Statines après un syndrome coronaire aigu et LDL très bas

Y. COTTIN, L. LORGIS, I. L'HUILLIER, M. ZELLER, P. BUFFET
Service de Cardiologie, Hôpital du Bocage, DIJON.

Les patients présentant un syndrome coronaire aigu mais avec un LDL-cholestérol bas sont fréquents et l'utilisation des statines a longtemps été discutée dans ce contexte particulier.

Si les études spécifiques sont peu nombreuses et surtout avec des effectifs réduits, la réponse à la question de l'utilisation systématique des statines est apportée par l'analyse des sous-groupes des larges études randomisées mais également des grands registres internationaux.

La nécessité et la sécurité de l'utilisation des statines précocement chez les patients présentant un syndrome coronaire aigu mais avec un LDL-cholestérol bas restent discutées. En effet, ce débat s'intègre dans la stratégie des statines systématiques mais également dans celui des fortes doses dès la phase initiale des syndromes coronaires aigus (SCA). Si à ce jour peu de données spécifiques sont disponibles, l'analyse des sous-groupes des études randomisées et les registres nous apportent un éclairage important sur cette question.

LDL-CHOLESTEROL BAS : LES DONNEES DES SOUS-GROUPES DES ETUDES RANDOMISEES

Le premier travail, celui de Newby, avait combiné les données de deux études randomisées SYMPHONY et évaluait l'impact des statines initiées précocement au décours des SCA, ainsi 12 365 patients de 37 pays ont été inclus et suivis 1 an [1]. Parmi eux, 2 711 patients présentaient un niveau de LDL-cholestérol bas, et les auteurs démontraient une interaction entre le cholestérol total, le LDL-cholestérol (LDL-Cs), la prescription de statines et la mortalité. Ainsi, pour les patients avec un niveau de LDL-Cs < 112 mg/dL, la prescription de statines était associée à une surmortalité à 90 jours, et l'auteur de conclure à une certaine réserve dans cette population.

En 2004, Cannon démontrait l'intérêt des fortes doses de statines initiées dans les 10 jours après un SCA en comparant 40 mg/j de pravastatine à 80 mg/j d'atorvastatine sur un critère combiné (décès toutes causes, infarctus du myocarde, angor instable documenté réhospitalisé, revascularisation, AVC/AIT) avec un suivi entre 18 et 36 mois [2]. Sur la population totale de l'étude, les auteurs mettent en évidence à 2 ans une réduction significative du critère principal, respectivement 22,4 % dans le bras atorvastatine contre 26,4 % dans le bras pravastatine. Mais surtout, l'analyse des sous-groupes montrait une réduction significative chez les patients présentant un niveau initial de LDL-Cs > 125 mg/dL, 20,1 % vs 28,2 % et seulement une tendance si le niveau était < 125 mg/dL, 23.5 % vs 25,6 %.

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

Enfin, l'étude MIRACL a testé l'impact de fortes doses d'atorvastatine (80 mg/j) contre un placebo, mais initiées précocement, entre 24 et 96 heures après une admission pour angor instable ou infarctus sans onde Q. Le travail avait inclus 3 086 patients dans 122 centres et avait pour critère principal un critère combiné : décès, infarctus non fatal, arrêt cardiaque ressuscité ou ischémie récurrente documentée avec nécessité de réhospitalisation [3]. Après 16 semaines, pour le bras traité par statine par rapport au placebo, les auteurs observaient une réduction significative du critère principal avec respectivement 14,8 % vs 17,4 % (RR : 0,84 ; IC 95 % : 0,70-0,95 ; p = 0,0048). S'il n'existait pas de différence entre les deux groupes pour les décès, les infarctus non fatals, les arrêts cardiaques ressuscités, par contre, pour l'ischémie récurrente documentée avec nécessité de réhospitalisation, une réduction significative était mise en évidence par la forte dose de statines, 6,2 % vs 8,4 % (RR : 0,74 ; IC 95 % : 0,57-0,95 ; p = 0,002). Un des messages forts de MIRACL était l'absence d'impact sur les résultats et l'ensemble des caractéristiques initiales des patients et en particulier du niveau LDL-Cs.

Ainsi, les patients qui présentaient un niveau inférieur à la valeur médiane de l'étude, soit < 121 mg/dL, avaient une réduction significative pour le critère principal dans le bras traité par statine par rapport au bras placebo, 15,0 % vs 18,6 % (RR : 0,77 ; IC 95 % : 0,59-0,98 ; p = 0,0048). Au total, l'analyse des sous-groupes à LDL-Cs bas des grandes études randomisées sur les statines est peu homogène et néanmoins pour les deux plus importantes est en faveur de l'emploi systématique et surtout précocement.

