

Les statines dans la prise en charge des dyslipidémies

André J. Scheen

Université de Liège, service de diabétologie, nutrition et maladies métaboliques et unité de pharmacologie clinique, département de médecine, CHU de Liège, 4000 Liège, Belgique. andre.scheen@chu.ulg.ac.be

La prise en charge d'une dyslipidémie, en général, et d'une hypercholestérolémie, en particulier, implique, en première intention, des mesures hygiénodietétiques. Un régime pauvre en graisses saturées réduit les taux de cholestérol total et lié aux lipoprotéines de basse densité (LDL) de 10 à 20 %, rarement plus. La pratique régulière d'une activité physique exerce également des effets favorables sur le profil lipidique, mais sans doute davantage sur le taux de

cholestérol lié aux lipoprotéines de haute densité (HDL) et sur les triglycérides que sur la concentration de LDL-cholestérol *per se*. Les mesures hygiénodietétiques sont utiles dans tous les cas de figure. Cependant, chez les personnes à haut risque cardiovasculaire, soit parce qu'elles ont un taux de LDL-cholestérol très élevé (hypercholestérolémie familiale), soit parce qu'elles cumulent plusieurs facteurs de risque (typiquement, le patient diabétique de type 2 avec syndrome

métabolique), soit encore parce qu'elles ont déjà été victimes d'un événement cardiovasculaire, ces mesures sont généralement insuffisantes et doivent être complétées par des interventions pharmacologiques.¹ Parmi celles-ci, c'est incontestablement la classe des statines qui a été la plus étudiée et s'est révélée la plus efficace pour améliorer le pronostic coronarien ou cérébrovasculaire.²

Mécanismes d'action des statines

Cibles

La cible princeps des statines est la 3-hydroxy-3-méthylglutaryl-coenzyme A

(HMG-CoA) réductase, une enzyme qui intervient dans l'étape limitante de la synthèse cellulaire de cholestérol. Son inhibition par les statines entraîne une diminution de la synthèse de cholestérol dans les hépatocytes qui, secondairement, expriment davantage de récepteurs membranaires aux LDL, ce qui contribue à accroître les capacités d'extraction du cholestérol circulant par le foie. Le blocage de la HMG-CoA réductase provoque, outre la baisse du cholestérol, une diminution de diverses substances dont le mévalonate, qui pourrait être impliquée dans la survenue de certaines manifestations indésirables.

Profil lipidique

L'effet principal des statines est une diminution, dépendante de la dose administrée, des concentrations de cholestérol total et LDL-cholestérol. Un doublement de la dose entraîne une diminution supplémentaire moyenne du LDL-cholestérol de 6 %, avec une réduction totale pouvant atteindre, voire excéder, 50 %. Il existe cependant une variabilité interindividuelle qui peut s'expliquer, au moins en partie, par les capacités de synthèse hépatique et d'absorption intestinale du cholestérol, différentes d'une personne à l'autre. La réduction du LDL-cholestérol par les statines peut être potentialisée par l'ajout d'un inhibiteur spécifique de l'absorption intestinale comme l'ézétimibe (*v. encadré*). Les statines augmentent modestement (environ 5 %) les taux de HDL-cholestérol (mais cet effet favorable peut être perdu à fortes doses, comme montré avec l'atorvastatine) et diminuent aussi modérément (10 à 15 %) les concentrations de triglycérides (*v. figure*).

Effets pléiotropes

Outre leurs effets spécifiques sur le profil lipidique, divers effets pléiotropes ont été attribués aux statines dont une amélioration de la fonction endothéliale, un effet anti-inflammatoire et une diminution du stress oxydant, contribuant à une meilleure stabilisation de la ►►

Alternatives médicamenteuses aux statines

Le risque cardiovasculaire résiduel sous statine reste élevé.¹ Par ailleurs, certains patients ne tolèrent pas les statines, du fait de leurs effets indésirables, en tout cas à doses suffisamment élevées. Des combinaisons, voire des alternatives thérapeutiques, doivent donc être envisagées. Si l'objectif est de réduire le taux des triglycérides et d'augmenter la concentration du HDL-cholestérol (en particulier, chez le patient diabétique de type 2), la solution pourrait être la prescription soit d'un dérivé de l'acide fibrique (principalement le fénofibrate), soit d'un dérivé de l'acide nicotinique. Si l'objectif est de cibler l'hyperLDL-cholestérolémie, la prescription de médicaments inhibiteurs de l'absorption intestinale du cholestérol peut être une solution. De ce point de vue, les résines ont été supplantées par un médicament dont l'action est plus sélective et qui est bien mieux toléré sur le plan digestif, l'ézétimibe (Ezetrol).

Dérivés de l'acide fibrique

Les fibrates (fénofibrate, gemfibrozil, bézafibrate) exercent un effet essentiellement hypotriglycéridémiant (*v. p. 1110*), avec une certaine augmentation du taux de HDL-cholestérol et sans effet important sur le taux de LDL-cholestérol.

