

## Revue générale

# Infarctus du sujet jeune : quel bilan étiologique spécifique ? Quel suivi ?

**RÉSUMÉ :** La maladie coronaire prématurée est définie comme une maladie coronaire obstructive symptomatique avant l'âge de 45 ans selon les études françaises (registre AFIJI, du groupe ACTION) et avant 55 ans selon les définitions américaines. La proportion de jeunes patients atteints d'un infarctus augmente, en particulier celle des jeunes femmes dont le taux a doublé en 20 ans. C'est la seule catégorie pour laquelle la prévention cardiovasculaire contemporaine n'a pas fait reculer la mortalité. Il s'agit d'une pathologie chronique, agressive, avec une évolution rapide vers une atteinte multitrunculaire, un taux élevé de récurrences ischémiques et de mortalité prématurée.

Le bilan comprend l'évaluation des facteurs de risque habituels, la recherche d'une hypercholestérolémie hétérozygote familiale, la recherche d'une maladie inflammatoire chronique, un bilan de thrombophilie et la quantification de la sédentarité et des risques psychosociaux incluant la prise de drogues. La prévention secondaire cardiovasculaire doit impliquer l'arrêt du tabac, les inhibiteurs du PCSK9 pour avoir le meilleur pronostic chez ces patients dont l'espérance de vie théorique est supérieure à 20 ans.



**M. ZEITOUNI, J.-P. COLLET**  
Sorbonne Université, ACTION Study Group,  
Institut de Cardiologie, Hôpital Pitié-Salpêtrière,  
Inserm UMRS 1166 PARIS.

### Infarctus du sujet jeune : une maladie, plusieurs définitions

Il n'y a actuellement pas de définition standardisée de la maladie coronaire prématurée. Dans le registre prospectif français AFIJI (*Appraisal of risk factors in young ischemic patients justifying aggressive intervention*) du groupe ACTION, la maladie coronaire prématurée est définie par une obstruction coronaire d'origine athéromateuse entraînant un angor d'effort ou par la survenue d'un syndrome coronarien aigu chez les adultes âgés de 45 ans ou moins [1]. Dans les analyses du registre ARIC (*Atherosclerosis risk in communities*) et du NCDR (*National cardiovascular data registry*), deux registres évaluant la santé cardiovasculaire de la population américaine, la maladie coronaire prématurée est définie comme la survenue d'un infarctus

du myocarde avant l'âge de 55 ans [2, 3]. En France, la moyenne d'âge de survenue d'un infarctus du myocarde est de 61 ans chez l'homme et 75 ans chez la femme, contre 65 ans et 72 ans aux États-Unis.

### Une maladie coronaire prématurée, des profils différents selon les régions

Les quelques études descriptives sur le sujet indiquent que la maladie coronaire prématurée a des profils différents en fonction des régions du monde. En France, on retrouve une forte prévalence du tabagisme et un LDL-c moyen de 1,6 g/L, alors qu'aux États-Unis c'est le plus souvent un syndrome métabolique et des triglycérides élevés, contrastant avec un LDL-c médian de 1,20 g/L. Les disparités concernant les principaux

## Revue générale

	Registre AFIJ	Registre NCDR
Femmes	13,30 %	27,50 %
IMC moyen kg/m <sup>2</sup>	26,1	30
Tabac actif	77,30 %	52,00 %
LDL-c moyen (g/L)	1,69	1,2
HTA	20,30 %	23,80 %
Hérédité coronaire	40,80 %	39,80 %
Diabète	10,70 %	23,80 %

Tableau 1: Disparités concernant les principaux facteurs de risque cardiovasculaire.

facteurs de risque cardiovasculaire sont illustrés dans le **tableau 1**.

### Une incidence en augmentation permanente, avec une évolution agressive

Alors que les admissions pour infarctus du myocarde diminuent chez les patients plus âgés, elles stagnent, voire augmentent, chez les patients âgés de moins de 55 ans [4]. Le registre américain ARIC a bien mis en évidence cette tendance sur les 20 dernières années: la proportion des jeunes patients (35-54 ans) a augmenté dans le panel global des patients admis pour infarctus du myocarde, en particulier chez les jeunes femmes qui passent de 20 à 30 % (**fig. 1**).

