comprenant :
- récolte des **données anamnestiques** pour chaque patient : âge, sexe, délais entre l'évènement et le début de la RCV, revascularisation par angioplastie, diabète, FEVG, IMC.
De plus, la présence ou non de douleurs musculaires sous statines ainsi que le traitement complet de chaque patient ont été relevé.
- une **épreuve d'effort** avec mesure du **pic de VO2** et des seuils ventilatoires.
- une prise de sang comprenant les dosages de : **LDLc**, HDLc, cholesterol total, triglycérides, ASAT, ALAT, CK, TSH, **CRPus**, hémoglobine glyquée, **BNP**, **troponine**, numération formule sanguine, ionogramme sanguin, créatininémie et uricémie.

Tous les patients ont bénéficié d'un programme de RCV incluant :
- **20 séances de réentrainement** à l'effort sur tapis ou sur bicyclette ergonomique avec un protocole pré défini. La première séance était réalisée avec une charge et une fréquence cardiaque adaptée au premier seuil ventilatoire. Puis la charge était augmentée en fonction du ressenti du patient et de la fréquence cardiaque au pic de l'effort. Les séances étaient réparties sur 3 mois à une fréquence de 2 ou 3 séances par semaine. Les patients ont également été encouragé à réaliser des exercices par eux-mêmes (1 à 3 fois par semaine) entre les séances.
- des **séances d'éducation thérapeutique collective et/ou individuelle** portant sur le SCA, la prévention des facteurs de risques cardio-vasculaires, le traitement, la diététique, l'activité sexuelle, les loisirs…
- **une optimisation des traitements** : avec en particulier une adaptation du traitement hypolipémiant quand le LDLc était supérieur ou égal à 0,7 g/L, en cas de douleurs musculaires ou encore en cas d'élévation de la créatinine kinase (CK) ou des transaminases.
- pour les patients diabétiques, une **prise en charge par le diabétologue** ou l'infirmière de diabétologie.

La totalité des patients de notre étude ont bénéficié d'un **bilan de fin de RCV** qui comprenait :
- une **épreuve d'effort** avec mesure du **pic de VO2** et des seuils ventilatoires**,**

- un **bilan biologique** (similaire à celui d'entrée en réadaptation cardio-vasculaire).

Ainsi nous avions les mêmes paramètres à l'entrée et la sortie de la réadaptation cardio-vasculaire.

2. Outils statistiques

Toutes les données vues précédemment ont été retranscrites dans un tableau Excel.
Les paramètres biologiques constituant notre critère principal de jugement (LDLc et CRPus) ont ainsi pu être analysés en pré et en post réadaptation cardio-vasculaire. Nous avons également analysé les autres paramètres du critère secondaire de jugement (taux de troponine, de BNP, l'IMC et le pic de VO2).

Nous avons utilisé le programme statistique IBM SPSS 23.

Pour les **variables quantitatives**, lorsque la condition de normalité était respectée (test de Shapiro Wilk) ou lorsque les effectifs étaient supérieurs ou égaux à 30 nous avons utilisé un test de t de Student pour échantillon indépendant afin de comparer le groupe 1 versus 2 ou le groupe A versus B. Nous avons utilisé un test de t Student pour échantillon apparié lorsque nous comparions les caractéristiques avant et après RCV dans le sous-groupe 2A (effectif supérieur ou égal à 30). Lorsque la condition de normalité n'est pas vérifiée et que l'effectif était strictement inférieur à 30, nous avons utilisé le test non paramétrique de Wilcoxon pour échantillon apparié afin de comparer les caractéristiques avant et après RCV dans les sous-groupes (1A, 1B, 2B).

Pour les **variables qualitatives**, nous avons utilisé de test du Khi 2 ou test de Fischer (test de Fischer lorsque les effectifs théoriques étaient inférieurs à 5) pour analyser le lien entre un groupe et une caractéristique qualitative.
Nous avons utilisé le test de Khi 2 de Mac Nemar quand nous voulions tester la différence entre deux caractéristiques qualitatives appariées dans un même sous-groupe.

Pour analyser la corrélation entre les différentes variables nous avons utilisé la corrélation de Pearson.

Le **seuil de significativité** a été fixé à **0,05**.

IV. RESULTATS

1. Analyses en fonction du taux de LDLc

1.1 Caractéristiques initiales

1.1.1 Caractéristiques générales

La population était comparable sur toutes les caractéristiques initiales. Nous n'avons **pas** observé **de différence statistiquement significative**.

Il y a autant d'homme et de femme dans les deux groupes. L'âge moyen dans le groupe 1 était de 56 ans et de 59 ans dans le groupe 2. On retrouvait la même proportion de NSTEMI (29,55% dans le groupe 1 et 27,59% dans le groupe 2) et de STEMI (70,45% dans le groupe 1 et 72,41% dans le groupe 2) dans les deux groupes. Le taux de revascularisation dans les deux groupes était de 93,18% dans le groupe 1 et de 98,28% dans le groupe 2. Le délai entre le SCA et le début de la réadaptation cardiaque était de 72 jours dans le groupe 1 versus 79 jours dans le groupe 2. On retrouvait environ la même proportion de diabétique dans les deux groupes (20,45% dans le groupe 1 versus 17,24 dans le groupe 2). La FEVG moyenne dans le groupe 1 était de 52% dont 13,64% de patients qui avaient une FEVG ≤ 40%. Pour le groupe 2 la FEVG moyenne était de 48% dont 25,86% de patients avec une FEVG ≤ 40%. L'IMC dans le groupe 1 était de 26,54 kg.m−2 versus 25,25 kg.m−2 dans le groupe 2. Le pic de VO2 était de 21,05 ml/min/kg dans le groupe 1 et de 19,59 ml/min/kg dans le groupe 2.
La durée de la RCV était identique dans les deux groupes avec une moyenne d'environ 75 jours.

Ces résultats sont présentés dans le **tableau 5**.

Tableau 5 : caractéristiques générales des patients en fonction du taux de LDLc

Caractéristiques	**Groupe 1 LDLc <0,7 g/L (n=44)**	**Groupe 2 LDLc ≥0,7g/L (n=58)**	**p-value**
Age* (années) M± DS	56,00 ± 10,87	59,00 ± 10,10	0,107
Sexe** **Femme** **Homme** nb (%)	 8 (18,18) 36 (81,82)	 10 (17,24) 48 (87,76)	0,902
NSTEMI** nb (%)	13 (29,55)	16 (27,59)	0,828
STEMI** nb (%)	31 (70,45)	42 (72,41)	0,828
Revascularisation par angioplastie ** nb (%)	41 (93,18)	57 (98,28)	0,189
Délai entre SCA et le début de la RCV (jours)* M± DS	72 ± 142	79 ± 98	0,785
Diabétique ** nb (%)	9 (20,45)	10 (17,24)	0,680
FEVG (%)* M± DS	52 ± 9	48 ± 11	0,054
FEVG ≤ 40% ** nb (%)	6 (13,64)	15 (25,86)	0,130
IMC (kg.m−2)* M± DS	26,54 ± 4,31	25,25 ± 3,88	0,128
Pic de VO2 (ml/min/kg)* M± DS	21,05 ± 6,44	19,59 ± 5,95	0,248
Durée de la RCV (jours) * M± DS	74,0 ± 34,0	75,0 ± 25,0	0,828

* test de t Student (test paramétrique pour échantillons indépendants)
** test du $\chi 2$
M = moyenne ; DS = déviation standard ; nb = nombre de patient

1.1.2 Caractéristiques biologiques

Nous avons observé des **différences statistiquement significatives** entre les taux de **LDLc** avec une moyenne de 0,52 g/L dans le groupe 1 et de 0,96 g/L dans le groupe 2 (p=0,004).
Le taux de **cholestérol total** était statistiquement différent avec une moyenne à 1,12 g/l versus 1,65 g/L dans le groupe 2 (p=0,003), ainsi que le taux de **triglycéride** avec 1,09 g/L dans le groupe 1 et 1,28 g/L dans le groupe 2 (p=0,005). Ceci s'explique par le fait que l'on a divisé volontairement nos patients en deux groupes en fonction du taux de LDLc.

Il y avait également une **différence statistiquement significative** sur les critères biologiques pronostiques avec un taux de **BNP** de 205 pg/mL dans le groupe 1 versus 175 pg/mL dans le groupe 2 (p=0,001) et un taux de **troponine** à 12,52 pg/mL dans le groupe 1 versus 40,71 pg/mL dans le groupe 2 (p=0.025).

Concernant les autres caractéristiques biologiques n'avons pas observé de différences statistiquement significatives. Ainsi les patients du groupe 1 et 2 n'étaient pas différent statistiquement sur des taux de HDL, d'ASAT, d'ALAT, de CK, de TSH, de CRPus (2,17mg/L dans le groupe 1 versus 2,50 mg/L dans le groupe 2, p=0,790), d'hémoglobine glyquée, d'hémoglobine, de la créatininémie et de l'uricémie.

Ces résultats sont résumés dans le **tableau 6** ci-dessous.

Tableau 6 : caractéristiques biologiques initiales des patients en fonction du LDLc

Caractéristiques	**Groupe 1 LDLc<0,7 g/L (n=44)** (M±DS)	**Groupe 2 LDLc≥0,7 g/L (n=58)** (M±DS)	**p-value**
LDLc (g/L)*	**0,52 ± 0,12**	**0,96 ± 0,26**	**0,004**
HDL (g/L)*	0,39 ± 0,11	0,44 ± 0,12	0,747
Cholestérol total (g/L)*	**1,12 ± 0,2**	**1,65 ± 0,35**	**0,003**
Triglycéride (g/L)*	**1,09 ± 0,53**	**1,28 ± 0,51**	**0,005**
ASAT (UI/L)*	32,98 ± 22,61	30,45 ± 11,75	0,841
ALAT (UI/L)*	45,07 ± 35,63	35,98 ± 25,89	0,263
CK (UI/L)*	107,67 ± 61,31	112,36 ± 70,89	0,803
TSH (mUI/L)*	1,41 ± 0,82	1,75 ± 0,88	0,321
CRPus (mg/L)*	2,17 ± 2,40	2,50 ± 2,14	0,790
HB glyquée (%)*	6,01 ± 1,00	6,10 ± 1,08	0,206
BNP (pg/mL)*	**205,00 ± 395,10**	**175,00 ± 195,53**	**0,001**
Troponine (pg/mL)*	**12,52 ± 17,56**	**40,71 ± 101,55**	**0,025**
Hémoglobine (g/dL)*	14,12 ± 1,43	13,85 ± 1,17	0,219
Créatininémie (µmol/L)*	79,28 ± 14,27	86,69 ± 16,98	0,051
Uricémie (µmol/L)*	361,55 ± 110,20	381,76 ± 84,03	0,296

* test de t Student
M = moyenne ; DS = déviation standard

1.1.3 Traitements avant RCV

Concernant les traitements des patients avant RCV, nous avons observé des **différences statistiquement significatives** sur la prescription des **ARM** (15,91 % dans le groupe 1 versus 36,21% dans le groupe 2, p=0,023) ainsi que sur la prescription des **diurétiques de l'anse** (6,82% dans le groupe 1 versus 25,86% dans le groupe 2, p=0,012). L'ensemble de la prescription des autres traitements (antiagrégant plaquettaire, statines, ézétimibe, bétabloquant, IEC et anti coagulants) dans les deux groupes n'était pas statiquement différent.

A noter que dans le groupe 1, 97,73% des patients étaient sous statine dont 77,27% (soit 34 patients) sous statines fortes doses (Tahor 80mg ou Crestor 20mg) versus 94,83% sous statine dont 81,03% (soit 47 patients) sous statine forte dose dans le groupe 2 sans différence statistiquement significative.

Ci-dessous le **tableau 7** résume ces résultats.

Tableau 7 : traitements avant réadaptation cardio-vasculaire des patients en fonction du taux de LDLc

Traitements présents avant RCV	**Groupe 1 LDLc<0,7 g/L (n=44)** Nombre de patient (% de patient)	**Groupe 2 LDLc≥0,7 g/L (n=58)** Nombre de patient (% de patient)	**p-value**
Double antiagrégant plaquettaire**	42 (95,46)	56 (96,55)	1,000
Statines **	43 (97,73)	55 (94,83)	0,632
Statines forte dose*	34 (77,27)	47 (81,03)	0,642
Ezétimibe**	0 (0)	3 (5,17)	0,126
Beta bloquant**	42 (95,45)	57 (98,28)	0,576
IEC/ARA2*	35 (79,54)	51 (87,93)	0,422
Anticoagulants**	4 (9,09)	4 (6,90)	0,723
ARM*	**7 (15,91)**	**21 (36,21)**	**0,023**
Diurétiques de l'anse*	**3 (6,82)**	**15 (25,86)**	**0,012**

* test du $\chi 2$
** test de Fisher

1.2 Critères de jugement principal et secondaire

1.2.1 Groupe 1 (LDLc < 0,7g/L)

Critère principal de jugement

L'analyse des données dans le groupe 1 (LDL<0,7g/L) nous a permis de constater une **augmentation** faible mais significative du taux de **LDLc de 13%** (0,52g/L avant la RCV versus 0,59 g/L après RCV ; IC = [(-0,13) – (-0,01)], p=0,022). Ce dernier restait tout de même inférieur à 0.7 g/dL.

