

## Quelles indications pour les statines hormis le traitement de l'hypercholestérolémie ?

A. J. Scheen<sup>1</sup>, B. Sadzot<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Service de diabétologie, nutrition et maladies métaboliques, <sup>2</sup>Service de neurologie, Département de médecine CHU Sart Tilman 4000 Liège 1, Belgique

**Résumé:** Les statines sont devenues des médicaments incontournables dans la prévention des accidents coronariens et cérébro-vasculaires. Outre leur action spécifique de diminution de la cholestérolémie, elles exercent divers effets pléiotropes, dont une action anti-inflammatoire. Ceux-ci contribuent sans doute à la protection cardiovasculaire, mais pourraient aussi avoir un effet bénéfique dans diverses autres pathologies. Ainsi, certaines données récentes suggèrent que les statines pourraient exercer une prévention de la maladie d'Alzheimer et du cancer colo-rectal. Par contre, après certains espoirs, les observations concernant la prévention de l'ostéoporose donnent des résultats discordants et finalement plutôt décevants. De nouvelles études prospectives sont indispensables avant d'entériner ces nouvelles indications potentielles des statines.

### Introduction

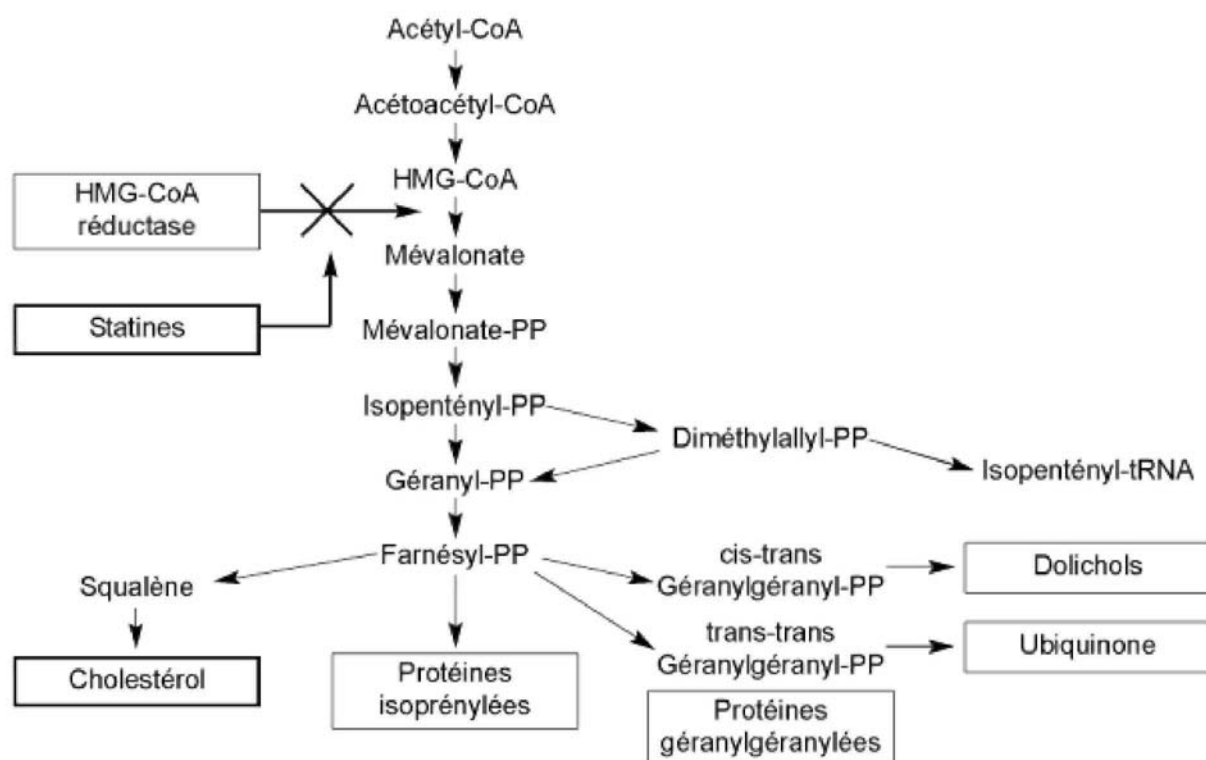
Les statines ont acquis une place de choix dans la prévention des maladies cardiovasculaires. Elles ont apporté la preuve, dans de nombreuses études contrôlées, tant en prévention primaire qu'en prévention secondaire, qu'elles sont capables de réduire l'incidence d'événements cliniques graves en relation avec une insuffisance coronarienne ou cérébro-vasculaire.<sup>1</sup> Cette protection passe prioritairement par une réduction marquée, dose-dépendante, de la concentration de cholestérol total et LDL. Cependant, l'inhibition par la statine de la 3-hydroxy-3-méthylglutaryl coenzyme A (HMG-CoA) reductase entraîne d'autres modifications biochimiques susceptibles d'exercer également certains effets spécifiques (figure 1). Par ailleurs, de nombreux arguments expérimentaux et cliniques plaident pour l'existence d'effets dits pléiotropes des statines, susceptibles de contribuer, de façon importante, à l'effet protecteur cardiovasculaire<sup>2,3</sup> (figure 2). Forts de la mise en évidence de ces effets pléiotropes, certains ont recherché si les statines ne pouvaient pas exercer des effets favorables dans d'autres pathologies, notamment liées à l'âge<sup>4</sup> (figure 2).

