

Revue générale

Consensus français sur la stratégie de baisse du LDL-c en post-syndrome coronaire aigu

RÉSUMÉ : La justification scientifique de la prescription des statines à la phase aiguë d'un syndrome coronarien aigu a fait l'objet de discussions de consensus aboutissant à la publication de deux algorithmes. Ces algorithmes sont décrits et expliqués dans cet article.

Parmi les différents points abordés, on trouve l'utilisation de statines dès l'admission et à forte intensité, l'utilité de doser le LDL-c, la justification d'une cible de LDL-c, l'estimation du LDL-c sous traitement et l'optimisation du traitement avant la sortie.

Au cours du suivi, l'adaptation thérapeutique est également discutée en fonction du traitement suivi et de la valeur du LDL-c.



F. SCHIELE

Service de Cardiologie, University Hospital Jean Minjoz, EA3920 Université de Bourgogne Franche-Comté, BESANÇON.

Si l'intérêt de l'utilisation des statines après un infarctus n'est pas contesté, les raisons d'un traitement à la phase aiguë et les modalités de prescription méritent quelques explications.

Les recommandations de la Société Européenne de Cardiologie pour la prise en charge des syndromes coronariens aigus (infarctus avec et sans sus-décalage du segment ST) ont été acceptées par la Société Française de Cardiologie et font mention de façon très précise de l'utilisation des statines avec, en particulier, 4 recommandations de classe 1A [1-3] :

- la prescription d'une statine de forte intensité, le plus tôt possible après l'admission, et sans tenir compte de la valeur du LDL-cholestérol (LDL-c) ;
- tenter d'atteindre une cible du LDL-c < 70 mg/dL ou un abaissement de 50 % du LDL-c basal lorsque celui-ci est compris entre 70 et 135 mg/dL ;
- utiliser des traitements non-statines comme l'ézétimibe pour atteindre cette cible ;

– optimiser le traitement avant la sortie de l'hospitalisation.

Les études de registre montrent qu'en France, si 96 % des patients qui quittent l'hôpital après un infarctus ont une prescription de statines, les fortes intensités ne sont prescrites qu'à 70 % et ce pourcentage chute à 60 % dès le 4^e mois [4]. Cela explique, au moins en partie, pourquoi au 4^e mois seule la moitié des patients est "à la cible du LDL-c", c'est-à-dire < 70 mg/dL.

Pour tenter de mieux expliquer l'intérêt de l'utilisation des traitements hypolipémiant selon les recommandations, un groupe de 30 cardiologues et lipidologues français s'est réuni et leurs discussions ont abouti à la publication d'un consensus sur le traitement hypolipémiant lors d'un SCA [5], illustré par deux algorithmes, l'un utilisable à la phase aiguë et à la sortie de l'hospitalisation, l'autre utilisable durant le suivi (**fig. 1**). Les points clé de ces algorithmes sont discutés dans cet article.

