

■ Revues générales

Comment gérer le traitement hypolipémiant après un syndrome coronaire aigu ?

RÉSUMÉ : L'amélioration du pronostic de l'infarctus du myocarde doit beaucoup à la reperfusion mais le risque résiduel de récurrence après un syndrome coronarien aigu (SCA) justifie une prévention secondaire rigoureuse. Un des éléments clés repose sur une forte amplitude de réduction du LDL-c par les traitements hypolipémiants. Or, l'analyse des pratiques montre un contrôle lipidique insuffisant après un SCA alors que, dans le même temps, de nouvelles études montrent un bénéfice sur les événements à réduire davantage le LDL-c, pour une tolérance qui reste parfaitement acceptable.

Il faut donc de nouveau s'intéresser de plus près au LDL-c, à sa valeur basale et sous traitement, mais aussi pour rattraper notre retard européen sur le dépistage des hypercholestérolémies familiales (HF). Le traitement repose de façon assez simple sur de fortes doses de statines et accessoirement de l'ézétimibe pour un objectif de LDL-c qu'il est maintenant légitime de proposer à la baisse (< 55 mg/dL), sur une base extrapolée des données de l'IMPROVE-IT. La place des nouveaux hypolipémiants (anti-PCSK9) reste à déterminer sur la base d'un bénéfice pronostique maintenant bien démontré, mais à mettre en balance avec des difficultés attendues d'accès pour des questions d'ordre médico-économique.



C. BERGEROT

Service des Explorations fonctionnelles cardiovasculaires,
Hôpital Louis Pradel, BRON.

Des premières observations de Rudolf Virchow en 1858 [1] qui rapportaient déjà la présence au sein des artères "d'une dégénérescence graisseuse en zones inflammatoires" jusqu'aux essais thérapeutiques les plus récents, le lien causal non exclusif entre l'hypercholestérolémie et la survenue d'événements athérombotiques aigus ne peut plus être remis en cause [2]. Il n'est jamais inutile de le rappeler. Après un syndrome coronarien aigu (SCA), la Société Européenne de Cardiologie recommande d'initier le plus rapidement possible un traitement par statine à forte dose pour son maintien à long terme (classe I, niveau A) en vue d'un objectif de LDL < 70 mg/dL ou une réduction > 50 % de la valeur initiale (classe I, niveau B) [3]. Or, si les recommandations sont souvent bien mieux appliquées aujourd'hui en phase aiguë,

il n'en est pas de même à plus long terme. Dans les registres, l'objectif lipidique recommandé n'est atteint en France que chez 1/3 des patients [4]. Cette inertie thérapeutique est favorisée par l'association de posologies insuffisantes et d'effets indésirables maintenant devenus si populaires. Il est donc nécessaire de rationaliser la démarche du traitement hypolipémiant dans les suites d'un SCA afin d'améliorer le contrôle lipidique global et par conséquent le pronostic cardiovasculaire dans cette population à très haut risque par définition.

■ LDL cholestérol en phase aiguë de SCA

Un bilan lipidique est indispensable à plusieurs titres à la phase aiguë d'un SCA (classe I, niveau C). Il renseigne

Revue générale

bien entendu sur le niveau individuel de LDL-c, même si, jusqu'en 2016, la théorie du “*fire and forget*” pouvait justifier l'impasse du dosage (peu importe le niveau initial puisque, de toute façon, c'est statine à forte dose pour tous). Cela n'est pas exact pour plusieurs raisons, dont deux majeures :

– en dehors de la variabilité de réponse interindividuelle aux fortes doses de statines (baisse de 50 % en moyenne sous atorvastatine 80 mg), avoir une valeur basale nous donne une indication sur l'observance ultérieure au traitement. Observer à distance du SCA un LDL-c non à l'objectif chez un patient sous statine ne nous permet pas de discriminer un “hypercholestérolémique obser-

vant” d'un “normocholestérolémique non observant”. Une valeur initiale est nécessaire pour cela ;

– ce dosage a également un intérêt majeur dans le dépistage des hypercholestérolémies familiales (HF) dont la prévalence évaluée par confirmation génétique est estimée à 12 % de la population des SCA, en comparaison d'une prévalence de 4 pour 1 000 dans la population générale [5]. Le consensus français propose ainsi de dépister une HF si le LDL-c est > 190 mg/dL à l'admission ou > 130 mg/dL chez un patient déjà traité par statine [6]. Il se pourrait même qu'il soit rentable d'envisager une enquête familiale à l'admission d'un SCA chez les patients

d'âge ≤ 65 ans et LDL-c ≥ 160 mg/dL non traités ; cela pourrait alors concerner environ 1 patient sur 10 potentiellement éligibles à une enquête génétique [5]. Le dépistage de l'HF passe en première intention par le dosage du LDL selon les modalités décrites mais également par l'évaluation de la probabilité pré-test à l'aide de l'échelle de la *Dutch Lipid Clinic* (**tableau I**).