Le but de cet article de revue est d'analyser, à la lumière des données récentes de la littérature, les effets des statines en dehors des indications classiques liées à la baisse de la cholestérolémie, en particulier la prévention de la maladie d'Alzheimer, de l'ostéoporose et du cancer colo-rectal. Il n'est cependant pas exclu que d'autres applications thérapeutiques des statines puissent encore être envisagées dans un proche avenir (figure 3).

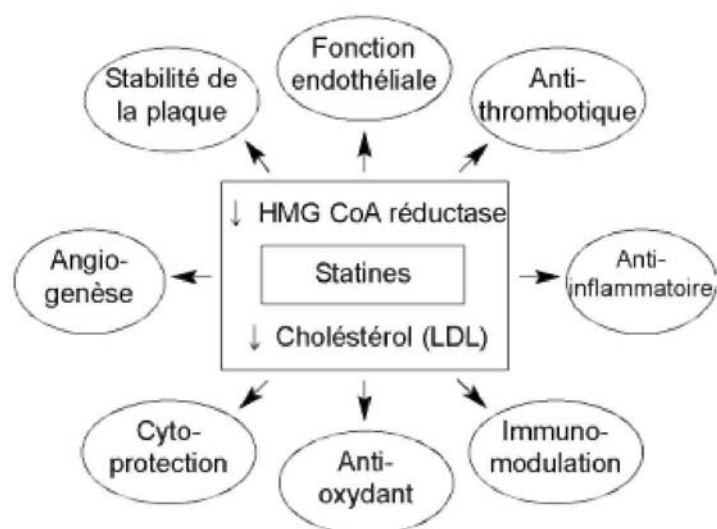
### Statines et maladie d'Alzheimer

Les statines, après avoir démontré leur efficacité dans la prévention des accidents coronariens, ont maintenant aussi apporté la preuve de leur efficacité dans la prévention des accidents cérébro-vasculaires, avec une réduction significative de 20 à 30% des événements.<sup>5</sup> Les accidents vasculaires cérébraux peuvent conduire à une démence vasculaire qui, avec la maladie d'Alzheimer (MA), représente la cause la plus fréquente de démence du sujet âgé. Bien que reposant sur des mécanismes physiopathologiques différents, ces deux entités partagent probablement certains processus communs. Des données expérimentales et épidémiologiques récentes suggèrent qu'il pourrait y avoir un lien entre la MA et le métabolisme du cholestérol.<sup>6-8</sup> D'un point de vue épidémiologique, il a été rapporté que les patients qui ont un taux élevé de cholestérol ont un risque accru de développer la MA. Comme chez les patients atteints de MA, on a également observé chez les patients coronariens une plus grande prévalence de plaques contenant du b-amyloïde, peptide dont l'accumulation finit par entraîner une neurodégénérescence. Enfin, l'allèle de l'apolipoprotéine E4 (ApoE4) est un facteur de risque de MA et il est associé à des taux plus élevés de cholestérol. D'un point de vue expérimental, il a été montré que le cholestérol augmente les concentrations de b-amyloïde et que la production de b-amyloïde est réduite lorsqu'on supprime la source exogène de cholestérol ou lorsqu'on utilise une statine qui en inhibe la synthèse endogène. Par ailleurs, les statines pourraient également entraver le développement de la démence en modulant deux processus : la fonction endothéliale et l'inflammation. Sur la base de ces observations et hypothèses, il a été suggéré que les statines pourraient être associées à une prévalence moindre de démence ou de MA.<sup>4</sup>

