

Michel Lièvre
Michel Cucherat
 EA 3736, Service
 de pharmacologie
 clinique,
 Faculté de médecine
 Laënnec, Lyon

Mots clés : statine,
 dyslipidémie,
 données factuelles,
 médicament

Les inhibiteurs de l'HMG-CoA réductase ou *statines* représentent probablement le plus grand succès thérapeutique des 25 dernières années. C'est aussi un énorme succès commercial. Ce n'est pas un hasard si la Caisse nationale d'assurance maladie (CNAM) s'est penchée sur la question en 2005 : les statines ont représenté en 2004 la première classe thérapeutique remboursée, pour plus de 1,1 milliard d'Euros [1]. La réduction des remboursements de statines constitue d'ailleurs un des objectifs des engagements de maîtrise médicalisée des dépenses de santé liant la CNAM et les médecins libéraux. Il est donc légitime de s'interroger sur ces médicaments dans une démarche de « médecine factuelle » afin d'aider les prescripteurs dans leur décision thérapeutique à distance des pressions contraires de l'industrie pharmaceutique et de la CNAM. Dans cette première partie de l'article, nous analyserons les similitudes et les différences entre les molécules commercialisées et leur efficacité clinique. Dans la seconde partie de l'article, dans le prochain numéro de *Médecine*, nous reviendrons sur les problèmes de sécurité liés à l'utilisation des statines, ainsi que les questions en suspens concernant ces médicaments qui représentent à coup sûr un progrès thérapeutique majeur.

Les statines : données factuelles 2005 Première partie

Les statines : similitudes et différences

Molécules disponibles

Sur les six molécules actuellement commercialisées dans le monde, cinq sont disponibles en France (*tableau 1*).

Mécanisme d'action

Toutes les statines partagent un unique mécanisme d'action : l'inhibition sélective et compétitive de l'HMG Co-A réductase, enzyme responsable de la biotransformation de la 3-hydroxy-3-méthyl-glutarylcoenzyme A en mévalonate, précurseur des stérols et en particulier du cholestérol. Cette inhibition se traduit par une diminution de la synthèse du cholestérol porté par les lipoprotéines de très basse densité (VLDL) et d'une expression accrue du récepteur aux lipoprotéines de basse densité

(LDL), ce qui permet un captage et un métabolisme accru du LDL-cholestérol (LDL-C), dont la concentration plasmatique diminue. Aucune statine ne possède un mécanisme d'action additionnel ou particulier.

Pharmacocinétique

Seules seront évoquées ici les caractéristiques cinétiques intéressantes pour la prescription.

Métabolisme

On distingue deux groupes :

- les statines dont le métabolisme dépend en grande partie du cytochrome P450 3A4 (CYP-3A4), dont la concentration plasmatique est augmentée en cas de coprescription par un inhibiteur du CYP-3A4 (ex. : itraconazole, kétoconazole, antiprotéases) : atorvastatine, simvastatine ;
- les statines dont le métabolisme ne dépend pas du CYP-3A4, utilisables en présence d'inhibiteurs de ce dernier : fluvastatine, pravastatine, rosuvastatine.

Tableau 1. Les cinq statines commercialisées en France

Dénomination commune internationale (DCI)	Nom commercial	Dosages
Atorvastatine	Tahor [®]	10, 20, 40, 80 mg
Fluvastatine	Fractal [®] , Lescol [®]	20, 40, 80 mg
Pravastatine	Elisor [®] , Vasten [®]	20, 40 mg
Rosuvastatine	Crestor [®]	10, 20 mg
Simvastatine	Lodalès [®] , Zocor [®] , 11 génériques	5, 20, 40 mg

Élimination

L'excrétion rénale est constamment inférieure à 30 %, ce qui fait que l'insuffisance rénale n'a pas de retentissement cliniquement significatif sur les concentrations plasmatiques. L'excrétion biliaire prédominante a pour conséquence des augmentations considérables de l'exposition au produit en cas d'insuffisance hépatique (contre-indication ou précaution d'emploi selon la gravité).

Les demi-vies d'élimination varient de 1 h (fluvastatine) à 20 h environ (atorvastatine), sans conséquence cependant sur le rythme d'administration, qui est d'une prise par jour (la durée de l'effet biologique surpasse celle de la présence du médicament).

