

(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

**L**e risque cardiovasculaire résiduel sous statine reste élevé.<sup>1</sup> 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.<sup>2</sup> 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).<sup>3</sup>

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.<sup>4</sup>

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.<sup>5</sup> 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.<sup>5</sup> 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.<sup>7</sup> 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.<sup>8</sup> 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.<sup>9</sup> 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 2 400 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.<sup>9</sup> •

### 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).<sup>3</sup> 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.<sup>1</sup>

### 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).<sup>4,5</sup>

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-