

LES VERITES SUR LES "STATINES"

Les statines sont des molécules qui inhibent la synthèse cellulaire du cholestérol. Elles tiennent le devant de la scène et devraient être **systématiquement** prescrites en prévention secondaire , même si le taux de LDL-C est "normal" et à grande échelle en prévention primaire.

Toutes les études concernant les statines ont montré les mêmes résultats favorables :

- diminution de la mortalité globale et cardio-vasculaire d'environ 20%,
- diminution des taux d'infarctus myocardique et d'accident vasculaire cérébral.

Elles ont :

1. pour effet biologique une réduction dose dépendante de 30 % à 50% des taux de cholestérol total et LDL cholestérol, 10% du taux de triglycérides et une augmentation de moins de 10% du taux de HDL-C ; la tendance actuelle est d'utiliser des fortes doses de statines afin d'obtenir une réduction de 50% du taux de LDL-C.
2. pour effet morphologique, d'une part un ralentissement du développement voire une régression des plaques d'athérosclérose par remodelage de la paroi avec réduction du cœur lipidique ; d'autre part une modification de la forme de la plaque d'athérosclérose la rendant moins sensible à la rupture.

En prévention secondaire, on rappelle que la prescription devrait être systématique ; comme il vient d'être écrit, abaisser d'au moins 50% le LDL Cholestérol entraîne un bénéfice plus grand : « Lower is better », sans augmenter beaucoup la toxicité de la statine. Les Evénements Cardio Vasculaires, surtout si on englobe l'ensemble des ECV qui peuvent survenir au long cours et non plus le seul premier événement, sont très significativement réduits. L'usage très précoce et généralisé de fortes doses de Statine est admis. Elles ont aussi un intérêt dans la prévention cardio-vasculaire après un accident vasculaire cérébral ou un accident ischémique transitoire et dans la réduction des ECV des artéritiques.

En prévention primaire, les prescriptions ne sont plus aussi simples. Les nord américains étaient sévères puisqu'ils préconisaient pour tous les adultes un taux de LDL-C inférieur à 1g/l et les statines avaient là aussi une place thérapeutique même chez les individus à faible risque, et la question d'un traitement systématique de toutes les personnes au-delà de 50 ans avait même été posée dans un éditorial du Lancet. Une méta-analyse regroupant prévention primaire et secondaire avec plus de 170.000 participants conclut que pour une réduction de LDL-C de 1 mmol/l soit 0,39 g/l, on réduit de 10% la mortalité.

Les Statines sont donc utiles :

a) certainement en prévention secondaire, à fortes doses, tant chez les femmes que chez les hommes, avant ou après 75 ans

b) mais aussi en prévention primaire dans certains sous groupes à haut risque.

Et que penser de cette proposition récente de distribuer dans les fast foods, « à risque », une statine qui contrebalancerait les effets néfastes de ce mode d'alimentation chez les accros ? Commandez donc en toute sécurité et avec bonheur un double McStatin ! Cependant, aucune drogue ne peut compenser totalement le large pannel des effets nocifs d'une alimentation à risque qui, non seulement augmente le LDL-C, mais aussi la glycémie, la TA, le poids, le stress oxydant.... Rappelons ici qu'une bonne hygiène de vie ne coûte rien et les résultats sont excellents et généralement très bien vécus!

Les statines ont peut-être aussi des effets pleïotropes. Parmi eux :

- amélioration de la fonction endothéliale en augmentant la synthèse et la biodisponibilité du NO
- effet antioxydant
- effet anti-agrégant plaquettaire
- augmentation du contenu fibreux des plaques d'athérosclérose ce qui augmente leur stabilité,
- dissolution des cristaux de cholestérol de la plaque, ce qui favorise là encore sa stabilisation
- modifications favorables de la composition sérique en acides gras, privilégiant ceux à très longue chaîne

Les Statines sont donc les premiers médicaments d'une longue liste à venir d'agents anti-athéroscléreux et non pas seulement hypocholestérolémiant. Elles n'augmentent pas la fréquence des cancers et elles pourraient même réduire le risque de cancer colorectal, prostatique ou pulmonaire et réduire la mortalité par cancer. Une atteinte rénale n'est pas retrouvée même chez les diabétiques de type 2, hormis d'exceptionnels cas de toxicité aigüe. Un effet sur la préservation de la fonction rénale a même été observé. Aucun effet secondaire sur le déclin cognitif n'a été noté chez les utilisateurs « persistants » par rapport aux « non persistants ».