Puissance pharmacologique (niveau de preuve : fort)

Les différentes statines ont des puissances pharmacologiques très variables. Pour une même dose, l'inhibition de l'HMG-CoA réductase, donc la baisse du LDL-C, est donc très variable. Par ordre croissant de puissance, on trouve : fluvastatine < pravastatine < simvastatine < atorvastatine < rosuvastatine [2, 3]. La puissance ne présume pas forcément de l'efficacité maximale, qui dépend de la posologie maximale recommandée : on atteint la même efficacité avec la fluvastatine et la pravastatine à dose maximale (respectivement 80 et 40 mg/j). Schématiquement, l'abaissement du LDL-C s'accroît de 4 à 6 % en valeur absolue chaque fois que l'on double la dose (tableau 2).

Niveau de preuve et indication

Au moment de leur mise sur le marché, toutes les statines ont reçu une indication fondée sur un critère intermédiaire : « *Traitement des hypercholestérolémies primaires ou des dyslipidémies mixtes, en complément du régime, lorsque la réponse au régime et aux autres traitements non pharmacologiques (par exemple : exercice physique, perte de poids) s'avère insuffisante* ». Par la suite, la pravastatine, la simvastatine, l'atorvastatine et la fluvastatine ont reçu une indication correspondant à l'objectif thérapeutique : « *Prévention*

cardiovasculaire ». Cette dernière indication repose sur les résultats d'essais thérapeutiques de grande taille démontrant un bénéfice sur des critères cliniques (infarctus du myocarde [IDM], accident vasculaire cérébral [AVC], décès) dans des populations plus ou moins larges selon les essais réalisés et donc la statine considérée. À l'heure actuelle, seule la rosuvastatine n'a pas encore démontré d'effet sur les événements cliniques.

Les niveaux de preuve d'efficacité clinique des statines qui peuvent en revendiquer sont différents. En effet, les premières statines ont été comparées à un placebo dans les populations pouvant en tirer le bénéfice le plus probable : patients avec antécédents d'infarctus du myocarde et hypercholestérolémie, patients sans antécédent de coronaropathie mais avec une forte hypercholestérolémie et recrutés dans des pays à haut risque cardiovasculaire. L'efficacité ayant été démontrée, il n'était plus éthiquement possible de comparer les nouvelles statines au placebo dans les mêmes populations. Les études se sont adressées alors à des populations plus restreintes et moins susceptibles de bénéficier *a priori* du traitement, comme les patients avec un LDL-C considéré comme normal, ceux venant de subir une angioplastie, ou les diabétiques. Enfin, le gisement d'indications nouvelles potentielles étant pratiquement épuisé, les essais ont comparé des doses plus fortes aux doses précédemment utilisées dans des indications établies.

Efficacité clinique

Populations concernées

Il est classique d'opposer la prévention primaire à la prévention secondaire en thérapeutique. Cette distinction correspond à l'attitude adoptée dans la conception des premiers essais réalisés. Cette dichotomie est cependant arbitraire et doit faire place à une attitude considérant la survenue d'un événement comme un facteur de risque cardiovasculaire particulièrement puissant, sans lui attribuer une valeur qualitative propre à déterminer l'effet d'un traitement.

Tableau 2. Réduction du LDL-C par rapport à la valeur initiale après 6 semaines de traitement (d'après [2, 3] pour la fluvastatine)

Statine	20 mg/j	40 mg/j	80 mg/j
Fluvastatine	- 20 %	- 28 %	- 31 %
Pravastatine	- 24 %	- 30 %	ND
Simvastatine	- 35 %	- 39 %	- 46 %
Atorvastatine	- 43 %	- 48 %	- 51 %
Rosuvastatine	- 52 %	- 55 %	ND

ND = non disponible.

Prévention secondaire

Un bénéfice clinique a été démontré chez les patients atteints d'une coronaropathie (essentiellement définie par des antécédents d'IDM) avec des degrés divers d'hypercholestérolémie (*tableau 3*).

Prévention primaire

La population classique est constituée des patients atteints d'hypercholestérolémie et n'ayant pas d'antécédent d'accident cardiovasculaire. Quelques différences existent cependant entre les critères d'inclusion des deux études de prévention primaire (*tableau 4*).