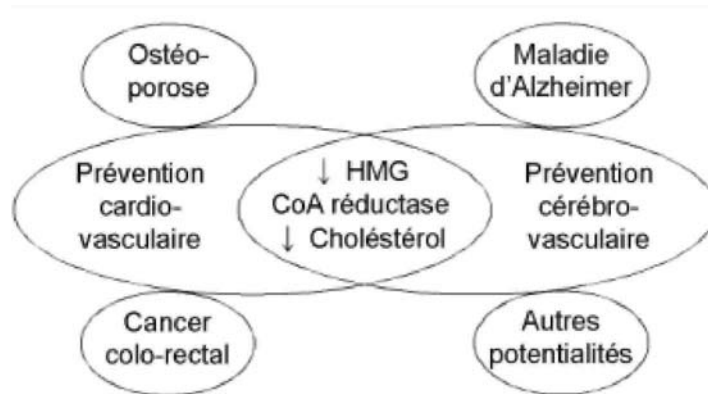
**Figure 1:** Illustration des effets de l'inhibition de l'HMG-CoA réductase, mécanisme d'action principes des statines



**Figure 2:** Illustration des principaux effets pléiotropes attribués aux statines décrits jusqu'à présent (Adapté de Mason).



**Figure 3:** Illustration des nouvelles indications potentielles des statines faisant l'objet d'investigations cliniques, en plus des indications classiques de protection cardio- et cérébro-vasculaire



Dans une étude transversale de patients de plus de 60 ans repris de trois bases de données d'hôpitaux américains, la prévalence d'une MA probable diagnostiquée chez les patients traités par pravastatine ou lovastatine (mais curieusement pas par simvastatine) était environ 70% plus faible par rapport à celle de la population totale ou à celle des patients prenant d'autres médicaments cardiovasculaires.<sup>9</sup> Dans une autre étude cas-témoin auprès de patients âgés de 50 à 89 ans, issus de la base de données «General Practice Research Database» (GPRD) au Royaume-Uni, 284 cas avec démence ont été comparés à 1080 contrôles.<sup>10</sup> Cette étude a montré, après ajustement pour divers facteurs potentiellement confondants, une diminution relative de 71% de la probabilité d'être cliniquement diagnostiqué dément ou atteint de la MA dans le groupe statine (y compris la simvastatine qui était la molécule la plus prescrite, par ailleurs) par rapport au groupe non-statine. Par contre, aucune réduction n'a été observée chez les patients traités par d'autres hypolipémiants. A côté de ces résultats prometteurs, d'autres études ont rapporté des résultats négatifs. Cette question a été spécifiquement abordée dans deux grandes études de prévention cardiovasculaire, les études PROSPER<sup>11</sup> avec la pravastatine, particulièrement intéressante puisque réalisée spécifiquement chez le sujet âgé, et la Heart Protection Study<sup>12</sup> avec la simvastatine, chaque fois avec des résultats non concluants : en effet, durant les trois et cinq ans, respectivement, de suivi clinique, aucune différence de déclin cognitif n'a été observée entre les patients sous statine et ceux sous placebo. Les résultats en terme de prévention primaire (patients indemnes de MA au départ) sont donc discordants en fonction des études considérées. Qu'en est-il, dès lors, des effets potentiels des statines chez les patients présentant déjà une MA légère à modérée ?

L'étude «Alzheimer Disease Cholesterol-Lowering Treatment» est une étude proof-of-concept en double aveugle, contrôlée versus placebo, visant à évaluer les avantages cliniques de l'atorvastatine (80 mg/jour) chez soixante-trois patients de plus de 50 ans atteints de MA légère à modérée et traités par un anticholinestérase.<sup>13</sup> Après douze mois de suivi, les patients traités par l'atorvastatine ont stabilisé, voire amélioré, les divers indices d'évaluation cognitive alors que les patients du groupe placebo ont présenté un déclin cognitif. Au vu de ces résultats préliminaires plutôt positifs, une vaste étude (LEADe) randomisée, en double aveugle, avec groupes parallèles est actuellement en cours pour évaluer l'efficacité et la sécurité de l'atorvastatine 80 mg associée au donépézil versus le donépézil seul chez environ 600 patients atteints de MA légère à modérée et suivis pendant 72 semaines. La fin de l'étude est prévue pour 2006 et les résultats sont attendus avec intérêt.