Revue générale

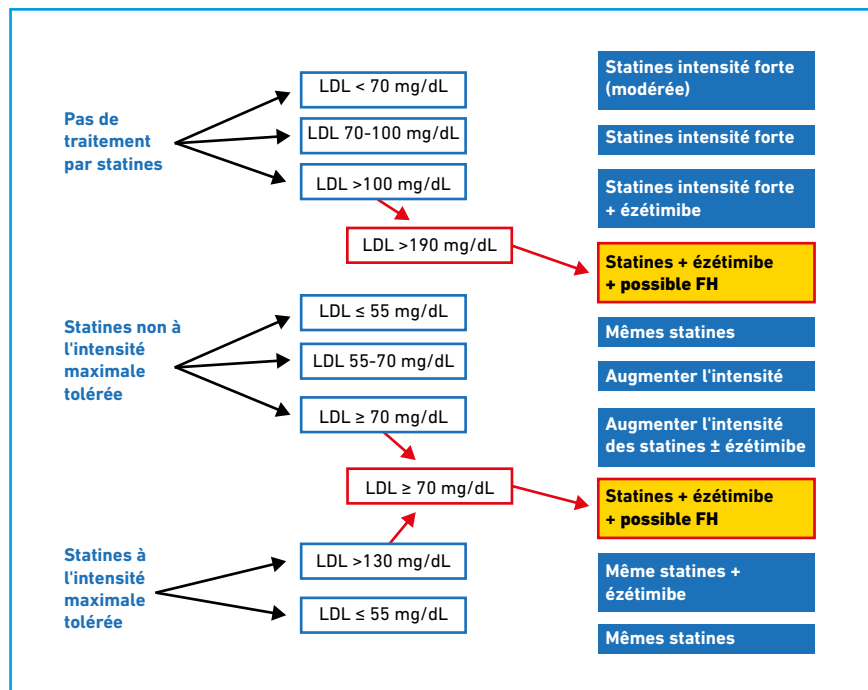


Fig. 1 : Algorithme de la phase aiguë.

Utilisation de statines de forte intensité dès l'admission

Le bénéfice de l'utilisation de statines dès l'admission pour un SCA a été démontré par des études randomisées *versus* placebo conduites entre 1997 et 2004. Les résultats de ces études, regroupées dans une méta-analyse, ont montré une tendance à la réduction de mortalité dès le 4^e mois par l'utilisation des statines [6]. À partir de cette période, les essais *versus* placebo n'ont plus pu être réalisés, car non éthiques.

Les études ultérieures ont montré un bénéfice des statines de forte intensité par rapport à des intensités modérées ou faibles. C'est le cas de l'étude PROVE IT (atorvastatine 80 mg *versus* pravastatine 40 mg), résultat confirmé par 4 autres essais randomisés. La méta-analyse des études chiffre à 28 % la réduction des événements décès, infarctus et accident vasculaire cérébral (AVC) par l'utilisation de statines de forte intensité à la phase précoce d'un SCA [7].

On peut noter que, dans l'ensemble de ces études, on n'a pas cherché à atteindre un niveau particulier de LDL-c mais c'est l'intensité du traitement qui a été testée. Cet ensemble de publications a servi de base aux recommandations pour la prescription de statines de forte intensité dès l'admission sans tenir compte du niveau de LDL-c basal.

Cible du traitement : un LDL-c à 70 mg/dL

Selon les recommandations de la Société Européenne de Cardiologie mais également selon celles, plus récentes, de la Haute Autorité de Santé en France, la cible du LDL-c en prévention secondaire est d'obtenir une valeur de LDL-c < 70 mg/dL. Il n'est cependant pas précisé d'intervalle de la valeur désirée du LDL-c et la valeur basse de la cible n'est pas donnée. Le choix de la cible < 70 mg/dL n'est pas directement le résultat d'études scientifiques car, dans la plupart des cas, les études randomi-

sées comparaient différents traitements hypolipémiants mais sans chercher à atteindre particulièrement une cible.

Cette valeur de LDL-c correspond plutôt aux valeurs moyennes observées dans les différents groupes de traitement des études de comparaison d'intensité de statines. Un esprit scientifique pourrait donc tout à fait contester la valeur de cette cible. Il se trouve que 70 mg/dL correspond précisément à la valeur en dessous de laquelle la plaque d'athérome n'a plus tendance à progresser dans les études de progression de plaque coronaire menées par échographie endocoronaire, à la fois sous statines (méta-analyse de 4 000 malades de Nicholls [8]) et sous traitement par inhibiteur de PCSK9 (étude GLAGOV avec l'évolocumab [9]), ou encore avec l'ézétimibe. C'est donc là qu'il faut voir la justification du chiffre.

Enfin, la justification d'une cible est de mieux guider le traitement, de motiver le patient et de maintenir la compliance au traitement sur le long cours [10].

Peut-on se fier à la valeur du LDL-c mesuré lors d'un SCA ?