Dans l'étude FIELD, le fénofibrate, donné en monothérapie chez des patients diabétiques de type 2, n'a pas montré de réduction significative du critère composite coronarien (décès d'origine coronarienne et infarctus non mortels). Après ajustement pour une « surprescription » de statine dans le groupe placebo par rapport au groupe fénofibrate, la réduction des événements coronariens est devenue significative.² Dans ACCORD-LIPID, l'ajout du fénofibrate à un traitement de base systématique par statine n'a cependant pas permis de réduire significativement l'incidence des événements cardiovasculaires

(la réduction n'a été notable que dans le sous-groupe combinant triglycérides élevés et HDL-cholestérol bas).³

Une méta-analyse récente a démontré qu'une thérapie par fibrate réduit de 10 % les événements cardiovasculaires majeurs et de 13 % les événements coronariens par rapport à un placebo (chez des patients traités ou non par statine), sans influence significative sur les événements cérébrovasculaires ni sur la mortalité.⁴

Les données disponibles montrent donc que les fibrates ne sont pas vraiment une alternative aux statines en termes de prévention cardiovasculaire. La prescription de fénofibrate dans ce but ne peut être recommandée que dans certaines conditions particulières (p. ex. en combinaison avec une statine si hypertriglycéridémie avec HDL-cholestérol bas).

Dérivés de l'acide nicotinique

L'acide nicotinique offre un profil intéressant en abaissant le taux de LDL-cholestérol, en augmentant celui de HDL-cholestérol et en diminuant les concentrations de triglycérides. La tolérance imparfaite peut être améliorée par l'utilisation de formes retard et/ou par la combinaison avec l'aspirine ou mieux le laropirant (antagoniste des récepteurs aux prostaglandines), ce qui réduit le risque de flush. Une méta-analyse récente a montré des effets favorables sur les événements cardiovasculaires, mais il s'agissait d'essais réalisés avant l'ère des statines, et l'intérêt de l'acide nicotinique en combinaison avec une statine reste à démontrer.⁵ L'étude AIM-HIGH vient d'être interrompue prématurément en raison de l'absence de bénéfice de l'addition de l'association acide nicotinique-laropirant à un traitement de base par statine chez des patients en prévention secondaire avec hypertriglycéridémie et HDL-cholestérol abaissé. ►

► Ézétimibe

L'ézétimibe inhibe l'absorption intestinale de cholestérol et de phytostérols. Ce nouvel hypolipidémiant cible principalement le LDL-cholestérol (avec une légère augmentation du taux de HDL-cholestérol et une réduction modérée des triglycérides). Il existe un effet synergique en combinaison avec une statine.⁵ La diminution supplémentaire observée pour le LDL-cholestérol approche les 20 %, soit 3 fois environ ce que l'on peut attendre d'un doublement de la dose de statine. Une combinaison fixe simvastatine-ézétimibe est disponible. La tolérance de l'ézétimibe est bonne en monothérapie et en association. Aucune étude n'a encore montré d'effets favorables sur des marqueurs indirects d'athérosclérose comme l'épaisseur intima-média carotidienne, que ce soit chez des patients ayant une hypercholestérolémie familiale (étude ENHANCE), chez des patients diabétiques (étude SANDS), ou chez des patients coronariens (étude ARBITER-6-HALTS).

Récemment, l'étude SHARP a montré que la combinaison de simvastatine 20 mg et d'ézétimibe 10 mg réduisait de façon significative l'incidence des événements cardiovasculaires majeurs (- 17 % ; p : 0,002) chez des patients ayant une insuffisance rénale avancée. Cette étude ne permet cependant pas de déterminer l'apport spécifique de l'ézétimibe par rapport à la statine, puisque l'essai ne comprenait pas de groupe avec une monothérapie par statine.⁷ On attendra donc avec intérêt les résultats de la grande étude IMPROVE-IT actuellement en cours comparant la combinaison de simvastatine 40 mg + ézétimibe 10 mg à une monothérapie par simvastatine 40 mg (titrée si nécessaire à 80 mg) chez des patients dans les suites d'un syndrome coronarien aigu.

Phytothérapie

L'ingestion de phytostérols, à une dose journalière de 1,5 à 3 g, réduit le taux de LDL-cholestérol de 5 à 15 % par rapport à un placebo en monothérapie ou même en combinaison à une statine, sans effets significatifs sur les concentrations de HDL-

cholestérol ou de triglycérides.⁸ Cet apport peut être conseillé chez les patients ayant une hypercholestérolémie modérée et qui ne tolèrent pas les statines ou ne peuvent tolérer une dose suffisante.⁹ On ne dispose cependant pas d'études de morbidité avec cette combinaison statine-phytostérol. La levure de riz rouge (chinois) contient divers produits dont des phytostérols et une faible dose de lovastatine (monacolone), variable cependant selon la formulation commercialisée. Elle est capable de diminuer le taux de cholestérol-LDL d'environ 20 à 30 % à la dose de 600 à 2400 mg deux fois par jour. Aucune étude sur les événements cardiovasculaires n'est disponible à ce jour, et il n'est actuellement pas conseillé de recourir à cette administration comme alternative à une statine.⁹ •