Concernant la CRPus, les variations n'étaient pas significatives.

Critères secondaires de jugement

Nous avons constaté une **diminution** significative du taux de **BNP** de 57% (205,00 pg/mg avant RCV versus 87,79 pg/mg après RCV ; p=0,036).

Nous avons également observé une **augmentation** significative du pic de **VO2** de 14% (21,05 ml/kg/mn avant RCV versus 23,89 ml/kg/mn après RCV ; p < 0,001).

Concernant l'IMC et la troponine, les variations n'étaient pas significatives.

Ci-dessous le **tableau 8** résume ces résultats.

Tableau 8 : Evolution du critère principal de jugement et des critères secondaires dans le groupe 1 (LDLc < 0,7g/L) en pré et post réadaptation cardio-vasculaire.

Caractéristiques	**Groupe 1 pré RCV(n=44)** (M ± DS)	**Groupe 1 post RCV (n=44)** (M ± DS)	**Variation en %**	**IC 95%**	**p-value**
LDLc (g/L)*	**0,52 ± 0,12**	**0,59 ± 0,16**	**+13%**	**[(-0,13) – (-0,01)]**	**0,022**
CRPus (mg/L)*	2,17 ± 2,40	2,31 ± 4,49	NS	[(-1,64) – (1,36)]	0,850
Pic de VO2 (ml/kg/mn)*	**21,05 ± 6,44**	**23,89 ± 6,86**	**+14%**	**[(-3,71) – (-2,06)]**	**<0,001**
Troponine(pg/mL)*	12,52 ± 17,56	9,95 ± 18,20	NS	[(-4,27) – (9,86)]	0,429
BNP(pg/mL)*	**205,00 ± 395,10**	**87,79 ± 89,40**	**-57%**	**[(7,86) – (226,57)]**	**0,036**
IMC (kg.m-2)*	26,54 ± 4,31	26,00 ± 5,90	NS	[(-0,49) – (1,53)]	0,301

*Test de t Student

IC = intervalle de confiance ; NS = non significatif

1.2.2 Groupe 2 (LDLc ≥ 0,7g/L)

Critère principal de jugement

En accord avec notre hypothèse nous avons observé une **diminution** significative du taux de **LDLc de 8%** (0,96g/L avant RCV versus 0,88 g/L après RCV ; IC = [(0,01) – (0,11)], p=0,013) et du taux de **CRPus de 28%** (2,50 mg/L avant RCV versus 1,81 mg/L après RCV ; IC = [(0,26) – (1,13)], p=0,002).

Critères secondaires de jugement

Nous avons observé une **augmentation** significative du pic de **VO2** de 12% (19,59 ml/kg/mn avant RCV versus 22,17 ml/kg/mn après RCV ; p < 0,001).

De plus nos résultats montrent une **diminution** significative du **BNP** de 26% (175,00 pg/mg avant RCV versus 129,10 pg/mL après RCV ; p 0,002).

Les variations concernant la troponine et l'IMC ne sont pas statistiquement significatives.

Ci-dessous le **tableau 9** résume ces résultats.

Tableau 9 : Evolution du critère principal de jugement et des critères secondaires dans le groupe 2 (LDLc ≥0,7g/L) en pré et post réadaptation cardio-vasculaire.

Caractéristiques	**Groupe 2 pré RCV(n=58)** (M± DS)	**Groupe 2 post RCV (n=58)** (M± DS)	**Variation en %**	**IC 95%**	**p-value**
LDLc (g/L)*	**0,96 ± 0,26**	**0,88 ± 0,27**	**- 8%**	**[(0,01) – (0,11)]**	**0,013**
CRPus (mg/L)*	**2,50 ± 2,14**	**1,81 ± 1,56**	**- 28%**	**[(0,26) – (1,13)]**	**0,002**
Pic deVO2 (ml/kg/mn)*	**19,59 ± 5,95**	**22,17 ± 6,41**	**+12%**	**[(-3,54) – (-1,88)]**	**<0,001**
Troponine(pg/mL)*	40,71 ± 101,55	27,05 ± 64,34	NS	[(-12,83) – (40,40)]	0,304
BNP(pg/mL)*	**175,00 ± 195,33**	**129,10 ± 173,49**	**-26%**	**[(16,72) – (70,74)]**	**0,002**
IMC (kg.m-2)*	25,25 ± 3,88	25,66 ± 3,30	NS	[(-0,67) – (0,27)]	0,392

*Test de t Student

IC = intervalle de confiance ; NS = non significatif

1.3 Traitement après RCV

L'optimisation des traitements est un critère de la qualité d'une bonne prise en charge. [118]
Nos données nous ont permis d'étudier les modifications thérapeutiques au cours de la RCV.
Nous nous sommes intéressés essentiellement à la prescription des statines et d'ézétimibe qui peuvent constituer un facteur confondant agissant sur les résultats de notre critère de jugement principal composite (taux de CRPus et taux de LDLc).

Ci-dessous les **tableaux 10** et **11** résument les modifications des traitements pour chaque classe thérapeutique au cours de la RCV dans le groupe 1 et 2.

1.3.1 Groupe 1 (LDLc < 0,7 g/L)

Dans le groupe 1, nous avons observé une diminution de la posologie de statines de forte dose à demi dose pour 6 patients (devant un LDLc inférieur à 0,5g/L) et de demi dose à l'arrêt des statines pour 1 patient (devant l'augmentation du taux d'ALAT).
Nous avons observé une augmentation de la posologie des statines de demi dose à forte doses pour 2 patients (devant un taux de LDLc contrôlé ≥ à 0,7g/L).
Nous n'avons pas constaté de modification de posologie concernant l'ézétimibe.

Tableau 10 : Evolution des traitements au cours de la RCV dans le groupe 1 (LDLc < 0,7g/L)

Traitements	**Avant RCV (N=44)** Nombre de patient (% de patient)	**Après RCV (N=44)** Nombre de patient (% de patient)	**p-value**
Double antiagrégant plaquettaire*	42 (95,46)	42 (95,46)	1,000
Statines*	43 (97,73)	42 (95,46)	0,223
Statines forte dose*	34 (77,27)	30 (68,18)	0,223
Ezetimibe*	0 (0)	0 (0)	1,000
Beta bloquant*	42 (95,45)	43 (97,73)	0,261
IEC/ARA2*	35 (79,54)	35 (79,54)	1,000
Anticoagulants*	4 (9,09)	4 (9,09)	1,000
ARM*	7 (15,91)	9 (20,45)	0,392
Diurétiques de l'anse*	3 (6,82)	4 (9,09)	1,000

* Test de Mac Nemar (échantillon apparié)

1.3.2 Groupe 2 (LDLc ≥ 0,7 g/L)

Dans les groupe 2, nous avons observé une diminution de la posologie des statines de demi dose à l'arrêt de la statine pour 1 patient (CK ≥ 5N) et de forte dose à demi dose pour 10 patients (3 devant un taux d'ALAT augmenté, 5 pour douleurs musculaires, 2 devant un taux de LDLc inférieur à 0.5g/L à la fin de la RCV).
Enfin il y avait 1 patient qui n'avait pas de statines avant RCV chez qui on a introduit une statine forte dose.
Nous n'avons pas constaté de modification de posologie concernant l'ézétimibe.

Tableau 11 : Evolution des traitements au cours de la RCV dans le groupe 2 (LDLc≥0,7g/L).

Traitements	**Avant RCV (N=58)** Nombre de patient (% de patient)	**Après RCV (N=58)** Nombre de patient (% de patient)	**p-value**
Double antiagrégant plaquettaire*	56 (96,55)	55 (94,83)	1,000
Statines*	55 (94,83)	55 (94,83)	0,007
Statines forte dose*	47 (81,03)	38 (65,52)	0,007
Ezetimibe*	3 (5,17)	3 (5,17)	1,000
Beta bloquant*	57 (98,28)	58 (100)	1,000
IEC/ARA2*	51 (87,93)	49 (84,48)	0,572
Anticoagulants*	4 (6,90)	4 (6,90)	1,000
ARM*	21 (36,21)	22 (37,93)	0,513
Diurétiques de l'anse*	15 (25,86)	12 (20,70)	0,250

*Test de Mac Nemar (échantillon apparié)

2. Analyses en fonction du taux de CRPus

2.1 Caractéristiques initiales

2.1.1 Caractéristiques générales

La population était **comparable statistiquement** sur toutes les caractéristiques initiales **hormis** sur le **pic de VO2** et sur l'**IMC**.

Il y avait autant d'homme que de femme dans les deux groupes. L'âge moyen dans le groupe A était de 57 ans versus 58 ans dans le groupe B. Il y avait 24,19% de NSTEMI dans le groupe A versus 35,00% dans le groupe B. Concernant la proportion de STEMI, on retrouvait 75,81% dans le groupe A versus 65,00% dans le groupe B. Le taux de revascularisation était de 98,39% dans le groupe A et de 92,50% dans le groupe B. Le délai entre le SCA et le début de la réadaptation cardiaque était de 60 jours dans le groupe A versus 101 jours dans le groupe B. Il y avait 16,13% de diabétique dans le groupe A versus 22,50% dans le groupe B. La FEVG moyenne dans le groupe A était de 51% dont 16,13% de patients qui avaient une FEVG ≤ 40%. Pour le groupe B la FEVG moyenne était de 48% dont 27,50% avec une FEVG ≤ 40%.

L'IMC dans le groupe A était de 24,79 kg.m−2 versus 27,40 kg.m−2 dans le groupe B avec une p value à 0,002. Le pic de VO2 était de 22,16 ml/min/kg dans le groupe A et de 17,27 ml/min/kg dans le groupe B avec une p-value inférieure à 0,0001.

La durée de la RCV n'était pas statistiquement différente avec une moyenne de 71 jours dans le groupe A et de 79 jours dans le groupe B.

Ces résultats sont présentés dans le **tableau 12**.

Tableau 12 : Caractéristiques générales des patients en fonction du taux de CRPus

Caractéristiques	**Groupe A CRPus<2mg/L (n=62)** M ± DS	**Groupe B CRPus≥2mg/L (n=40)** M ± DS	**p- value**
Age* (années) M ± DS	57,0 ± 10,16	58,00 ± 11,18	0,638
Sexe **Femme** **Homme** nb (%)	11 (17,74) 51 (82,26)	7 (17,50) 33 (82,50)	0,975
NSTEMI*** nb (%)	15 (24,19)	14 (35,00)	0,297
STEMI*** nb (%)	47 (75,81)	26 (65,00)	0,297
Revascularisation par angioplastie *** nb (%)	61 (98,39)	37 (92,50)	0,297
Délais entre SCA et le début de la RCV (jours)* M ± DS	60,00 ± 57,00	101,00 ± 174,00	0,163
Diabétique ** nb (%)	10 (16,13)	9 (22,50)	0,420
FEVG (%)* M ± DS	51 ± 11	48 ± 10	0,122
FEVG ≤ 40% ** nb (%)	10 (16,13)	11 (27,50)	0,166
IMC (kg.m−2)* M ± DS	**24,79 ± 3,70**	**27,40 ± 4,23**	**0,002**
Pic de VO2(ml/min/kg)* M ± DS	**22,16 ± 6,06**	**17,27 ± 5,17**	**<0,0001**
Durée de la RCV (jours) * M ± DS	71,00 ± 23,00	79,00 ± 36,50	0,236

* test de t Student
**test du $\chi 2$
*** test de Fisher
M = moyenne ; DS = déviation standard

2.1.2 Caractéristiques biologiques

Nous avons observé une différence statistiquement significative entre les taux de CRPus avec une moyenne de 0,89 mg/L dans le groupe A et de 4,62 mg/L dans le groupe B avec une p-value inférieure à 0,0001. Ceci s'explique par le fait que nos deux groupes sont divisés volontairement en fonction du taux de CRPus.