Les recommandations de la Société Européenne de Cardiologie précisent qu'il est nécessaire de définir le profil lipidique des patients "aussitôt que possible après l'admission" [11]. Ce qui signifie que le dosage peut se faire en dehors du contexte du jeûne de plus de 12 heures. Bien qu'on recommande généralement qu'un bilan lipidique soit fait à jeun, si on s'intéresse essentiellement au LDL-c, le dosage peut être fait dans n'importe quelle condition.

La valeur du LDL-c est relativement peu sensible à la situation clinique (situation stable ou en cours d'un SCA) et également à l'heure du dernier repas, contrairement aux valeurs de triglycérides ou de glycémie. Dans ces conditions, la mesure du LDL-c dans le bilan d'entrée d'un SCA ne pose pas de problème de

fiabilité et assure une mesure non faussée par un traitement par statines débuté 24 heures plus tôt.

Faut-il estimer la valeur du LDL-c sous traitement et comment ?

L'estimation du niveau de LDL-c qui sera atteint sous traitement est à la base de l'optimisation du traitement avant la sortie. Cette estimation est possible avec un degré d'exactitude qui varie selon que le patient était ou non déjà sous statines. Chez les patients sans statines (environ 2/3 des cas), le LDL-c sera abaissé de 20 à 50 % en fonction de l'intensité de la statine utilisée et de 20 % supplémentaires si on y ajoute l'ézétimibe.

On distingue 3 groupes de statines selon leur intensité (faible, modérée et forte intensité). Seules l'atorvastatine 40-80 mg et la rosuvastatine 20 mg font partie des statines de forte intensité, c'est-à-dire capables de réduire d'environ 50 % le LDL-c [12]. Néanmoins, cette prévision du niveau de LDL-c sous traitement n'est pas extrêmement fiable en raison de la variabilité individuelle aux statines : si l'atorvastatine 80 mg réduit le LDL-c, en moyenne, de 50 %, certains patients ont des réductions allant jusqu'à 80 % et d'autres limitées à 20 % de leur valeur basale [13].

Inversement, chez les patients déjà sous statines, le calcul du LDL-c sous traitement est fiable : à chaque doublement d'intensité est associée une baisse supplémentaire du LDL-c de 6 %. L'effet de l'ézétimibe reste de 20 %, indépendant de l'utilisation préalable de statines.

Quelle valeur de LDL-c faut-il cibler ?

La cible de LDL-c < 70 mg/dL est souvent interprétée comme une recommandation d'atteindre exactement la valeur de 70 mg/dL. Selon les cas, des valeurs net-

tement plus basses sont recommandées : par exemple, 35 mg/dL pour des patients qui seraient admis pour SCA avec un LDL-c à 70 mg/dL car les recommandations stipulent une baisse du LDL-c d'au moins 50 % lorsque le LDL-c basal est compris entre 70 et 135 mg/dL.

En fait, il n'y a pas actuellement de valeur basse de LDL-c qui soit démontrée risquée ou délétère. Au contraire, le rapport bénéfice/risque de valeurs plus basses est bien démontré avec les statines, mais aussi avec l'ézétimibe ou l'évolocumab. L'étude IMPROVE-IT nous fournit un exemple précis de bénéfice clinique sans effet adverse quand on passe d'un LDL-c de 69 mg/dL à 54 mg/dL [14] et l'étude FOURIER montre le bénéfice continu, même jusqu'à des valeurs extrêmement basses du LDL-C.

Proposition du groupe pour la prescription en phase aiguë (fig. 1)

>>> Pour les patients admis sans traitement par statine, il convient d'utiliser des statines de forte intensité dans tous les cas et d'associer l'ézétimibe dès que le LDL-c basal est au-delà de 100 mg/dL.

>>> Pour les patients déjà sous statines de forte intensité, l'ézétimibe doit être associé dès que le LDL-c est au-dessus de 55 mg/dL.