De la même manière, alors que la mortalité cardiovasculaire globale diminue dans toutes les catégories de la population, il n’y a pas eu de recul de la mortalité chez les jeunes patients depuis 20 ans [4]. La maladie coronaire prématurée est une maladie chronique agressive. Dans le registre prospectif AFIJ évaluant 880 patients jusqu’à 20 ans après le diagnostic d’une coronaropathie précoce, le taux de récurrence d’événements ischémiques est de 5 pour 100 patients-années, avec une mortalité prématurée estimée de 10 % à 20 ans [1].

Il a aussi été constaté que plus de 10 % des patients avaient au moins 2 récurrences

d’événements ischémiques graves, comprenant le décès cardiovasculaire, un infarctus du myocarde ou un accident vasculaire cérébral. L’étude angiographique a montré une évolution rapide vers une atteinte pluritronculaire, avec l’atteinte d’un néovaisseau chez 2 patients sur 3 (**fig. 2**), contre 1 patient sur 2 dans la population générale selon l’étude PROSPECT [5].

Ces données sur le caractère chronique et agressif de la maladie coronaire sont aussi illustrées dans le suivi à 10 ans de

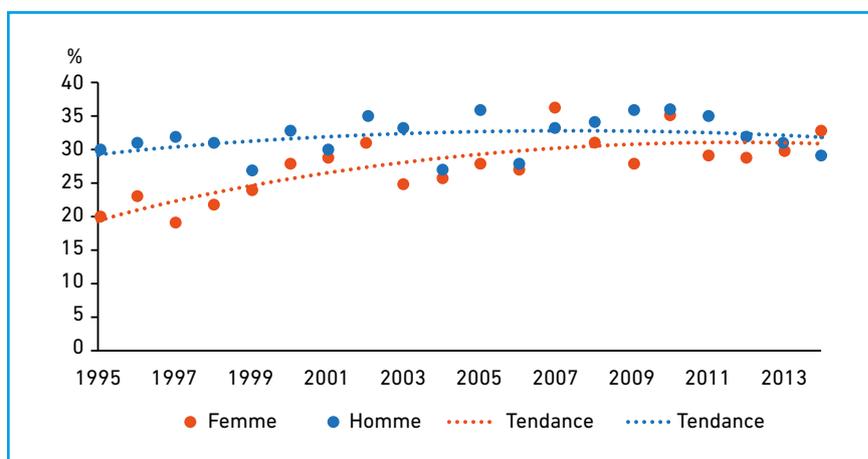


Fig. 1: Pourcentage d’infarctus du myocarde attribuable aux patients âgés de 35 à 54 ans dans le registre ARIC (d’après [2]).

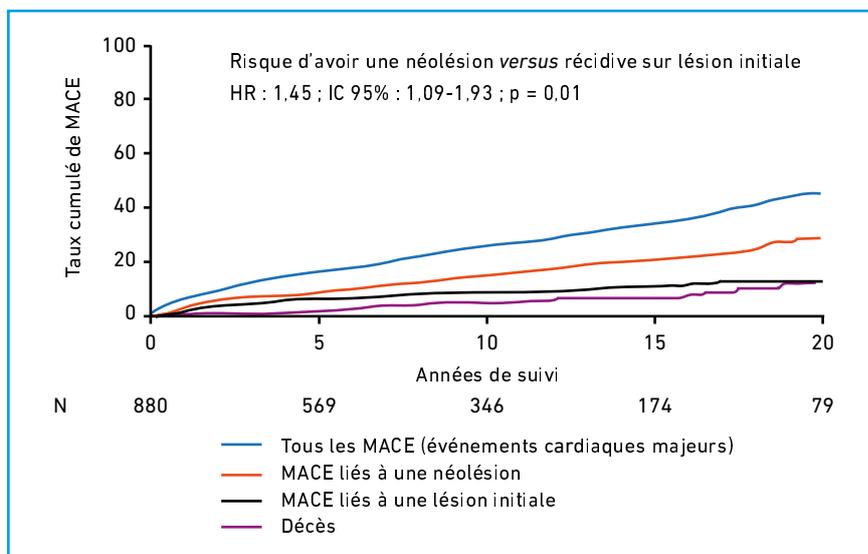


Fig. 2: Localisation et fréquence des récurrences ischémiques coronaires au cours du temps (d’après [1]).