Concernant les autres caractéristiques biologiques, il n'y avait pas de différence statistiquement significative entre les deux groupes. Ainsi les patients du groupe A et B avaient des taux comparables de LDL, de HDL, de cholestérol total, de triglycéride, d'ASAT, d'ALAT, de CK, de TSH, d'hémoglobine glyquée, de BNP, de troponine, d'hémoglobine, de créatininémie et d'uricémie.

Ces résultats sont illustrés dans le **tableau 13** ci-dessous.

Tableau 13 : caractéristiques biologiques initiales des patients en fonction du taux de CRPus.

Caractéristiques	**Groupe A CRPus<2mg/L (n=62)** M ± DS	**Groupe B CRPus≥2mg/L (n=40)** M ± DS	**p-value**
LDLc (g/L)*	0,76 ± 0,32	0,78 ± 0,27	0,716
HDL (g/L)*	0,42 ± 0,11	0,40 ± 0,13	0,335
Cholestérol total (g/L)*	1,40 ± 0,41	1,45 ± 0,37	0,492
Triglycéride (g/L)*	1,10 ± 0,45	1,36 ± 0,60	0,023
ASAT (UI/L)*	31,52 ± 19,18	31,55 ± 13,75	0,991
ALAT (UI/L)*	39,33 ± 31,09	40,74 ± 30,22	0,825
CK (UI/L)*	112,07 ± 58,91	107,63 ± 77,85	0,765
TSH (mUI/L)*	1,70 ± 0,93	1,44 ± 0,74	0,122
CRPus (mg/L)*	**0,89 ± 0,47**	**4,62 ± 2,03**	**<0,0001**
HB glyquée (%)*	5,97 ± 1,02	6,20 ± 1,06	0,286
BNP (pg/mL)*	183,05 ± 341,62	195,60 ± 274,32	0,820
Troponine (pg/mL)*	17,62 ± 26,91	45,49 ± 119,60	0,154
Hémoglobine (g/dL)*	14,15 ± 1,18	13,68 ± 1,41	0,084
Créatininémie (µmol/L)*	84,71 ± 15,78	81,55 ± 16,90	0,347
Uricémie (µmol/L)*	669,46 ± 97,55	378,33 ± 95,77	0,665

* test de t student

2.1.3 Traitements avant RCV

Concernant les traitements avant RCV n'avons pas observé de différence statistiquement significative entre les deux groupes.

A noter que 96,78% des patients du groupe A étaient sous statines dont 80,64% sous statines forte dose. Dans le groupe B 95% des patients étaient sous statine dont 77,50% sous statines forte dose.
Ces résultats sont présentés dans le **tableau 14** ci-dessous.

Tableau 14 : traitements avant réadaptation cardio-vasculaire des patients en fonction du taux de CRPus.

Traitements présents avant RCV	**Groupe A CRPus<2mg/L (n=62)** nombre de patient (% de patient)	**Groupe B CRPus≥2mg/L (n=40)** nombre de patient (% de patient)	**p-value**
Double antiagrégant plaquettaire**	60 (96,78)	38 (95)	0,644
Statines **	60 (96,78)	38 (95)	0,644
Statines forte dose*	50 (80,64)	31 (77,50)	0,701
Ezetimibe**	2 (3,23)	1 (2,5)	1,000
Beta bloquant**	59 (95,16)	40 (100)	0,278
IEC/ARA2*	51 (82,26)	35 (87,50)	0,477
Anticoagulants**	5 (8,06)	7 (7,50)	0,229
ARM*	14 (22,58)	14 (35)	0,170
Diurétiques de l'anse*	10 (16,13)	8 (20)	0,617

* test du $\chi 2$
** test de Fisher

2.2 Critères de jugement principal et secondaire

2.2.1 Groupe A (CRPus < 2mg/L)

Critère principal de jugement
Les variations de LDLc et de CRPus dans le groupe A (CRPus < 2mg/L) n'étaient pas statistiquement significatives.

Critères secondaires de jugement
Nous avons constaté une **diminution** significative du taux de **BNP** de 48% (183,05 pg/mg avant RCV versus 95,74 pg/mg après RCV ; p=0,028).
Nous avons également observé une **augmentation** significative du **pic de VO2** de 11% (22,16 ml/kg/mn avant RCV versus 24,57 ml/kg/mn après RCV ; p value < 0,001).
Concernant l'IMC et la troponine, les variations n'étaient pas significatives.

Ci-dessous le **tableau 15** résume ces résultats.

Tableau 15 : Evolution du critère principal de jugement et des critères secondaires dans le groupe A (CRPus < 2,0 mg/L) en pré et post réadaptation cardio-vasculaire.

Caractéristiques	**Groupe A pré RCV(n=62)** M ± DS	**Groupe A post RCV (n=62)** M ± DS	**Variation en %**	**IC 95%**	**p-value**
LDLc (g/L)*	0,76 ± 0,32	0,73 ± 0,26	NS	[(-0,02) – (0,09)]	0,230
CRPus (mg/L)*	0,89 ± 0,47	1,43 ± 3.63	NS	[(-1,47) – (0,41)]	0,262
Pic de VO2 (ml/kg/mn)*	**22,16 ± 6,06**	**24,57 ± 7,07**	**+11**	**[(-3,29) – (-1,72)]**	**<0,001**
Troponine(pg/mL)*	17,62 ± 26,91	19,19 ± 45,08	NS	[(-10,84) – (8,18)]	0,780
BNP(pg/mg)*	**183,05 ± 341,62**	**95,74 ± 111,61**	**-48**	**[(9,81) – (164,80)]**	**0,028**
IMC (kg.m-2)*	24,79 ± 3,70	24,73 ± 4,58	NS	[(-0,66) – (1,05)]	0,650

*Test de t Student
IC = intervalle de confiance ; NS = non significatif

2.2.2 Groupe B (CRP ≥ 2mg/L)

Critère principal de jugement
On a constaté une **baisse** statistiquement significative du taux de **CRPus de 36%** (4,62 mg/L avant RCV versus 2,95 mg/L après RCV ; p < 0,001).
Les variations de LDLc dans le groupe B (CRPus ≥ 2mg/L) n'étaient pas statistiquement significatives.

Critères secondaires de jugement
Nous avons constaté une diminution significative du taux de BNP de 30% (195,60 pg/mg avant RCV versus 135,51 pg/mg après RCV ; p=0,006).
Nous avons également observé une augmentation significative du pic de VO2 de 19% (17,27 ml/kg/mn avant RCV versus 20,48 ml/kg/mn après RCV ; p < 0,001).
Concernant l'IMC et la troponine, les variations sont non significatives.

Ci-dessous le **tableau 16** résume ces résultats.

Tableau 16 : Evolution du critère principal de jugement et des critères secondaires dans le groupe B (CRPus ≥2,0 mg/L) en pré et post réadaptation cardio-vasculaire.

Caractéristiques	**Groupe B pré RCV(n=40)** M ± DS	**Groupe B post RCV (n=40)** M ± DS	**Variation en %**	**IC 95%**	**p-value**
LDLc (g/L)*	0,78 ± 0,27	0,80 ± 0,27	NS	[(-0,09) – (0,009)]	0,106
CRPus (mg/L)*	**4,62 ± 2,03**	**2,95 ± 1.99**	**-36**	**[(0,837)–(2,512)]**	**<0,001**
VO2 (ml/kg/mn)*	**17,27 ± 5,17**	**20,48 ± 5,10**	**+19**	**[(-4,080)–(-0,330)]**	**<0,001**
Troponine(pg/mL) *	45,49 ± 119,60	20,49 ± 58,69	NS	[(-1,462)–(62,082)]	0,172
BNP(pg/mg)*	**195,60± 274,32**	**135,51±183,09**	**-30**	**[(17,429)-(97,284)]**	**0,006**
IMC (kg.m-2)*	27,40 ± 4,23	27,40 ± 4,18	NS	[(-1,208)–(0,210)]	0,994

*Test de t Student
IC = intervalle de confiance ; NS = non significatif

2.3 Traitement après RCV

Ci-dessous les **tableaux 17** et **18** résument les modifications des traitements pour chaque classe thérapeutique au cours de la RCV dans le groupe A et B.

Là encore nous nous sommes intéressés essentiellement à la prescription des statines et de l'ézétimibe qui peuvent constituer un facteur confondant agissant sur les résultats de notre critère de jugement principal composite (taux de CRPus et taux de LDLc).

2.3.1 Groupe A (CRPus < 2mg/L)

Dans le groupe A, nous avons observé une diminution de la posologie de statines de forte dose à demi dose pour 9 patients et de demi dose à l'arrêt des statines pour 2 patients.
Un traitement par statine a été introduit pour 1 patient qui n'en avait pas au début de la RCV.
Nous n'avons pas constaté de modification de posologie concernant l'ézétimibe.

2.3.2 Groupe B (CRPus ≥ 2mg/L)

Dans le groupe B, nous avons observé une diminution de la posologie de statines de forte dose à demi dose pour 7 patients. 2 patients ont vu leur posologie de statine majoré de demi dose à forte dose.

Tableau 17 : Evolution des traitements au cours de la RCV dans le groupe A (CRPus < 2,0 mg/L).

Traitements	**Avant RCV (N=62)** nombre de patient (% de patient)	**Après RCV (N=62)** nombre de patient (% de patient)	**p-value**
Double antiagrégant plaquettaire*	60 (96,78)	59 (95,16)	1,000
Statines*	60 (96,78)	59 (95,16)	0,007
Statines forte dose*	50 (80,64)	42(67,74)	0,007
Ezetimibe*	2 (3,23)	2 (3,23)	1,000
Beta bloquant*	59 (95,16)	61(98,40)	0,532
IEC/ARA2*	51 (82,26)	49 (79,03)	0,261
Anticoagulants*	5 (8,06)	4 (6,45)	1,000
ARM*	14 (22,58)	16 (25,81)	0,368
Diurétiques de l'anse*	10 (16,13)	9 (14,52)	1,000

*Test de Mac Nemar (échantillon apparié)

Tableau 18 : Evolution des traitements au cours de la RCV dans le groupe B (CRPus ≥2,0 mg/L).

Traitements	**Avant RCV (N=40)** nombre de patient (% de patient)	**Après RCV (N=40)** nombre de patient (% de patient)	**p-value**
Double antiagrégant plaquettaire*	38 (95)	38(95)	1,000
Statines*	38 (95)	38(95)	0,096
Statines forte dose*	31 (77,50)	26 (65)	0,096
Ezetimibe*	1 (2,5)	1 (2,5)	1,000
Beta bloquant*	40 (100)	40 (100)	1,000
IEC/ARA2*	35 (87,50)	35 (87,50)	1,000
Anticoagulants*	7 (7,50)	4 (10)	1,000
ARM*	14 (35)	15 (37,5)	1,000
Diurétiques de l'anse*	8 (20)	7 (17,5)	1,000

*Test de Mac Nemar (échantillon apparié)

3. Analyses en sous-groupe

3.1 Groupe 1A (LDL < 0,7g/L et CRPus < 2,0mg/L)

Dans le sous-groupe 1A les variations du taux de LDLc et de la CRPus n'étaient pas statistiquement significatives. Nous avons tout de même observé une augmentation significative du pic de VO2 de 13% ainsi une réduction significative du taux de BNP de 63% (p<0,0001).

Tableau 19 : Evolution du critère principal de jugement et des critères secondaires dans le groupe 1A (LDL<0,7g/L et CRPus < 2,0 mg/L) en pré et post réadaptation cardio-vasculaire.

Caractéristiques	**Groupe 1A pré RCV (n=29)** M ± DS	**Groupe 1A post RCV (n=29)** M ± DS	**Variation en %**	**p- value**
LDLc (g/L)*	0,52 ± 0,12	0,58 ± 0,16	NS	0,133
CRPus (mg/L)*	0,81 ± 0,47	1,89 ± 5,26	NS	0,882
VO2 (ml/kg/mn)*	**22,71 ± 6,84**	**25,61 ± 7,32**	**+13**	**<0,0001**
Troponine (pg/mL)*	11,06 ± 11,40	12,35 ± 21,81	NS	0,097
BNP (pg/mg)*	**244,27 ± 472,08**	**91,12 ± 75,62**	**-63**	**<0,0001**
IMC (kg.m-2)*	24,84 ± 3,61	24,03 ± 5,91	NS	0,281

*Test de Wilcoxon-Mann-Whitney ; NS = non significatif

3.2 Groupe 1B (LDLc < 0,7g/L et CRPus ≥2 ,0mg/L)

Dans le sous-groupe 1B, les variations du LDLc et de la CRPus n'étaient pas statistiquement significatives. Nous avons tout de même observé une augmentation significative du pic de VO2 de 16% (p=0,001) ainsi une réduction significative du taux de BNP de 37% (p=0,006) et de troponine de 66% (p=0,046).