Concernant la fiabilité du dosage, il faut retenir qu'au moment d'un SCA, les taux de LDL-c sont peu influencés par le jeûne. Les dosages postprandiaux s'accompagnent d'une augmentation significative mais très faible de 4 % par rapport aux valeurs à jeun. Les consensus les plus récents et celui de l'EAS en particulier ne recommandent plus de dosage à jeun en routine [7]. De façon similaire, la notion d'une baisse parfois importante (jusqu'à 40 %) des valeurs de LDL-c au cours d'un SCA et faisant sous-estimer le niveau lipidique initial a été remise en cause plus récemment [8, 9]. Il semble maintenant acquis que le taux de LDL-c ne baisse seulement que de quelques pourcents tout au plus durant les 24 premières heures. Les valeurs initiales semblent donc fiables pour évaluer l'efficacité des traitements hypolipémiants au cours du suivi, notamment pour évaluer l'amplitude relative de réduction par rapport à la valeur initiale. Un dosage systématique à la prise en charge en unité de soins intensifs permettrait d'éviter les oublis, notamment chez les patients dont le séjour hospitalier est très court.

Stratégie thérapeutique initiale

1. Vite et fort

Les essais thérapeutiques ayant testé les statines en post-infarctus sont globalement concordants et montrent qu'une utilisation précoce et à forte dose procure un bénéfice pronostique à moyen terme. L'étude PROVE-IT comparant l'atorvastatine 80 mg à la pravastatine

Critère	Points
Histoire familiale	
Maladie coronaire prématurée* chez un apparenté au 1 ^{er} degré OU LDL-c > 95 ^e percentile chez un apparenté au 1 ^{er} degré	1
Xanthomes tendineux et/ou arcs cornéens chez un apparenté au 1 ^{er} degré OU LDL-c > 95 ^e percentile chez un enfant < 18 ans	2
Histoire clinique	
Maladie coronaire prématurée* chez le patient	2
Maladie cérébrovasculaire ou artérielle périphérique prématurée* chez le patient	1
Examen clinique	
Xanthome tendineux	6
Arcs cornéens	4
Taux de cholestérol	
LDL-c ≥ 300 mg/dL (≥ 8,5 mmol/L)	8
LDL-c 250-329 mg/dL (6,5-8,4 mmol/L)	5
LDL-c 190-249 mg/dL (5,0-6,4 mmol/L)	3
LDL-c 155-189 mg/dL (4,0-4,9 mmol/L)	1
Analyse génétique	
Mutation identifiée LDL-R, Apo-B ou PCSK9	8
Diagnostic (total des points)	
HF prouvée	> 8
HF probable	6-8
HF possible	3-5
HF improbable	< 3
* Homme âgé < 55 ans ou femme âgée < 60 ans	

Tableau I : Tableau de la *Dutch Lipid Clinic* (adapté en français) : score de probabilité d'hypercholestérolémie familiale hétérozygote basé sur le cumul des points obtenus pour chacun des items (**en vert**).

