Statines au stade aigu du syndrome coronaire : rapidement, précocement ou immédiatement ?

Y. ALLALI, J.P. COLLET
Service de Cardiologie,
GH Pitié-Salpêtrière, PARIS.

Si les statines ont clairement démontré leur bénéfice en prévention secondaire dans la pathologie coronaire stable en termes de morbi-mortalité à long terme, de nombreux travaux ont également mis en évidence l'intérêt d'une administration plus précoce dès le syndrome coronaire aigu (SCA), mais jusqu'à quel point ?

PENDANT L'HOSPITALISATION

Tout d'abord, les données s'accordent sur la nécessité d'une prescription intra-hospitalière des statines car elle s'associe alors à une meilleure compliance, un taux plus élevé de patients à l'objectif de LDL et un meilleur pronostic à court, moyen et long termes [1] ***(fig. 1).***

LE PLUS TOT POSSIBLE

1. – Les hypothèses physiopathologiques

A travers les multiples travaux fondamentaux et cliniques, les statines ont montré, en plus de leur effet hypolipémiant, leurs propriétés anti-inflammatoires, anti-thrombotiques, et leur action favorable sur la fonction endothéliale dans le contexte de l'athérosclérose ***(tableau I).*** Ces effets "pléiotropiques" interviendraient en fait immédiatement pour stabiliser les lésions coronaires vulnérables [2], et représentent alors un argument de plus en faveur d'une prescription précoce dans le contexte aigu.

2. – Le plus tôt possible : les preuves cliniques

Les premières études observationnelles ont montré que les statines administrées avant la sortie de l'hôpital ou dans les 24 h au décours d'un SCA étaient bien tolérées et associées à une réduction de la taille de l'infarctus et une baisse significative de la mortalité à 1 an. Plus récemment, dans le registre Euro Heart Survey [3], l'administration d'une statine dans les 24 h suivant l'admission pour un SCA est associée à une baisse significative de la mortalité dès le 7e jour (RR ajusté : 0,34 [0,15-0,79]), particulièrement dans le SCA ST+, avec une tendance à se poursuivre au 30e jour, sans être toutefois significative ***(fig. 2).***

Les études randomisées viennent renforcer ces données avec principalement les études MIRACL et PROVE-IT TIMI 22. La première [4], menée chez 3 086 patients admis pour SCA ST-,

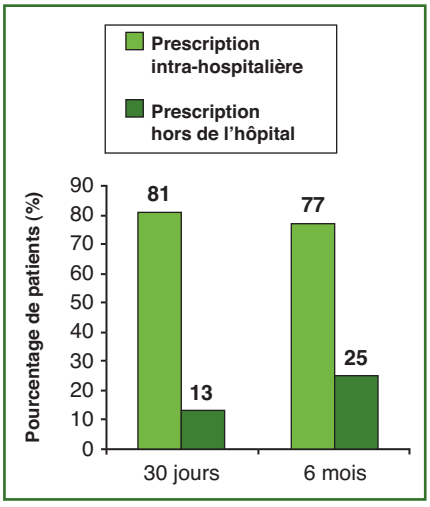

Fig. 1 : *Intérêt de la prescription intra-hospitalière de statines. Pourcentage de patients sous statines à 30 jours et 6 mois de l'hospitalisation en fonction de la prescription avant la sortie de l'hôpital ou après ; d'après Aronow* et al. *[1].*

Effets pléiotropes des statines	SCA	Effets des statines
Fonction endothéliale		
Fonction vasomotrice et NO	⇑	⇓
Activation endothéliale (molécules d'adhésion)	⇑	⇓
Coagulation		
Facteur tissulaire, VWF, F VII, PAI-1	⇑	⇓
t-PA, thrombomoduline	⇓	⇑
Inflammation		
Cellules inflammatoires dans la plaque d'athérome	⇑	⇓
Production de cytokines pro-inflammatoires	⇑	⇓
Production de cytokines anti-inflammatoires	⇓	⇑
Activation des cellules-T, monocytes, neutrophiles	⇑	⇓

Tableau I : *Effets pléiotropes des statines ; d'après Ray* et al. *[2].*

POINTS FORTS

Bénéfices attendus d'une administration immédiate de statines dans la prise en charge du SCA :

- ► Diminution des infarctus post-procédure en cas de stratégie invasive.
- ► Diminution des paramètres inflammatoires.
- ► Diminution des événements cardiovasculaires dès le 4e mois.
- ► Meilleure compliance au traitement.
- ► Meilleur contrôle des objectifs lipidiques.
- ► Meilleur pronostic à court, moyen et long termes.

consistait à administrer de façon aléatoire à 24 h - 96 h de l'admission de l'atorvastatine 80 mg/j ou bien un placebo en plus du traitement habituel et a mis en évidence une réduction de 16 % du critère combiné à 4 mois (décès), arrêt cardiaque, infarctus du myocarde, récidive ischémique). La deuxième [5] a montré le bénéfice d'une forte dose d'atorvastatine (80 mg) en comparaison d'une dose conventionnelle de pravastatine (40 mg) chez 4 162 patients admis pour un SCA, administrée dans les 10 jours suivant l'événement et après l'angioplastie en cas de stratégie invasive. A 2 ans, l'atorvastatine apportait une diminution du critère primaire de 16 % (décès toutes causes, IDM, récidive ischémique et réhospitalisation, accident vasculaire cérébral, revascularisation chirurgicale à 30 jours), et une tendance non significative à la réduction de la mortalité toutes causes. Ce bénéfice était précoce puisque apparent dès 30 jours et maintenu à long terme, et toujours avec une assez bonne tolérance.