Tableau 20 : Evolution du critère principal de jugement et des critères secondaires dans le groupe 1B (LDL<0,7g/L et CRPus ≥ 2,0 mg/L) en pré et post réadaptation cardio-vasculaire

Caractéristiques	**Groupe 1B Pré RCV (n=15)** M ± DS	**Groupe 1B post RCV (n=15)** M ± DS	**Variation en %**	**p- value**
LDLc (g/L)*	0,53 ± 0,14	0,60 ± 0,17	NS	0,117
CRPus (mg/L)*	4,79 ± 2,47	3,11 ± 2,37	NS	0,053
VO2 (ml/kg/mn)*	**17,81 ± 4,49**	**20,67 ± 4,57**	**+16**	**0,001**
Troponine (pg/mL)*	**15,89 ± 25,95**	**5,47 ± 6,61**	**-66**	**0,046**
BNP(pg/mg)*	**129,08 ± 156,07**	**81,33 ± 114,20**	**-37**	**0,006**
IMC (kg.m-2)*	29,57 ± 4,02	29,55 ± 3,98	NS	0,859

* Test de Wilcoxon-Mann-Whitney ; NS = non significatif

3.3 Groupe 2A (LDLc ≥ 0,7g/L et CRPus < 2,0mg/L)

Dans le sous-groupe 2A les variations de la CRPus n'étaient pas statistiquement significatives. Nous avons observé **une réduction significative du taux de LDLc de 12%** (IC = [(0,06) - (0,18)] ; p < 0,001). Nous avons également observé une augmentation significative du pic de VO2 de 10% (p=0,001) ainsi une réduction significative du taux de BNP de 23% (p=0,002).

Tableau 21 : Evolution du critère principal de jugement et des critères secondaires dans le groupe 2A (LDL≥0,7g/L et CRPus < 2,0 mg/L) en pré et post RCV.

Caractéristiques	**Groupe 2A pré RCV (n= 33)** M ± DS	**Groupe 2A post RCV (n=33)** M ± DS	**Variation en %**	**IC 95%**	**p-value**
LDL (g/L)*	**0,97 ± 0,28**	**0,85 ± 0,28**	**-12**	**[(0,06)-(0,18)]**	**<0,001**
CRP (mg/L)*	0,97 ± 0,46	1,02 ± 0,70	NS	[(-0,29)-(0,19)]	0,683
VO2 (ml/kg/mn)*	**21,49 ± 5,45**	**23,63 ± 6,81**	**+10**	**[(-3,29)-(-1,00)]**	**0,001**
Troponine (pg/mL)*	23,63 ± 34,49	25,0 ± 57,74	NS	[(-17,91)-(15,18)]	0,868
BNP (pg/mg)*	**129,24 ± 145,18**	**99,80 ± 136,77**	**-23**	**[(11,72) -(47,17)]**	**0,002**
IMC (kg.m-2)*	25,00 ± 3,70	25,35 ± 2,88	NS	[(-1,18)-(0,47)]	0,386

*Test de t Student pour échantillon apparié
IC = intervalle de confiance ; NS = non significatif

3.4 Groupe 2B (LDLc ≥ 0,7g/L et CRPus ≥ 2,0mg/L)

Dans le sous-groupe 2B les variations du taux de LDLc n'étaient pas statistiquement significatives. On a observé une réduction statistiquement significative du taux de CRPus de 37% (p=0,001). Nous avons également observé une augmentation significative du pic de VO2 de 20% (p < 0,0001) ainsi une réduction significative du taux de troponine de 53% (p=0,019) et de BNP de 28% (p=0,012).

Tableau 22 : Evolution du critère principal de jugement et des critères secondaires dans le groupe 2B (LDLc ≥ 0,7g/L et CRPus ≥ 2,0 mg/L) en pré et post réadaptation cardio-vasculaire.

Caractéristiques	**Groupe 2B pré RCV(n=25) M ± DS**	**Groupe 2B post RCV (n=25) M ± DS**	**Variation en %**	**p- value**
LDLc (g/L)*	0,93 ± 0,22	0,92 ± 0,25	NS	0,495
CRPus (mg/L)*	**4,52 ± 1,77**	**2,85 ± 1,77**	**-37**	**0,001**
VO2 (ml/kg/mn)*	**16,95 ± 5,60**	**20,36 ± 5,49**	**+20**	**<0,0001**
Troponine(pg/mL)*	**63,25 ± 148,24**	**29,88 ± 73,65**	**-53**	**0,019**
BNP(pg/mg)*	**235,51 ± 236,66**	**169,38 ± 210,55**	**-28**	**0,012**
IMC (kg.m-2)*	26,05 ± 3,84	25,93 ± 3,76	NS	0,865

* Test de Wilcoxon-Mann-Whitney ; NS = non significatif

4. Corrélations

Nous avons réalisé un test de corrélation de Pearson afin de recherche une association entre nos différents paramètres étudiés précédemment. Mais nos résultats n'étaient pas statistiquement significatifs.

Tableau 23 : corrélations entre les différents paramètres (N=102)

Corrélation*	**r**	**p-value**
[**LDLc** T1-T0]-[pic**VO2** T1-T0]	0,173	0,088
[pic**VO2** T1-T0]-[**CRPus** T1-T0]	0,062	0,545
[**CRPus** T1-T0] -[**LDLc** T1-T0]	-0,108	0,284
[**IMC** T1-T0] -[**CRPus** T1-T0]	0,020	0,847
[**IMC** T1-T0] -[**LDLc** T1-T0]	-0,09	0,406
[**IMC** T1-T0] -[pic**VO2** T1-T0]	-0,115	0,265

* test de corrélation de Pearson
T0 : avant la RCV ; T1 : après la RCV

5. Effets secondaires des statines au cours de la RCV

La RCV n'était pas associée statistiquement à l'augmentation du taux d'ALAT ou du taux de CK ainsi qu'à l'apparition de douleurs musculaires. Ci-dessous les **tableaux 24**, **25** et **26** résument ces résultats.

Tableau 24 : Evolution des transaminases au cours de la réadaptation cardio-vasculaire.

AVANT RCV / **APRES RCV**	**ALAT ≤ 3N**	**ALAT > 3N**
ALAT ≤3N	98	2
ALAT >3N	1	1

Test du khi-2 de Mac Nemar ; **p-value = 1,00**

Tableau 25 : Evolution de la créatinine kinase au cours de la réadaptation cardio-vasculaire.

AVANT RCV / **APRES RCV**	**CK < 5N**	**CK ≥ 5N**
CK < 5N	101	0
CK ≥ 5N	1	0

Test du khi-2 de Mac Nemar ; **p-value = 1,00**

Tableau 26 : Evolution des douleurs musculaires au cours de la réadaptation cardio-vasculaire.

AVANT RCV / APRES RCV	Absence de douleurs musculaires	Douleurs musculaires
Absence de douleurs musculaires	97	3
Douleurs musculaires	0	2

Test du khi-2 de Mac Nemar ; **p-value = 0,248**

V. DISCUSSION

La dyslipidémie et l'inflammation sont des facteurs pathogènes clés dans la survenue des SCA. Le LDLc est le marqueur de la dyslipidémie et par conséquent est reconnu comme un facteur de risque cardio-vasculaire. [119-121]
La CRPus, quant à elle, a été étudiée comme marqueur de l'inflammation et est apparue comme un potentiel nouveau facteur de risque cardio-vasculaire. [122] En effet, de grandes études de cohorte ont montré une association entre des taux élevés de CRPus et un risque accru d'événements cardiaques ou de décès chez des patients aux antécédents de SCA.
[123, 124]

D'autres études ont montré qu'en post SCA, les patients qui avaient le **meilleur pronostic** étaient les patients qui avaient un **LDLc < 0,7 g/L** et une **CRPus < 2mg/L**. [125, 126]
Par conséquent la diminution du LDLc et de la CRPus permettraient de réduire le risque de récurrence de SCA et la morbi-mortalité des patients.

D'autre part la **RCV** dans les suites d'un SCA (recommandation classe IA) permet une **prise en charge globale** du patient en agissant sur tous les facteurs de risque cardio-vasculaire, en optimisant les traitements médicamenteux recommandés. Elle permet d'augmenter la capacité fonctionnelle des patients via le reconditionnement à l'effort. Elle a également un rôle d'éducation thérapeutique, d'accompagnement psychologique et d'aide à la réinsertion socio-professionnelle. Ainsi la RCV permet de réduire la morbi-mortalité cardio-vasculaire. [68]
Notre hypothèse de travail était que la réadaptation cardio-vasculaire permettrait de réduire à la fois le taux de LDLc et le taux de CRPus chez les patients en post SCA.

Le LDL cholestérol

Concernant le profil des patients avec un taux de LDLc élevé (≥ 0,7g/L, groupe 2), nous n'avons pas observé de différence majeure par rapport aux patients avec un taux de LDLc bas (< 0,7 g/L, groupe 1). En effet les caractéristiques des patients étaient comparables sur tous les critères hormis sur le taux de BNP et de troponine. Les patients du groupe 1 avaient un taux de BNP plus élevé que ceux du groupe 2 (205 pg/mL versus 175 pg/mL) en revanche ils avaient un taux de troponine plus bas que ceux du groupe 2 (12,52 pg/mL versus 40,71 pg/mL). De plus les patients du groupe 2 étaient plus souvent sous diurétiques de l'anse ou ARM.

Avant la RCV, un peu moins de la moitié des patients (42%) avait un taux LDLc bien contrôlé (< 0,7 g/L), contre 58% avec un taux de LDLc élevé (LDLc moyen à 0,96 g/L). Ceci s'explique probablement par la prescription de statine dès les premiers jours post SCA. En effet, 97,73% des patients avec un LDLc < 0,7g/L étaient sous statines introduit depuis 72 jours en moyenne. 94,83% des patients avec un LDLc supérieur à l'objectif (LDLc ≥ 0,7 g/L) étaient sous statines introduit depuis 79 jours en moyenne.

A la fin de la RCV, dans le groupe 1 (LDLc < 0,7g/L), nous avons constaté que le taux de LDLc n'était pas réduit et même paradoxalement nous avons noté une légère augmentation. En effet, le taux de LDLc a été augmenté de 13% (LDLc avant RCV 0.52 mg/L contre 0,59 mg/L après RCV, IC = [(-0,13) – (-0,01)], p=0,022). Néanmoins le taux de LDLc restait dans les objectifs soit inférieur à 0,7 g/L avec une moyenne de 0,59g/L.
Dans le groupe 2 (LDLc ≥ 0,7 g/L), nous avons constaté que le taux de LDLc était réduit significativement de 8% (LDLc avant RCV 0.96 mg/L contre 0,88 mg/L après RCV, IC [0,01-0,11], p 0,004). Cependant l'objectif du taux de LDLc n'était toujours pas atteint avec un LDLc moyen de 0,88g/L. Dans le sous-groupe 2A (LDLc ≥ 0,7 g/L et CRPus ≤ 2,0mg/mL), le taux de LDLc a été réduit de 12% (LDLc avant RCV 0.97 mg/L contre 0,85 mg/L après RCV, IC [0,06-0,18] ; p < 0,001).
A la fin de la RCV, 46 patients soit 45% de la totalité des patients avaient un taux de LDLc contrôlé (35 patients dans le groupe 1, 11 patients dans le groupe 2).

Ces résultats sont en accord avec une récente étude qui a montré qu'après une RCV, malgré les taux de prescription de médicaments hypolipidémiants, principalement les statines, la plupart des patients ont un taux de LDLc élevé (≥ 0,7 g/L). [127]

Plusieurs causes peuvent expliquer ces résultats :
- l'**exercice physique** favoriserait les **douleurs musculaires** ce qui entrainerait la réduction ou l'arrêt des statines. Il est rapporté dans la littérature que les patients pratiquant un exercice physique serait plus souvent associé à des douleurs musculaires sous statines que les patients sédentaires. [128, 129]. Dans le groupe 2 : la posologie des statines a été diminué pour 5 patients devant l'apparition de douleurs musculaires. Cependant, nous n'avons pas retrouvé de lien statistique entre les douleurs musculaires et la RCV (p=0,248). Il faudrait tout même un groupe témoin (sans RCV).

- Le **dosage systématique de la créatinine kinase** (CK). On a observé un arrêt de statine dans le groupe 2 devant un taux de CK supérieur à 5N, or pour ce patient le dosage des CK n'était pas indiqué. Il est recommandé de doser les CK seulement devant des douleurs musculaires ou chez les patients avec des facteurs de risques. [55] Le dosage de CK systématique pourrait entrainer à tort des réductions de statines. De plus, après un exercice physique on observe dans les 48 heures une augmentation du taux de CK ce qui fausse les résultats et peut entrainer à tort un arrêt de statine.

