

**La** maladie cardiovasculaire (maladie coronaire, artérite des membres inférieurs, accidents vasculaires cérébraux) est la **seconde cause de mortalité en France** (170 000 décès par an). Elle est responsable chaque année de 309 000 complications cardiaques coronariennes dont 56 000 infarctus et 37 000 décès et de 130 000 A.V.C. à l'origine de 33 000 décès.

1 810 000 français souffrent d'une maladie des artères coronaires et 780 000 d'entre eux ont déjà fait un infarctus !

Ces chiffres inquiétants justifient les efforts considérables réalisés ces dernières années pour mettre au point des traitements susceptibles de réduire la fréquence de cette maladie et d'agir efficacement sur ses complications. Ces efforts ont été payants puisque qu'on assiste depuis quelques années à une **diminution**

**Les STATINES sont les médicaments les plus efficaces pour abaisser le taux du cholestérol sanguin et plus particulièrement du cholestérol véhiculé par les lipoprotéines de basse densité (LDL), composant essentiel de la plaque d'athérome (voir KALON N° 25). Cet abaissement ne peut *a priori*, qu'être bénéfique pour prévenir le développement de l'athérosclérose et en limiter les complications. Les Statines se présentent donc comme un élément essentiel du traitement de cette maladie. Certains, pourtant, en contestent l'intérêt, considérant même qu'elles pourraient être non seulement inutiles mais aussi dangereuses !**

**Qu'en est-il exactement ? les 5 millions de français traités par ces molécules le seraient-ils à tort ?**

**Le Docteur S. ROPARS fait le point sur cet important sujet dans ce 26° numéro de KALON.**

continue des décès d'origine cardio-vasculaire, notamment coronariens (17 % de moins entre 2000 et 2007).

Les **statines** font partie de cet « arsenal thérapeutique » qui a permis d'obtenir ce résultat.

**Les statines** : la première de ces molécules, la Mévastatine, a été découverte en 1976 par des chercheurs japonais à partir d'une culture de champignons de type moisissure de la famille des pénicillium mais sa toxicité n'a pas permis son utilisation en clini-

que humaine. La découverte, en 1979, en Espagne, à partir d'une culture d'un autre champignon de type moisissure, de la famille des Aspergillus, de la Lovastatine (non commercialisée en France sous ce nom mais **c'est le principe actif de la levure rouge de riz** que l'on trouve sous forme de complément alimentaire), beaucoup plus maniable, a été le point de départ de l'utilisation large de ces molécules chez

l'homme. Les premières statines commercialisées (Simvastatine puis Pravastatine) extraites de levures, ont été rapidement suivies d'une molécule semi-synthétique (Fluvastatine) puis de plusieurs molécules entièrement synthétiques (Atorvastatine, Rosuvastatine...).

## Les statines : Pourquoi ? Pour qui ?

**Mécanisme d'action des statines** : ces molécules abaissent de manière importante le taux de LDL cholestérol et plus modestement le taux de triglycérides et augmentent un peu le taux de HDL cholestérol.

Ce résultat est lié au **blocage**, par la molécule, **d'une enzyme** (l'HGM coA réductase) **essentielle à la synthèse du cholestérol par les cellules du foie et de l'intestin**. Ce blocage, en réduisant la production de cholestérol, en augmente la captation par les récepteurs au LDL présents au niveau de la membrane des cellules hépatiques avec pour conséquence une **baisse de la concentration du LDL cholestérol dans le sang**. Cette baisse du LDL est une des raisons de l'efficacité des statines sur la maladie athéroscléreuse. Mais ce n'est pas la seule raison. En effet elles possèdent **d'autres propriétés** qui expliquent qu'elles soient plus efficace sur les complications de cette maladie que les autres médicaments qui abaissent de manière équivalente le taux de LDL. Cet effet complémentaire de l'abaissement du LDL comprend une **amélioration de la fonction endothéliale** (l'endothélium est la couche la plus interne de la paroi de l'artère dont il régule le calibre; il est en contact avec le sang dont il contrôle la coagulation), **une action anti-oxydante** (l'oxydation des LDL est indispensable à la formation du noyau graisseux de la plaque d'athérome), **une action anti-inflammatoire** (l'inflammation est une composante obligatoire de la plaque), **une diminution de la prolifération des cellules musculaires lisses** (qui participe à la formation de la sclérose), **une action stabilisatrice sur la plaque** (diminuant le risque de rupture et donc de complication aiguë type infarctus) et enfin **une action favorable sur le risque de formation d'un caillot**.

## Les études menées avec les statines :

Très nombreuses ! Chacune d'elle répond un protocole scientifique rigoureux, est surveillée par un comité d'éthique, compare, en règle, deux groupes de patients répartis de manière aléatoire (randomisation). Les résultats obtenus dans les deux groupes sont étroitement comparés selon des critères définis dans le protocole et la différence observée doit être « statistiquement significative » (c'est à dire que le hasard n'est pour rien dans l'effet mesuré) pour conclure à une efficacité.

Plusieurs études comparables par leurs critères d'analyse peuvent ensuite être cumulées pour améliorer la sensibilité statistique (c'est ce qu'on appelle une méta-analyse).

