Statines et angioplastie coronaire

RÉSUMÉ : Trois études, ARMYDA-ACS, NAPLES II et ARMYDA-RECAPTURE, démontrent l'efficacité de l'administration d'atorvastatine 80 mg avant une angioplastie coronaire, avec notamment une réduction significative des infarctus du myocarde postprocédure. Cet effet bénéfique est précoce et s'explique probablement par les effets pléiotropes de la molécule. Elle s'observe même si les patients étaient sous statines avant le geste d'angioplastie.
Ces données plaident pour l'administration systématique d'atorvastatine 80 mg avant toute angioplastie coronaire.

→ **C. SPAULDING**
Service de Cardiologie,
Hôpital Cochin, PARIS.

L'angioplastie coronaire représente aujourd'hui la méthode de revascularisation coronaire la plus utilisée. Des progrès techniques considérables ont permis d'atteindre des niveaux de sécurité et d'efficacité remarquables. Cependant, les cardiologues interventionnels sont formatés au cours de leur formation sur le modèle du "toujours mieux" et il n'est donc pas étonnant de voir des équipes poursuivre la recherche clinique pour améliorer encore plus les résultats de cette technique. En particulier, des publications récentes ont démontré l'intérêt de l'administration de statines à fortes doses dans la préparation à une angioplastie.

ARMYDA-ACS : le syndrome coronaire aigu n'est pas invincible !

Dans cette étude remarquable, Patti *et al.* [1] ont randomisé 171 patients présentant un syndrome coronaire aigu sans sus-décalage du segment ST en deux groupes : le premier recevait 12 heures avant une angioplastie 80 mg d'atorvastatine (86 patients), et le deuxième un placebo (85 patients). Une dose d'entretien de 40 mg d'atorvastatine était administrée après la procédure dans les deux groupes. Le critère principal, la survenue d'événements cardiaques graves (décès, infarctus du myocarde ou nouvelle revascularisation en urgence) était analysé à 30 jours (***fig. 1***).

A 1 mois, on note une différence significative en faveur de l'administration avant l'angioplastie de 80 mg d'atorvastatine. Le critère principal est survenu chez 5 % des patients du premier groupe *versus* 17 % chez ceux du deuxième groupe, sans prétraitement (***fig. 2***). On note de plus une différence significative dans les taux de troponine I et de CK-MB dosés après les procédures, toujours en faveur d'un prétraitement par atorvastatine (***fig. 3***).

NAPLES II confirme

Dans une autre étude italienne, Briguori *et al.* [2] ont randomisé 688 patients avant une procédure d'angioplastie en deux groupes : le premier recevait 80 mg d'atorvastatine et le deuxième aucun traitement par statine. Le critère d'évaluation était la survenue d'un infarctus postprocédure, évalué par des anomalies ECG et un dosage des CK-MB et de la troponine I 6 et 12 heures après la procédure. La fréquence des infarctus du myocarde postprocédure a été dimi-