- La survenue de **cytolyse hépatique** favorisée par l'effort. On a observé un arrêt de statine dans le groupe 1 et une baisse de posologie dans le groupe 2 pour 3 patients. Mais là encore nous n'avons pas mis en évidence de lien statistique entre l'élévation des ALAT et la RCV.

- La principale raison de baisse ou d'arrêt des statines était un **LDL cholestérol « trop bien »** contrôlé. Dans le groupe 1, 6 patients ont vu la posologie des statines diminuer (forte dose à demi dose) devant un taux de LDLc bas (inférieur à 0,5 g/L). Dans le groupe 2, 2 patients ont vu leur posologie de statine diminuer (forte dose à demi dose) devant des taux de LDL cholestérol bas (< 0,5 g/L).

Les **données de la littérature sont concordantes** avec les résultats de notre étude. Les données du **registre FAST-MI** montrent que le LDLc moyen au moment du SCA est de 1,20 g/L environ. Dans les données de FAST-MI 2010 [96], la proportion de patients qui quittent l'hôpital avec une prescription de statine est supérieure à 90 %, mais la moitié des patients seulement reçoivent une statine à forte dose (atorvastatine 80 mg ou rosuvastatine 20 mg). En 2015 [130], on observe peu de changement. A 1 an, 17 % ne prennent pas de statines (10 % des patients sortis avec une prescription de statine ont arrêté le traitement). Ceci explique pourquoi l'objectif de LDLc n'est atteint que chez un tiers des patients en post-SCA.
Dans notre étude, on a les mêmes proportions de patients qui à la sortie de la RCV ont des statines. Cependant le nombre de patients sous statine forte dose est supérieur par rapport aux données de FAST-MI. Au total on a dans le groupe 1, 77.27 % des patients qui sont sous statines forte dose (crestor 20mg ou tahor 80mg) et 81.03% dans le groupe 2.
Pourtant, le bénéfice des statines à fortes doses sur la survenu de SCA a été bien démontré. Il est directement lié à l'ampleur de la réduction du LDLc. La valeur cible de 0,7 g/L est basée sur les résultats des essais randomisés ayant comparé les traitements à forte dose versus faible dose. [131]

De plus, les études ayant évalué la progression de l'athérome ont montré qu'en deçà de cette valeur de LDLc, la plaque ne progresse plus. [132] Il est donc justifié de prescrire la dose maximale de statine, stratégie qui permettra d'abaisser le LDLc à de très basses concentrations.
Aucun effet délétère ni problème de tolérance n'a été mis en évidence dans l'étude **IMPROVE-IT** [133] où le LDLc a pu baisser jusqu'à 0,30 g/L, ni dans l'étude **FOURIER** [134] où le LDLc a pu baisser jusqu'à moins de 0,2 g/L.
Si le LDLc n'est toujours pas à l'objectif, il convient d'associer l'ézétimibe. Or dans notre étude très peu de patient étaient sous ézétimibe (5,17% dans le groupe 2 et 0% dans le groupe 1), malgré les taux LDLc supérieur à 0,7 g/L. Nos résultats sont également en concordance avec les données de FAST-MI 2010 [96], où l'ézétimibe est prescrit chez seulement 5 % des patients en post NSTEMI et 2 % des patients en post STEMI.

L'**étude DYSIS II** chez 450 patients post-SCA retrouve les mêmes résultats. Elle montre que 96,6 % d'entre eux reçoivent une prescription de statine à la sortie de l'hôpital et sont toujours sous statine à 3 mois (95,1 %). Cependant, le suivi réalisé à 3 mois montre que le taux de LDLc de la moitié des patients n'est pas à l'objectif bien que 70 % soient sous atorvastatine 40 mg ou son équivalent. [135]

Enfin une **enquête réalisée auprès des cardiologues** montre une inertie à augmenter le traitement lorsque le LDLc est abaissé mais pas à l'objectif. Elle montre aussi que les doses de statine sont diminuées lorsque le LDLc est jugé trop bas lors du suivi (< 0,5 g/L). Ainsi une minorité de patients coronariens reçoit une association d'une statine et de l'ézétimibe, malgré des objectifs non atteints dans environ 1/3 des cas. [136]
Cependant les patients inclus ont été suivi en RCV en 2015, nous ne savions pas encore que les taux de LDLc très bas n'étaient pas délétères.

La CRP ultra-sensible

Concernant le profil des **patients avec une CRPus élevée**, les patients du groupe B (CRPus ≥ 2,0 mg/L) avaient un **IMC plus élevé** (27,40 kg.m-2 versus 24,79 kg.m-2 dans le groupe A, p=0,002) et un **pic de VO2 plus bas** (17,27 ml/kg/mn versus 22,16 ml/kg/mn dans le groupe A, p < 0,0001) que le groupe A (CRPus < 2,0mg/L). Une étude récente a mis en évidence que les patients avec un taux de CRPus supérieur ou égal à 2 mg/L avaient plus de comorbidités que les patients avec un taux de CRPus bas. En effet, le taux de CRPus élevé était associé à un tabagisme actif, à des atteintes vasculaires périphériques, à une insuffisance rénale, à une insuffisance cardiaque, à un taux de LDLc plus élevé, à un diabète, à la sédentaire et enfin à l'obésité (IMC ≥ 30 kg/ m2). [137]

Notre hypothèse de départ a été confirmée dans le **groupe 2** (LDLc ≥ 0,7 g/L), on a observé une **réduction significative de la CRPus de 28%** (2,50 mg/L avant RCV versus 1,81 mg/L après RCV soit – 0,69mg/L; IC = [(0,26) – (1,13)], p=0,002) à la suite de la RCV.

Des résultats similaires ont également été observé dans le **groupe B** (CRPus ≥ 2,0mg/L) avec une **réduction de 36%** (4,62 mg/L avant RCV versus 2,95 mg/L après RCV soit – 1,67mg/L, p < 0,001) et dans le **sous-groupe 2B** (LDL ≥ 0,7g/L et CRPus ≥ 2,0 mg/L) avec une **réduction de 37%** (4,52 mg/L avant RCV versus 2,85mg/L après RCV, soit – 1,67mg/L ; p=0,001). Les variations de CRPus dans les autres groupes n'étaient pas significatives.

Ces résultats sont cohérents par rapport à la littérature, puisque plusieurs études ont évalué les propriétés anti inflammatoires du réentrainement à l'effort en RCV. Ce dernier permettait de réduire le taux de CRPus. [138-142]
La réduction que nous avons trouvé était d'une **amplitude similaire voir supérieure à celle observée dans de nombreuses études** utilisant un traitement par statine. En effet ces études retrouvaient des réductions médianes du taux de CRPus situées entre 15% et 20%. [7-9]
Une méta analyses de 15 études [143] a également montré que la RCV pouvait réduire de manière significative les taux de CRPus [Différence de moyenne (DM) = -1,81 mg / l, intervalle de confiance (IC) à 95% : -2,65, -0,98; p=0,004).
De nouvelles molécules ont été évaluées, comme le canakinumab dans l'étude CANTOS. [73]
Le canakinumab 150 mg permet de réduire de 37% le taux de CRPus (p < 0,001) et de réduire de 15% les événements cardio-vasculaires indépendamment du risque lié au LDLc. Cependant des effets secondaires (infection grave) ont été observé. De plus, c'est un médicament très onéreux. Ceci réduit considérablement la possibilité de l'utiliser dans la pratique clinique.

La RCV apparait donc comme une alternative thérapeutique pour réduire le risque résiduel de récidive des SCA via la réduction du taux de CRPus. Cependant, il faudrait évaluer si la RCV permet de réduire également les événements cardio-vasculaires dont les SCA (comme le canakinumab).

D'autre part, notre étude comporte **plusieurs biais**. En effet, nous n'avions pas de groupe témoin (patients sans RCV) ce qui constitue un biais majeur. Une étude a évalué l'effet de la RCV sur le taux de CRPus chez les patients coronariens. Il y avait un groupe contrôle de patients coronariens qui ne bénéficiaient pas de RCV. Ils ont observé une réduction significative de la CRPus dans le groupe RCV. Il n'y avait pas de réduction significative dans le groupe témoin. Cependant le groupe témoin comportait 42 patients contre 277 patients dans le groupe RCV. Leur résultat peut donc être lié à un manque de puissance. [144]

Notre étude comporte également un **biais de sélection**, puisque nous avons exclus les patients pontés et les patients ayant une cardiopathie ischémique pré existante. Nous supposons que ces patients sont à plus haut risque cardio-vasculaire et auraient eu probablement un taux de CRPus initial plus élevé. [137]

Plusieurs facteurs de confusion sont également présents.

Premièrement, le **taux de CRPus est d'autant plus bas que l'on se trouve à distance du SCA**. En effet à la phase aiguë d'un SCA, le taux de CRPus augmente de façon marquée à partir de la 6ème heure pour atteindre un pic entre le deuxième et le quatrième jour et revenir à la normale en trois à quatre semaines. [145] Cependant ce biais est négligeable car le dosage de CRPus initial a été réalisé en moyenne à 60 jours dans le groupe A et à 101 jours dans le groupe B.

Deuxièmement comme nous l'avons vu, les **statines ont des effets anti-inflammatoires** ce qui constitue un facteur de confusion. [8, 146, 147] Une méta-analyse [148] a observé une réduction du taux de CRPus par des traitements hypolipémiants indépendant du taux LDLc.
Nous n'avons pas pu évaluer les effets de la RCV sur le taux de CRPus chez les patients sans statines car ils étaient trop peu nombreux. Cependant le taux de LDLc des patients baisse peu alors que la **CRPus diminue** significativement et ce **malgré la diminution de la posologie des statines**. Ceci laisse suggérer que la RCV a un effet anti inflammatoire indépendamment du taux de LDLc.

Troisièmement, la **perte de poids induit par la RCV** peut également être un facteur de confusion. On sait que les adipocytes synthétisent des cytokines impliquées dans la production de CRPus [149, 150]. Des études antérieures ont montré que la perte de poids peut réduire les taux de CRPus. [151] En outre, il a été proposé que l'effet bénéfique de la RCV pourrait être dû à la perte de graisse corporelle favorisée par l'entrainement physique. Lavie et al. ont montré que l'effet bénéfique de la RCV sur les taux de CRPus n'était significatif que chez les patients obèses coronariens qui perdaient du poids. [152]
Une autre étude a également montré que les taux de CRPus diminuaient de manière significative uniquement chez les patients obèses qui avaient bénéficié de la RCV (réduction du taux de CRPus de 43% ; $p < 0,01$) mais pas chez les autres patients (non obèse). [152]
D'autre part une étude observationnelle danoise suggère qu'un taux de CRPus élevé serait lié à l'importance de l'adiposité abdominale et non à l'IMC. [153] Un tour de taille plus élevé était associé à un taux de CRPus plus élevée, indépendamment de l'IMC. Ceci pourrait

expliquer que nous n'avons pas mis en évidence de corrélation entre les variations de l'IMC et celles de la CRPus.
Une étude va à l'encontre de ces résultats. [154] Elle a évalué l'effet de la RCV sur le taux de CRPus indépendamment de la perte de poids et de la prise de statines. Une réduction du taux de CRPus a été observé chez les patients qu'ils aient reçu un traitement par statine ou qu'ils aient perdu du poids.

Quatrième facteur de confusion : le **tabagisme actif**.
En effet, une étude a observé que le taux de CRPus était considérablement réduit après un programme de RCV de 2 semaines. Néanmoins cet effet était présent uniquement chez les non-fumeurs. [93] Ceci constitue un biais de confusion car nous n'avons pas la proportion de patient fumeur (information déclarative ce qui constitue un biais de mémorisation).

Cinquième facteur de confusion possible : le **régime méditerranéen**.
On sait que les acides gras n-3, importants dans le régime méditerranéen promu chez nos patients, possèdent des effets anti-inflammatoires, notamment l'inhibition de la production de TNF et d'interleukine. [155, 156]

Il faudrait une étude randomisée et appariée sur tous ces facteurs de confusion.

Autres bénéfices de la RCV
Nous avons pu observer d'autres bénéfices de la RCV. Dans chacun des groupes, nous avons constaté une diminution significative du taux de BNP. La RCV permettrait de réduire certains marqueurs pronostiques (BNP).

Nous avons observé également une augmentation significative du pic VO2 dans chacun des groupe (14% dans le groupe 1, 12% dans le groupe 2, 11% dans le groupe A et 19% dans le groupe B). La RCV permet donc d'améliorer importante de la capacité fonctionnelle des patients.