Risque cardiovasculaire élevé

La notion de prévention primaire ou secondaire a été bousculée par les essais réalisés plus récemment, qui ont sélectionné les patients sur la présence de facteurs de risque cardiovasculaire non restreints à la présence d'une hypercholestérolémie ou d'une pathologie coronaire : hypertension, diabète, AVC, artériopathie périphérique (*tableau 5*). Les bénéfices cliniques démontrés dans ces populations permettent de considérer les statines, non pas comme un traitement de l'hypercholestérolémie mais bien comme un traitement du risque cardiovasculaire élevé, comme les antiagrégants plaquettaires.

Tableau 3. Principaux critères d'inclusion des études de prévention secondaire de statines

Étude	Critères cliniques	Critères biologiques
4S [4] (simvastatine)	Antécédent d'IDM ou angor	TC 5,5-8,0 mmol/L TG ≤ 2,5 mmol/L
CARE [5] (pravastatine)	IDM datant de 3 à 20 mois	LDL-C 3,0-4,5 mmol/L
LIPID [6] (pravastatine)	IDM ou hospitalisation pour angor instable datant de 3 à 36 mois	TC 4,0 à 7,0 mmol/L
LIPS [7] (fluvastatine)	Angioplastie coronaire	TC 3,5-7,0 mmol/L TG < 4,5 mmol/L

TC = cholestérol total, LDL-C = cholestérol LDL, TG = triglycérides. IDM = infarctus du myocarde.

Tableau 4. Principaux critères d'inclusion des études de prévention primaire de statines

Étude	Critères cliniques	Critères biologiques
WOSCOPS [8] (pravastatine)	Pas d'antécédent d'IDM, d'arythmie, de pathologie grave, d'hospitalisation pour angor stable datant de moins de 12 mois	LDL-C ≥ 4,0 mmol/L
AFCAPS/ TEXCAPS [9] (lovastatine)	Pas d'antécédent d'IDM, d'angor, de claudication, d'AVC, d'AIT	TC 4,65-6,82 mmol/L LDL-C 3,36-4,91 mmol/L HDL-C ≤ 1,16 mmol/L (hommes) ou ≤ 1,22 mmol/L (femmes) TG ≤ 4,52 mmol/L

TC = cholestérol total, LDL-C = cholestérol LDL, HDL-C = cholestérol HDL, TG = triglycérides. IDM = infarctus du myocarde. AIT = accident ischémique transitoire.

Tableau 5. Principaux critères d'inclusion des études de statines chez les patients à risque cardiovasculaire élevé

Étude	Critères cliniques	Critères biologiques
ALLHAT-LLT [10] (pravastatine)	Âge ≥ 55 ans, hypertension + ≥ 1 facteur de risque coronarien	LDL-C 3,1-4,9 mmol/L (sans coronaropathie) ou 2,6-3,3 mmol/L (avec coronaropathie)
ASCOT-LLA [11] (atorvastatine)	Âge 40-79 ans, hypertension + ≥ 3 facteurs de risque cardiovasculaire ¹	TC ≤ 6,5 mmol/L
CARDS [12] (atorvastatine)	Âge 40-70 ans, diabète de type 2 + > 1 facteur de risque cardiovasculaire ²	LDL-C ≤ 4,14 mmol/L TG ≤ 6,78 mmol/L
HPS [13] (simvastatine)	Âge 40-80 ans, coronaropathie ou maladie occlusive d'artères autres que coronaires ou diabète ou hypertension traitée	TC ≥ 3,5 mmol/L
PROSPER [14] (pravastatine)	Âge 70-82 ans + maladie vasculaire (coronaire, cérébrale ou périphérique) ou tabagisme, hypertension ou diabète	TC 4,0-9,0 mmol/L TG < 6,0 mmol/L

TC = cholestérol total, LDL-C = cholestérol LDL, HDL-C = cholestérol HDL, TG = triglycérides.

¹ Hypertrophie ventriculaire gauche, anomalies de l'ECG, diabète de type 2, artériopathie périphérique, antécédent d'AVC ou AIT, sexe masculin, âge ≥ 55 ans, microalbuminurie ou protéinurie, tabagisme, rapport TC/HDL-C ≥ 6, antécédents familiaux coronariens.

² Hypertension, rétinopathie, microalbuminurie ou protéinurie, tabagisme.