LDL-CHOLESTEROL BAS : LES DONNEES DES ETUDES RANDOMISEES

Les études randomisées sur cette population spécifique sont peu nombreuses et surtout avec des effectifs très restreints.

Dès 2006, un premier travail de Kanadasi avait sélectionné 112 patients présentant un SCA avec un LDL-Cs < 100 mg/dL (moyenne 78,2 ± 12,3 mg/dL) et randomisés en 40 mg d'atorvastine (n = 70) versus placebo (n = 42) [4]. Après 6 mois, la CRP et le LDL-Cs des patients traités par le principe actif étaient significativement plus faibles que dans le bras placebo, par contre, sur les événements cliniques, aucune différence significative n'était observée.

La seconde étude randomisée a été publiée en 2007 et comprenait seulement 87 patients avec un LDL-Cs < 100 mg/dL, présentant un NSTEMI et devant bénéficier d'une angioplastie [5]. Si avant l'angioplastie, il n'existait pas de différence sur les marqueurs (troponine et CPK-MB), les auteurs montrent une réduction significative après angioplastie pour le bras traité par statines, respectivement pour la troponine 0,45 ± 1,34 vs 1,40 ± 2,37 ng/mL (p = 0,04) et pour les CPK-MB 17,2 ± 45,5 vs 81,3 ± 157,2 UI/L (p = 0,02). Par contre, sur les événements cardiaques majeurs à 6 mois (décès, infarctus, insuffisance cardiaque ou revascularisation de la lésion traitée), les auteurs ne mettaient en évidence aucune différence entre les deux bras.

LDL-CHOLESTEROL BAS : LES DONNEES DES REGISTRES

A côté de ces études randomisées, les registres nous apportent de nombreuses informations, même si ces dernières n'établissent qu'une relation entre les niveaux de LDL-cholestérol, la prescription de statines et l'évolution de nos patients.

Pour exemple, Tsai en 2005 dans l'*American Journal of Cardiology* avait analysé 1 291 patients consécutifs après un SCA, et identifié ainsi 344 patients avec un LDL-Cs < 80 mg/dL, soit 27 % de la population initiale [6]. Le travail a porté sur 132 patients avec un suivi de 6 mois disponible avec respectivement 63 patients traités par statines à la sortie et 69 patients sans traitement hypolipémiant. Il n'existait aucune différence significative entres les deux groupes sur les facteurs de risque, les caractéristiques à l'admission et l'évolution hospitalière. Par contre, à 6 mois, dans le bras sous statines il existait une réduction significative des décès de toutes causes, respectivement 5 % vs 22 % (p = 0,005) (***fig. 1***).

L'impact des statines apparaît surtout pour les réinfarctus, les réhospitalisations ou les AVC. Après ajustement à l'âge, le sexe, les signes d'insuffisance cardiaque et les traitements à la sortie, l'analyse multivariée soulignait que la prescription de statines à la sortie est un facteur prédictif indépendant d'augmentation de la survie (OR : 0,13 ; IC 95 % : 0,0-0,92 ; p = 0,004).

Un article récent majeur du groupe GRACE, publié en 2007, a essayé de répondre à cette question [7]. Sur les 52 688 patients inclus entre août 1999 et décembre 2005, les auteurs ont ciblé un groupe spécifique de patients chez qui l'on disposait d'un bilan lipidique, mais surtout des patients sans traitement hypolipémiant préalable. Ainsi, 11 397 patients ont été inclus, avec un suivi de 6 mois disponible chez 8 492 d'entre eux. La première information majeure est le pourcentage

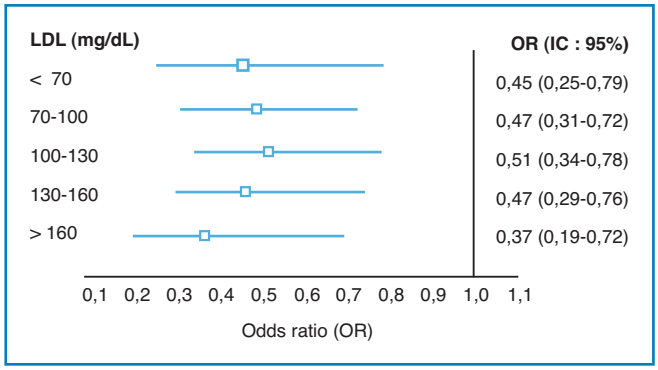

Fig. 1 : *Courbes de Kaplan-Meier pour la survie des patients présentant un SCA avec un LDL < 80 mg/dL à l'admission en fonction de la prescription de statines à la sortie [6].*