Perspectives
Par conséquent, nous pensons que la RCV doit être considérée comme une stratégie importante adjacente au traitement conventionnel en post SCA. Or la proportion de patients adressée en RCV reste trop faible compte tenu des effets escomptés. Les délais d'attente sont également trop long. En effet dans notre étude le délai moyen entre le SCA et la RCV était de 72 jours dans le groupe 1, 79 jours dans le groupe 2, 60 jours dans le groupe A et 101 jours dans le groupe B. Les recommandations stipulent que, dans l'idéal, la réadaptation cardiaque doit débuter dans le premier mois après un SCA. [2, 3]

Cependant pour que le lien de causalité entre la RCV et la baisse de l'inflammation soit établi, il faudrait également montrer une analogie avec d'autres marqueurs de l'inflammation. Un nombre limité d'études ont évalué d'autres marqueurs inflammatoires tels que le TNF-α et les interleukines. [157-159]

Des recherches supplémentaires avec des essais randomisés comprenant un groupe témoin (sans réadaptation cardiaque) permettraient d'évaluer si un lien de causalité existe entre la réadaptation cardio-vasculaire et la réduction d'évènement cardio-vasculaire (via la réduction du LDLc et de la CRPus).

Il faudrait également préciser si les effets de la RCV sur la réduction du taux de CRPus sont imputés à la perte de graisse.

VI. CONCLUSION

De nombreuses recherches ont étudié le lien entre l'inflammation et la maladie coronaire.
Il s'est avéré que cette dernière est une véritable maladie inflammatoire.

Dans cette étude, nous nous sommes intéressés à l'**impact de la réadaptation cardiaque** sur les **taux de CRPus et de LDLc**. Nos données nous ont également permis d'évaluer l'évolution du pic de VO2, de la troponine, du BNP, de l'IMC, ainsi que l'évolution des traitements en particulier les statines au cours de la réadaptation cardio-vasculaire.

Notre hypothèse de travail consistait en une diminution de la CRPus et du LDLc post réadaptation cardio-vasculaire.

Nos résultats ont montré une **diminution significative de 28% du taux de CRPus** et **de 8% du taux de LDLc** dans le **groupe LDL ≥ 0,7g/L** et ce **malgré une diminution des fortes doses de statines**. On note également une **baisse significative de 36% du taux de CRPus** dans le **groupe CRPus ≥ 2mg/L**.

Ainsi, la **réadaptation cardio-vasculaire semblerait être plus bénéfique** aux **patients** à plus **haut risque cardio-vasculaire**.

De plus, nous avons pu observer dans tous les groupes une **augmentation significative du pic de VO2**, élément pronostique majeur, confirmant que les patients s'étaient bien entrainés. Une diminution significative du taux de BNP a été observée, ce dernier constitue également un facteur pronostique important.

Très peu d'études ont évalué l'effet de la réadaptation cardio-vasculaire sur le taux de LDLc et de CRPus. Notre étude montre l'intérêt et l'impact important de la réadaptation cardio-vasculaire sur le taux du LDLc et de la CRPus qui constituent des facteurs de risque cardio-vasculaire majeurs. L'effet bénéfique sur les taux de LDLc et de CRPus est essentiellement observé chez les patients à plus haut risque cardio-vasculaire (CRPus ≥ 2mg/L et LDLc ≥ 0,7 g/L) dans le post syndrome coronarien aigu.

Par conséquent, notre étude confirme que la **réadaptation cardio-vasculaire est une stratégie importante et complémentaire** au traitement conventionnel en post SCA.
Cependant des recherches supplémentaires avec des essais randomisés comprenant un groupe témoin (sans réadaptation cardio-vasculaire) permettraient d'évaluer si un lien de causalité existe entre la réadaptation cardio-vasculaire et la baisse de l'inflammation.

VII. REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

1. Puymirat E et al. Acute Myocardial Infarction: Changes in Patient Characteristics, Management, and 6-Month Outcomes Over a Period of 20 Years in the FAST-MI Program (French Registry of Acute ST-Elevation or Non-ST-elevation Myocardial Infarction) 1995 to 2015. Circulation 2017.

2. Marco R et al. 2015 ESC Guidelines for the management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent ST-segment elevation; European Heart Journal (2015) 37, 281.

3. Borja I et al. STEMI 2017 ESC Guidelines for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation; European Heart Journal (2017) 39, 151.

4. Vorchheimer D et al. Inflammatory markers in coronary artery disease. Let prevention douse the flames. JAMA 2001; 286:2154–6.

5. Ridker PM et al. High-sensitivity C-reactive protein. Potential adjunct for global risk assessment in the primary prevention of cardiovascular disease. Circulation 2001; 103:1813–8.

6. Ridker PM et al. Comparison of C-reactive protein and low-density lipoprotein cholesterol levels in the prediction of first cardiovascular events. N Engl J Med 2002 ; 347:1557–70.

7. Ridker PM et al. Inflammation, pravastatin, and the risk of coronary events after myocardial infarction in patients with average cholesterol levels. Circulation 1998; 98:839–44.

8. Albert MA et al. Effect of statin therapy on C-reactive protein levels: the pravastatin inflammation/CRP evaluation (PRINCE): a randomized trial and cohort study. JAMA 2001; 286:64–70.

9. Ridker PM et al. Rapid reduction in C-reactive protein with cerivastatin among 785 patients with primary hypercholesterolemia. Circulation 2001;103: 1191–3.

10. Ridker PM et al. For the JUPITER Study Group. Rosuvastatin to prevent vascular events in men and women with elevated C-reactiv protein. N Eng J Med 2008 ; 359 : 2195-207.

11. Myocardial infarction redefined a consensus document of The Joint European Society of Cardiology/American College of Cardiology Committee for the redefinition of myocardial infarction. Eur Heart J 2000; 21: 1502-13.

12. Pierre Kamine et Jean-Pierre Richer, Atlas d'anatomie humaine 6ème édition.

13. Shah PK et al. Inflammation and plaque vulnerability. Cardiovasc Drugs Ther 2009; 23: 31-40.

14. Newby DE et al. Triggering of acute myocardial infarction: beyond the vulnerable plaque. Heart 2010; 96: 1 247-51.

15. Hiari N et al. FDG PET imaging and cardiovascular inflammation. Curr Cardiol Rep 2011; 13: 43-8.

16. Libby P et al. Pathophysiology of coronary artery disease. Circulation 2005; 111:3481-8.

17. Ross R et al. Atherosclerosis—an inflammatory disease. N Engl J Med 1999; 340:115–26.

18. Rajagopalan S et al. Reactive oxygen species produced by macrophage-derived foam cells regulate the activity of vascular matrix metalloproteinases in vitro. Implications for atherosclerotic plaque stability. J Clin Invest 1996; 98: 2 572-9.

19. Ross R et al. Atherosclerosis an inflammatory disease. N Engl J Med 1999; 340 : 115-126

20. Neaton JD et al. Serum cholesterol level and mortality findings for men screened in the Multiple Risk Factor Intervention Trial. Multiple Risk Factor Intervention Trial Research Group. Arch Intern Med 1992;152 :1490–1500.

21. European Association for Cardiovascular Prevention & Rehabilitation, Reiner Z et al. ESC/EAS Guidelines for the manage- ment of dyslipidaemias: the Task Force for the management of dyslipidaemias of the European Society of Cardiology (ESC) the European Atherosclerosis Society (EAS). Eur Heart J 2011; 32: 1769–1818.

22. Mihaylova B et al. 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; 380:581–590.

23. Wilson PW et al. Prediction of coronary heart disease using risk factor categories. Circulation 1998; 97:1837-47.

24. De Backer G et al. Third joint task force of european and other societies on cardiovascular disease prevention in clinical practice. European guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice. Eur Heart J 2003; 24:1601-10.

25. Yusuf S et al. INTERHEART study investigators. Effect of potentially modifiable risk factors associated with myocardial infarction in 52 countries. Lancet 2004; 364:937-52.

26. Assmann G et al. Simple scoring scheme for calculating the risk of coronary events based on the 10-year follow-up of the prospective cardiovascular Münster (PROCAM) study. Circulation 2002; 105:320-5.

27. Walter F et al. Quels marqueurs biologiques de l'athérosclérose et du risque cardiovasculaire conseiller ? Revue Médicale Suisse 2008; 4 : 237.

28. Ridker PM et al. Inflammation, aspirin, and the risk of cardiovascular disease in apparently healthy men. N Engl J Med 1997; 336:973-9.

29. Ridker PM et al. C-reactive protein and other markers of inflammation in the prediction of cardiovascular disease in women. N Engl J Med 2000; 342:836-43.

30. Biasucci LM et al. Elevated levels of C-reactive protein at discharge in patients with unstable angina predict recurrent instability. Circulation 1999; 99:855–60.

31. Lindahl B et al. Markers of myocardial damage and inflammation in relation to long-term mortality in unstable coronary disease. N Engl J Med 2000; 343:1139 –47.

32. Haverkate F et al. Production of C-reactive protein and risk of coronary events in stable and unstable angina. Lancet 1997; 349:462–6.

33. Ferreiro´s ER et al. Independent prognostic value of elevated C-reactive protein in unstable angina. Circulation 1999; 100:1958 –63.

34. Mendall MA et al. C-reactive protein: relation to total mortality, cardiovascular mortality and cardiovascular risk factors in men. Eur Heart J 2000; 21:1584–90.

35. Ridker PM et al. Comparison of C-reactive protein and low-density lipoprotein cholesterol levels in the prediction of first cardiovascular events. N Engl J Med 2002; 347:1557–70.

36. Agnethe E et al. Joint Effect of Carotid Plaque and C-Reactive Protein on First-Ever Ischemic Stroke and Myocardial Infarction ? 17 May 2018, Journal of the American Heart Association. 2018; 7:e008951.

37. Paul M. Ridker et al. Inflammation, Pravastatin, and the Risk of Coronary Events After Myocardial Infarction in Patients With Average Cholesterol Levels. Mars 2018 Circulation. 2018; 98:839-844.

38. Pearson TA et al. Markers of inflammation and cardiovascular disease: application to clinical and public health practice: A statement for healthcare professionals from the Centers for Disease Control and Prevention and the American Heart Association. Circulation. 2003 Jan 28;107(3):499-511.

39. Kaptoge S et al. C-reactive protein, fibrinogen, and cardiovascular disease prediction. N Engl J Med 2012; 367:1310 –1320.

40. Massimo F et al. 2016 European Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice. European Heart Journal (2016) 37, 2315–2381.

41. Ohman E.M et al. Cardiac troponin T levels for risk stratification in acute myocardial ischemia. GUSTO IIA Investigators. N Engl J Med 1996 ; 335 : 1333-41.

42. Antman E.M. et al. Cardiac-specific troponin I levels to predict the risk of mortality in patients with acute coronary syndromes. N Engl J Med 1996.

43. Grabowski M et al. Prognostic value of B-type natriuretic peptide levels on admission in patients with acute ST elevation myocardial infarction. Acta Cardiol 2005 ; 60 : 537-42.

44. Lindahl B et al. Serial analyses of N-terminal pro-B-type natriuretic peptide in patients with non-ST-segment elevation acute coronary syndromes: a Fragmin and fast Revascularisation during In Stability in Coronary artery disease (FRISC)-II substudy. J Am Coll Cardiol 2005 ; 45 : 533-41.

45. Nilsson J.C et al. Left ventricular remodeling in the first year after acute myocardial infarction and the predictive value of N-terminal pro brain natriuretic peptide. Am Heart J 2002 ; 143 : 696-702.

46. Eggers K.M et al. Prognostic value of biomarkers during and after non-ST-segment elevation acute coronary syndrome. J Am Coll Cardiol 2009 ; 54 : 357-64.

47. Perk J 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): p. 1635-701.

48. Valgimigli M et al. 2017 ESC Focused Update on Dual Antiplatelet Therapy in Coronary Artery Disease in collaboration with the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS). The Task Force for the Management of Dual Antiplatelet Therapy in Coronary Artery Disease of the European Society of Cardiology (ESC). Eur Heart J 2017 : 39(3):213-260.

49. Puymirat E et al. Guidelines for the Management of Dyslipidaemias : https://www.cardio-online.fr/Lectures/2018/Nouvelles-recommandations-sur-la-prise-en-charge-des-dyslipidemies.

50. Schwartz GG et al. Myocardial Ischemia Reduction with Aggressive Cholesterol Lowering Study Investigators. 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.

51. Boekholdt SM et al. Very low levels of atherogenic lipoproteins and the risk for cardiovascular events: a meta-analysis of statin trials. J Am Coll Cardiol 2014;64(5):485–494.