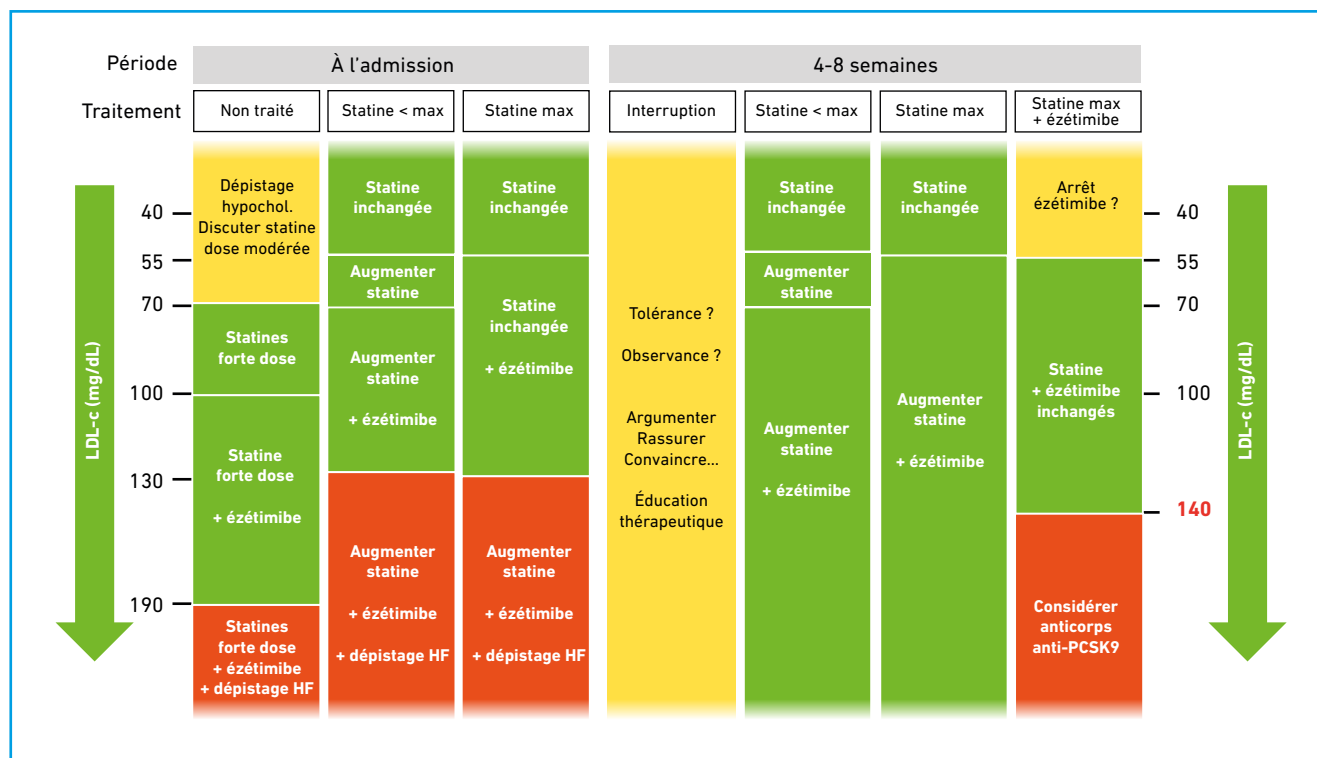


Fig. 1 : Gestion du traitement hypolipémiant à l'admission et 4 à 8 semaines après le SCA (**période**) selon l'exposition aux hypolipémiants (**traitement**) et le niveau de LDL-c observé au moment de la prise en charge. Adapté du consensus français avec la permission du 1^{er} auteur [6]. Toujours évoquer le défaut d'observance lorsque le LDL-c n'est pas à l'objectif.

40 mg – étude d'ailleurs financée par le promoteur de la pravastatine – a été à l'origine d'un changement radical des pratiques en 2005 en raison d'un résultat favorable sur un critère composite [10]. L'essai A to Z comparait l'atorvastatine 80 mg à la simvastatine 40 mg et procurait des résultats plus nuancés, mais avec un effet observé bien moindre sur la réduction du LDL-c (23 % contre 32 % dans PROVE-IT) [11].

Il faut initier ou renforcer précocement le traitement hypolipémiant après l'infarctus, le délai d'introduction du traitement par rapport à l'événement étant inversement corrélé au pronostic (*the sooner the better*). Néanmoins il faut être vigilant chez les patients dont le LDL-c basal est < 70 mg/dL (hypobétalipoprotidémie) qui nécessitent un avis lipidologique spécialisé et chez lesquels les traitements par fortes doses d'hypolipémiants méritent d'être discutés (**fig. 1**).