élevé de patients ayant présenté un SCA dont le LDL-cholestérol était inférieur à 100 mg/dL, 2 326 patients, soit 27,5 % de la population de l'étude, et parmi eux seulement 1 281, soit 55 %, bénéficieront d'un traitement par statine. La deuxième information majeure est l'existence de nombreuses différences entre les patients à bas LDL-cholestérol à l'admission entre ceux qui seront traités par statine ou non. Les patients traités par statine à la sortie sont plus jeunes (65,5 vs 69,4 ans ; p < 0,001), moins fréquemment des femmes (26 ; 7 % vs 33,7 % ; p < 0,001), moins souvent des insuffisants cardiaques (7,1 % vs 14,2 % ; p < 0,001) et plus fréquemment fumeurs (61,8 % vs 53,7 % ; p < 0,001) (***tableau I***).

Mais ces patients à bas LDL-Cs traités par statine à la sortie présentaient également des caractéristiques spécifiques de leurs SCA, avec plus de STEMI (50,2 % vs 38,9 % ; p < 0,001) mais moins de signes d'insuffisance cardiaque (***tableau II***). De plus, ces patients ont été mieux pris en charge

Variables	LDL-C < 100 mg/dL		p
	Statine (+)	Statine (-)	
Age, années, médiane	65,5	69,4	< 0,001
Femme	26,7 %	33,7 %	< 0,001
Insuffisance cardiaque	7,1 %	14,2 %	< 0,001
Diabète	25,7 %	26,5 %	NS
Hypertension	60,3 %	59,8 %	NS
Tabagisme actif	61,8 %	53,7 %	< 0,001
Artérite des membres inf.	38,8 %	46,2 %	< 0,001
Traitements avant l'admission			
Aspirine	29,2 %	32,9 %	NS
IEC ou ARA II	21,8 %	25,4 %	0,04
Bêtabloquants	23,1 %	26,7 %	0,04

Tableau I : *Facteurs de risque et caractéristiques à l'admission des patients admis pour SCA dans le registre GRACE présentant un LDL-cholestérol à l'admission < 100 mg/dL en fonction de la prescription de statines à la sortie [7].*

POINTS FORTS

- **Les SCA avec LDL-cholestérol bas sont fréquents.**
- **Il existe peu d'études randomisées.**
- **Les données sont issues de l'analyse des sous-groupes.**
- **L'intérêt des statines chez ces patients à LDL-cholestérol bas est démontré.**

Variables	LDL-C < 100 mg/dL		p
	Statine (+)	Statine (-)	
STEMI NSTEMI Angor instable	50,2 % 29,9 % 19,9 %	38,9 % 35,7 % 25,5 %	< 0,001
Fréquence cardiaque (bts/min)	76	80	< 0,001
Pression artérielle systolique	138	139	NS
Classe Killip : I II III IV	86,8 % 10,5 % 2,3 % 0,5 %	78,6 % 16,0 % 4,7 % 0,7 %	< 0,001
Traitements au cours de SCA			
Aspirine	97,1 %	92,6 %	< 0,001
IEC ou ARA II	75,9 %	66,5 %	< 0,001
Bêtabloquants	89,4 %	82,0 %	< 0,001
Anti-GpIIb/IIIa	43,4 %	23,3 %	< 0,001
Thrombolyse	15,9 %	14,4 %	0,33
Coronarographie	78,1 %	57,1 %	< 0,001
Angioplastie	56,9 %	28,5 %	< 0,001
Pontage(s) aorto-coronarien(s)	3,6 %	4,4 %	0,32

Tableau II : *Caractéristiques du SCA et paramètres cliniques à l'admission des patients du registre présentant un LDL-cholestérol à l'admission < 100 mg/dL en fonction de la prescription de statines à la sortie [7].*

à la phase aiguë avec une prescription plus élevée de bêtabloquants, d'aspirine, d'anti-GpIIb/IIIa et revascularisation. Les traitements de sortie validés étaient également mieux prescrits pour l'aspirine (94,4 % vs 85,2 % ; p < 0,001), les bêtabloquants (84,3 % vs 70,5 % ; p < 0,001) et également pour les IEC/ARA II (70,9 % vs 57,2 % ; p < 0,001) (***tableau III***).

