

Réalisé avec les experts scientifiques du CNCF

Veille Bibliographique en Cardiologie

cncf

Avec le soutien institutionnel deZENTIVAetSERVIER

Les experts du CNCF ont sélectionné pour vous

Un LDL-Cholestérol bas est -il dangereux ?
Données récentes des études randomisées

Par les Drs Pierre SABOURET, Julien ROSENCHER, Jean-Claude DIB & Serge COHEN

Situation actuelle

Le débat entre les taux bas de LDL-cholestérol bas (LDL-C) et les effets adverses reste d'actualité au sein de la communauté cardiologique.

En effet, même si les hypolipémiants représentés initialement par les statines, puis plus récemment par l'ézétimibe, rejointe ensuite par les PCSK9i et l'acide bempédicoïque, ont démontré une réduction des événements cardiovasculaires majeurs, l'inocuité d'un cholestérol bas reste l'objet de doutes pour certains médecins conduisant à la diminution voire à l'arrêt de traitements dont l'efficacité clinique est bien démontrée. Ces craintes et ce débat ne sont pas nouveaux et ont été initiées en 1989 à partir de l'étude multiple risk factor intervention trial (MRFIT). Cette étude observationnelle avait inclus 353 340 hommes pour un suivi moyen de 12 ans, et rapportait un excès d'hémorragies intracrâniennes (HIC) et sous-arachnoïdiennes (HSA) avec une augmentation du risque absolu très basse, 0.0006 % pour HIC (n=277) et 0.0004 % pour HSA (n=139) pour les individus avec un cholestérol total inférieur à 160 mg/dL.

Why to prefer to act "Early and Go Deeply "

LDL-c decrease at week 8 predicts long-term prognosis

40 607 patients with acute MI from SWEDEHEART registry:
Larger LDL-C reduction (1.85 mmol/L, 75th percentile) at 6 weeks, compared with a smaller reduction (0.36 mmol/L, 25th percentile) had lower hazard ratios (HR) for all outcomes :

- MACE 0.77 (0.70–0.84);
- All-cause mortality 0.71 (0.63–0.80);
- CV mortality 0.68 (0.57–0.8)

No. at risk
— ≥ 0.36 10 282 5716 2071 889
— 0.36 - 1.17 10 182 5654 2177 719
— 1.17 - 1.85 10 131 5384 2479 611
— > 1.85 10 282 4734 1855 496

Le deuxième signal est survenu en 2008 avec l'étude SPARCL (Stroke Prevention by Aggressive Reduction in Cholesterol Levels) qui avait randomisé 4731 patients en sort AVC entre l'atorvastatine 80 mg versus un traitement placebo. 55 patients sous atorvastatine 80 mg vs. 33 patients dans le groupe placebo avaient présenté une hémorragie intracrânienne (0.011 vs 0.006 % - HR = 1.66, p=0.02). Malgré le faible nombre d'événements hémorragiques, ces données suscitaient le doute concernant la dangerosité d'un taux bas de LDL-C. L'analyse post hoc de SPARCL a montré que les HIC n'étaient pas augmentées pour les patients ayant les taux les plus bas de LDL-C mais chez ceux ayant un antécédent d'AVC hémorragique à l'inclusion. Les autres études randomisées dans ce domaine ont publié des données rassurantes. L'étude IMPROVE IT a montré une réduction des événements ischémiques coronariens sans surcroît d'HIC pour des patients dont le taux de LDL-C était inférieur à 55 mg/d>l, avec un suivi supérieur à 8 ans.

plaque regression with intensive LT

Bicirci FG, et al. J Am Coll Cardiol. 2023;82(18):1737-1747.

PAV : plaque atheroma volume, CBI : Core Burden Index, FCT : Fibrous Cap Thickness

Les autres études randomisées dans ce domaine ont publié des données rassurantes. L'étude IMPROVE IT a montré une réduction des événements ischémiques coronariens sans surcroît d'HIC pour des patients dont le taux de LDL-C était inférieur à 55 mg/d>l, avec un suivi supérieur à 8 ans.

L'étude TST menée par Pierre Amarenco a démontré qu'un objectif de LDL-c inférieur à 70 mg/dl, le plus souvent atteint sous statines et ézetimibe, était associé à une réduction des AVC ischémiques sans excès d'HIC.

Les études évaluant les PCSK9i (Evolocumab dans FOURIER et OLE FOURIER, Alirocumab dans ODYSSEY Outcomes) ont confirmé que des taux bas de LDL cholesterol, y compris à un niveau inférieur à 30 mg/dL, étaient associés à une diminution accrue des événements cardiovasculaires majeurs, y compris les AVC ischémiques d'origine athéromateuse, là encore sans excès d'HIC.

En conclusion,

les inquiétudes suscitées par certaines données épidémiologiques avec leurs biais inhérents à ce type d'étude ont été infirmées par plusieurs études randomisées évaluant les statines, l'ézétimibe et les PCSK9i inhibiteurs. Les objectifs de LDL inférieurs à 55 mg/dL voire inférieurs à 40 mg/dL pour les catégories à risque extrême devraient donc être appliqués sans crainte.