## Revue générale

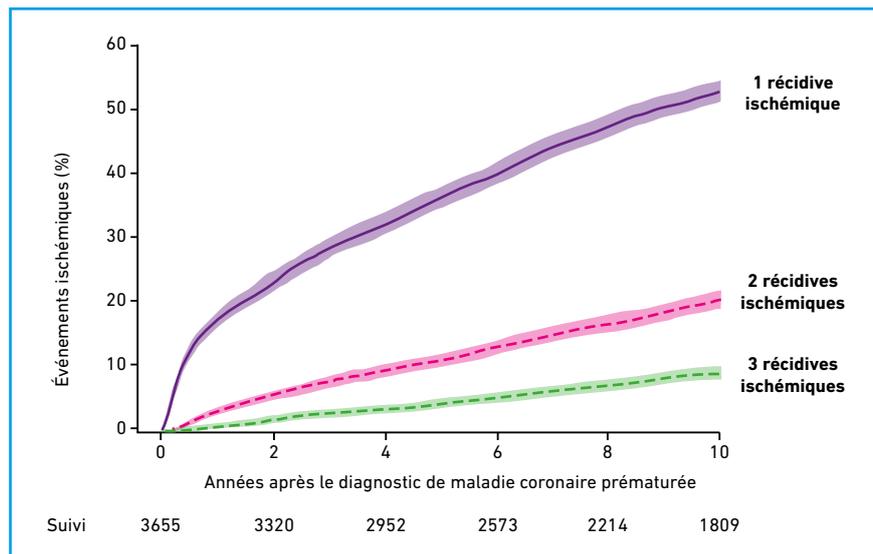


Fig. 3 : Récidives multiples après le diagnostic de maladie coronaire prématuurée (d'après [6]).

3 655 patients du registre NCDR chez lesquels une maladie coronaire prématuurée a été diagnostiquée avant l'âge de 50 ans. On retrouve chez ces patients une mortalité de 20 % à 10 ans, soit 1 patient sur 5. Parmi ces patients, plus de 50 % développaient une récurrence ischémique dans les 10 ans, 20 % 2 récurrences et 10 % au moins 3 récurrences (fig. 3) [6].

### Des patients difficiles à dépister en prévention primaire

Alors que ces patients ont un profil cardiovasculaire à haut risque, ils ne sont

pas correctement identifiés et évalués par les recommandations internationales des sociétés savantes européennes et américaines [3, 7]. En évaluant les patients du registre d'infarctus du myocarde avec sus-décalage du segment ST de la cohorte prospective e-Paris de la Pitié-Salpêtrière, seuls 20 % auraient été considérés à haut risque cardiovasculaire et traités par une statine en prévention primaire selon la recommandation ESC en faveur d'une statine en prévention primaire, contre plus de 75 % chez les patients plus âgés [3]. De la même manière, les recommandations américaines AHA/ACC ne dépistent que 46 %

des patients de moins de 55 ans qui développeront une maladie coronaire, contre 85 % des patients âgés de plus de 55 ans.

Plusieurs facteurs expliquent cet échec des recommandations dans le dépistage des jeunes patients à haut risque de développer une maladie coronaire prématuurée : le SCORE de ESC et le 10-year ASCVD risk score sont très dépendants de l'âge et ils n'incluent pas des données plus spécifiques de jeunes coronariens telles que l'inflammation chronique, l'hérédité forte ou les syndromes métaboliques [8].

### Le bilan étiologique à l'admission et après stabilisation de la maladie coronaire

Le bilan d'admission en unité de soins intensifs cardiologiques (USIC) consiste à dépister les facteurs de risque cardiovasculaire classiques avec un bilan lipidique complet, glycémie veineuse à jeun, hémoglobine glyquée. On ajoutera à cela le dosage des toxiques sanguins ou urinaires, notamment pour dépister la consommation de cannabis, d'ecstasy ou de MDMA, qui sont des contributeurs puissants d'athéromatose et de dysfonction endothéliale. Le registre YOUNG-MI a démontré qu'au moins 10 % des patients atteints d'une maladie coronaire étaient consommateurs de cannabis ou cocaïne, associés à une mortalité plus élevée (fig. 4) [9].

