# Les statines à la sortie de l'hôpital après un événement coronaire. Quelle dose ? Combien de temps ?

**RÉSUMÉ : Les données d'évaluation sont concordantes et puissantes pour montrer que plus le LDL-cholestérol est diminué par une statine, meilleur est le pronostic cardiovasculaire.**
**Plusieurs essais thérapeutiques contrôlés ont validé le bénéfice clinique à court, moyen et long termes d'une posologie de 80 mg/j d'atorvastatine prescrite dès la phase précoce d'un syndrome coronaire aigu ou dans la maladie coronaire stable, et cela par rapport au placebo ou par rapport à une posologie d'une statine plus faible.**
**La prescription d'une telle statine à une telle posologie au long cours est une stratégie garante d'une amélioration du pronostic clinique dans la maladie coronaire.**

→ **F. DIEVART**
Clinique Villette, DUNKERQUE.

## La maladie coronaire en phase aiguë

Plusieurs études ont montré que la prescription d'une posologie élevée de statines en phase précoce d'un syndrome coronaire aigu et/ou lors d'une angioplastie coronaire peut améliorer le pronostic précoce des coronariens par rapport à l'utilisation d'un placebo ou d'une statine à posologie moins élevée. Les études ayant validé cette attitude dans le cadre de la prise en charge précoce des syndromes coronaires aigus sont les suivantes :
– l'étude MIRACL, parue en 2001, qui a comparé les effets de l'atorvastatine à la posologie de 80 mg/j à ceux du placebo. Elle a mis en évidence un bénéfice clinique significatif dès 16 semaines de traitement s'exprimant par une réduction des événements cardiovasculaires majeurs [1],
– l'étude PROVE IT, parue en 2004, qui a comparé les effets de l'atorvastatine à 80 mg/j à ceux de la pravastatine à 40 mg/j, prescrites en phase précoce d'un syndrome coronaire aigu et poursuivies pendant 2 ans. Cette étude a mis en évidence un bénéfice clinique de la posologie élevée d'atorvastatine sur les mêmes critères que ceux de l'étude MIRACL, bénéfice constaté précocement et à 2 ans [2],
– l'étude A to Z, parue en 2004, qui a comparé deux schémas thérapeutiques, qui ont été modifiés après le 4e mois de suivi, chez des patients enrôlés en phase précoce de syndrome coronaire aigu [3]. Lors des 4 premiers mois, un groupe recevait de la simvastatine à 20 mg/j et l'autre un placebo, puis la posologie de la simvastatine a été augmentée à 80 mg/j dans le premier groupe et l'autre groupe a reçu de la simvastatine à 40 mg/j jusqu'à la fin de la deuxième année de suivi. Cette étude n'a pas montré de bénéfice global, à 2 ans, de la stratégie reposant sur une posologie élevée de statine (risque relatif : 0,89 ; IC 95 % : 0,76-1,04 ; p = 0,14). Toutefois, lorsque l'étude est analysée selon ses deux phases, il apparaît

qu'il n'y a pas de bénéfice clinique à 4 mois de la première stratégie (simvastatine en phase précoce *versus* placebo : risque relatif : 1,01 ; IC 95 % : 0,83-1,25 ; p = 0,89), mais qu'il existe un bénéfice clinique apparaissant entre le 4e et le 48e mois de la seconde stratégie (simvastatine à posologie élevée *versus* simvastatine à posologie standard : risque relatif : 0,75 ; IC 95 % : 0,60-0,95 ; p = 0,02). Trois cas de rhabdomyolyse ont été enregistrés chez les patients ayant reçu la simvastatine à 80 mg/j (posologie non autorisée en France).