L'observance est donc indispensable et cependant incomplète, comme d'ailleurs, en règle générale, l'observance de toutes les recommandations concernant, en prévention secondaire, aussi bien les traitements que les modifications de l'hygiène de vie ; on estime à près de 20% le taux d'arrêt du traitement à court terme, atteignant parfois 75% au long cours, justifiés surtout par des douleurs musculaires. Cette observance n'est pas améliorée par certaines publications largement répandues dans le grand public! Les raisons les plus fréquemment évoqués par les patients pour expliquer cette non observance sont liées à ces publications, au flou entretenu autour des risques de l'hypercholestérolémie et aux effets secondaires du médicament,

nettement surévalués. Une étude anglaise montre que seule une minorité d'effets secondaires attribués aux statines sont en réalité dus à celles-ci, le placebo obtenant des résultats voisins, sauf pour les risques de diabète, de douleurs musculaires avec ou sans augmentation des CPK (la vraie intolérance aux statines est tout de même voisine de 5 à 10% des utilisateurs) et d'augmentation des enzymes hépatiques. Tout doit être fait pour améliorer cette observance, car l'arrêt intempestif des statines après infarctus conduit à une surmortalité au long cours et à un surcroît d'ECV. Elle passe par la sensibilisation du public ET des médecins. L'Education Thérapeutique et la prescription des génériques peuvent y contribuer. Des incitations financières, impliquant à la fois les patients et les prescripteurs, ont même été proposées, avec un certain succès sur les valeurs de LDL-C atteintes!

La prescription médicale est assez souvent supérieure aux recommandations en prévention primaire, mais il est vrai que les valeurs de LDL-C à partir desquelles la prescription est justifiée sont floues, variables dans le temps et d'un pays à l'autre. **Notion importante, déjà soulignée plus haut mais parfois oubliée : plus le risque de survenue d'une MCV est élevé, plus est légitime la prescription d'une statine.**

Rappelons encore qu'améliorer l'hygiène de vie est efficace mais malheureusement court-circuité par l'ensemble des partenaires. Anecdotique? Une équipe anglaise a modélisé les avantages et les coûts comparés des statines d'une part et de la consommation quotidienne d'une pomme. Match à peu près nul quant aux bénéfices et réduction des coûts en faveur de la pomme, du moins pour le système de santé !

Les effets bénéfiques des statines sont potentialisés par l'activité physique d'endurance qui diminue la mortalité. Et on sait que l'ETP améliore l'incitation à la mise en place et à la poursuite de cette nouvelle habitude de vie

Les Statines ont aussi des effets cliniques et biologiques défavorables :

- ☺ myotoxicité avec ou sans (cas les plus fréquents) augmentation des CK, au repos et surtout après effort prolongé. Les douleurs et la fatigue musculaire sont souvent symétriques et proximales, et apparaissent typiquement tôt après le début du traitement. Sa forme la plus grave, la rhabdomyolyse, s'accompagne de myoglobinurie et/ou myoglobinémie, avec risque d'insuffisance rénale aiguë. Dans les cas où la myotoxicité est soupçonnée, la statine peut être changée au profit d'une autre, sa posologie peut être réduite ou sa prise discontinuée dans la semaine (un jour sur deux par exemple) ;

- ☺ à forte dose surtout, augmentation de la glycémie, variable selon la molécule mais directement liée à l'inhibition de l'HMG-coA réductase, et donc risque possible de diabète, y compris et peut-être même surtout chez les patients ayant des glycémies basses au début du traitement. Cependant, les bénéfices l'emportent sur cet inconvénient

☺ augmentation des enzymes hépatiques

☺ réduction sans doute préjudiciable des concentrations en certains anti oxydants plasmatiques : béta carotène, lycopène, alpha tocophérol et Coenzyme Q10. Cette réduction des anti-oxydants a pour effet de perturber, de façon réversible, la fonction endothéliale

Elles ont aussi leurs limites car elles n'agissent biologiquement que sur le LDL-C et peu sur les autres valeurs de la triade lipidique que sont l'augmentation des triglycérides et la diminution du HDL-C. Tout ceci explique en partie la persistance d'un risque résiduel important chez les patients en prévention secondaire. Ce risque est moindre si le LDL-C est inférieur à 0,70g/l, mais, même dans ce cas, il persiste et est aussi lié à la présence, entre autres, d'un diabète, d'une HTA, d'une mauvaise hygiène alimentaire, d'une sédentarité, d'un surpoids, d'un tabagisme, de la persistance d'un syndrome inflammatoire avec augmentation de la CRP.