Références

- Amarencio P, Bogouslavsky J, Callahan A 3rd et al.: Stroke Prevention by Aggressive Reduction in Cholesterol Levels (SPARCL) Investigators. High-dose atorvastatin after stroke or transient ischemic attack. N Engl J Med 2006 ; 355 : 549-59.
- Iso H, Jacobs DR, Wentworth D et al. Serum cholesterol levels and six year mortality from stroke in 350,977 men screened for the multiple risk factor intervention trial. N Engl J Med 1989 ; 320 : 904-10.
- Amarencio P, Bogouslavsky J, Callahan A 3rd et al.; Stroke Prevention by Aggressive Reduction in Cholesterol Levels (SPARCL) Investigators. High-dose atorvastatin after stroke or transient ischemic attack. N Engl J Med 2018 ; 378(25) : 2450.
- Goldstein LB, Amarencio P, Szarek M et al.; SPARCL Investigators. Hemorrhagic stroke in the Stroke Prevention by Aggressive Reduction in Cholesterol Levels study. Neurology 2008 ; 70(24 Pt 2) : 2364-70.
- Risti PM, Buring JE, Ridker PM et al. Lipid levels and the risk of hemorrhagic stroke among women. Neurology 2019 ; 92(19) : e2286-e2294.
- Wang X, Dong Y, Qi X et al. Cholesterol levels and risk of hemorrhagic stroke: a systematic review and meta-analysis. Stroke 2013 ; 44(7) : 1833-9.
- Cholesterol Treatment Trialists' (CTT) Collaboration, Fulcher J, O'Connell R, Voysey M et al. Efficacy and safety of LDL-lowering therapy among men and women: meta-analysis of individual data from 174,000 participants in 27 randomised trials. Lancet 2015 ; 385(9976) : 1397-405.
- Amarencio P, Kim JS, Labrecque J et al. Treat Stroke to Target Investigators. A comparison of two lipid cholesterol targets after ischemic stroke. N Engl J Med 2020 ; 382(1) : 9.
- Gugliano RP, Whornt SD, Blazing MA et al. Long-Term Safety and Efficacy of Achieving Very Low Levels of Low-Density Lipoprotein Cholesterol: A Prespecified Analysis of the IMPROVE-IT Trial. JAMA Cardiol. 2017 May 1;2(5):547-555. doi: 10.1001/jamacardio.2017.0083.
- Gugliano RP, Pedersen TR, Park JG et al.; FOURIER Investigators. Clinical efficacy and safety of achieving very low LDL-cholesterol concentrations with the PCSK9 inhibitor evolucumab: a prespecified secondary analysis of the FOURIER trial. Lancet 2017; 390(10106) : 1962-71.
- Schwartz GG, Steg PG, Bhatt DL et al.; ODYSSEY OUTCOMES Committees and Investigators. Clinical efficacy and safety of alirocumab after acute coronary syndrome according to achieved level of low-density lipoprotein cholesterol: a propensity score-matched analysis of the ODYSSEY OUTCOMES Trial. Circulation 2021 ; 143(11) : 1109-22.
- <https://www.tctmd.com/news/how-low-can-you-go-concerns-over-aggressive-ldl-lowering-eased-pcsk9-evidence-mounts>
- Fourier Open-label Extension Study in Subjects With Clinically Evident Cardiovascular Disease in Selected European Countries. <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03080935>.
- Ding X, Zhang W, Li S, Yang H. The role of cholesterol metabolism in cancer. Am J Cancer Res 2019; 9(2): 219-27.
- Cedó L, Reddy ST, Mato E et al. HDL and LDL: potential new players in breast cancer development. J Clin Med 2019; 8(6): 853.
- Preiss D, Seshasai SRK, Wels P et al. Risk of incident diabetes with intensive-dose compared with moderate-dose statin therapy. JAMA 2011; 305 : 2556-64.
- Sattar N, Preiss D, Murray HM, et al. Statins and risk of incident diabetes: a collaborative metaanalysis of randomized statin trials. Lancet. 2010;375(9716):735-742.
- Ridker PM, Pradhan A, MacFadyen JG et al. Cardiovascular benefits and diabetes risks of statin therapy in primary prevention: an analysis from the JUPITER trial. Lancet 2012; 380(9841): 565-71.
- Feng Q, Wei WQ, Chung CP et al. Relationship between very low low-density lipoprotein cholesterol concentrations not due to statin therapy and risk of type 2 diabetes: a US-based cross-sectional observational study using electronic health records. PLOS Medicine 2018; 15(8): e1002642.
- Ference BA, Ray KK, Catapano AL et al. Mendelian randomization study of ACYL and cardiovascular disease. N Engl J Med 2019; 380(11): 1033-42.
- Braut M, Ray J, Gomez YH et al. Statin treatment and new-onset diabetes: a review of proposed mechanisms. Metabolism 2014; 63(6) : 735-45.
- Guedeneo P, Giustino G, Sorrentino S et al. Efficacy and safety of alirocumab and evolucumab: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. Eur Heart J 2019; 40:e2430.
- Khan SU, Khan MD, Raghu Subramanian C et al. Participation of Women and Older Participants in Randomized Clinical Trials of Lipid-Lowering Therapies: A Systematic

Réalisé avec les experts scientifiques de

Avec le soutien institutionnel de

Avec le soutien institutionnel de

cncf

ZENTIVA

SERVIER

Vous disposez d'un droit d'accès, de modification et de rectification des données vous concernant, d'un droit à la portabilité de vos données, du droit de limiter les traitements effectués sur vos données ainsi que du droit de définir des directives générales et particulières définissant la manière dont vous souhaitez que soient exercés, après votre décès, vos droits.

Vous êtes expressément informé(e) que vous disposez également d'un droit d'opposition au traitement de vos données à caractère personnel.

Pour exercer vos droits, merci d'adresser un courrier à l'Agence CCC – Le Gestionnaire de données, accompagné de la photocopie d'un titre d'identité comportant votre signature, à l'adresse postale suivante : Agence CCC (le gestionnaire de données) - 21, rue Camille Desmoulins, 92130 Issy-les-Moulineaux.

Vous pouvez également introduire une réclamation auprès d'une autorité de contrôle.

Si vous ne souhaitez plus recevoir d'emails du veille biblio, [suivez ce lien](#)