L'étude A to Z a soulevé plusieurs interrogations tenant à la différence des résultats par rapport aux études MIRACL et PROVE IT : y a-t-il un effet classe des statines dans la prise en charge précoce des syndromes coronaires aigus ? Et/ou, la posologie de la simvastatine en phase précoce a-t-elle été suffisante ? Une analyse complémentaire de ces deux essais a montré que la différence relative de LDL entre les groupes comparés dans les études PROVE IT et A to Z a été supérieure dans l'étude A to Z (soit une différence moyenne de 0,33 g/L de LDL dans PROVE IT et de 0,56 g/L de LDL dans la phase initiale de l'étude A to Z), mais que l'atorvastatine a permis une diminution plus importante de la hsCRP dans l'étude PROVE IT que celle enregistrée sous simvastatine dans l'étude A to Z. Ces deux éléments ont fait envisager, qu'en phase précoce de syndrome coronaire aigu, l'effet des statines ne serait probablement pas uniquement en rapport avec la diminution du LDL et donc qu'un effet classe ne pouvait être affirmé.

Dans l'angioplastie coronaire, plusieurs études ont évalué l'apport de l'atorvastatine à 80 mg/j contre placebo dans différentes situations cliniques : angioplastie dans les syndromes coronaires aigus (étude ARMYDA ACS), angioplastie programmée avec stent (étude NAPLES) et angioplastie programmée chez des patients recevant déjà une statine, la stratégie consistant à proposer une "dose de charge" d'atorvastatine (étude ARMYDA-RECAPTURE). Toutes ces études ont eu des résultats concordants pour montrer une diminution des événements cardiovasculaires majeurs à 30 jours chez les patients traités par 80 mg/j d'atorvastatine.

Dès lors qu'il existe un support fort grâce à la démonstration d'un bénéfice clinique dans ces études, de nombreux patients reçoivent aujourd'hui de l'atorvastatine à 80 mg/j, prescrite dès la phase précoce d'un syndrome coronaire aigu et, logiquement, après la sortie du milieu hospitalier. Cette attitude est d'ailleurs en accord avec les recommandations nord-américaines et européennes de 2007 pour la prise en charge des syndromes coronaires aigus.

La question alors posée par le clinicien suivant le patient après la phase hospitalière est : quelle doit être la durée de ce traitement ?

## Quelle durée du traitement ?

Si l'étude MIRACL a montré que le bénéfice de l'atorvastatine est significatif dès 16 semaines de traitement, la durée minimale du traitement par atorvastatine à 80 mg/j devrait donc être de 16 semaines. Faut-il ensuite diminuer la posologie ? La réponse est non pour deux raisons tenant aux résultats de deux études :

>>> L'étude PROVE IT, en ayant montré qu'une diminution du LDL en moyenne à 0,62 g/L avec de l'atorvastatine à 80 mg/j par rapport à une diminution en moyenne à 0,95 g/L avec de la pravastatine à 40 mg/j permettait un bénéfice clinique se maintenant à 2 ans, incite à poursuivre le traitement pendant 2 ans. Mais a-t-on pour autant la garantie que le bénéfice enregistré entre la 16e semaine (fin de l'étude MIRACL) et la 48e semaine (fin de l'étude PROVE IT) traduit une amplification du bénéfice ou simplement un prolongement du bénéfice initial ?

>>> L'étude A to Z permet indirectement de répondre à cette question. En ne démontrant pas de bénéfice du traitement par simvastatine lors des 4 premiers mois de traitement mais lors de l'utilisation d'une posologie augmentée de la statine à partir du 4e mois par rapport à l'introduction d'une posologie usuelle du traitement, cette étude montre qu'il existe un bénéfice clinique à utiliser une posologie élevée de statine entre le 4e et le 48e mois suivant un syndrome coronaire aigu.

Ainsi, les arguments sont forts pour utiliser une posologie élevée de statine pendant au moins 2 ans après un syndrome coronaire aigu. Faut-il poursuivre au-delà de 2 ans ? Là encore, la réponse est oui, étayée indirectement par les résultats de deux études : TNT et IDEAL [4, 5].

### POINTS **FORTS**

Quel que soit le niveau de LDL-cholestérol, il est bénéfique de proposer une posologie élevée d'une statine, en l'occurrence, l'atorvastatine à 80 mg/j, dans la prise en charge précoce d'un syndrome coronaire aigu.

Les données d'évaluation de l'atorvastatine sont en faveur du maintien au long cours de cette molécule à cette même posologie.