RÉFÉRENCES

1. Fruchart JC, Sacks F, Hermans MP, et al. The Residual Risk Reduction Initiative: a call to action to reduce residual vascular risk in patients with dyslipidemia. *Am J Cardiol* 2008;102:1K-34K; *Diab Vasc Dis Res* 2008;5:319-35.
2. Keech A, Simes RJ, Barter P, et al. the FIELD study investigators. Effects of long-term fenofibrate therapy on cardiovascular events in 9 795 people with type 2 diabetes mellitus (the FIELD study): randomised controlled trial. *Lancet* 2005;366:1849-61.
3. ACCORD Study Group, Ginsberg HN, Elam MB, Lovato LC, et al. Effects of combination lipid therapy in type 2 diabetes mellitus. *N Engl J Med* 2010;362:1563-74.
4. Jun M, Foote C, Lv J, Neal B, et al. Effects of fibrates on cardiovascular outcomes: a systematic review and meta-analysis. *Lancet* 2010;375:1875-84.
5. Bruckert E, Labreuche J, Amarenco P. Meta-analysis of the effect of nicotinic acid alone or in combination on cardiovascular events and atherosclerosis. *Atherosclerosis* 2010;210:353-61.
6. Mikhailidis DP, Lawson RW, McCormick AL, et al. Comparative efficacy of the addition of ezetimibe to statin vs statin titration in patients with hypercholesterolaemia: systematic review and meta-analysis. *Curr Med Res Opin* 2011;27:1191-210.
7. Baigent C, Landray MJ, Reith C, et al; SHARP investigators. The effects of lowering LDL cholesterol with simvastatin plus ezetimibe in patients with chronic kidney disease (Study of Heart and Renal Protection): a randomised placebo-controlled trial. *Lancet* 2011;377:2181-92.
8. Scholle JM, Baker WL, Talati R, Coleman CI. The effect of adding plant sterols or stanols to statin therapy in hypercholesterolemic patients: systematic review and meta-analysis. *J Am Coll Nutr* 2009;28:517-24.
9. Eckel RH. Approach to the patient who is intolerant of statin therapy. *J Clin Endocrinol Metab* 2010;95:2015-22.

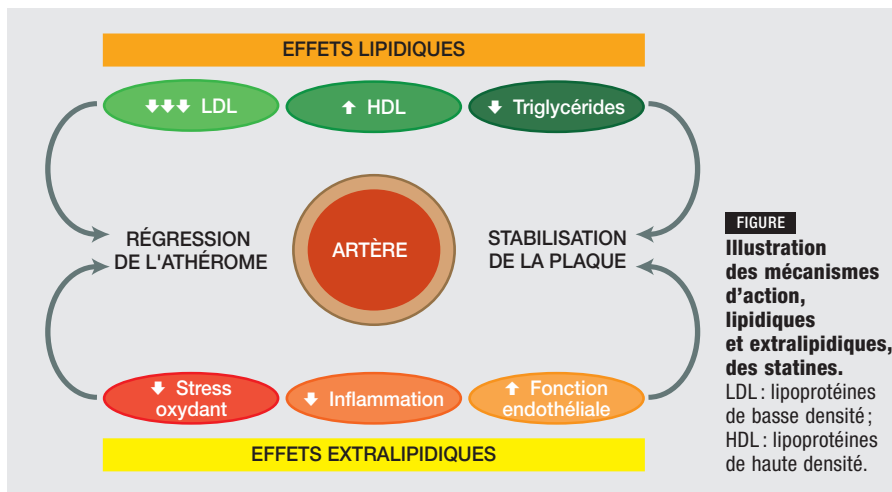
►► plaque athéromateuse (v. figure).³ Une régression du volume de l'athérome a été rapportée. Il est probable que ces effets pléiotropes soient aussi responsables de la diminution des événements cardiovasculaires, au-delà de la réduction du LDL-cholestérol, mais on ignore encore dans quelle proportion. Diverses méta-analyses ont montré une corrélation quasi linéaire entre la réduction des événements cardiovasculaires et la diminution du taux de LDL-cholestérol, suggérant que cet effet joue sans doute un rôle prépondérant.¹

Différences entre les statines

Toutes les statines partagent le même mécanisme d'action, et l'effet de classe prédomine largement en ce qui concerne l'efficacité clinique. Cette classe est cependant hétérogène en termes d'entités chimiques et de certaines caractéristiques pharmacologiques (tableau 1).^{4,5}

Sur le plan pharmacodynamique, toutes les statines ne sont pas équipotentes, mg par mg, vis-à-vis de la diminution des valeurs du cholestérol total et du LDL-cholestérol. Des études de comparaison directes et indirectes, avec les dosages habituellement prescrits en clinique, aboutissent à la séquence suivante par ordre d'efficacité décroissante : rosuvastatine > atorvastatine (pitavastatine) > simvastatine > pravastatine (lovastatine) > fluvastatine. Certaines différences ont également été rapportées en ce qui concerne les effets sur les taux de triglycérides et de HDL-cholestérol.