A 6 mois, les auteurs mettaient en évidence le maintien d'une prescription de statine chez 88 % des patients traités à la sortie alors que seulement 25,8 % des patients sortis sans statine bénéficieront de cette classe (***tableau IV***). Au cours du suivi, les patients traités présenteront moins d'événements cardiaques majeurs : réinfarctus (3,2 % vs 4,9 % ; p = 0,05), et de

Variables	LDL-C < 100 mg/dL		p
	Statine (+)	Statine (-)	
Récurrence ischémique	17,5 %	16,8 %	NS
Insuffisance cardiaque	11,9 %	16,4 %	0,002
Choc cardiogénique	1,9 %	2,3 %	NS
Arrêt cardiaque	1,7 %	1,3 %	NS
Hémorragie majeure	3,8 %	4,7 %	NS
AVC/AIT	0,7 %	0,5	NS
Traitements de sortie			
Aspirine	94,4 %	85,2 %	< 0,001
IEC ou ARA II	70,9 %	57,2 %	< 0,001
Bêtabloquants	84,3 %	70,5 %	< 0,001

Tableau III : *Complications hospitalières et traitements à la sortie des patients du registre GRACE présentant un LDL-cholestérol à l'admission < 100 mg/dL en fonction de la prescription de statines à la sortie [7].*

Variables	LDL-C < 100 mg/dL		p
	Statine (+)	Statine (-)	
Statines au 6e mois	88,0 %	25,8 %	< 0,001
Réinfarctus	3,2 %	4,9 %	0,05
AVC/AIT	0,7 %	0,9 %	NS
Décès	4,0 %	8,6 %	< 0,001
Réinfarctus/AVC/AIT/décès	7,0 %	13,5 %	< 0,001

Tableau IV : *Prescription de statines et événements cardiaques majeurs à 6 mois des patients du registre GRACE présentant un LDL-cholestérol à l'admission < 100 mg/dL en fonction de la prescription de statines à la sortie [7].*

décès (4,0 % vs 8,6 % ; p < 0,001) (***tableau IV***). Si la prescription d'une statine à la sortie est associée à une réduction de la mortalité à 6 mois dans toutes les études et dans tous les registres, le même résultat est obtenu dans ce groupe de patients sans statines à l'admission.

De plus, l'analyse multivariée identifie comme un facteur indépendant de réduction de mortalité à 6 mois la prescription de statine chez les patients ayant un LDL-Cs < 100 mg/dL à l'admission (OR : 0,64 ; IC 95 % : 0,47-0,88), mais pas sur le critère combiné (décès, réinfarctus, AVV/AIT) (OR : 0,92 ; IC 95 % : 0,71-1,19). Un autre élément majeur de ce travail est l'impact sur la mortalité à 6 mois du niveau de LDL-Cs à l'admission qui reste significatif pour tous les niveaux analysés (***fig. 2***).

Une étude majeure a été publiée en 2007 dans *Circulation* par une équipe de Stanford sur une cohorte de Palo Alto [10] sur l'impact des statines chez les patients présentant un LDL-Cs extrêmement bas, < 60 mg/dL [8]. Les auteurs avaient identifié 4 295 patients suivis pendant 2 ans et parmi eux 43 % présentaient une cardiopathie ischémique. Après contrôle du score de propension, qui désigne la probabilité pour une personne de caractéristiques données d'être exposée à un traitement, et dans le cas particulier à une statine, les auteurs démontrent une amélioration significative de la mortalité (HR : 0,65 ; IC 95 % : 0,53-0,80) sur la population étudiée. Mais ils démontrent une réduction encore plus marquée chez les patients présentant une cardiopathie ischémique (HR : 0,58 ; IC 95 % : 0,42-0,80), sans augmentation des tumeurs, d'élévation des transaminases ou de rhabdomyolyse.