Ces deux études reposent sur le même principe : comparer les effets cliniques à 5 ans d'une diminution importante du LDL-cholestérol obtenue avec l'atorvastatine à 80 mg/j à ceux d'une diminution moins ample obtenue avec l'atorvastatine à 10 mg/j (dans l'étude TNT) ou avec la simvastatine à 20 à 40 mg/j (dans l'étude IDEAL) chez des patients ayant une maladie coronaire chronique stable.

Les résultats couplés de ces deux études sont concordants : plus le LDL sera abaissé, plus le risque de nouvel événement coronarien sera abaissé. **Dès lors, une durée du traitement de 5 ans est légitimée.**

Il est d'ailleurs probable qu'une durée indéfinie puisse être recommandée, et cela sur deux autres arguments :
– le premier est une analyse de registres comparant le devenir de patients recevant initialement une statine puissante et chez lesquels cette statine a été changée pour une autre moins puissante (notamment dans le cadre du passage aux génériques en Grande-Bretagne [6]), voire arrêtée. Ce type d'étude a montré que le taux d'événements cardiovasculaires augmente lorsque la posologie de la statine est diminuée, voire arrêtée, pour une raison qui n'est pas liée à la situation clinique du patient,
– le second est l'extrapolation des résultats de plusieurs méta-analyses. Dans une première, parue en 2003, Law *et al.* ont montré que l'effet bénéfique des statines s'amplifie avec le temps (***tableau I)*** [7]. Dans une seconde parue en 2005, les investigateurs de la *Cholesterol Treatment Trialists Collaboration* (CTT) ont montré que le bénéfice des statines, au long cours, est directement proportionnel à la diminution du LDL [8]. Une troisième méta-analyse, parue en 2006, a inclus les 4 essais ayant évalué des posologies élevées de statines par rapport à des posologies standard, soit les essais PROVE IT, A to Z, TNT et IDEAL [9]. Ce travail a montré que l'utilisation d'une posologie élevée, par rapport à une posologie standard, permettait (***fig. 1***) une réduction significative de 16 % de l'ensemble des décès et des événements cardiovasculaires, une réduction significative de 16 % de l'ensemble des décès coronaires et des infarctus du myocarde et une réduction significative de 18 % des AVC. L'effet sur la mortalité totale n'a pas été significatif (risque relatif : 0,94 ; IC 95 % : 0,85-1,04 ; p = 0,20).

| Année dans l'étude | Réduction du risque | IC 95 % |
|---|---|---|
| Première | 11 % | 4 à 18 |
| Seconde | 24 % | 17 à 30 |
| Troisième à la cinquième | 33 % | 28 à 37 |
| Au-delà de la sixième | 36 % | 26 à 45 |

**Tableau I :** Réduction du risque d'événements ischémiques coronariens (décès coronariens et infarctus du myocarde non fatals) en fonction du temps pour toute diminution de 1,0 mmol/L de LDL-cholestérol, méta-analyse de 58 essais thérapeutiques contrôlés.

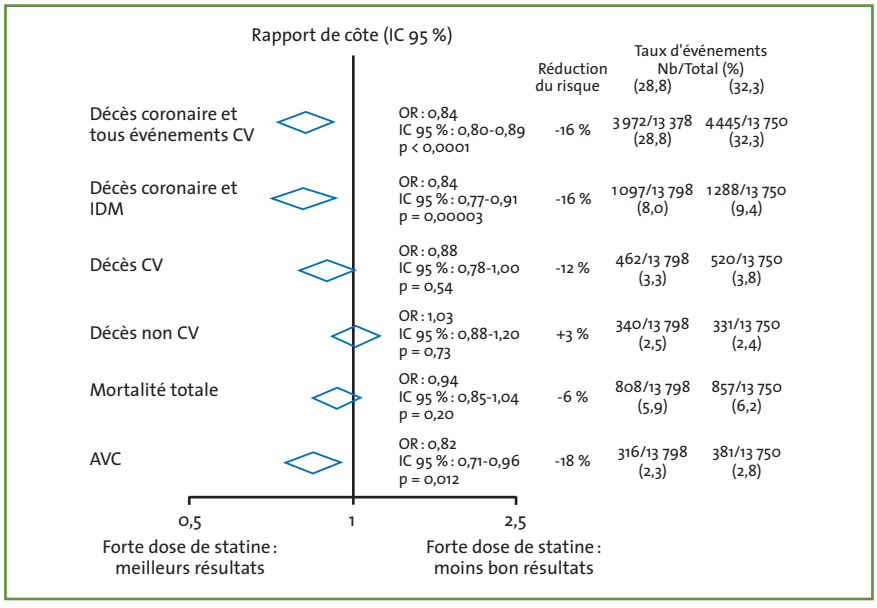


**Fig. 1 :** Méta-analyse des essais ayant évalué des posologies de statine versus des posologies moins élevées. D'après [9].