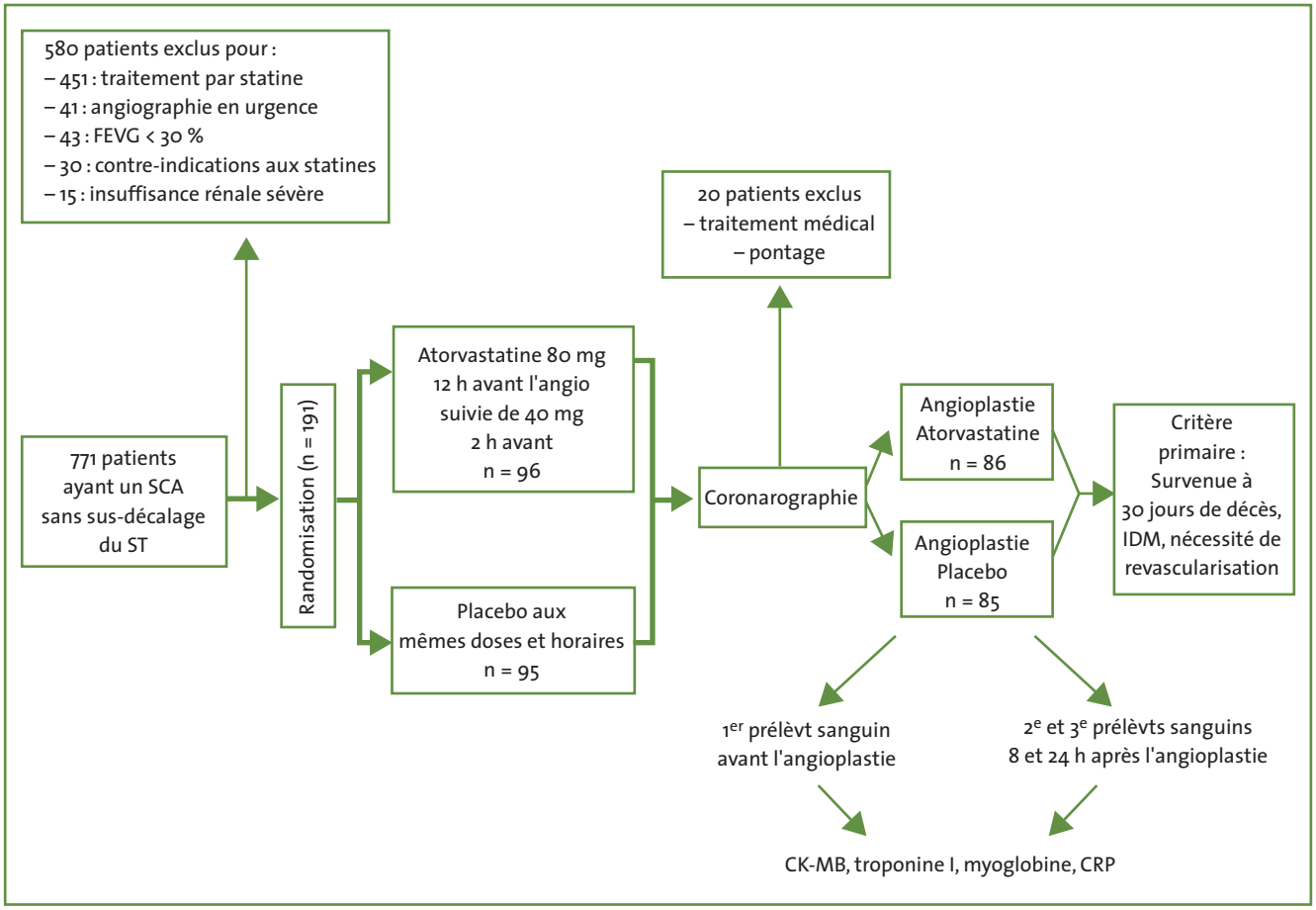

Fig. 1 : Schéma de l'étude ARMYDA-ACS.

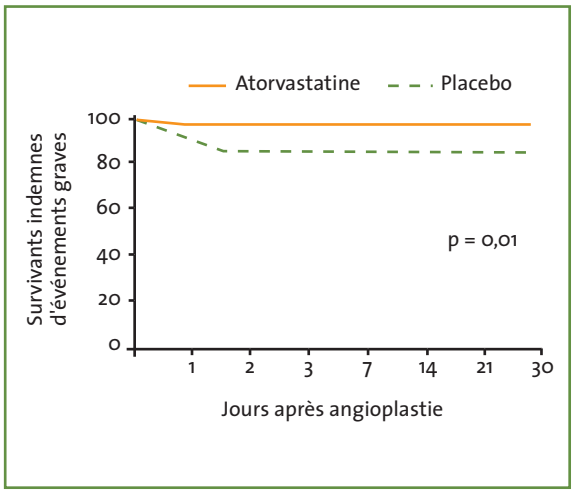

Fig. 2 : ARMYDA-ACS : Courbes de survie sans événement cardiovasculaire grave (décès, infarctus du myocarde, revascularisation en urgence).

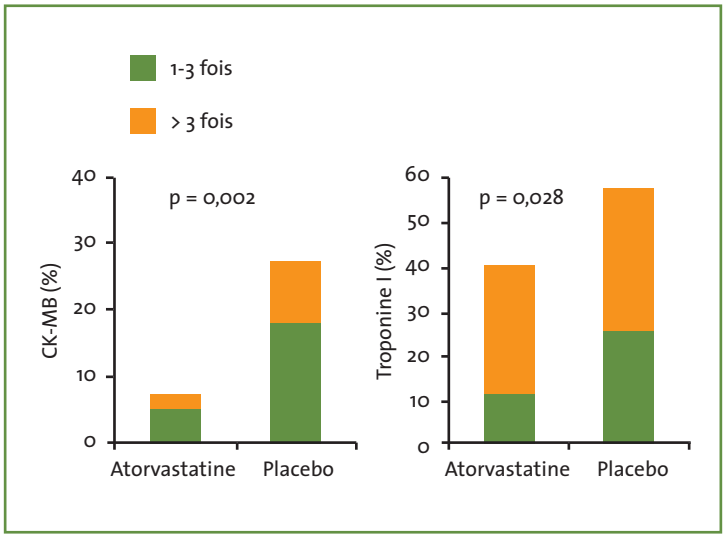

Fig. 3 : Augmentation des CK-MB et de la troponine I dans ARMYDA-ACS.