Sur le plan pharmacocinétique, toutes les statines ont une durée d'action suffisamment longue pour être administrée une fois par jour, de préférence le soir. La principale distinction susceptible d'avoir des implications cliniques concerne le métabolisme via les isoformes du cytochrome P450 et le risque d'interactions médicamenteuses qui en résulte (tableau 1). Ce risque est le plus important avec la simvastatine et l'atorvastatine, toutes deux métabolisées *via* le cytochrome 3A4 (surveiller l'anticoagulation sous antivitamine-K, notamment). La pra-



vastatine doit être préférée en cas de polymédication chez les patients greffés.

Efficacité dans les études cliniques

Les statines sont probablement la classe pharmacologique qui a été le mieux étudiée en termes d'amélioration du pronostic cardiovasculaire.² Elles ont prouvé leur efficacité pour réduire l'incidence des événements cardiovasculaires majeurs (coronariens et cérébrovasculaires), la mortalité cardiovasculaire et/ou la mortalité toutes causes dans différentes populations et/ou circonstances (tableau 2).⁶⁻¹⁰ L'ensemble de ces études a conduit au concept « *the lower, the better* », à savoir que plus on réduit le taux de LDL-cholestérol, plus on améliore le pronostic du patient. Cela a amené à proposer l'obtention de valeurs cibles de

plus en plus basses, en particulier chez les personnes à très haut risque coronarien (v. p. 1104).

Prévention secondaire

Les études réalisées en prévention secondaire ont concerné principalement des patients cardiaques ayant une coronaropathie stable, après un syndrome coronarien aigu récent, ou encore ayant bénéficié d'une revascularisation récente (angioplastie percutanée ou chirurgie de pontage coronarien).^{2, 7-13} Elles ont systématiquement donné des résultats très favorables. Il en est de même chez les sujets âgés de plus de 65 ans.¹¹ Par ailleurs, en prévention secondaire, une dose élevée de statine, abaissant davantage le taux de LDL-cholestérol, s'avère plus efficace qu'une dose standard (tableau 2).^{2, 12, 13}

Prévention primaire

Les sujets en prévention primaire ayant un profil de risque élevé bénéficient également d'un traitement par statine.¹⁴⁻¹⁷ Cependant, cette protection ne s'est pas révélée statistiquement significative dans la population féminine (tableau 2).¹⁸ Elle n'a pas été testée chez les sujets n'ayant pas de risque cardiovasculaire accru.

Populations particulières

L'effet protecteur des statines a été évalué dans diverses populations à risque cardiovasculaire élevé. Une méta-analyse des essais réalisés chez les patients diabétiques a montré que la réduction du risque relatif d'événements cardiovasculaires observée avec les statines était d'amplitude comparable chez les personnes diabétiques à celle observée chez les sujets non diabétiques.¹⁹ En présence d'une insuffisance rénale, les statines offrent une protection significative chez les personnes non encore dialysées, mais pas chez les patients dialysés.²⁰

Pathologies cardiovasculaires particulières

Les effets bénéfiques des statines ont été recherchés dans de nombreuses pathologies à connotation cardiovasculaire, différentes de la coronaropathie stricto sensu. Les principales sont reprises dans le tableau 3 avec des résultats parfois favorables, mais qui doivent encore être confirmés.²¹⁻³⁰ Des résultats positifs dans la thrombose cérébrale^{21, 22} et prometteurs dans l'insuffisance cardiaque²⁷ ont été publiés récemment.

Autres pathologies non cardiovasculaires

L'intérêt des statines dans des maladies non cardiovasculaires a également été recherché. Citons, de façon non exhaustive, le cancer, les infections bactériennes-sepsis, l'insuffisance rénale secondaire aux produits de contraste, la sclérose en plaques, etc. Les données disponibles, suggérant parfois un effet favorable, relè-

TABEAU 1

LISTE DES DIFFÉRENTES STATINES

DCI	Nom commercial (France)	Dosages disponibles (mg)	Hydrophilicité, lipophilicité	Métabolisme
Atorvastatine	Tahor	10, 20, 40, 80	Lipophile	CYP3A4
Fluvastatine	Lescol, Fractal	20, 40, LP 80	Lipophile	CYP2C9
Lovastatine	ND	20, 40	Lipophile	CYP3A4
Pitavastatine	ND	2, 4	Hydrophile	Minime
Pravastatine*	Elisor, Vasten	10, 20, 40	Hydrophile	Non
Rosuvastatine	Crestor	5, 10, 20	Hydrophile	CYP2C9
Simvastatine**	Zocor, Lodales	20, 40	Lipophile	CYP3A4

ND : non disponible en France. * Seule la pravastatine a une liaison aux protéines < 90 % (environ 50 %) ; ** la simvastatine et la lovastatine sont des prodrogues. DCI : dénomination commune internationale.