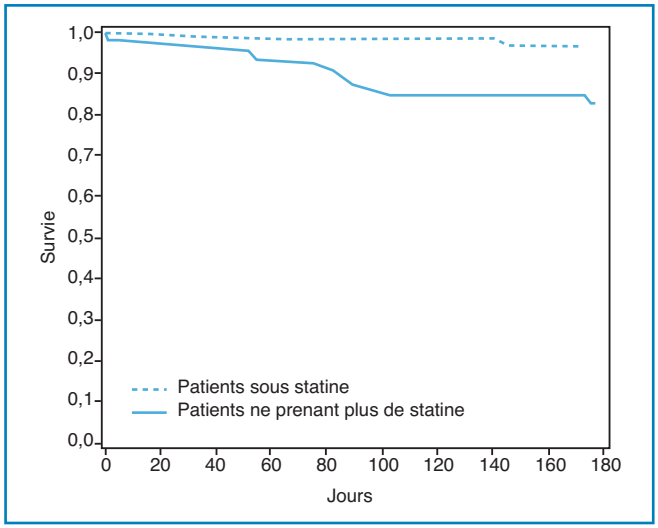

Fig. 2 : *Impact de la prescription de statines sur les décès, en fonction du niveau de LDL-Cs à l'admission dans le registre GRACE [7].*

LDL-CHOLESTEROL BAS : LES RECOMMANDATIONS

Le "National Cholesterol Education Program Adult Treatment Panel III Guidelines" sépare les patients en deux groupes : le premier à haut risque cardiovasculaire et le deuxième après un SCA [9].

Chez les patients à haut risque, l'objectif étant un niveau inférieur à 100 mg/dL, si le niveau initial est supérieur ou égal à 100 mg/dL, les hypolipémiants associés aux modifications de style de vie sont recommandés. Par contre, chez ces patients avec un LDL-cholestérol < 100 mg/dL, l'option thérapeutique est de débuter des hypolipémiants avec comme objectif un LDL-Cs < 70 mg/dL. Par contre, pour les patients au décours d'un SCA, la NCEP ATP III, après les données de PROVE IT, propose un objectif < 70 mg/dL et les choix thérapeutiques doivent être guidés par le niveau initial évalué dans les 24 heures du SCA. Si le niveau initial est élevé, des

doses fortes de statines ou des doses standard en combinaison avec de l'ézétimide ou de l'acide nicotinique sont conseillées. Par contre, si le niveau initial est bas, les auteurs proposent de débuter par des doses standard de statines avec toujours un même objectif. Il faut surtout mentionner que l'ACC/AHA viennent en janvier 2008 d'endosser ces recommandations en classe I [10].

CONCLUSION

Parmi les patients présentant un SCA, la population ayant un LDL-Cs bas à l'admission est nombreuse et avec des spécificités en termes de facteurs de risque mais également avec une meilleure évolution. La stratégie thérapeutique à visée hypolipémiante est maintenant recommandée, même si les objectifs restent à définir.

Bibliographie

1. Newby LK, kristinsson A, Bhapkar MV *et al*. Early statin initiation and outcomes in patients with acute coronary syndromes. *JAMA*, 2002 ; 287 : 3087-95.

2. 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 : 1495-504.

3. Schwartz CG, Olsson AG, Ezskowitz 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 : 1711-8.

4. Kanadasi M, Cayli M, Demirtas M *et al*. The effect of early statin treatment on inflammation and cardiac events in acute coronary syndrome patients with low-density lipoprotein cholesterol. *Heart Vessels*, 2006 ; 21 : 291-7.

5. Nakamura HH, Yokouchi I, Kimura K. Impact of statin on coronary intervention for non-ST elevation acute coronary syndrome with decreased low-density lipoprotein cholesterol. *J Cardiol*, 2007 ; 49 : 115-23.

6. Tsai TT, Nallamoth BK, Mukherjee D *et al*. Effect of statin use in patients with acute coronary syndromes and a serum low-density lipoprotein ≤ 80 mg/dl. *Am J Cardiol*, 2005 ; 96 : 1491-3.

7. Spencer FA, Goldberg RJ, Gore JM *et al*. Comparison of utilization of statin therapy at hospital discharge and six-month outcomes in patients with an acute coronary syndrome and serum mow-density lipoprotein > 100 mg/dL versus < 100 mg/dl. *Am J Cardiol*, 2007 ; 100 : 913-8.

8. Leeper NJ, Ardehali R, de Goma EM *et al*. Statin use in patients with extremely low low-density lipoprotein levels is associated with improved survival. *Circulation*, 2007 ; 16 : 613-8.

9. Grundy SM, Cleeman JI, Merz CN *et al*. Implications of recent clinical trials for the National Cholesterol Education Program Adult Treatment Panel III Guidelines. *J Am Coll Cardiol*, 2004 ; 44 : 720-32.

10. 2007 Focused Update of the ACC/AHA 2004 Guidelines for the Management of Patients With ST-Elevation Myocardial Infarction. A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *J Am Coll Cardiol*, 2008 ; 15 : 210-47.