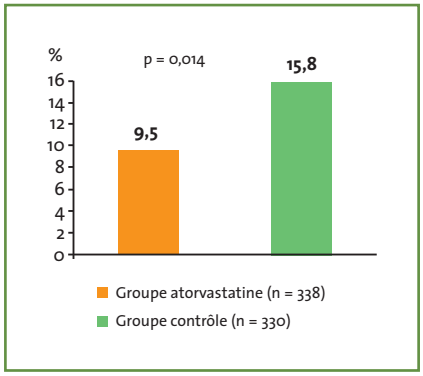

Fig. 4 : Augmentation des CK-MB à plus de trois fois la normale dans NAPLES II.

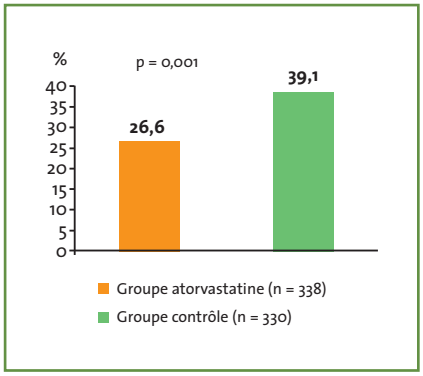

Fig. 5 : Augmentation de la troponine I à plus de trois fois la normale dans NAPLES II.

nuée de façon significative dans le groupe recevant 80 mg d'atorvastatine : 9,5 % *versus* 15,6 % (***fig. 4***) (odds ratio (OR) : 0,56 ; intervalle de confiance (IC) 95 % : 0,35-0,89 ; p = 0,014). Une augmentation de la troponine I à plus de 3 fois la normale a été constatée dans 26,6 % des cas dans le groupe atorvastatine *versus* 39,1 % dans le groupe contrôle (OR : 0,56 ; IC 95 % : 0,40-0,78 ; p < 0,001) (***fig. 5***).

Et ARMYDA-RECAPTURE enfonce le clou !

Di Sciascio *et al.* [3] se sont intéressés aux patients hospitalisés pour une angioplastie et qui reçoivent déjà un traitement par statines : faut-il poursuivre les statines aux mêmes doses, ou peut-on accroître la sécurité de la procédure d'angioplastie en administrant une "dose de charge" de statine ? Dans ARMYDA-RECAPTURE, 383 patients avec un angor stable (53 %) ou avec un syndrome coronarien aigu sans sus-décalage du segment ST (47 %) sont randomisés en deux groupes. Le premier recevait 80 mg avant la procédure et le deuxième un placebo. Tous les patients recevaient un traitement par 40 mg d'atorvastatine au long cours.

Les résultats confirment ceux d'ARMYDA-ACS : la survenue d'un décès, d'un infarctus ou d'une revascularisation urgente survient dans 3,7 % des patients du groupe atorvastatine 80 mg *versus* 9,4 % des patients du groupe placebo (p = 0,037) (***fig. 6***). La troponine I et les CK-MB ont été dosés 6 et 12 heures après les procédures d'angioplastie. Dans le groupe placebo, les élévations de la troponine I au-dessus de la normale sont notées dans 49 % des cas, et seulement dans 37 % des cas dans le groupe atorvastatine (p = 0,021).

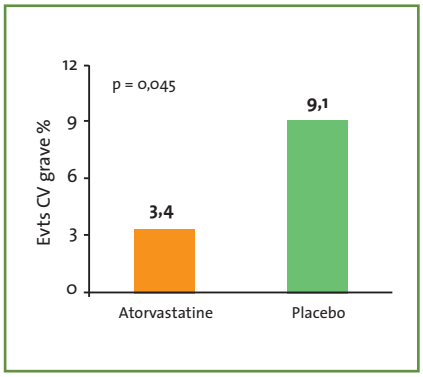

Fig. 6 : Critère de jugement principal dans ARMYDA-RACAPTURE : survenue d'un événement cardiovasculaire grave (décès, infarctus, revascularisation urgente).

Effets pléiotropes ?