EFFETS D'UN TRAITEMENT PAR STATINE SUR L'INCIDENCE DES ÉVÉNEMENTS CARDIOVASCULAIRES MAJEURS « MACE[®] », SUR LA MORTALITÉ CARDIOVASCULAIRE ET SUR LA MORTALITÉ TOTALE : résultats des méta-analyses selon le sous-groupe considéré

Sous-groupe	Essais (n)	Patients (n)	Incidence de « MACE » RR (IC à 95 %)	Mortalité cardiovasculaire RR (IC à 95 %)	Mortalité totale RR (IC à 95 %)	Méta-analyse (référence)
Tout patient à risque cardiovasculaire	21	129526	0,79 (0,77-0,81)	0,86 (0,82-0,90)	0,90 (0,87-0,93)	CTTs, <i>et al.</i> 2010 (2)* Mills, <i>et al.</i> 2011 (6)
	76	170255	0,90 (0,86-0,94)	0,80 (0,74-0,87)	ND	
Prévention secondaire (tout patient coronarien)	25	69511	0,75 (0,71-0,79)	0,77 (0,71-0,83)	0,84 (0,79-0,89)	Wilt, <i>et al.</i> 2004 (7) CTTs, <i>et al.</i> 2010 (2)*
	21	?	0,80 (0,77-0,83)	ND	ND	
Syndrome coronarien aigu (4 mois)	18	14303	0,93 (0,81-1,06)	0,84 (0,64-1,09)	0,90 (0,70-1,14)	Briel, <i>et al.</i> 2011 (8)
Angioplastie percutanée (1 mois)	5	1789	0,43 (0,31-0,59)	ND	ND	Hao, <i>et al.</i> 2010 (9)
Chirurgie de pontage coronarien (1 mois)	19	31725	ND	ND	0,57 (0,49-0,67)	Liakopoulos, <i>et al.</i> 2008 (10)
Sujets âgés (> 65 ans)	9	19569	ND	0,70 (0,53-0,83)	0,78 (0,65-0,89)	Afilalo, <i>et al.</i> 2008 (11)
Statine dose forte <i>versus</i> dose standard (prévention secondaire)	5	39612	0,85 (0,82-0,89)	ND	ND	CTT, <i>et al.</i> 2010 (2) Mills, <i>et al.</i> 2011 (12) Patti, <i>et al.</i> 2011 (13)**
	10	41778	0,90 (0,84-0,96)	0,89 (0,78-1,01)	0,92 (0,83-1,03)	
	13	3341	0,56 (0,44-0,71)	ND	0,42 (0,11-1,64)	
Prévention primaire	20	65261	0,85 (0,77-0,95)	0,89 (0,81-0,98)	0,93 (0,87-0,99)	Mills, <i>et al.</i> 2008 (14) Brugts, <i>et al.</i> 2009 (15) Ray, <i>et al.</i> 2010 (16) Taylor, <i>et al.</i> 2011 (17)
	10	70388	0,70 (0,61-0,81)	0,88 (0,73-1,05)	0,88 (0,81-0,96)	
	11	65229	ND	ND	0,91 (0,83-1,01)	
	14	?	0,70 (0,61-0,79)	ND	0,83 (0,73-0,95)	
Prévention primaire femmes	6	21963	0,78 (0,64-0,96)	ND	0,90 (0,60-1,35)	Bukkapatnam, <i>et al.</i> 2010 (18)
Diabétiques	14	18686	0,79 (0,72-0,86)***	0,87 (0,76-1,00)***	0,91 (0,82-1,01)***	CTTs, <i>et al.</i> 2008 (19)*
Insuffisants rénaux non dialysés	26	25017	ND	0,80 (0,70-0,90)	0,81 (0,74-0,89)	Navaneethan, <i>et al.</i> 2009 (20)

• À titre indicatif, car classification différente selon les méta-analyses. CV : cardiovasculaire ; IC : intervalle de confiance ; ND : donnée non disponible ; RR : risque relatif. * La *Cholesterol Treatment Trialists' (CTT) Collaboration* a normalisé les résultats pour une réduction du LDL-cholestérol de 1 mmol/L (réduction moyenne de 1,07 mmol/L dans les essais analysés). ** Travail ciblant les essais réalisés chez les patients avec un syndrome coronarien aigu (évaluation à 30 jours). *** IC à 99 % au lieu de 95 %.

vent essentiellement d'études expérimentales animales ou d'études observationnelles humaines ; aucune de ces pathologies n'est actuellement une indication pour un traitement par statine.

Effets indésirables des statines

Le profil de tolérance et de sécurité des statines peut être considéré, d'une façon générale, comme excellent. Les manifestations indésirables le plus fréquemment rapportées sont les altérations des tests hépatiques et les plaintes musculaires. Elles sont dépendantes de la dose admi-

nistrée et peuvent être favorisées par des interactions médicamenteuses, des prédispositions génétiques et/ou des maladies associées.

L'augmentation des transaminases hépatiques est rare (< 5 %). Il est cependant recommandé de ne pas initier une thérapie par statine ou d'interrompre un traitement en cours en cas d'augmentation nette des transaminases (> 3 fois la limite supérieure). Les plaintes musculaires sont, sans doute, plus fréquentes (7 à 25 %) et comprennent myalgies, myopathies (augmentation des enzymes

musculaires : si le taux de créatine phosphokinase est plus de 5 fois la limite supérieure de la normale, le traitement doit être interrompu) et, exceptionnellement, rhabdomyolyse (myoglobinurie avec insuffisance rénale). La physiopathologie pourrait impliquer une toxicité mitochondriale due à la déplétion en mévalonate, précurseur du coenzyme Q et lui-même cofacteur de la chaîne respiratoire, une apoptose des myocytes, voire une nécrose d'origine auto-immune. Toute anomalie biologique ou plainte subjective ne doit cependant pas

conduire d'emblée à un arrêt de la statine. L'imputabilité de l'effet rapporté doit être bien évaluée avant tout arrêt intempestif du traitement qui pourrait être dommageable.