Les résultats sont exprimés en termes de « diminution du risque relatif » (c'est la diminution de la fréquence des événements dans le groupe traité par rapport à la fréquence observée dans le groupe ne recevant pas le médicament), « diminution du risque absolu » (réduction de la fréquence des événements par rapport au nombre de patients traités) et en « nombre de patients à traiter pour éviter un événement ».

Ces études ont été menées chez deux catégories de patients : des patients en « prévention primaire » c'est à dire indemnes de maladie cardio-vasculaire mais présentant des facteurs de risque susceptibles d'en provoquer, et des patients en « prévention secondaire » c'est à dire déjà atteints d'une maladie (angine de poitrine, infarctus, AVC, AIT, artérite).

L'efficacité des statines a été évaluée dans ces études sur :

un paramètre biologique facile à mesurer et à surveiller : la baisse du taux de LDL cholestérol

et des paramètres cliniques :

- la diminution des événements coronariens fatals ou non
- la diminution du nombre de gestes de revascularisation (pontages, dilatation artérielle par ballonnet c'est à dire « angioplastie »)
- diminution du nombre d'AVC fatals ou non
- diminution de la mortalité cardio-vasculaire
- diminution de la mortalité « toutes causes »

## Le résultat de ces études :

Sur le taux de LDL cholestérol :

Une baisse moyenne de 30 % est observée, variable selon la molécule et selon la dose (de 20 % avec une faible dose de Pravastatine à 55 % avec une très forte dose d'Atorvastatine).

Sur les événements :

- en prévention primaire (patients sans maladie cardio-vasculaire décelable au moment de leur inclusion dans l'étude) : sous traitement on observe une baisse de la mortalité globale de 14 %, une baisse des événements cardio-vasculaires de 25 %, une diminution des AVC de 23 %, une diminution de 28 % du nombre de gestes de revascularisation coronaire ; dans cette catégorie de patients si l'on en traite 1000 pendant 5 ans on évite 17 événements coronariens graves et 5 décès, donc traiter 1 million de patients permettrait d'éviter 5 000 décès (méta-analyse de Taylor portant sur 56 000 patients).
- En prévention secondaire (patients déjà malades) : sous traitement on observe une baisse de 30 % de la mortalité globale, une baisse de 30 % des événements coronariens, une baisse de 35 % de la mortalité cardiovasculaire, une

baisse de 25 % des AVC ; sur 5 ans si l'on traite 1000 patients on évite 41 événements coronariens graves et 30 décès, donc traiter 1 million de patients permettrait d'éviter 30 000 décès.

## Donc : les statines pourquoi ?

Tout simplement parce que ce sont des médicaments efficaces pour abaisser le taux de LDL cholestérol et surtout pour réduire le risque de complications de la maladie athéroscléreuse, en particulier le risque d'infarctus, d'AVC, de nécessité de revascularisation et de décès.

## Les effets secondaires des statines :

- les plus fréquents : insomnie, troubles digestifs, céphalées, douleurs musculaires
- troubles hépatiques (augmentation des « transaminases » dans 1 % des cas ; normalisation à l'arrêt du traitement)
- troubles musculaires : augmentation des enzymes musculaires (CPK) dans 3 à 5 % des cas, ne s'accompagnant pas toujours de douleurs et ne nécessitant l'arrêt du traitement que si cette augmentation atteint 5 fois la norme (sauf si le patient est symptomatique)
- l'effet indésirable le plus grave : la « rhabdomyolyse » (destruction des cellules musculaires) représente 20 cas par million de personnes traitées ; les cas très graves sont fort heureusement exceptionnels et peuvent être prévenus moyennant une surveillance très simple)

## Les statines pour qui ?

Certainement pas pour tout le monde ! ni pour toutes les personnes dont le taux de cholestérol est élevé !

La prescription de ces médicaments n'est justifiée que si le risque de développer une maladie cardio-vasculaire est significatif. Le taux de cholestérol conduisant à décider de leur prescription dépend donc du nombre de facteurs de risque vasculaire (voir KALON N°1) associé à l'élévation du cholestérol. Le but, en effet, n'est pas d'obtenir un « bon » chiffre de cholestérol mais de réduire le risque de décès par maladie cardio-vasculaire. Bien entendu si la maladie est déjà présente (nous sommes alors en « prévention secondaire »), le traitement est obligatoire car, nous l'avons vu, il permet de stabiliser les plaques d'athérome.

Dans tous les cas il doit s'accompagner de mesures hygiéno-diététiques.

Les recommandations de l'AFSSAPS (2005) sont les suivantes :

Nombre de facteurs de risque associés à l'excès de cholestérol	Niveau de cholestérol LDL souhaitable
aucun	≤ 2,2 g/l
un	≤ 1,9 g/l
deux	≤ 1,6 g/l
Trois et plus	≤ 1,3 g/l
Prévention secondaire	< 1 g/l

Ces recommandations ont été récemment durcies, le niveau de cholestérol souhaitable en fonction du niveau de risque cardio-vasculaire devenant :

Patients à risque très élevé : LDL < 0,7 g/l

Patients à risque élevé : LDL < 1 g/l

Patients à risque modéré : LDL < 1,15 g/l

Patients à risque faible : LDL < 1,6 g/l

Docteur S. ROPARS (cardiologue)