2. Encore plus fort

L'étude IMPROVE-IT a démontré un bénéfice pronostique à l'adjonction de 10 mg d'ézétimibe à la statine en post-syndrome coronarien aigu [12]. Il y est observé une diminution statistiquement significative de 2 % du risque absolu de survenue d'événements cardiovasculaires à 7 ans, s'associant à une différence moyenne de 16 mg/dL de LDL-c entre les deux groupes (23 % de réduction). Faut-il pour autant suivre cette stratégie consistant à une systématisation dans le but d'éviter un événement du critère primaire pour chaque 50 patients traités sur 7 ans ? Malgré cette preuve d'efficacité, la question peut paraître sensible dans le climat actuel de mise en doute de l'efficacité. C'est une des raisons pour lesquelles le groupe français a pris position dans le but de favoriser le contrôle lipidique à moyen terme. Ce

consensus est plus ambitieux sur une cible < 55 mg/dL à atteindre, et se base sur le niveau de LDL-c à la phase initiale et à distance de l'événement [6]. Il prend également en compte les différentes situations cliniques rencontrées en pratique, ce qui apporte une aide importante en routine (**fig. 1**).

3. Doit-on faire des exceptions ?

En théorie, non. Néanmoins, en pratique, il faut considérer des doses réduites chez les personnes très âgées et fragiles, les patients transplantés et/ou sous immunosuppresseurs, les insuffisants rénaux sévères afin de limiter les risques d'intolérance hépatique ou musculaire. Aussi parce que ces patients n'étaient pas représentés dans les essais thérapeutiques. Enfin, les hypocholestérolémies (LDL-c < 70 mg/dL sans traitement) sont rares mais doivent inciter à la prudence.

Revue générale

■ Évaluation de l'efficacité

1. Quel est l'objectif de LDL-c chez les patients en post-SCA ?

La plupart des recommandations, y compris celles sur le post-infarctus de 2017, proposent un objectif de LDL-c < 70 mg/L et/ou une réduction > 50 % du LDL-c basal [3]. Sur la base de l'essai IMPROVE-IT et le constat d'un contrôle lipidique insuffisant en routine, le groupe français a pris position pour des objectifs plus ambitieux de LDL-c < 55 mg/dL [6].

2. Quand doit-on réévaluer le niveau lipidique obtenu sous traitement ?

Les recommandations européennes proposent un délai de 8 ± 4 semaines pour juger de l'effet du traitement sur LDL-c, un plein effet pharmacologique de l'inhibition de l'HMG-CoA-reductase ne pouvant être obtenu avec certitude avant 4 semaines [13]. Il est également nécessaire de respecter ce délai après chaque modification thérapeutique. Au-delà, il n'y a pas de rythme défini de surveillance et un contrôle annuel est jugé probablement utile pour s'assurer d'une bonne observance.

3. Que doit-on faire en cas de LDL-c non à l'objectif ?

Il ne faut surtout jamais arrêter ou diminuer le traitement sans raison valable une fois l'objectif atteint, comme cela se voit encore malheureusement aujourd'hui. En cas d'échec de l'association de dose maximale tolérée de statine et d'ézétimibe, l'inobservance totale ou partielle est l'hypothèse à toujours privilégier sauf si le patient est porteur d'une dyslipidémie, qu'elle soit mixte ou familiale hétérozygote. L'amplitude de réduction de LDL-c est un bon moyen d'approcher l'observance, en gardant à l'esprit qu'il existe une variabilité interindividuelle assez importante. Dans une méta-analyse d'essais randomisés où les patients sont à priori observants, environ

1 patient sur 10 n'atteint pas 30 % de réduction de LDL-c sous atorvastatine 80 mg. En revanche, à la même dose, 6 à 7 patients sur 10 dépassent les 50 % de réduction [14]. Il est donc possible de pouvoir espérer moins de 70 mg/dL sous doses maximales d'association statine-ézétimibe en partant d'un taux < 190 mg/dL, cela est bien plus difficile de pouvoir atteindre une valeur < 55 mg/dL. Dans ce cas, il n'existe pas d'alternative validée, du moins en France.

4. Que doit-on faire en cas de LDL-c jugé "trop bas" ?

Il n'est pour le moment pas défini de valeur seuil en dessous de laquelle il faudrait alléger le traitement hypolipémiant. Aucune preuve de toxicité n'est pour le moment acquise, ce qui ne signifie pas pour autant que des taux très bas ne soient pas toxiques sur le long terme. Ce que l'on sait aujourd'hui c'est que les patients du bras ézétimibe dans IMPROVE-IT n'ont pas présenté significativement plus d'effets indésirables que les patients sous simvastatine seule [12]. De façon similaire, les 13 784 patients qui ont reçu l'évolocumab (anti-PCSK9) dans l'étude FOURIER n'ont pas présenté plus d'effets indésirables sérieux, notamment neurocognitifs comme cela a été montré dans l'étude ancillaire EBBINGHAUS [15, 16]. Pourtant, 1/3 des patients sous évolocumab avaient un LDL-c < 30 mg/dL. En attendant un suivi plus long, le seuil en dessous duquel peut se discuter un allègement du traitement n'est pas connu. La valeur de 40 mg/dL a été retenue par le consensus français mais cette proposition ne repose que sur un principe de précaution sans preuve scientifique.