### Statines et ostéoporose

L'ostéoporose et l'athérosclérose ont en commun une tendance à s'accélérer avec l'âge (après la ménopause chez la femme) et d'être favorisées par des processus inflammatoires.<sup>14</sup> Certains aspects des calcifications artérielles et de la formation osseuse sont similaires. Des facteurs communs peuvent comprendre une déficience en œstrogènes, un excès de parathormone, l'intervention de lipides (oxydés) ou de diverses cytokines pro-inflammatoires (IL-1, IL-6, TNF-α).

Des données expérimentales animales ont démontré que les statines peuvent augmenter la formation osseuse.<sup>15</sup> Cette activité peut être induite par le blocage du mévalonate, lequel est non seulement un précurseur de la synthèse du cholestérol, mais est également un élément nécessaire à la production des lipides qui contrôlent l'activité des ostéoclastes (figure 1). En outre, les statines augmentent l'expression de l'ARN<sub>m</sub> du gène de la

protéine morphogénétique osseuse 2 (BMP-2), qui favorise la différenciation des ostéoblastes et la formation osseuse.

Il existe une littérature particulièrement abondante à propos de l'effet des statines sur l'os.<sup>4</sup> Le critère d'évaluation le plus significatif d'un point de vue clinique est incontestablement la réduction de l'incidence des fractures. Jusqu'à présent, la plupart des études concernant les statines et le risque de fracture ont été uniquement observationnelles. Quelques données ont été dérivées d'analyses post-hoc d'études randomisées dessinées pour analyser les effets des statines sur les événements cardiovasculaires. De plus petites études ont également pris en considération des critères d'évaluation secondaires, comme des modifications de la densité minérale osseuse (DMO) ou des marqueurs biologiques du turnover osseux. Actuellement, il n'y a pas d'essais cliniques contrôlés randomisés ayant testé les effets d'une statine comme critère d'évaluation principal sur la DMO ou le risque de fracture.<sup>4</sup>

Les données issues de plusieurs études d'observation évaluant la relation entre les statines et le risque de fracture osseuse ou la formation osseuse sont discordantes. Plusieurs études ont suggéré que le traitement par statine pouvait être associé à des réductions du risque de fracture osseuse ou à des augmentations de la DMO alors que d'autres études n'ont trouvé aucun lien. Certaines études de cohorte ont analysé l'évolution de la DMO chez des femmes ménopausées (généralement hypercholestérolémiques) avec, dans certains cas, un effet favorable des statines, après ajustement pour divers facteurs confondants,<sup>16,17</sup> mais parfois aussi l'absence d'effet significatif.<sup>18,19</sup> D'autres études cas-témoins analysant plus spécifiquement le risque fracturaire se sont plutôt intéressées aux personnes âgées avec, également, tantôt des résultats très positifs (odds ratio aux environs de 0,4-0,5),<sup>20,21</sup> tantôt des résultats négatifs (odds ratio voisin de 1).<sup>22</sup>

Au vu de ces résultats contradictoires, seul un essai clinique prospectif randomisé contrôlé est susceptible d'apporter une réponse définitive à la question posée. L'étude BONES est un essai «proof-of-concept» prospectif, randomisé et contrôlé versus placebo, visant à évaluer les effets de l'atorvastatine (10 à 80 mg/jour) sur la DMO et sur les marqueurs du métabolisme osseux chez des femmes (n = 626) postménopausiques, dyslipidémiques et à risque d'ostéoporose.<sup>23</sup> Cette étude a montré que le traitement par atorvastatine n'était pas associé à des modifications significatives de la DMO à un an ni des indices biochimiques du métabolisme osseux après six et douze mois de traitement. Au vu de ces résultats négatifs, confirmant ceux d'autres études observationnelles récentes,<sup>18,19</sup> il est peu probable qu'une grande étude prospective à long terme soit planifiée avec l'une ou l'autre statine, avec comme critère d'évaluation principal le risque de fracture.

### Statines et cancer du côlon

Compte tenu de l'implication de l'HMG-CoA reductase dans la synthèse de cholestérol et dans le contrôle de la croissance cellulaire, les statines pourraient exercer des effets protecteurs contre le cancer.<sup>24</sup> Des données in vitro supportent un rôle potentiel des statines dans le cancer colo-rectal :<sup>25</sup> l'HMG-CoA réductase est surexprimée dans les cellules de cancer colo-rectal et les statines peuvent induire une apoptose des lignes cellulaires cancéreuses in vitro.