Pendant longtemps, les statines ont été suspectées d'avoir des effets extravasculaires négatifs, cérébraux, endocriniens ou même tumoraux. Il apparaît maintenant évident que les statines n'augmentent pas la morbidité non cardiovasculaire.² En particulier, l'utilisation des statines n'est pas associée à un risque augmenté de cancer.

Récemment, un risque modérément accru, et inexplicé, de diabète a été rapporté sous statine, avec apparemment une relation dose-effet et une majoration plus marquée chez les personnes cumulant d'autres facteurs de risque de la maladie.³¹ Le risque paraît cependant très modéré en regard du bénéfice apporté par une statine dans une population à haut risque cardiovasculaire. Une autre controverse concerne un risque accru d'hémorragie cérébrale associé à un abaissement marqué du taux de cholestérol sous statine.²¹ Ce possible effet négatif ne doit cependant pas occulter l'effet très favorable sur les accidents ischémiques cérébraux (et coronariens), par ailleurs plus fréquents.^{21, 22} De plus, un traitement préalable par statine semble être associé à un meilleur pronostic en cas d'hémorragie intracérébrale.²³

Recommandations pratiques

Les indications des statines en France concernent soit le traitement de l'hypercholestérolémie en tant que telle (notamment l'hypercholestérolémie familiale, y compris chez les enfants et les adolescents), soit la réduction du risque cardiovasculaire, indépendamment du niveau de cholestérolémie (tableau 4). L'analyse de ce qui se passe sur le terrain montre que nombre de patients qui devraient bénéficier d'une statine n'en ont jamais reçu. À l'inverse, un nombre non négligeable de personnes traitées par statine ne tireront quasiment pas de bénéfice de ce médicament en raison d'un profil de

TABLEAU 3 LISTE DES PATHOLOGIES CARDIOVASCULAIRES AU SENS LARGE, où les statines ont été testées et les effets compilés dans des méta-analyses récentes

Pathologie	Résultat	Méta-analyse
Thrombose cérébrale	Positif	Amarenco, <i>et al.</i> 2006 (21) et 2009 (22)
Hémorragie intracérébrale	Incidence accrue Meilleur pronostic	Amarenco, <i>et al.</i> 2006 (21) Biffi, <i>et al.</i> 2011 (23)
Démence cérébrovasculaire	Négatif	McGuinness, <i>et al.</i> 2010 (24)
Sténose aortique	Négatif	Parolari, <i>et al.</i> 2011 (25)
Anévrisme de l'aorte	Positif (à confirmer)	Twinne, <i>et al.</i> 2011 (26)
Décompensation cardiaque	Positif	Lipinski, <i>et al.</i> 2009 (27)
Fibrillation auriculaire	Négatif	Rahimi, <i>et al.</i> 2011 (28)
Tachycardie ventriculaire	Positif	Wanahita, <i>et al.</i> 2010 (29)
Thromboembolie veineuse	Possible (à confirmer)	Pai, <i>et al.</i> 2011 (30)

TABLEAU 4 INDICATIONS DES STATINES ACTUELLEMENT COMMERCIALISÉES EN FRANCE

DCI	HC familiale homozygote	HC familiale hétérozygote ou polygénique (isolée ou mixte)	Prévention cardiovasculaire primaire* ou secondaire	Indications particulières
Atorvastatine	Oui	Oui	Oui	
Fluvastatine		Oui	Postangioplastie	
Pravastatine		Oui	Oui	Hyperlipémie post-transplantation
Rosuvastatine	Oui	Oui	Oui	
Simvastatine	Oui	Oui	Oui	

DCI : dénomination commune internationale ; HC : hypercholestérolémie. * Profil de risque calculé (Framingham/Score) élevé ou diabète.

risque cardiovasculaire trop faible. Rappelons que les statines ne sont pas indiquées en cas d'hypertriglycéridémie. Il convient donc de mieux cibler les prescriptions d'hypolipémiants, et de noter qu'elles sont contre-indiquées chez la femme enceinte ou allaitant.

Beaucoup de patients traités par statine ne sont pas aux objectifs thérapeutiques, et souvent le prescripteur porte une part de responsabilité. Si le taux de LDL-cholestérol est loin de l'objectif, il faut préférer d'emblée une statine relativement puissante et débiter avec une dose suffisante pour augmenter les chances de succès, surtout en prévention secondaire.¹ Par ailleurs, si l'objectif n'est

pas atteint, il est important de titrer la dose journalière jusqu'à la dose maximale recommandée (un doublement de la dose entraîne généralement une réduction supplémentaire du taux de LDL de 6 %) ou de remplacer la statine par une autre plus puissante, en particulier si la dose de la première statine utilisée était déjà relativement élevée.¹ Il faut éviter, autant que possible, ce qui s'apparente à une certaine inertie thérapeutique en cas de non-atteinte des valeurs cibles. Cette stratégie visant l'objectif est surtout importante chez les patients en prévention secondaire ou chez ceux qui, en prévention primaire, ont un calcul de risque cardiovasculaire particulièrement élevé.