Plus largement, Hulten *et al*. [6], en septembre 2006, ont étudié dans leur méta-analyse 17 963 patients à travers 13 études randomisées contrôlées qui portaient sur l'utilisation des statines dans les 14 premiers jours d'un SCA. L'analyse retrouvait un bénéfice sur la baisse de la mortalité et les événements cardiovasculaires à 2 ans (RR : 0,81 [0,77-0,87]) avec un effet qui débutait dès le 4e mois et devenait significatif à 12 mois. L'analyse montrait également une bonne tolérance en termes de cytolyse hépatique ou de risque de rhabdomyolyse.

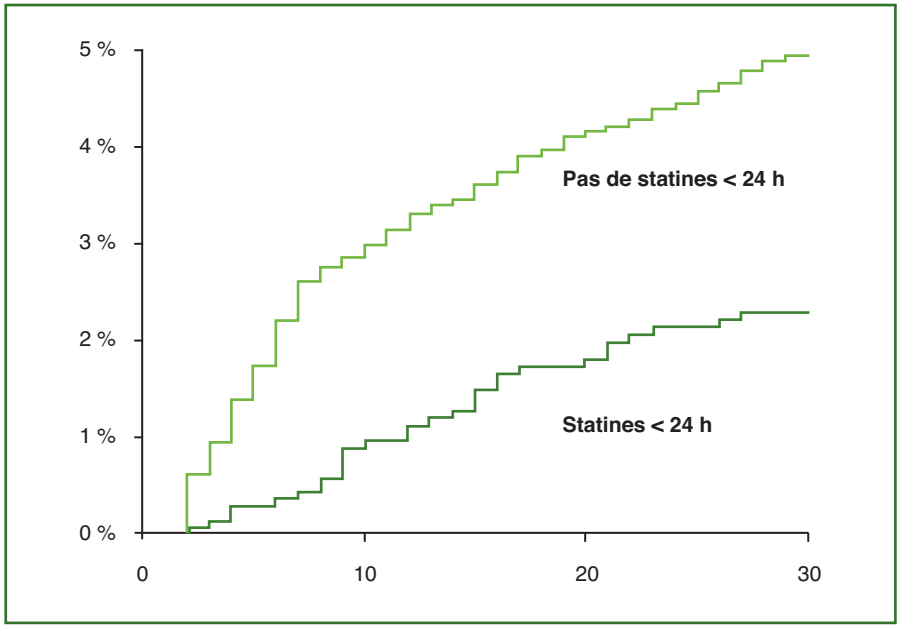

Fig. 2 : *Mortalité des patients admis pour un SCA, vivants à 24 h et analysés selon l'administration de statines dans les 24 h ou non ; d'après Lenderink* et al. *[3].*

Enfin, dernièrement, l'étude ARMYDA-ACS [7] a souligné l'intérêt de l'administration d'une dose de charge d'atorvastatine à forte dose (80 mg) avant l'angioplastie dans la prise en charge du SCA avec une baisse significative de l'incidence du critère combiné à 30 jours qui était de 5 % dans le groupe atorvastatine contre 17 % dans le groupe placebo (p = 0,01) (dc, idm et revascularisation de la lésion cible). Cet effet bénéfique à 1 mois était essentiellement dû à la diminution de l'incidence des infarctus post-procédure (5 % contre 15 % ; p = 0,04).

CONCLUSION

Tout comme le traitement antithrombotique dans la prise en charge du SCA, la prescription d'une statine doit être immédiate, si possible avant l'angioplastie en cas de stratégie invasive et à forte dose. ■

Bibliographie

1. Aronow H *et al*. In-hospital initiation of lipid-lowering therapy after coronary intervention as a predictor of long-term utilization. *Arch Intern Med,* 2003 ; 163 : 2576-82.

2. Ray K. The potential relevance of the multiple lipid-independent (Pleiotropic) Effects of statins in the management of acute coronary syndromes. *J Am Coll Cardiol,* 2005 ; 46 : 1425-33.

3. Lenderink T *et al*. Patients using statin treatment within 24 h after admission for ST-elevation acute coronary syndromes had lower mortality than non-users : a report from the first Euro Heart Survey on acute coronary syndromes. *Eur Heart J,* 2006 ; 27 : 1799-804.

4. Schwartz GG *et al*. Effect of atorvastatin on early recurrent ischemic events in acute coronary syndromes. The MIRACL study : a randomized controlled trial. *JAMA,* 2001 ; 285 : 1711-8.

5. Cannon C *et al*. Intensive versus moderate lipid lowering with statins after acute coronary syndromes. *N Engl J Med,* 2004 ; 350 : 1495-504.

6. Hulten E *et al*. The effect of early, intensive statin therapy on acute coronary syndrome. A meta-analysis of randomized controlled trials. *Arch Intern Med,* 2006 ; 166 : 1814-21.

7. Patti G *et al*. Atorvastatin pretreatment improves outcomes in patients with acute coronary syndromes undergoing early percutaneous coronary intervention. Results of the ARMYDA-ACS randomized trial. *J Am Coll Cardiol,* 2007 ; 49 : 1272-8.

L'auteur a déclaré ne pas avoir de conflit d'intérêt.