52. Fulcher J 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.

53. Piepoli MF 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. Developed with the special contribution of the European Association for Cardiovascular Prevention & Rehabilitation (EACPR). Eur Heart J 2016;37(29):2315–2381.

54. Ulf Landmesser M et al. 2017 Update of ESC/EAS Task Force on practical clinical

guidance for PCSK9 inhibitors. Eur Heart J. 2018 Apr 7;39(14):1131-1143.

55. Principales dyslipidémies : stratégies de prise en charge, HAS Février 2017.

56. Chatterjee S et al. Early intravenous beta-blockers in patients with acute coronary syndrome a meta-analysis of randomized trials. Int J Cardiol 2013;168:915 – 921.

57. Goldberger JJ et al. Effect of beta-blocker dose on survival after acute myocardial infarction. J Am Coll Cardiol 2015; 66(13):1431–1441.

58. Yusuf S. et al. Effects of an angiotensin-converting-enzyme inhibitor, ramipril, on cardiovascular events in high-risk patients. The Heart Outcomes Prevention Evaluation Study Investigators. N Engl J Med, 2000; 342 : 145-53.

59. Fox K et al. The European trial On reduction of cardiac events with Perindopril in stable coronary Artery disease Investigators. Efficacy of perindopril in reduction of cardiovascular events among patients with stable coronary artery disease: randomised, double-blind, placebo-controlled, multicentre trial (the EUROPA study). Lancet 2003 ; 362 : 782-88.

60. Pfeffer MA et al. Valsartan in Acute Myocardial Infarction Trial Investigators. Valsartan, captopril, or both in myocardial infarc- tion complicated by heart failure, left ventricular dysfunction, or both. N Engl J Med 2003; 349(20):1893–1906.

61. Girerd N et al. Clinical benefits of eplerenone in patients with systolic heart failure and mild symptoms when initiated shortly after hospital discharge: analysis from the EMPHASIS-HF trial. Eur Heart J 2015;36(34):2310–2317.

62. Pitt B et al. Eplerenone Post-Acute Myocardial Infarction Heart Failure Efficacy and Survival Study Investigators. Eplerenone, a selective aldosterone blocker, in patients with left ventricular dysfunction after myocardial infarction. N Engl J Med 2003; 348(14):1309–1321.

63. Stratégie médicamenteuse du contrôle glycémique du diabète de type 2 HAS Janvier 2013.

64. Critchley JA et al. Mortality risk reduction associated with smoking cessation in patients with coronary heart disease: a systematic review. JAMA 2003;290(1):86–97.

65. Global BMI Mortality Collaboration, Di Angelantonio E et al, Body-mass index and all-cause mortality: individual participant-data meta-analysis of 239 prospective studies in four continents ; Lancet 2016;388(10046):776–786.

66. Iestra JA et al. Effect size estimates of lifestyle and dietary changes on all-cause mortality in coronary artery disease patients: a systematic review. Circulation 2005;112:924 – 934.

67. Balady GJ et al. Core components of cardiac rehabilitation/ secondary prevention programs: 2007 update: A scientific statement from the American Heart Association Exercise, Cardiac Rehabilitation, and Prevention Committee, the Council on Clinical Cardiology; the Councils on Cardiovascular Nursing, Epidemiology and Prevention, and

Nutrition, Physical Activity, and Metabolism; and the American Association of Cardiovascular and Pulmonary Rehabilitation. Circulation 2007; 115: 2675–2682.

68. Anderson L et al. Exercisebased cardiac rehabilitation for coronary heart disease: Cochrane systematic review and meta-analysis. J Am Coll Cardiol 2016; 67: 1–12.

69. Libby P et al. Inflammation in atherosclerosis: transition from theory to practice. Circ J 2010 ; 74 : 213-20.

70. Lattuca B et al. L'inflammation dans l'infarctus, une nouvelle cible thérapeutique? Cardiologie pratique, Juin 2018.

71. Roubille C et al. Cardiovascular adverse effects of anti-inflammatory drugs. Anti-Inflamm Anti-Allergy Agents Med Chem 2013 ; 12 : 55-67.

72. Libby P et al. Interleukin-1 Beta as a target for atherosclerosis therapy: biological basis of CANTOS and beyond. J Am Coll Cardiol 2017; 70 : 2 278-89.

73. Ridker PM et al. Antiinflammatory therapy with canakinumab for atherosclerotic disease. N Engl J Med 2017 ; 377 : 1 119-31.

74. Monpère C et al. Recommandations de la Société française de cardiologie concernant la pratique de la réadaptation cardiovasculaire chez l'adulte, version 2. Archives des maladies du coeur et des vaisseaux, 2002. Tome 95(n°10): p. 963 997.

75. Myers J et al. Exercise capacity and mortality among men referred for exercise testing. N Engl J Med. 2002; 346:793–801.

76. Wei M et al. Relationship between low cardio-respiratory fitness and mortality in normal-weight, overweight and obese men. JAMA 1999; 282:1547-1553.

77. Handschin C et al. The role of exercise and PGC-1alpha in inflammation and chronic disease. Nature 2008; 454: 463-469.

78. Pavy Ba et al. Referentiel des bonnes pratiques de la réadaptation cardiaque de l'adulte en 2011.

79. Handschin C et al. The role of exercise and PGC-1alpha in inflammation and chronic disease. Nature 2008; 454: 463-469.

80. Pilegaard H et al. Exercise induces transient transcriptional activation of the PGC-1α gene in human skeletal muscle. J Physiol 2003; 546: 851-858.

81. Pilegaard H et al. Exercise induces transient transcriptional activation of the PGC-1α gene in human skeletal muscle. J Physiol 2003; 546: 851-858.

82. Leung FP et al. Exercise, vascular wall and cardiovascular diseases. An update (part 1) Sports Med 2008; 38:1009-24.

83. El-Sayed MS et al. Exercise and training effects on blood haemostasis in health and disease: an update. Sports Med 2004; 34:181-200.

84. Taylor RS et al. Exercise-based rehabilitation for patients with coronary heart disease: systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. Am J Med 2004;116(10):682–692.

85. Piepoli M.F et al. Secondary prevention through cardiac rehabilitation: from knowledge to implementation. A position paper from the Cardiac Rehabilitation Section of the European Association of Cardiovascular Prevention and Rehabilitation. Eur J Cardiovasc Prev Rehabil, 2010. 17(1): p. 1-17.

86. Cook DG et al. C-reactive protein concentration in children: relationship to adiposity and other cardio- vascular risk factors. Atherosclerosis 2000;149:139–50.

87. Rader D et al. Inflammatory markers of coronary risk. N Engl J Med 2000;343:1179 –82.

88. Yudkin JS et al. C-reactiveprotein in healthy subjects: associations with obesity, insulin resistance, and endothelial dysfunction: a potential role for cytokines originating from adipose tissue? Arterioscler Thromb Vasc Biol 1999;19:972–8.

89. Training Richard V et al. Reduction in C-Reactive Protein Through Cardiac Rehabilitation and Exercise Training Exercise. JACC Vol. 43, No. 6, 2004 :1056-1061.

90. Lakka TA et al. Effect of exercise training on plasma levels of C-reactive protein in healthy adults: the HERITAGE Family Study. Eur Heart J. 2005 June 29;26(19):2018–25.

91. Milani RV et al. Prevalence and profile of metabolic syndrome in patients following acute coronary events and effects of therapeutic lifestyle change with cardiac rehabilitation. Am J Cardiol 2003; 92:50–4.

92. Timothy S et al. Earnest et al. Exercise without Weight Loss Does Not Reduce C-Reactive Protein: The INFLAME Study. American College of Sports Medicine 2010 ; 708-716.

93. Mlakar P et al. The effect of short-term cardiac rehabilitation after acute myocardial infarction on high-sensitivity C-reactive protein. Metab Syndr Relat Disord. 2014 Mars; 12(2):149-55.

94. Cottin Y et al. Specific profile and referral bias of rehabilitated patients after an acute coronary syndrome. J Cardiopulm Rehab, 2004; 24: 38-44.

95. Pavy D et al. Cardiac rehabilitation after myocardial infarction in France: Still not prescribed enough. Ann de Cardiol, 2014. 63: p.369-375.

96. Michel Hanssen et al. French Registry on Acute ST-elevation and non ST-elevation Myocardial Infarction 2010. FAST-MI 2010 BJM 2014 : 98(9): 699-705.

97. Kotseva K et al. EUROASPIRE III: a survey on the lifestyle, risk factors and use of cardioprotective drug therapies in coronary patients from 22 European countries. Eur J Cardiovasc Prev Rehabil. 2009 Apr;16(2):121-37.

98. Lee AJ et al. The economics of cardiac rehabilitation and lifestyle modification: a review of literature. J Cardiopulm Rehabil Prev. 2007; 27:135-42.

99. Papadakis S et al. Economic evaluation of cardiac rehabilitation: a systematic review. Eur J Cardiovasc Prev Rehabil. 2005 ;12: 513-20.

100. Jolly K et al. Home-based cardiac rehabilitation compared with centre-based rehabilitation and usual care: a systematic review and meta-analysis. Int J Cardiol. 2006;111:343-51.

101. SFC. Recommandations du Groupe Exercice Réadaptation Sport (GERS) de la Société Française de Cardiologie concernant la pratique de la réadaptation cardiovasculaire chez l'adulte, version 3. 2011. Available from: http://www.cardio-sfc.org/recommandations/sfc.

102. Dalal HM et al. Home based versus centre based cardiac rehabilitation: Cochrane systematic review and meta-analysis. BMJ 2010; 340:b5631.

103. Monpère C et al, Recommandations de la Société française de cardiologie concernant la pratique de la réadaptation cardiovasculaire chez l'adulte, 82 version 2. Archives des maladies du coeur et des vaisseaux, 2002. tome 95(n°10): p. 963-997.

104. Rapport de l'OMS-Europe: Therapeutic patient education-continuing education programmes for health care providers in the field of chronic disease.

105. Recommandations HAS. Education thérapeutique du patient. Définition, finalités et organisation. www.has- sante.fr.

106. Décret n°2010-904 du 02 08 10 relatif aux conditions d'autorisation des programmes d'éducation thérapeutique des patients.

107. Décret n°2010-906 du 02 08 10 relatif aux compétences requises pour dispenser l'éducation thérapeutique des patients.

108. Kotseva K et al. De Bacquer, Cardiac rehabilitation for coronary patients: lifestyle, risk factor and therapeutic management. Results from the EUROASPIRE II survey. European Heart Journal Supplements 2004 : 17- 26.

109. Kotseva K et al., Cardiovascular prevention guidelines in daily practice: a comparison of EUROASPIRE I, II, and III surveys in eight European countries. Lancet, 2009. 373(9667) : 929-40.

110. Kotseva K et al. EUROASPIRE III: a survey on the lifestyle, risk factors and use of cardioprotective drug therapies in coronary patients from 22 European countries. Eur J Cardiovasc Prev Rehabil, 2009. 16(2) : p. 121-37.

111. Kotseva K et al. Treatment of patients with coronary heart disease fails to meet standards of european guidelines: results of EUROASPIRE surveys. Rev Esp Cardiol, 2009. 62(10): p. 1095-8.

112. Frasure-Smith N et al. Depression and 18 month prognosis after myocardial infarction. Circulation, 1995; 91: 999-1005.

113. Monpere C et al. [Return to work after cardiovascular rehabilitation in 128 coronary patients followed for 7 years. Results and medico-economic analysis]. Arch Mal Coeur Vaiss, 2000. 93(7): 797-806.

114. Heran BS et al. Exercise-based cardiac rehabilitation for coronary heart disease. Cochrane Database Syst Rev, 2011;(7):CD001800.

115. Ponikowski P et al. Enhanced ventilatory response to exercise in patients with chronic heart failure and preserved exercise tolerance: marker of abnormal cardiorespiratory reflex control and predictor of poor prognosis. Circulation. 2001; 103:967-72.

116. Kavanagh T et al. Prediction of long term prognosis in 12169 Men referred for cardiac rehabilitation. Circulation. 2002 : 106 : 666-671.

117. Franklin BA et al. Cardiorespiratory fitness: an independent and additive marker of risk stratification and health outcomes. Mayo Clin Proc. 2009;84:776-9.

118. F. Delahaye et al. Recommandations de la Société française de cardiologie concernant la prise en charge de l'infarctus du myocarde après la phase aiguë. Archives des maladies du cœur et des vaisseaux, tome 94, n° 7, juillet 2001.

119. Neaton JD et al. Serum cholesterol level and mortality findings for men screened in the Multiple Risk Factor Intervention Trial. Multiple Risk Factor Intervention Trial Research Group. Arch Intern Med 1992; 152:1490–1500.