>>> Pour les patients sous statines d'intensité faible ou modérée, il faut renforcer le traitement par des statines de forte intensité (sauf intolérance connue) dès que le LDL-c est au-dessus de 55 mg/dL et par l'ajout simultané d'ézétimibe dès que le LDL-c est > 70 mg/dL.

>>> Enfin, une attention particulière a été portée au dépistage de l'hypercholestérolémie familiale lors des SCA. En accord avec le *position paper* de la Société Européenne de Cardiologie, ce diagnostic doit être suspecté dès que le LDL-c est > 190 mg/dL chez les patients

sans traitement et 130 mg/dL lorsque les patients sont déjà traités par statine.

Prescription au cours du suivi (fig. 2)

L'effet bénéfique de la baisse du LDL-c ne se limite pas à la phase aiguë et, chez les patients en prévention secondaire, il est largement démontré : à chaque baisse de 38 mg/dL du LDL-c est associée une baisse de 20 % du risque d'événement vasculaire majeur par année. Le problème de la prescription des statines et du niveau de LDL-c atteint ne se pose donc pas qu'en sortie d'hospitalisation mais tout au long du suivi du patient coronarien. Le groupe a proposé un algorithme pour obtenir ou conserver une prescription optimisée permettant de réduire les risques d'événements récurrents. Les algorithmes proposés distinguent 4 situations en fonction du traitement réellement pris lors des consultations de suivi :

>>> Chez les patients qui sont traités par des statines de forte intensité associées à l'ézétimibe lorsque la tolérance clinique est bonne, il faut conserver le traitement. On peut envisager d'interrompre l'ézétimibe lorsque le LDL-c est < 40 mg/dL. Cette interruption n'est néanmoins pas obligatoire dans la mesure où les études récentes n'ont pas montré de risque particulier pour des niveaux de LDL-c < 40 mg/dL.

>>> Chez les patients traités uniquement par des statines de forte intensité, le groupe propose de garder le même traitement lorsque le LDL-c est < 55 mg/dL et de rajouter l'ézétimibe lorsqu'il est au-delà de cette valeur.

>>> Chez les patients traités par des statines d'intensité faible ou modérée, si la tolérance de la statine est bonne, il est recommandé de garder le même traitement si le LDL-c est < 55 mg/dL, d'augmenter l'intensité de la statine s'il est compris entre 55 et 70 mg/dL. Si le LDL-c

Revue générale

POINTS FORTS

- Le traitement hypolipémiant à la phase aiguë d'un infarctus peut être optimisé à partir du LDL-c obtenu à l'admission.
- Les algorithmes de traitement proposés permettent une prescription logique, justifiée et optimisée avant la sortie, en accord avec les recommandations européennes.