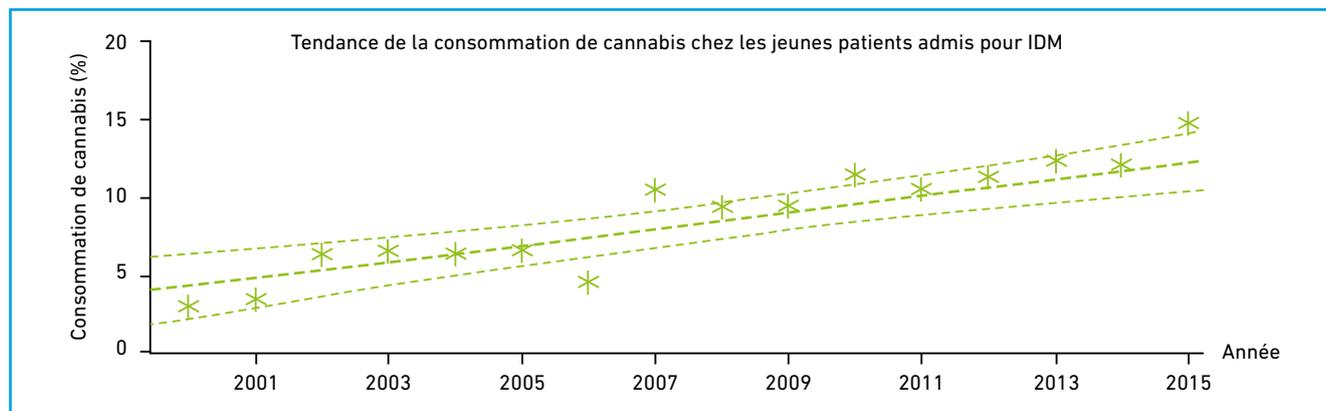


Fig. 4 : Consommation de cannabis et maladie coronaire prématuurée [9].

## POINTS FORTS

- La proportion d'individus atteints d'une maladie coronaire prématurée est en augmentation depuis 20 ans, en particulier chez les jeunes femmes.
- La maladie coronaire prématurée est une pathologie chronique agressive, avec un taux de récurrences ischémiques et de mortalité élevé.
- Le bilan comprend la recherche des facteurs de risque classiques, le recherche de la prise de drogues, la recherche d'une hypercholestérolémie familiale hétérozygote, la recherche d'une thrombophilie.
- La maladie inflammatoire chronique et la poursuite du tabac sont les plus grands contributeurs du mauvais pronostic.
- Ces patients doivent être traités avec une prévention cardiovasculaire secondaire complète, comprenant la prise en charge du risque cardiovasculaire global et résiduel.

À distance de l'épisode, une fois la maladie coronaire stabilisée, un bilan plus spécifique permet à la fois de dépister certaines pathologies sous-jacentes et de mieux stratifier le risque :

- dosage de la CRP ultrasensible permettant d'avoir un reflet de l'inflammation infraclinique chronique, dont la contribution à l'athérosclérose et à son évolution est importante [10, 11];
- dosage de la lipoprotéine (a) et des apolipoprotéines A et B [12, 13];
- en cas de LDL-c supérieur à 1,9 g/L à l'admission, prévoir le dépistage d'une hypercholestérolémie hétérozygote familiale, avec calcul du score DLCN (*Dutch Lipid Clinic Network*) et recherche éventuelle des mutations du récepteur du LDL, gène *PCSK9* ou apolipoprotéine B;
- bilan de thrombophilie à la recherche d'un syndrome des antiphospholipides (SAPL), d'une mutation du facteur V de Leiden, antithrombine, protéine C, protéine S;
- recherche d'une maladie inflammatoire chronique à orienter en fonction du contexte : maladie intestinale chronique inflammatoire, psoriasis, lupus;
- dosage des sérologies virales VIH, VHC, VHB;

- recherche d'un foramen ovale perméable (FOP) ou autre cardiopathie emboligène en cas de thrombus coronaire important sans athérosclérose associée;
- recherche de plaques d'athérome périphériques avec mesure de l'épaisseur média-intima des artères carotides et fémorales;
- quantification de la sédentarité;
- quantification des facteurs de risque psychosociaux.

Enfin, il conviendra de prévoir une consultation de prévention cardiovasculaire et de dépistage des facteurs de risque aux apparentés du 1<sup>er</sup> degré.

### Le bilan des facteurs de risque spécifiques aux femmes

Alors que la proportion de jeunes patientes atteintes d'une maladie coronaire prématurée augmente, il convient de dépister les marqueurs de risque spécifiques aux femmes, mis particulièrement en avant par l'ACC/AHA dans les recommandations de la prise en charge du cholestérol de 2018 [14]. Ces recom-

mandations mettent en avant l'association entre ménopause précoce, diabète gestationnel, hypertension artérielle gravidique et survenue d'athérosclérose précoce, avec un impact sur le pronostic cardiovasculaire global. Ces patientes, dont le dépistage est facilement réalisable avec un simple interrogatoire, doivent bénéficier d'un bilan cardiovasculaire complet et d'un suivi sur le long terme [15].