■ Évaluation de la tolérance

Il est aujourd'hui plus difficile d'avoir la confiance de certains de nos patients devenus très méfiants et critiques à l'égard des statines en particulier. Le climat général de défiance que la promotion

médiatique a contribué à créer en 2012 et a récemment renforcé en 2016 est en grande partie responsable de cette situation. Pourtant, l'immense majorité des cardiologues reste convaincue du lien entre LDL et infarctus et la polémique n'a pas modifié l'opinion générale. Il est néanmoins nécessaire de rappeler que la classe des statines est dans son ensemble très bien tolérée même s'il existe, comme pour tout traitement actif, des risques d'intolérance.

1. Tolérance musculaire

Elle est dose-dépendante, donc plus fréquente sous les fortes doses du post-SCA. La fréquence de survenue d'une toxicité musculaire objective avec élévation enzymatique significative (CPK $\geq 4 \times$ UL) est faible, de l'ordre de 1 % dans l'étude IMPROVE-IT [12]. La surveillance des CPK n'est pas nécessaire en routine en l'absence de myalgie, sauf chez les sujets fragiles, insuffisants rénaux ou hépatiques, ou utilisant des molécules interférant avec les statines [13]. En revanche, la survenue de myalgies sans élévation des enzymes musculaires est bien plus fréquente et pose un problème thérapeutique majeur en lien avec le défaut d'adhérence qu'elle engendre. L'effet nocebo y est fréquent et l'entretien motivationnel est alors indispensable même s'il prend du temps. Il doit se baser sur les recommandations européennes sur la gestion des myalgies sous statines (SAMS) et bien distinguer les plaintes atypiques, notamment articulaires et tendineuses, des myalgies invalidantes proximales et symétriques. Une statine différente peut être proposée à plus faible dose ou bien une prise séquentielle et progressive de faibles doses de statines à longue demi-vie, en association à l'ézétimibe [17].

2. Tolérance hépatique

Dans les essais en post-infarctus, la fréquence d'une toxicité hépatique est estimée entre 1 et 3 %. Il est donc nécessaire de vérifier les transaminases dans les 2 à 3 mois suivant l'introduction de

la statine, mais la toxicité peut survenir plus précocement. Il est alors logique de faire coïncider le contrôle enzymatique avec le contrôle lipidique autour de la 6^e semaine. Une valeur de transaminases élevée mais $< 3 \times \text{UL}$ doit faire pratiquer un contrôle 1 mois plus tard. Si les transaminases sont $\geq 3 \text{ UL}$, une baisse ou un arrêt transitoire s'imposent selon l'amplitude de la cytolyse, associés à des contrôles biologiques mensuels jusqu'à normalisation.

Cette interprétation ne peut se faire que sur la base d'un bilan hépatique de référence. Il est donc important de ne pas oublier de le recueillir lors du passage initial aux soins intensifs.

■ Limites et perspectives

La réduction du LDL-c est nécessaire mais ne fait pas tout le travail en post-SCA. Il est évident qu'une réadaptation cardiaque, un arrêt du tabac, un contrôle métabolique, une éducation thérapeutique, une bonne observance... sont tout autant indispensables. Il n'y a aujourd'hui pas de limite inférieure déterminée en dessous de laquelle il n'y aurait plus de bénéfice à continuer de baisser ou de survenue d'effets indésirables significatifs. En ce qui concerne les autres hypolipémiants, il n'y a aucune place pour les fibrates. On oublie déjà depuis l'ESC 2017 les inhibiteurs de la CETP dont l'effet bénéfique est à la marge en lien direct avec une réduction trop modeste du LDL-c.