Plus le LDL-cholestérol est bas et mieux c'est, et plus longtemps il est bas et mieux c'est.

## Quelle dose utiliser ? Pour quelle cible de LDL ?

Dès lors qu'en termes de LDL le plus bas est le mieux, il devient légitime de privilégier les statines qui permettront d'obtenir au long cours les diminutions les plus importantes de LDL-cholestérol. Par ailleurs, la discordance des résultats entre les études A to Z d'une part, et MIRACL et PROVE IT d'autre part, incite à

**Modalités de surveillance d'un traitement par statines, recommandations françaises**

**Risque musculaire**

Le risque musculaire des statines a fait l'objet d'une mise au point de l'Afssaps (juin 2002) reprise dans les recommandations pour la prise en charge des dyslipidémies de 2005 dont les principales conclusions sont :

►►► Il n'existe pas de justification scientifique à pratiquer un dosage initial systématique des CPK dans la population générale.

►►► Il est nécessaire d'effectuer un dosage des CPK avant traitement dans les situations à risque suivantes :
– insuffisance rénale,
– hypothyroïdie,
– antécédents personnels ou familiaux de maladie musculaire génétique,
– antécédents personnels d'effet indésirable musculaire avec un fibrate ou une statine,
– abus d'alcool,
– âge supérieur à 70 ans, d'autant plus qu'il existe d'autres facteurs de risque musculaire.

►►► Tout symptôme musculaire inexpliqué apparaissant sous traitement doit faire pratiquer un dosage des CPK. A l'inverse, la surveillance systématique des CPK n'a aucun intérêt actuellement démontré en l'absence de signes cliniques.

**Risque hépatique**

Concernant les risques hépatiques liés aux statines, ces recommandations indiquent que :

►►► Le contrôle des transaminases est impératif au moins une fois dans les 3 mois qui suivent l'instauration d'un traitement hypolipémiant. Ultérieurement, il n'existe pas de données scientifiques permettant de proposer une périodicité à ces contrôles. Dans ces conditions, en l'absence de point d'appel et chez les patients dont les transaminases étaient normales, un contrôle annuel est recommandé (Accord professionnel).

►►► L'arrêt du traitement est justifié devant une augmentation persistante (contrôlée à 1 mois) des ASAT ou des ALAT, au-delà de 3 fois la limite supérieure à la normale.

►►► Les statines doivent être utilisées avec précaution chez les patients consommant des grandes quantités d'alcool ou ayant des antécédents hépatiques.

**Interactions médicamenteuses**

Les interactions médicamenteuses des statines exposent à deux types de risque :

►►► Une majoration du risque hémorragique, en cas d'association aux anticoagulants oraux.

►►► Une majoration du risque de rhabdomyolyse en cas d'association à d'autres médicaments (par diminution du métabolisme hépatique de l'hypocholestérolémiant), avec des différences selon le type de statine utilisé car il existe des différences de métabolisme : l'association statines (classe) + fibrates (classe) est déconseillée et réservée aux services spécialisés sous surveillance médicale étroite.

débuter le traitement en phase aiguë par de l'atorvastatine à 80 mg/j. Les résultats des études TNT et IDEAL légitimisent cette statine à cette posologie aussi longtemps que possible.