120. Reiner Z et al. ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias: the Task Force for the management of dyslipidaemias of the European Society of Cardiology (ESC) the European Atherosclerosis Society (EAS). Eur Heart J 2011; 32:1769–1818.

121. Mihaylova B and al. 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; 380:581–590.

122. Pfutzner A et al. High-sensitivity C-reactive prtein as cardiovascular risk marker in patients with diabetes mellitus. Diabetes Technol Ther 2006 ; 8(1) : 28-36.

123. Ridker PM et al. Comparison of C-reactive protein and low-density lipoprotein cholesterol levels in the prediction of first cardiovascular events. N Engl J Med 2002; 347:1557–65.

124. Mendall MA et al. C-reactive protein: relation to total mortality, cardiovascular mortality and cardiovascular risk factors in men. Eur Heart J 2000; 21:1584–90.

125. Lavie CJ et al. Statin wars: emphasis on potency vs event reduction and safety? Mayo Clin Proc. 2007;82(5):539– 542.

126. Ridker PM et al. Pravastatin or Atorvastatin Evaluation and Infection Therapy-Thrombolysis in Myocardial Infarction 22 (PROVE IT-TIMI 22) Investigators. C-reactive protein levels and outcomes after statin therapy. N Engl J Med. 2005; 352(1):20–28.

127. Luigi Emilio Pastormerlo et al. The bottleneck of cardiac rehabilitation for patients with coronary artery disease: How to overcome. European Journal of Preventive Cardiology 2018, Vol. 25(12) 1239–1241.

128. Bruckert E et al. Mild to moderate muscular symptoms with high-dosage statin therapy in hyperlipidemic patients: the PRIMO study. Cardiovasc Drugs Ther 2005; 19: 403–414.

129. Di Stasi SL et al. Effects of statins on skeletal muscle: a perspective for physical therapists. Phys Ther 2010; 90: 1530–1542.

130. Belle L et al. French Registry on Acute ST-elevation and non-ST-elevation Myocardial Infarction 2015 (FAST-MI 2015). Design and baseline data. Arch Cardiovasc Dis. 2017 Jun - Jul;110(6-7):366-378.

131. Cannon CP et al. Pravastatin or Atorvastatin Evaluation and Infection Therapy-Thrombolysis in Myocardial Infarction 22 Investigators. Intensive versus moderate lipid lowering with statins after acute coronary syndromes. N Engl J Med, 2004; 350: 1 495-504.

132. O'Keefe JR et al. Optimal low-density lipoprotein is 50 to 70 mg/dl: lower is better and physiologically normal. J Am Coll Cardiol, 2004; 43: 2 142-6.

133. Christopher P et al. Ezetimibe Added to Statin Therapy after Acute Coronary Syndromes. N Engl J Med 2015; 372:2387-2397.

134. Marc S et al. Evolocumab and Clinical Outcomes in Patients with Cardiovascular Disease. N Engl J Med 2017; 376:1713-1722.

135. Gitt AK et al. Cholesterol target value attainment and lipid-lowering therapy in patients with stable or acute coronary heart disease: Results from the Dyslipidemia International Study II. Atherosclerosis. 2017 Nov;266:158-166.

136. https://www.cnch.fr/non-classe/hypercholesterolemie-resultats-de-lenquete/.

137. John Munkhaugen et al. The prevalence and predictors of elevated C-reactive protein after a coronary heart disease event. European Journal of Preventive Cardiology 2018, Vol. 25(9) 923–931.

138. Conraads VM et al. Combined endurance/resistance training reduces plasma TNF-alpha receptor levels in patients with chronic heart failure and coronary artery disease. Eur Heart J 2002; 23(23): 1854-60.

139. Cesari F et al. Impact of a cardiac rehabilitation program and inflammatory state on endothelial progenitor cells in acute coronary syndrome patients. Int J Cardiol 2013; 167(5): 1854-9.

140. Balen S et al. Anti-inflammatory effects of exercise training in the early period after myocardial infarction. Coll Antropol 2008; 32(1): 285-91.

141. Aminlari A et al. Association of cardiac rehabilitation with improvement in high sensitive C-reactive protein post-myocardial infarction. Iran Red Crescent Med J 2012; 14(1): 49-50.

142. Milani RV et al. Reduction in C-. reactive protein through cardiac rehabilitation exercise training. J Am Coll Cardiol 2004.

143. Masoumeh S et al. Effect of cardiac rehabilitation on inflammation: A systematic review and meta-analysis of controlled clinical trials. ARYA Atheroscler 2018 ; Volule 14, Issue2 : 85-95.

144. Richard V et al. Reduction in C-Reactive Protein Through Cardiac Rehabilitation and Exercise Training. JACC Vol. 43, No. 6, 2004 : 43(6):1056-61.

145. Anzait T et al. C-reactive protein as a predictor of infarct expansion and cardiac rupture after a first Q-Wave Acute Myocardial Infarction. Circulation, 1997; 96 : 778-84.

146. Musial J et al. Anti-inflammatory effects of simvastatin in subjects with hypercholes-terolemia. Int J Cardiol 2001; 77:247–53.

147. Ridker PM et al. Rapid reduction in C-reactive protein with cerivastatin among 785 patients with primary hypercho- lesterolemia. Circulation 2001; 103:1191–3.

148. Kinlay S et al. Low-density lipoprotein-dependent and -inde- pendent effects of cholesterol-lowering therapies on C- reactive protein: A meta-analysis. J Am Coll Cardiol 2007; 49: 2003–2009.

149. Yudkin JS et al. Inflammation, obesity, stress and coronary heart disease: is interleukin-6 the link? Atherosclerosis 2000; 148:209–14.

150. Yudkin JS et al. C-reactiveprotein in healthy subjects: associations with obesity, insulin resistance, and endothelial dysfunction: a potential role for cytokines originating from adipose tissue? Arterioscler Thromb Vasc Biol 1999; 19:972–8.

151. Tchernof A et al.Weightloss reduced C-reactive protein levels in obese postmenopausal women. Circulation 2002; 105:564–9.

152. Lavie CJ et al. Impact of cardiac rehabilitation on coronary risk factors, inflammation, and the metabolic syndrome in obese coronary patients. J Cardiometab Syndr 2008; 3(3): 136-40.

153. Wedell-Neergaard AS et al. Low fitness is associated with abdominal adiposity and low-grade inflammation independent of BMI. Plos one, 2018 : 177-89.

154. Richard V et al. Reduction in C-Reactive Protein Through Cardiac Rehabilitation and Exercise Training. JACC Vol. 43, No. 6, 2004 : 190-198.

155. Leaf A et al. Omega-3 fatty acids and cardiovascular disease. World Rev Nutr Diet 2001; 89:161–72.

156. Grimm H et al. Regulatory potential of n-3 fatty acids in immunological and inflammatory processes. Br J Nutr 2002;87 Suppl 1: S59 –67.

157. Conraads VM et al. Combined endurance/resistance training reduces plasma TNF-alpha receptor levels in patients with chronic heart failure and coronary artery disease. Eur Heart J 2002; 23(23): 1854-60.

158. Kim YJ et al. Beneficial effects of cardiac rehabilitation and exercise after percutaneous coronary intervention on hsCRP and inflammatory cytokines in CAD patients. Pflugers Arch 2008; 455(6): 1081-8.

159. Shin YO et al. Effect of cardiac rehabilitation and statin treatment on anti-HSP antibody titers in patients with coronary artery disease after percutaneous coronary intervention. Int Heart J 2006; 47(5): 671- 82.

VIII. LE SERMENT D'HIPPOCRATE

Au moment d'être admise à exercer la médecine, je promets et je jure d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité. Mon premier souci sera de rétablir, de préserver ou de promouvoir la santé dans tous ses éléments, physiques et mentaux, individuels et sociaux.

Je respecterai toutes les personnes, leur autonomie et leur volonté, sans aucune discrimination selon leur état ou leurs convictions. J'interviendrai pour les protéger si elles sont affaiblies, vulnérables ou menacées dans leur intégrité ou leur dignité. Même sous la contrainte, je ne ferai pas usage de mes connaissances contre les lois de l'humanité.

J'informerai les patients des décisions envisagées, de leurs raisons et de leurs conséquences.

Je ne tromperai jamais leur confiance et n'exploiterai pas le pouvoir hérité des circonstances pour forcer les consciences.

Je donnerai mes soins à l'indigent et à quiconque me les demandera.

Je ne me laisserai pas influencer par la soif du gain ou la recherche de la gloire.

Admise dans l'intimité des personnes, je tairai les secrets qui me seront confiés. Reçue à l'intérieur des maisons, je respecterai les secrets des foyers et ma conduite ne servira pas à corrompre les mœurs.

Je ferai tout pour soulager les souffrances. Je ne prolongerai pas abusivement les agonies. Je ne provoquerai jamais la mort délibérément.

Je préserverai l'indépendance nécessaire à l'accomplissement de ma mission.

Je n'entreprendrai rien qui dépasse mes compétences. Je les entretiendrai et les perfectionnerai pour assurer au mieux les services qui me seront demandés.

J'apporterai mon aide à mes confrères ainsi qu'à leurs familles dans l'adversité.

Que les hommes et mes confrères m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses ; que je sois déshonorée et méprisée si j'y manque.

ANNEXES

ANNEXE 1 : Evidence Based Medicine

Classes of recommendations	Definition	Suggested wording to use
Class I	Evidence and/or general agreement that a given treatment or procedure is beneficial, useful, effective.	Is recommended/is indicated
Class II	Conflicting evidence and/or a divergence of opinion about the usefulness/efficacy of the given treatment or procedure.	
Class IIa	*Weight of evidence/opinion is in favour of usefulness/efficacy.*	Should be considered
Class IIb	*Usefulness/efficacy is less well established by evidence/opinion.*	May be considered
Class III	Evidence or general agreement that the given treatment or procedure is not useful/effective, and in some cases may be harmful.	Is not recommended

NOM ET PRENOM : BENABBOU SOPHIE

SUJET DE LA THESE : EVOLUTION DES TAUX DE LDLc ET DE CRPus AVANT ET APRES UN PROGRAMME DE READAPTATION CARDIAQUE AMBULATOIRE AU DECOURS D'UN SYNDROME CORONAIRE AIGU

THESE : MEDECINE

QUALIFICATION : Médecine Spécialité (D.E.S de cardiologie et maladies vasculaires)

ANNEE : 2018

NUMERO D'IDENTIFICATION : 2018ANTI0332

MOTS CLEFS : LDLc, CRPus, réadaptation cardiaque, syndrome coronaire aigu

RESUME :

Introduction : Le syndrome coronaire aigu (SCA) s'est avéré être une véritable maladie inflammatoire ce qui a permis le développement de nouvelles cibles thérapeutiques. A ce jour, peu d'études ont évalué l'impact de la réadaptation cardio-vasculaire (RCV) sur l'inflammation. Ainsi, notre travail a pour objectif principal d'évaluer les taux de LDLc (lipoprotéines de basse densité cholestérol) et de CRPus (Protéine C réactive ultra-sensible) avant et après RCV post SCA.
Matériels et Méthodes : 102 patients réalisant une RCV post syndrome coronarien aigu au CHU Lariboisière ont été divisé en 4 groupes, non randomisés en fonction de leur taux de CRPus (CRPus < 2,0mg/L et CRPus ≥ 2,0 mg/L) et de LDLc initiaux (LDLc < 0,7 g/L et LDLc≥0,7g/L). La CRPus et le LDLc ont donc été récoltés en pré et en post RCV. Pour chaque patient, le traitement de sortie a été évalué par rapport au traitement recommandé par la société européenne de cardiologie. Les résultats ont ensuite été analysés statistiquement et discutés.
Résultats : Nos résultats ont montré une diminution significative de 28% de la CRPus ([0,26–1,13], p=0,002) et de 8% du LDLc ([0,01 – 0,11], p=0,013) dans le groupe LDLc ≥ 0,7g/L. On note également une baisse de la CRPus significative de 36% ([0,837-2,512], p<0,001) dans le groupe CRPus ≥ 2mg/L.
Conclusion : Ces résultats nous permettent de mettre en exergue les bienfaits de la RCV sur l'inflammation dans le groupe à haute valeur lipidique (LDLc ≥ 0,7 g/L) et à haute valeur inflammatoire (CRPus ≥ 2,0mg/L).

MEMBRES DU JURY :
Monsieur le Professeur Alain COHEN-SOLAL (Président du jury)
Monsieur le Professeur Franck BOCCARA (Juge)
Monsieur le Professeur Damien LOGEART (Juge)
Monsieur le Maître de conférences des Universités docteur Jocelyn INAMO (Juge)
Madame le Docteur Soulef GUENDOUZ (Juge)