En revanche, l'arrivée des anti-PCSK9 est susceptible de modifier la donne en prévention secondaire, surtout pour les HF et les patients dont le LDL-c reste élevé malgré un traitement maximal toléré. L'évolocumab (étude FOURIER) et l'alirocumab (ODYSSEE-OUTCOMES) ont démontré un gain pronostique complémentaire en plus de la statine sur les événements cardiovasculaires. L'évolocumab avait été administré chez les coronariens stables, le plus souvent

avec antécédent d'infarctus alors que l'alirocumab avait concerné des patients en post-SCA tardif (de 1 à 12 mois, médiane à 2,6). Les si-RNA (inclisiran) sont en phase de développement pour une administration sous-cutanée trimestrielle, voire semestrielle.

Tous ces traitements à venir auront à faire leurs preuves et auront un coût. Même s'ils sont efficaces, il n'est toutefois pas certain que les contraintes médico-économiques puissent favoriser leur émergence dans le futur.

BIBLIOGRAPHIE

1. VIRCHOW R. Cellular Pathology as Based Upon Physiological and Pathological Histology. John Churchill, London, 1860.
2. COLLINS R, REITH C, EMBERSON J *et al.* Interpretation of the evidence for the efficacy and safety of statin therapy. *Lancet Lond Engl*, 2016;388:2532-2561.
3. 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:

POINTS FORTS

- La prescription argumentée en post-SCA d'un traitement hypolipémiant précoce et puissant associe dorénavant une statine systématique à dose maximale et de l'ézétimibe selon la valeur de LDL-c initiale et à distance.
- Le séjour en USIC doit conduire au dépistage plus systématique de l'hypercholestérolémie familiale, très sous-diagnostiquée en France.
- Il existe maintenant un rationnel assez fort pour viser un objectif de LDL-c $< 55 \text{ mg/dL}$.
- Le contrôle de l'efficacité lipidique et de la tolérance hépatique a lieu vers la 6^e semaine (± 2 semaines), puis tous les 6 à 12 mois.
- Il n'y a aucune raison valable de titrer les traitements à la baisse en dehors d'une intolérance biologique objective, les myalgies sans élévation des CPK étant plus difficiles à gérer. Un LDL-c $< 20 \text{ mg/dL}$ inspire la prudence et donc incite à baisser la posologie.

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.

4. FERRIÈRES 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. AMOR-SALAMANCA A, CASTILLO S, GONZALEZ-VIOQUE E *et al.* Genetically Confirmed Familial Hypercholesterolemia in Patients With Acute Coronary Syndrome. *J Am Coll Cardiol*, 2017;70:1732-1740.
6. SCHIELE F, FARNIER M, KREMPF M *et al.* A consensus statement on lipid management after acute coronary syndrome. *Eur Heart J Acute Cardiovasc Care*, 2018;7:532-543.
7. 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.

Revue générale

8. ROSENSEN RS. Myocardial injury: the acute phase response and lipoprotein metabolism. *J Am Coll Cardiol*, 1993;22:933-940.
9. PITT B, LOSCALZO J, YCAS J *et al.* Lipid levels after acute coronary syndromes. *J Am Coll Cardiol*, 2008;51:1440-1445.
10. CANNON CP, BRAUNWALD E, McCABE CH *et al.* Intensive versus moderate lipid lowering with statins after acute coronary syndromes. *N Engl J Med*, 2004; 350:1495-1504.
11. DE LEMOS JA, BLAZING MA, WIVIOTT SD *et al.* Early intensive vs a delayed conservative simvastatin strategy in patients with acute coronary syndromes: phase Z of the A to Z trial. *JAMA*, 2004;292:1307-1316.
12. 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.
13. 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.
14. KARLSON BW, WIKLUND O, PALMER MK *et al.* Variability of low-density lipoprotein cholesterol response with different doses of atorvastatin, rosuvastatin, and simvastatin: results from VOYAGER. *Eur Heart J Cardiovasc Pharmacother*, 2016;2:212-217.
15. SABATINE MS, GIUGLIANO RP, KEECH AC *et al.* Evolocumab and Clinical Outcomes in Patients with Cardiovascular Disease. *N Engl J Med*, 2017;376:1713-1722.
16. GIUGLIANO RP, MACH F, ZAVITZ K *et al.* Cognitive Function in a Randomized Trial of Evolocumab. *N Engl J Med*, 2017;377:633-643.
17. STROES ES, THOMPSON PD, CORSINI A *et al.* Statin-associated muscle symptoms: impact on statin therapy-European Atherosclerosis Society Consensus Panel Statement on Assessment, Aetiology and Management. *Eur Heart J*, 2015;36:1012-1022.

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