Plusieurs essais cliniques randomisés réalisés dans l'optique d'étudier l'efficacité des statines dans la prévention des complications cardiovasculaires et la sécurité de ces médicaments au long cours ont également analysé l'incidence des cancers. Les résultats sont discordants : dans certains essais, davantage de cancers surviennent chez les patients traités par statine (en particulier, dans l'étude PROSPER<sup>11</sup> déjà citée et réalisée dans une population âgée) alors que dans d'autres, moins de cas de cancer sont rapportés par comparaison aux personnes ne recevant pas de statines (revue dans Poyntner et coll.).<sup>25</sup> Compte tenu du fait que toutes ces études étaient conçues pour analyser la problématique cardiovasculaire, le nombre de cas de cancers rapportés était relativement faible, ce qui limite fortement la puissance statistique de ces travaux et les éventuelles conclusions qui peuvent en être tirées. C'est également le cas avec quelques essais ayant examiné plus spécifiquement l'incidence de cancer colo-rectal, avec des différences non significatives sous statine, par rapport à un groupe contrôle ne recevant pas de statine.<sup>26-28</sup>

Les résultats de l'étude «Molecular Epidemiology of Colorectal Cancer» viennent d'être publiés.<sup>25</sup> Il s'agit d'une étude de population cas-témoins réalisée en Israël. En analysant les données de 1953 patients avec un cancer colorectal et de 2015 contrôles, il apparaît que l'utilisation de statines depuis au moins cinq ans est associée à une forte réduction du risque relatif de cancer colo-rectal par comparaison à celui de sujets non utilisateurs de statine : OR : 0,50 ; IC 95 % : 0,40-0,63). L'association reste significative après ajustement pour divers facteurs confondants, dont l'utilisation concomitante d'aspirine ou d'anti-inflammatoires non stéroïdiens ou encore la consommation de végétaux (OR : 0,53 ; IC 95% : 0,38-0,74). Par contre, l'utilisation de fibrates, une autre classe

de médicaments hypocholestérolémiants, n'est pas associée à une réduction du même risque. Il existe donc une réduction du risque relatif de cancer colo-rectal de 47% sous statine. Cependant, comme la réduction du risque absolu est relativement faible, d'autres études doivent être réalisées pour confirmer les effets bénéfiques réels d'une politique de prévention du cancer colo-rectal par l'administration de statines, en priorité chez les sujets à haut risque.

## Conclusions

Les statines ont représenté une avancée majeure dans la prévention des maladies cardiovasculaires. La multiplicité des effets pléiotropes attribués à cette classe pharmacologique laisse entrevoir de nouvelles indications potentielles. Parmi celles-ci, les résultats des études disponibles, observationnelles avec les limitations inhérentes à ce type d'études et interventionnelles avec souvent des analyses post-hoc, suggèrent que la maladie d'Alzheimer et le cancer colo-rectal pourraient être parmi les plus intéressantes. Par contre, après bien des espoirs, les derniers résultats dans le domaine de l'ostéoporose apparaissent plutôt décevants. Il reste à apporter la preuve définitive dans un essai clinique contrôlé d'envergure que les statines offrent de nouvelles opportunités dans des indications particulières sans lien évident avec l'objectif défini au moment du développement de cette classe pharmacologique, classe remarquable qui n'a sans doute pas encore fini de nous étonner !