### Facteurs de mauvais pronostic après la découverte d'une maladie coronaire prématurée

Plusieurs éléments rentrent dans la stratification du risque cardiovasculaire. Le facteur de risque de récurrence majeur est sans surprise la poursuite d'un tabagisme après le premier syndrome coronarien aigu ou la découverte de lésions coronaires. La poursuite du tabagisme est associée à une multiplication par 2 de la récurrence ischémique dans un délai médian de 3 ans. Les autres facteurs de risque de récurrence retrouvés dans la cohorte AFIJI étaient l'apparition d'un diabète de type 2, la présence d'une maladie inflammatoire chronique et l'atteinte coronaire multitronculaire.

Les patients originaires d'Afrique sub-saharienne et d'Asie du Sud-Est étaient aussi davantage susceptibles de récurrences ischémiques multiples [1]. Dans l'étude du registre américain NCDR, le sexe féminin, l'obésité, l'appartenance à une minorité ethnique (afro-américaine) étaient des facteurs de risque de mauvais pronostic au même titre qu'une maladie inflammatoire chronique ou rénale [6].

### Prise en charge spécifique et agressive des facteurs de risque cardiovasculaire

Les patients atteints d'une maladie coronaire prématurée ont une espérance de vie théorique de plus de 30 ans impliquant la mise en œuvre d'une préven-

## Revue générale

tion secondaire agressive avec l'arrêt du tabac, la reprise d'une activité sportive contrôlée et la prise en charge des facteurs de risque psychosociaux. Les interventions sur le style de vie ont montré un effet sur la réduction de l'inflammation chronique infraclinique, dont la contribution à l'athérosclérose prématurée est fortement suspectée.

Elle doit aussi mener à une implémentation des thérapies visant l'athérome et la thrombose. Un objectif de LDL-c inférieur à 0,55 g/L, voire 0,4 g/L, est impératif. Une double antiagrégation plaquettaire au long cours (> 3 ans) dans cette population à faible risque de saignement et à haut risque de thrombose doit être l'approche par défaut. En cas de découverte d'un LDL-c supérieur à 1,9 g/L dès l'admission, il conviendra de discuter un traitement par inhibiteur du PCSK9 dès la sortie d'USIC. Les marqueurs de risque tels que le niveau de triglycérides, d'HDL-c doivent aussi être pris en compte dans le suivi.

### Ce que nous ignorons encore

“Docteur, pourquoi ai-je fait un infarctus 20 ans en avance?”. Nous ne savons pas encore répondre totalement à cette question. L'étude des génotypes de 480 000 patients inclus dans le Biobank CardioMetabolic Consortium CHD Working Group a montré la place importante de la génétique et l'épigénétique, qui expliquerait jusqu'à 20 et 50 % du risque cardiovasculaire, en particulier pour la maladie coronaire prématurée [16]. L'effet additif péjoratif d'un mauvais style de vie est démontré en présence d'un polymorphisme génétique défavorable, avec une multiplication du risque cardiovasculaire par 15 en cas de diabète ou d'obésité [17].

Nous n'avons actuellement que des pistes indirectes pour comprendre le profil de ces patients ainsi que leur risque sur le long terme : évaluation de l'âge vasculaire véritable par la mesure

de la rigidité aortique en IRM, étude des plaques d'athérome coronaire vulnérables en scanner ou mesure fonctionnelle du métabolisme du cholestérol (*cholesterol efflux capacity*, CEC) [18]. L'exploration multimodale des individus atteints d'une maladie coronaire prématurée permettra de mieux détecter les plus à risque et de développer des thérapeutiques novatrices chez les sujets atteints.