Par ailleurs, force est de constater que trop de patients chez lesquels une statine avait été prescrite à bon escient arrêtent le traitement pour des raisons diverses, soit par crainte de la survenue de manifestations indésirables, soit en raison d'effets secondaires attribués (souvent à tort) à la thérapie, soit par manque de motivation, a fortiori si le patient est asymptomatique et déjà confronté à une polymédication. D'autres patients prennent la statine de façon irrégulière, perdant ainsi une grande partie du bénéfice attendu. Ce défaut d'observance thérapeutique est dommageable à la fois pour le patient et pour la Sécurité sociale. Il doit être combattu activement, notamment par une meilleure information du patient quant au rapport bénéfices-risques du traitement. •

SUMMARY Statins in the management of dyslipidaemias

Statins, combined with life-style advices, have a key position in the prevention of cardiovascular diseases. By inhibiting HMG-CoA reductase enzyme, these medications reduce total and LDL cholesterol levels in a dose-dependent manner. They also exert various pleiotropic effects that may contribute to the cardiovascular protection. Although some differences exist between available statins, a class effect seems predominant. Statins have proven their efficacy in numerous controlled randomized trials (recently pooled in meta-analyses), both in primary and secondary prevention, including various specific populations, among them patients with diabetes. Tolerance and safety profile is rather good even if muscular and hepatic adverse events may occur. The prescription of statins should target high-risk individuals and both therapeutic inertia and drug non-compliance should be avoided.

RÉSUMÉ Les statines dans la prise en charge des dyslipidémies

Les statines, en complément des mesures hygiéno-diététiques, occupent une place de premier choix dans la prévention des maladies cardiovasculaires. En inhibant l'enzyme HMG-CoA réductase, ces médicaments diminuent les concentrations de cholestérol total et lié aux LDL de façon dose-dépendante. Par ailleurs, ils exercent divers effets pléiotropes qui contribuent à la protection cardiovasculaire. Bien que certaines différences existent entre les statines disponibles, l'effet de classe paraît prédominant. Les statines ont démontré leur efficacité dans de nombreux essais cliniques contrôlés (repris dans des méta-analyses récentes), aussi bien en prévention primaire que secondaire, ainsi que dans une série de populations particulières, dont les patients diabétiques. Le profil de tolérance et de sécurité est bon, même si des manifestations indésirables musculaires et, plus rarement, hépatiques ont été rapportées. La prescription des statines doit être bien ciblée sur les personnes à risque, en veillant à lutter contre l'inertie thérapeutique et le défaut d'observance.

A. Scheen déclare participer ou avoir participé à des interventions ponctuelles pour AstraZeneca, BMS, Eli Lilly, GlaxoSmithKline, MSD, Novartis, Novo Nordisk, Sanofi-Aventis, Servier, Pfizer et avoir été pris en charge (transport, hôtel, repas) à l'occasion de déplacements pour congrès, par ces mêmes entreprises.