L'effet bénéfique de l'atorvastatine constaté dans ces trois études ne passe probablement pas par son effet sur le LDL-cholestérol. Il existe en effet une relation linéaire entre la baisse du LDL-cholestérol et la survenue d'événements cardiovasculaires graves [4], mais cet effet est plus tardif que celui constaté dans ARMYDA-ACS, ARMYDA-RECAPTURE et NAPLES II. Le mécanisme d'action est probablement lié aux nombreux effets pléiotropes de l'atorvastatine : amélioration de la fonction endothéliale [5], vasodilatation des microvaisseaux coronaires [6], effet antithrombotique direct [7] et surtout diminution du niveau sanguin de la CRP [8] (***fig. 7***). Il est intéressant de noter que dans ARMYDA-ACS, les effets sur la CRP sont notés essentiellement chez les patients ayant un niveau basal de CRP élevé [1].

Ces résultats sont à rapprocher de ceux de MIRACL [9], étude pilote qui avait testé pour la première fois l'atorvastatine 80 mg dans les syndromes coronaires aigus, et de PROVE-IT [10]. On note en effet, dans ces deux études, un effet bénéfique de l'administration d'atorvastatine 80 mg sur la survenue d'événements intercurrents cardiovasculaires graves, et cela dès les premières semaines. Dans PROVE-

POINTS **FORTS**

L'atorvastatine 80 mg réduit la survenue d'événements cardiovasculaires graves (décès, infarctus du myocarde, revascularisation urgente) à 30 jours après une angioplastie coronaire.

Cet effet s'observe surtout chez les patients à haut risque (syndromes coronaires aigus).

L'effet de l'atorvastatine 80 mg est bénéfique même chez les patients sous statines.

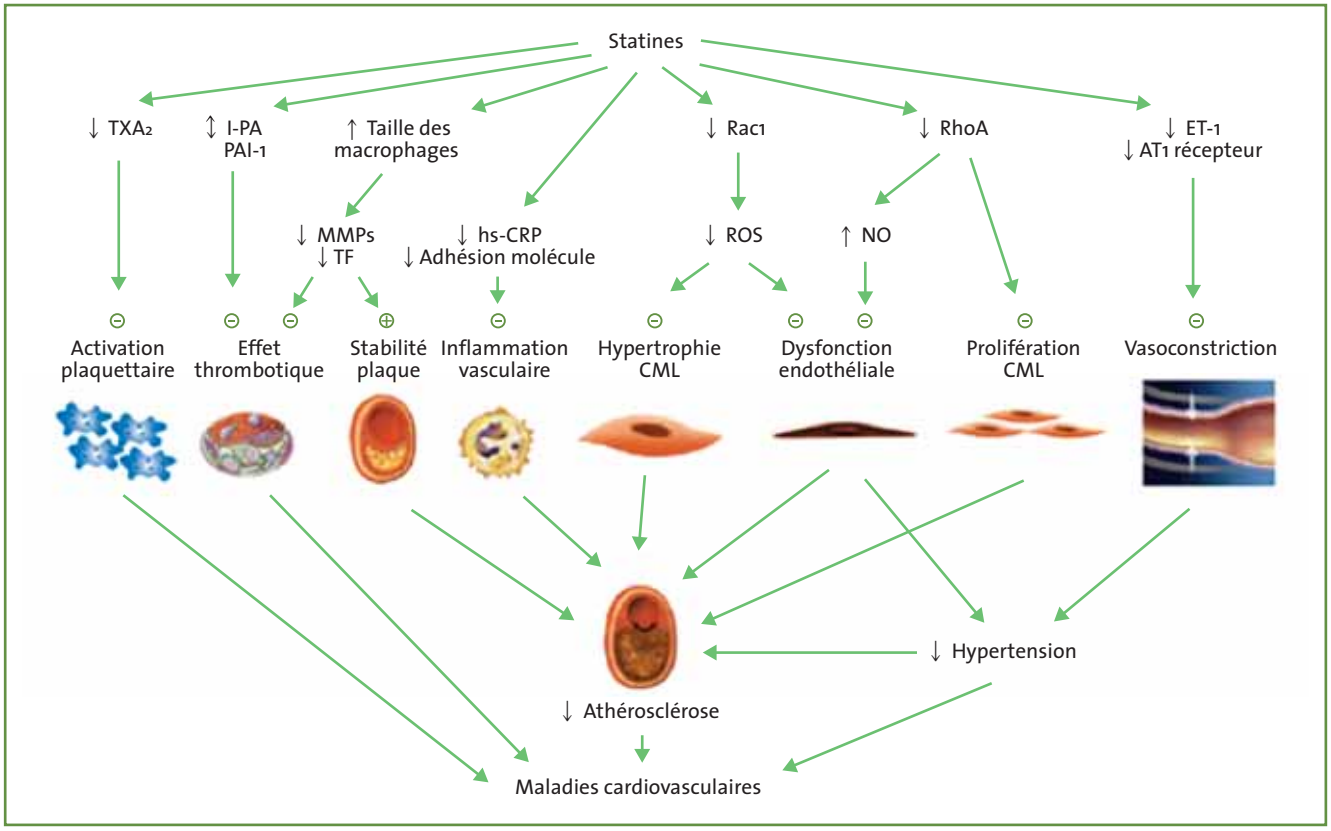

Fig. 7 : Effets pléiotropes des statines. D'après Takemoto et Liao. Arterioscler Thromb Vasc Biol, 2001 ; 21 : 1712.