### BIBLIOGRAPHIE

- COLLET JP, ZEITOUNI M, PROCOPI N *et al*. Long-Term Evolution of Premature Coronary Artery Disease. *J Am Coll Cardiol*, 2019;74:1868-1878.
- ARORA S, STOUFFER GA, KUCHARSKA-NEWTON AM *et al*. Twenty Year Trends and Sex Differences in Young Adults Hospitalized With Acute Myocardial Infarction. *Circulation*, 2019;139:1047-1056.
- ZEITOUNI M, NANNA MG, SUN JL *et al*. Performance of Guideline Recommendations for Prevention of Myocardial Infarction in Young Adults. *J Am Coll Cardiol*, 2020;76:653-664.
- GUPTA A, WANG Y, SPERTUS JA *et al*. Trends in Acute Myocardial Infarction in Young Patients and Differences by Sex and Race, 2001 to 2010. *J Am Coll Cardiol*, 2014;64:337-345.
- STONE GW, MAEHARA A, LANSKY AJ *et al*. A Prospective Natural-History Study of Coronary Atherosclerosis. *New Engl J Med*, 2011;364:226-235.
- ZEITOUNI M, CLARE RM, CHISWELL K *et al*. Risk Factor Burden and Long-Term Prognosis of Patients With Premature Coronary Artery Disease. *J Am Heart Assoc*, 2020;9:e017712.
- ZEITOUNI M, SABOURET P, KERNEIS M *et al*. 2019 ESC/EAS Guidelines for management of dyslipidaemia: strengths and limitations. *Eur Heart J Cardiovasc Pharmacother*, 2020;pvaa077. Available at: <https://academic.oup.com/ehjcvp/advance-article/doi/10.1093/ehjcvp/pvaa077/5870286>. Accessed August 13, 2020.
- NAVAR-BOGGAN AM, PETERSON ED, D'AGOSTINO RB *et al*. Using age- and sex-specific risk thresholds to guide statin therapy: one size may not fit all. *J Am Coll Cardiol*, 2015;65:1633-1639.
- DEFILIPPIS EM, SINGH A, DIVAKARAN S *et al*. Cocaine and Marijuana Use Among Young Adults With Myocardial Infarction. *J Am Coll Cardiol*, 2018;71:2540-2551.
- RIDKER PM, BURING JE, SHIH J *et al*. Prospective study of C-reactive protein and the risk of future cardiovascular events among apparently healthy women. *Circulation*, 1998;98:731-733.
- RIDKER PM, EVERETT BM, THUREN T *et al*. Antiinflammatory Therapy with Canakinumab for Atherosclerotic Disease. *New Engl J Med*, 2017;377:1119-1131.
- Emerging Risk Factors Collaboration; ERQOU S, KAPTOGE S, PERRY PL *et al*. Lipoprotein(a) concentration and the risk of coronary heart disease, stroke, and nonvascular mortality. *JAMA*, 2009;302:412-423.
- GURDASANI D, SJOUBE B, TSIMIKAS S *et al*. Lipoprotein(a) and risk of coronary, cerebrovascular, and peripheral artery disease: the EPIC-Norfolk prospective population study. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 2012;32:3058-3065.
- GRUNDY SM, STONE NJ, BAILEY AL *et al*. 2018 AHA/ACC/AACVPR/AAPA/ABC/ACPM/ADA/AGS/APhA/ASPC/NLA/PCNA Guideline on the Management of Blood Cholesterol: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines. *Circulation*, 2019;139:e1082-e1143.
- WELLONS M, OUYANG P, SCHREINER PJ *et al*. Early Menopause Predicts Future Coronary Heart Disease and Stroke: The Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis (MESA). *Menopause*, 2012;19:1081-1087.
- INOUE M, ABRAHAM G, NELSON CP *et al*. Genomic Risk Prediction of Coronary Artery Disease in 480,000 Adults. *J Am Coll Cardiol*, 2018;72:1883-1893.
- SAID MA, VERWEIJ N, VAN DER HARST P. Associations of Combined Genetic and Lifestyle Risks With Incident Cardiovascular Disease and Diabetes in the UK Biobank Study. *JAMA Cardiol*, 2018;3:693-702.
- GUERIN M, SILVAIN J, GALL J *et al*. Association of Serum Cholesterol Efflux Capacity With Mortality in Patients With ST-Segment Elevation Myocardial Infarction. *J Am Coll Cardiol*, 2018;72:3259-3269.

J.-P. Collet a déclaré les liens d'intérêts suivants: fonds de recherche pour l'Institution ou honoraires de la part d'AstraZeneca, Boston Scientific, Bristol-Myers Squibb, COR2ED, Lead-Up, Medtronic, WebMD.  
M. Zeitouni a déclaré les liens d'intérêts suivants: bourses de recherche de Bayer, BMS Pfizer, Fédération Française de Cardiologie, Servier.