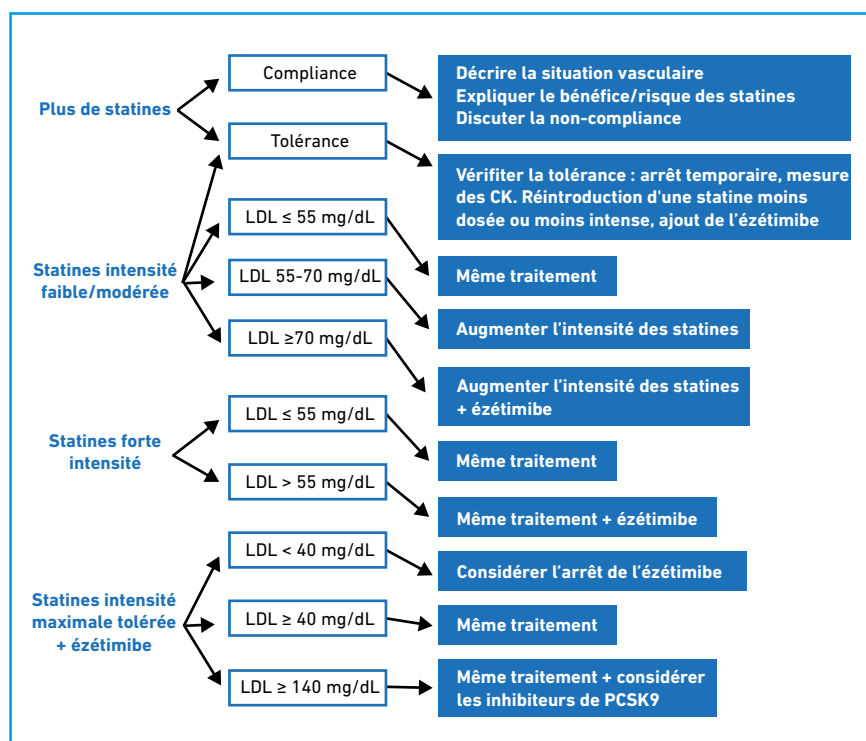


Fig. 2 : Algorithme du suivi.

est > 70 mg/dL, il est recommandé à la fois d'augmenter l'intensité de statine et de discuter l'ajout d'ézétimibe.

>>> Enfin, chez les patients qui ne prennent plus de statines lors du suivi, il faut déterminer s'il s'agit d'un problème de tolérance ou de non-compliance.

● **Intolérance** : l'intolérance aux statines est principalement musculaire ; c'est une raison très fréquente et justifiée de baisse d'intensité ou même d'arrêt du traitement. L'étude PRIMO [15] a étudié

cet effet montrant que si l'intolérance est fréquente (10-15 %), elle se révèle principalement dans les premiers mois de traitement et devient plus rare ensuite. L'intolérance musculaire dépend à la fois de l'intensité et du type de statine et disparaît sans séquelles à l'arrêt du traitement. Dans ces situations, il est recommandé d'interrompre temporairement la statine et de vérifier la disparition des symptômes. Parallèlement, il convient de mesurer les enzymes musculaires afin de détecter éventuellement un risque de rhabdomyolyse. Secondairement, il faut

tenter une réintroduction prudente, en privilégiant les statines généralement bien tolérées et à faible dose, le défaut d'efficacité étant à compenser par l'ajout d'ézétimibe.

● **Non-compliance** : l'autre cause de non-prise de statines est la non-compliance. Dans ce cas, l'interruption des statines n'est pas justifiée médicalement et dépend de nombreux facteurs, parmi lesquels la disponibilité sur les médias d'informations ou de sites web d'informations entretenant la "polémique des statines". Bien que dénoncées par les sociétés savantes, ces informations négationnistes s'attirent la bienveillance des médias. Le discours négationniste nie la relation entre le LDL-c et l'athérosclérose, réfute les bénéfices des traitements par statines tout en énumérant une longue liste d'effets secondaires et enfin dénonce un complot généralisé. Le résultat est l'arrêt de toute thérapeutique hypolipémiante et la ruine de la relation médecin-patient. Dans ces cas, seule la discussion avec le patient, en recherchant les arguments précis de la non-compliance, permet de donner au patient des informations objectives afin qu'il prenne une décision "éclairée" de conserver le traitement ou non. Parmi les informations, cardiologue et médecin généraliste doivent décrire la situation vasculaire du patient, les effets attendus et les effets adverses possibles ou observés des traitements hypolipémiants.

Conclusion

Ce consensus rédigé en 2016 sur le traitement hypolipémiant à la sortie d'hospitalisation après un SCA demeure tout à fait d'actualité. Les mesures qu'il propose sont à la fois simples et logiques et restent en cohérence avec les recommandations qui ont été publiées ultérieurement. S'il n'y a pas de données pour prouver l'efficacité de ces algorithmes en termes de niveau de prescription, de niveau de LDL-C atteint, de pourcen-

tage de patients à la cible ou de dépistage d'hypercholestérolémie familiale, les discussions du groupe ont au moins permis de clarifier les idées sur la justification et les modalités de traitement.