IT, l'effet bénéfique de l'atorvastatine est également particulièrement net dans le sous-groupe des patients à CRP élevé.

En pratique ?

L'arrivée des stents actifs a permis aux cliniciens de comprendre l'importance d'une dose de charge de thiénopyridine avant la pose d'une endoprothèse coronaire. L'administration de 80 mg d'atorvastatine devrait faire également partie de la préparation d'un patient à une angioplastie coronaire, même s'il est déjà sous statine. La dose d'entretien dépendra du contexte clinique.

PROVE-IT a en effet démontré l'effet bénéfique de 80 mg d'atorvastatine en dose d'entretien chez des patients se présentant avec un syndrome coronaire aigu. Chez les autres, les résultats d'ARMYDA-ACS, NAPLES II et ARMYDA-RECAPTURE plaident pour l'administration de 40 mg d'atorvastatine pendant le mois qui suit le geste thérapeutique. Les doses ultérieures seront basées sur les résultats des bilans lipidiques.

Conclusion

ARMYDA-ACS, NAPLES II et ARMYDA-RECAPTURE sont des études remarquables par leur conception et réalisation. Elles posent une question provocante : l'administration d'atorvastatine 80 mg avant une angioplastie coronaire peut-elle améliorer la sécurité de l'angioplastie coronaire ? La réponse est indiscutablement oui, et s'intègre dans un faisceau d'arguments qui plaident pour l'utilisation de l'atorvastatine 80 mg chez les patients coronariens à haut risque. Espérons que ces résultats permettent l'intégration de l'atorvastatine 80 mg dans les prescriptions d'un patient devant bénéficier d'une angioplastie.

Bibliographie

1. Patti G, Pasceri V, Colonna G *et al.* Atorvastatin pretreatment improves outcomes in patients with acute coronary syndromes undergoing early percutaneous coronary intervention. *J Am Coll Cardiol*, 2007 ; 49 : 1272-8.
2. Briguori C, Visconti G, Focaccio A *et al.* Novel Approaches for Preventing or Limiting Events (NAPLES) II Trial. *J Am Coll Cardiol*, 2009 ; 54 : 2157-63.

3. Di Sciascio G, Patti G, Pasceri V *et al.* Efficacy of atorvastatin reload in patients on chronic statin teramy undergoing percutanous coronary intervention. *J Am Coll Cardiol*, 2009 ; 54 : 558-65.
4. Ray KK, Cannon CP. Early time to benefit with intensive statin treatment : could it be the pleiotropic effects ? *Am J Cardiol*, 2005 ; 96 : 54F-60F.
5. Wassmann S, Faul A, Hennen B *et al.* Rapid effect of 3-hydroxy-3-methylglutaryl coenzyme A reductase inhibition on coronary endothelial function. *Circ Res*, 2003 ; 93 : e98-103.
6. Hinoi T, Matsuo S, Tadehara F *et al.* Acute effect of atorvastatin on coronary circulation measured by transthoracic Doppler echocardiography in patients without coronary artery disease by angiography. *Am J Cardiol*, 2005 ; 96 : 89-91.
7. Sanguigni V, Pignatelli P, Lenti L *et al.* Short-term treatment with atorvastatin reduces platelet CD40 ligand and thrombin generation in hypercholesterolemic patients. *Circulation*, 2005 ; 111 : 412-9.
8. Albert MA, Danielson E, Rifai N *et al.* PRINCE Investigators. Effect of statin therapy on C-reactive protein levels : the pravastatin inflammation/CRP evaluation (PRINCE) : a randomized trial and cohort study. *JAMA*, 2001 ; 286 : 64-70.
9. 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.
10. Ray KK, Cannon CP, McCabe CH *et al.* Early and late benefits of high-dose atorvastatin in patients with acute coronary syndromes. Results from the PROVE IT-TIMI 22 trial. *J Am Coll Cardiol*, 2005 ; 46 : 1 405-10.

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