**Cette stratégie pose deux questions relatives à la cible de LDL :**

>>> **La première question est :** les recommandations fixant en prévention secondaire des cibles de LDL inférieures à 1 g/L, faut-il modifier un traitement qui ne permettrait pas d'atteindre cette cible ? D'après les données validées de la science, seules les statines sont garantes d'un bénéfice clinique et il faut donc utiliser la posologie maximale tolérée d'une statine. Si à cette posologie, la cible proposée (de façon consensuelle mais arbitraire) dans les recommandations n'est pas atteinte, il faut savoir que toutes les autres stratégies utilisables (substitution ou ajout d'une autre classe thérapeutique) n'ont pas encore obtenu un niveau de preuve permettant d'en connaître avec fiabilité le rapport bénéfice/risque. A titre indicatif, dans l'étude ACCORD-Lipides, l'ajout d'un fibrate à une statine n'a apporté aucun bénéfice clinique [10]. Au début des années 2000, le bénéfice des statines étant déjà connu et celui du gemfibrozil en prévention secondaire venant d'être étayé par une étude de faible puissance (l'étude VA HIT) [11], il y a eu de nombreuses prescriptions d'une association statine-gemfibrozil qui ont conduit à une augmentation importante des cas de rhabdomyolyse aux Etats-Unis [12]. Enfin, l'effet spécifique d'une nouvelle molécule, l'ézétimibe, un inhibiteur de l'absorption du cholestérol, n'est pas parfaitement connu et fait l'objet d'un

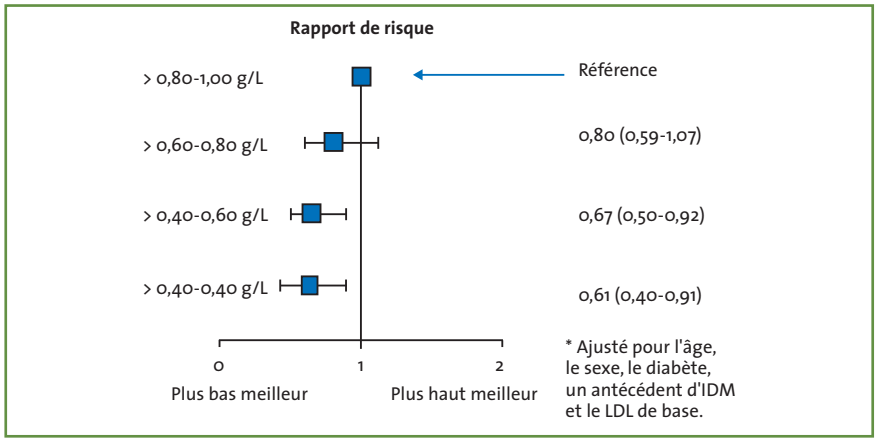


**Fig. 2 :** LDL obtenu à 4 mois dans l'étude PROVE IT et risques relatifs à 2 ans de décès et d'événements CV majeurs. D'après [14].

essai thérapeutique contrôlé : l'étude IMPROVE IT [13]. Cet essai permettra de juger si cette molécule peut être utilisée avec un bénéfice clinique effectif, et sans risque, chez des patients recevant une statine et pris en charge pour un syndrome coronaire aigu.

>>> **La seconde question est :** si le LDL obtenu avec une posologie puissante de statine est très bas, inférieur à 0,40 g/L par exemple, faut-il diminuer la dose de la statine ? Il n'y a pas de réponse fiable à cette question. Plusieurs arguments sont en faveur du maintien d'un LDL bas, voire très bas. Le premier est que les analyses en sous-groupes des études ayant évalué des cibles basses de LDL n'ont pas montré de perte du bénéfice, même lorsque le LDL est abaissé à 0,40 g/L (***fig. 2***) [14]. Le second est relatif à l'absence de risque d'une diminution importante du LDL.

## Quel risque ?

Les données disponibles sont concordantes pour indiquer que l'obtention d'un LDL très bas n'est pas associée à un risque accru d'une maladie quelconque qui obérerait le bénéfice cardiovasculaire de cette stratégie [15]. Les données sont aussi concordantes pour démontrer que les statines, au-delà de leurs effets indésirables reconnus (toxicité musculaire et/ou hépatique : voir encadré pour les modalités de surveillance d'un traitement par statine) n'induisent pas de maladie qui amputerait leur bénéfice cardiovasculaire [15].