BIBLIOGRAPHIE

1. CATAPANO AL, GRAHAM I, DE BACKER G *et al.* 2016 ESC/EAS Guidelines for the Management of Dyslipidaemias. *Eur Heart J*, 2016;37:2999-3058.
2. PIEPOLI MF, HOES AW, AGEWALL S *et al.* 2016 European Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice: The Sixth Joint Task Force of the European Society of Cardiology and Other Societies on Cardiovascular Disease Prevention in Clinical Practice (constituted by representatives of 10 societies and by invited experts) Developed with the special contribution of the European Association for Cardiovascular Prevention & Rehabilitation (EACPR). *Eur Heart J*, 2016;37:2315-2381.
3. ROFFI M, PATRONO C, COLLET JP *et al.* 2015 ESC Guidelines for the management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent ST-segment elevation: Task Force for the Management of Acute Coronary Syndromes in Patients Presenting without Persistent ST-Segment Elevation of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J*, 2016;37:267-315.
4. FERRIERES J, ROUYER MV, LAUTSCH D *et al.* Suboptimal achievement of low-density lipoprotein cholesterol targets in French patients with coronary heart disease. Contemporary data from the DYSIS II ACS/CHD study. *Arch Cardiovasc Dis*, 2017;110:167-178.
5. SCHIELE F, FARNIER M, KREMPF M *et al.* A consensus statement on lipid management after acute coronary syndrome. *Eur Heart J Acute Cardiovasc Care*, 2016. pii: 2048872616679791 [Epub ahead of print].
6. VALE N, NORDMANN AJ, SCHWARTZ GG *et al.* Statins for acute coronary syndrome. *Cochrane Database Syst Rev*, 2014;CD006870.
7. BAIGENT C, BLACKWELL L, EMBERSON J *et al.* Efficacy and safety of more intensive lowering of LDL cholesterol: a meta-analysis of data from 170,000 participants in 26 randomised trials. *Lancet*, 2010;376:1670-1681.
8. NICHOLLS SJ, TUZCU EM, SIPAHI I *et al.* Statins, high-density lipoprotein cholesterol, and regression of coronary atherosclerosis. *JAMA*, 2007;297:499-508.
9. NICHOLLS SJ, PURI R, ANDERSON T *et al.* Effect of Evolocumab on Progression of Coronary Disease in Statin-Treated Patients: The GLAGOV Randomized Clinical Trial. *JAMA*, 2016;316:2373-2384.
10. WEI L, MACDONALD TM, WATSON AD *et al.* Effectiveness of two statin prescribing strategies with respect to adherence and cardiovascular outcomes: observational study. *Pharmacoepidemiol Drug Saf*, 2007;16:385-392.
11. IBANEZ B, JAMES S, AGEWALL S *et al.* 2017 ESC Guidelines for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation: The Task Force for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J*, 2018;39:119-177.
12. NORDESTGAARD BG, LANGSTED A, MORA S *et al.* Fasting is not routinely required for determination of a lipid profile: clinical and laboratory implications including flagging at desirable concentration cut-points-a joint consensus statement from the European Atherosclerosis Society and European Federation of Clinical Chemistry and Laboratory Medicine. *Eur Heart J*, 2016;37:1944-1958.
13. BOEKHOLDT SM, HOVINGH GK, MORA S *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;64:485-494.
14. CANNON CP, BLAZING MA, GIUGLIANO RP *et al.* Ezetimibe Added to Statin Therapy after Acute Coronary Syndromes. *N Engl J Med*, 2015;372:2387-2397.
15. BRUCKERT E, HAYEM G, DEJAGER S *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.

L'auteur a déclaré ne pas avoir de conflits d'intérêts concernant les données publiées dans cet article.

Annonce

SCM recherche médecins spécialistes

(toutes spécialités)

93 – Romainville (centre-ville)

Face sortie métro et tramway

Nombreuses habitations

À proximité d'une pharmacie

et d'un laboratoire d'analyses médicales

ayant une très grosse activité

Pour tout renseignement : 06 25 95 55 02