## Bibliographie

- 1 Law MR, Wald NJ, Rudnicka AR. Quantifying effect of statins on low density lipoprotein cholesterol, ischaemic heart disease, and stroke : Systematic review and meta-analysis. *BMJ* 2003;326:1423-7.
- 2 \* Bonetti PO, Lerman LO, Napoli C, Lerman A. Statin effects beyond lipid lowering - are they clinically relevant ? *Eur Heart J* 2003;24:225-48.
- 3 Mason JC. Statins and their role in vascular protection. *Clin Sci* 2003;105:251-66.
- 4 \*\* Waldman A, Kritharides L. The pleiotropic effects of HMG-CoA reductase inhibitors. Their role in osteoporosis and dementia. *Drugs* 2003;63:139-52.
- 5 Sadzot B, Hans G, Bottin P, Moonen G. Des statines pour le cerveau ? *Rev Med Liège* 2003;58:621-7.
- 6 Sparks DL, Martin TA, Gross DR, et al. Link between heart disease, cholesterol, and Alzheimer's disease : A review. *Micros Res Tech* 2000;50:287-90.
- 7 Simons M, Keller P, Dichgans J, et al. Cholesterol and Alzheimer's disease : Is there a link ? *Neurology* 2001;57:1089-93.
- 8 Fassbender K, Stroick M, Bertsch T, et al. Effects of statins on human cerebral cholesterol metabolism and secretion of Alzheimer amyloid peptide. *Neurology* 2002; 59:1257-8.
- 9 Wolozin B, Kellman W, Rousseau P, et al. Decreased prevalence of Alzheimer disease associated with 3-hydroxy-3-methylglutaryl coenzyme A reductase inhibitors. *Arch Neurol* 2000;57:1439-43.
- 10 Jick H, Zornberg GL, Jick S, et al. Statins and the risk of dementia. *Lancet* 2000;356:1627-31.
- 11 Shepherd J, Blauw GJ, Murphy MB, et al. Pravastatin in elderly individuals at risk of vascular disease (PROSPER) : A randomised controlled trial. *Lancet* 2002;360: 1623-30.
- 12 Heart Protection Study Collaborative Group. MRC/ BHF Heart Protection Study of cholesterol lowering with simvastatin in 20,536 high risk individuals. *Lancet* 2002;360:7-22.
- 13 Sparks DL, Connor D, Lopez J, et al. Benefit of atorvastatin in the treatment of Alzheimer disease (abstract). *Neurobiol Aging* 2004;25:S24.
- 14 Pfeilschifter J, Koditz R, Pfohl M, et al. Changes in proinflammatory cytokine activity after menopause. *Endocr Rev* 2002;23:90-119.
- 15 Mundy G, Garrett R, Harris S, et al. Stimulation of bone formation in vitro and in rodents by statins. *Science* 1999;286:1946-9.
- 16 Edwards CJ, Hart DJ, Spector TD. Oral statins and increased bone-mineral density in postmenopausal women (Research Letter). *Lancet* 2000;355:2218-9.

- 17 Sirola J, Honkanen R, Kroger H, et al. Relation of statin use and bone loss : A prospective population-based cohort study in early postmenopausal women. *Osteoporos Int* 2002;13:537-41.
- 18 LaCroix AZ, Cauley JA, Pettinger M, et al. Statin use, clinical fracture, and bone density in postmenopausal women : Results from the Women's Health Initiative Observational Study. *Ann Intern Med* 2003;139:97-104.
- 19 Rejnmark L, Buus NH, Vestergaard P, et al. Effects of simvastatin on bone turnover and BMD : A 1-year randomized controlled trial in postmenopausal osteopenic women. *J Bone Miner Res* 2004;19:737-44.
- 20 Meier CR, Schlienger RG, Kraenzlin ME, et al. HMG-CoA reductase inhibitors and the risk of fractures. *JAMA* 2000;283:3205-10.
- 21 Pasco JA, Kotowicz MA, Henry MJ, et al. Statin use, bone mineral density, and fracture risk. Geelong Osteoporosis Study. *Arch Intern Med* 2002;162:537-40.
- 22 van Staa T-P, Wegman S, de Vries F, et al. Use of statins and risk of fractures. *JAMA* 2001 ;285:1850-5.
- 23 McClung M, Kiel D, Lindsay R, et al. A 12-month, dose-response study of atorvastatin effects on bone in postmenopausal women. Poster presented at the American Society of Bone and Mineral Research Annual Meeting 2004, October, 3, 2004, Seattle, WA, USA.
- 24 Buchwald H. Cholesterol inhibition, cancer, and chemotherapy. *Lancet* 1992;339:1154-6.
- 25\*\* Poynter JN, Gruber SB, Higgins PDR, et al. Statins and the risk of colorectal cancer. *N Engl J Med* 2005;352:2184-92.
- 26 Biais L, Desgagne A, LeLorier J. 3-Hydroxy-3-methylglutaryl coenzyme A reductase inhibitors and the risk of cancer : A nested case-control study. *Arch Intern Med* 2000;160:2363-8.
- 27 Graaf MR, Beiderbeck AB, Egberts AC, et al. The risk of cancer in users of statins. *J Clin Oncol* 2004;22: 2388-94.
- 28 Kaye JA, Jick H. Statin use and cancer risk in the General Practice Research Database. *Br J Cancer* 2004; 90:635-7.

\* à lire \*\* à lire absolutement