Ainsi, plusieurs méta-analyses n'ont montré aucune augmentation du risque de cancer sous statine et aucune augmentation de mortalité non cardiovasculaire [15].

### Bibliographie


1. Schwartz GG, Olsson AG, Ezekowitz MD *et al.* Effects of atorvastatin on early recurrent ischemic events in acute coronary syndromes : the MIRACL study : a randomized controlled trial. *JAMA*, 2001 : 285 : 1 711-8.
2. Cannon CP, Braunwald E, McCabe CH *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.
3. De Lemos JA, Blazing MA, Wiviott SD *et al.* for the A to Z investigators. Early intensive *vs* delayed conservative simvastatin strategy in patients with acute coronary syndromes. Phase Z of the A to Z trial. *JAMA*, 2004 ; 292 : 1 307-16.
4. LaRosa JC, Grundy SM, Waters DD *et al.* Treating to New Targets (TNT) Investigators. Intensive lipid lowering with atorvastatin in patients with stable coronary disease. *N Engl J Med*, 2005 ; 352 : 1 425-35.
5. Pedersen TR, Faergeman O, Kastelein JJ *et al.* Incremental Decrease in End Points Through Aggressive Lipid Lowering (IDEAL) Study Group. High-Dose Atorvastatin vs Usual-Dose Simvastatin for Secondary Prevention After Myocardial Infarction. The IDEAL Study : A Randomized Controlled Trial. *JAMA*, 2005 ; 294 : 2 437-45.
6. Phillips B, Roberts C, Rudolph AE *et al.* Switching statins : the impact on patient outcomes. *Br J Cardiol*, 2007 ; 14 : 280-5.
7. Law MR, Wald NJ *et al.* Quantifying effect of statins on low density lipoprotein cholesterol, ischaemic heart disease, and stroke : systematic review and meta-analysis. *Brit Med J*, 2003 ; 326 : 1 423-9.
8. Baigent C, Keech A, Kearney PM *et al.* for the Cholesterol Treatment Trialists'(CTT) Collaborators. Efficacy and safety of cholesterol-lowering treatment : prospective meta-analysis of data from 90,056 participants in 14 randomised trials of statins. *Lancet*, 2005 ; 366 : 1 267-78.
9. Cannon CP, Steinberg BA, Murphy SA *et al.* Meta-analysis of cardiovascular outcomes trials comparing intensive versus moderate statin therapy. *J Am Coll Cardiol*, 2006 ; 48 : 438-45.
10. Ginsberg HN, Elam MB, Lovato LC *et al.* for the ACCORD Study Group. Effects of combination lipid therapy in type 2 diabetes mellitus. *NEJM*, 2010 ; 362 : 1 563-74.
11. Rubins HB, Robins SJ, Collins D *et al.* Gemfibrozil for the secondary prevention of coronary heart disease in men with low levels of high-density lipoprotein cholesterol. Veterans Affairs High-Density Lipoprotein Cholesterol Intervention Trial Study Group. *NEJM*, 1999 ; 341 : 410-8.
12. Armitage J *et al.* The safety of statins in clinical practice. *Lancet*, 2007 ; 370 : 1 781-90
13. Califf RM, Lokhnygina Y, Cannon CP *et al.* An update on the IMProved reduction of outcomes : Vytorin Efficacy International Trial (IMPROVE-IT) design. *Am Heart J*, 2010 ; 159 : 705-9.
14. Wiviott SD, Cannon CP, Morrow DA *et al.* PROVE IT-TIMI 22 Investigators. Can low-density lipoprotein be too low ? The safety and efficacy of achieving very low low-density lipoprotein with intensive statin therapy : a PROVE IT-TIMI 22 substudy. *J Am Coll Cardiol*, 2005 ; 46 : 1 411-6.
15. HAS. Efficacité et efficience des hypolipémiants. Une analyse centrée sur les statines. Rapport version consultation publique. HAS.fr


Conflits d'intérêts de l'auteur : honoraires pour conférence ou conseils pour les laboratoires : Abbott, Astra-Zeneca, BMS, Boehringer-Ingelheim, Ipsen, Menarini, MSD, Novartis, Pfizer, Roche-Diagnostics, Sanofi-Aventis France, Servier, Takeda.