RÉFÉRENCES

- European Association for Cardiovascular Prevention & Rehabilitation. Reiner Z, Catapano AL, De Backer G, et al. ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias: the Task Force for the management of dyslipidaemias of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Atherosclerosis Society (EAS). *Eur Heart J* 2011;32:1769-818.
- Cholesterol Treatment Trialists' (CTT) Collaboration, Baigent C, Blackwell L, Emberson J, et al. Efficacy and safety of more intensive lowering of LDL cholesterol: a meta-analysis of data from 170,000 participants in 26 randomised trials. *Lancet* 2010;376:1670-81.
- Mihos CG, Salas MJ, Santana O. The pleiotropic effects of the hydroxy-methyl-glutaryl-CoA reductase inhibitors in cardiovascular disease: a comprehensive review. *Cardiol Rev* 2010;18:298-304.
- Weng TC, Yang YH, Lin SJ, Tai SH. A systematic review and meta-analysis on the therapeutic equivalence of statins. *J Clin Pharm Ther* 2010;35:139-51.
- Arnaboldi L, Corsini A. Do structural differences in statins correlate with clinical efficacy? *Curr Opin Lipidol* 2010;21:298-304.
- Mills EJ, Wu P, Chong G, et al. Efficacy and safety of statin treatment for cardiovascular disease: a network meta-analysis of 170,255 patients from 76 randomized trials. *QJM* 2011;104:109-24.
- Wilt TJ, Bloomfield HE, MacDonald R, et al. Effectiveness of statin therapy in adults with coronary heart disease. *Arch Intern Med* 2004;164:1427-36.
- Briel M, Vale N, Schwartz GG, et al. Updated evidence on early statin therapy for acute coronary syndromes: Meta-analysis of 18 randomized trials involving over 14,000 patients. *Int J Cardiol* 2011 Feb 3. [Epub ahead of print].
- Hao PP, Chen YG, Wang JL, et al. Meta-analysis of the role of high-dose statins administered prior to percutaneous coronary intervention in reducing major adverse cardiac events in patients with coronary artery disease. *Clin Exp Pharmacol Physiol* 2010;37:496-500.
- Liakopoulos OJ, Choi YH, Haldenwang PL, et al. Impact of preoperative statin therapy on adverse postoperative outcomes in patients undergoing cardiac surgery: a meta-analysis of over 30,000 patients. *Eur Heart J* 2008;29:1548-59.
- Afilalo J, Duque G, Steele R, Jukema JW, de Craen AJ, Eisenberg MJ. Statins for secondary prevention in elderly patients: a hierarchical bayesian meta-analysis. *J Am Coll Cardiol* 2008;51:37-45.
- Mills EJ, O'Regan C, Eyawo O, et al. Intensive statin therapy compared with moderate dosing for prevention of cardiovascular events: a meta-analysis of >40 000 patients. *Eur Heart J* 2011;32:1409-15.
- Patti G, Cannon CP, Murphy SA, et al. Clinical benefit of statin pretreatment in patients undergoing percutaneous coronary intervention: a collaborative patient-level meta-analysis of 13 randomized studies. *Circulation* 2011;123:1622-32.
- Mills EJ, Rachlis B, Wu P, Devereaux PJ, Arora P, Perri D. Primary prevention of cardiovascular mortality and events with statin treatments: a network meta-analysis involving more than 65,000 patients. *J Am Coll Cardiol* 2008;52:1769-81.
- Brugts JJ, Yetgin T, Hoeks SE, et al. The benefits of statins in people without established cardiovascular disease but with cardiovascular risk factors: meta-analysis of randomised controlled trials. *BMJ* 2009;338:b2376.
- Ray KK, Seshasai SR, Erqou S, et al. Statins and all-cause mortality in high-risk primary prevention: a meta-analysis of 11 randomized controlled trials involving 65 229 participants. *Arch Intern Med* 2010;170:1024-31.
- Taylor F, Ward K, Moore TH, et al. Statins for the primary prevention of cardiovascular disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2011;CD004816.
- Bukkapatnam RN, Gabler NB, Lewis WR. Statins for primary prevention of cardiovascular mortality in women: a systematic review and meta-analysis. *Prev Cardiol* 2010;13:84-90.
- Cholesterol Treatment Trialists' (CTT) Collaborators, Kearney PM, Blackwell L, Collins R, et al. Efficacy of cholesterol-lowering therapy in 18,686 people with diabetes in 14 randomised trials of statins: a meta-analysis. *Lancet* 2008;371:117-25.
- Navaneethan SD, Pansini F, Perkovic V, et al. HMG CoA reductase inhibitors (statins) for people with chronic kidney disease not requiring dialysis. *Cochrane Database Syst Rev* 2009;CD007784.
- Amarencu P, Labreuche J. Lipid management in the prevention of stroke: review and updated meta-analysis of statins for stroke prevention. *Lancet Neurol* 2009;8:453-63.
- Amarencu P, Bogouslavsky J, Callahan A 3rd, et al. High-dose atorvastatin after stroke or transient ischemic attack. *N Engl J Med* 2006;355:549-59.
- Biffi A, Devan WJ, Anderson CD, et al. Statin use and outcome after intracerebral hemorrhage: case-control study and meta-analysis. *Neurology* 2011;76:1581-8.
- McGuinness B, O'Hare J, Craig D, Bullock R, Malouf R, Passmore P. Statins for the treatment of dementia. *Cochrane Database Syst Rev* 2010;CD007514.
- Parolari A, Tremoli E, Cavallotti L, et al. Do statins improve outcomes and delay the progression of non-rheumatic calcific aortic stenosis? *Heart* 2011;97:523-9.
- Twine CP, Williams IM. Systematic review and meta-analysis of the effects of statin therapy on abdominal aortic aneurysms. *Br J Surg* 2011;98:346-53.
- Lipinski MJ, Cauthen CA, Biondi-Zoccai GG, et al. Meta-analysis of randomized controlled trials of statins versus placebo in patients with heart failure. *Am J Cardiol* 2009;104:1708-16.
- Rahimi K, Emberson J, McGale P, et al. Effect of statins on atrial fibrillation: collaborative meta-analysis of published and unpublished evidence from randomised controlled trials. *BMJ* 2011;342:d1250.
- Wanahita N, Chen J, Bangalore S, et al. The effect of statin therapy on ventricular tachyarrhythmias: a meta-analysis. *Am J Ther* 2010 Aug 17. [Epub ahead of print].
- Pai M, Evans NS, Shah SJ, Green D, Cook D, Crowther MA. Statins in the prevention of venous thromboembolism. A meta-analysis of observational studies. *Thromb Res* 2011 Jun 2. [Epub ahead of print].
- Preiss D, Seshasai SR, Welsh P, et al. Risk of incident diabetes with intensive-dose compared with moderate-dose statin therapy: a meta-analysis. *JAMA* 2011;305:2556-64.