

## Le point sur les statines

Lucie Verret, pharmacienne  
Institut de Cardiologie de Montréal

### Résumé

Cet article se veut un résumé des connaissances actuelles sur les statines. Le retrait de Baycol<sup>MD</sup> au mois d'août dernier impose une mise au point sur le sujet. Les études cliniques évaluant l'efficacité des statines seront d'abord présentées. Par la suite, nous discuterons de la notion des effets pléiotropiques des différentes statines et de l'utilité clinique de ces effets spécifiquement dans le traitement du syndrome coronarien aigu. À la suite d'un résumé des nouvelles recommandations du *National Cholesterol Education Program* (NCEP) publiées cette année, une réflexion sur le rôle du pharmacien par rapport à ces recommandations est faite. Avant de conclure, nous discuterons aussi du risque de myopathie et de rhabdomyolyse.

### Introduction

Le 8 août 2001, la compagnie Bayer retirait du marché la cérivastatine (Baycol<sup>MD</sup>) à la suite de la déclaration de 31 cas de décès associés à une rhabdomyolyse. Cette annonce surprenante arrivait à un moment où l'engouement pour les statines était très élevé. Les données de plus en plus nombreuses sur les propriétés pléiotropiques (amélioration de la fonction endothéliale, stabilisation de la plaque...) leur donnaient un avenir plus que prometteur pour augmenter le nombre de personnes pouvant en bénéficier. Cet événement venait de jeter une douche froide sur le corps médical et nous amenait à réfléchir sur les questions de base. Quand prescrire une statine? Quelle statine prescrire par rapport à une autre? Est-ce que les règles de la médecine factuelle (*evidence-based medicine*) sont toujours appliquées? Le but de cet article est de revoir les bénéfices des statines, les recommandations nationales sur le traitement des lipides et le risque de myopathie et de rhabdomyolyse associé à ces molécules.

### Efficacité des statines

Les grandes études en prévention primaire (WOSCOPS et AFCAPS/TexCAPS) et en prévention secondaire (4S, CARE et LIPID) ont établi hors de tout doute que la diminution des LDL est bénéfique chez les patients à risque ou souffrant d'une maladie coronarienne (1-5). Ces études sont résumées dans les tableaux I et II. Dans les études en prévention secondaire, l'étude 4S a été effectuée chez des patients avec des concentrations de cholestérol élevées tandis que la population des études CARE et LIPID avait des concentrations de cholestérol modérément élevées. Les études WOSCOPS et AFCAPS/TexCAPS ont été effectuées en prévention primaire, donc chez des patients sans antécédents de maladie coronarienne. La population de WOSCOPS était à haut risque puisque les patients inclus dans l'étude avaient des concentrations de cholestérol élevées tandis que la population d'AFCAPS/TexCAPS était composée de patients avec des concentrations moyennes de cholestérol mais de faibles concentrations de HDL. Dans ces études, la diminution de la valeur des LDL varie de 25 à 35 %. Dans l'étude 4S, la simvastatine a réduit la mortalité et l'infarctus du myocarde (IM) non fatal de 34 % comparativement au placebo. Les résultats des études CARE et LIPID montrent une diminution de 23 % et 24 % respectivement de la combinaison décès et IM non fatal avec la pravastatine comparativement au placebo. En dépit des différentes populations de ces études et de l'utilisation de trois différentes statines, la diminution du risque relatif des événements coronariens est importante (24 % à 37 %) et est directement reliée à la diminution des LDL. Le taux d'événements dans les groupes placebo démontre bien le risque de base des différentes populations évaluées avec une population à plus haut risque dans 4S (28 %) et à plus faible risque dans AFCAPS/TexCAPS (5,5 %). Évidemment, le nombre de patients nécessaire à traiter (NNT) pour prévenir un événement est supérieur dans les études en prévention primaire comparative-

**Tableau I :** Résumé des études en prévention secondaire (9)

Études (nombre de patients)	Médicaments	Suivi	LDL (base)	↓LDL	Événements* statine	Événements* placebo	RR	NNT
4S (1994) (n = 4 444)	Simvastatine 20 à 40 mg	5,4 ans	4,86	35 %	19,4 %	28 %	34 % p = 0,0003	12
CARE (1996) (n = 4 159)	Pravastatine 40 mg	5 ans	3,6	32 %	10,2 %	13,2 %	23 % p = 0,0003	34
LIPID (1998) (n = 9 014)	Pravastatine 40 mg	6,1 ans	3,9	25 %	12,3 %	15,7 %	24 %	30

\*CARE et LIPID : mortalité cardiovasculaire/IM non fatal; 4S : mortalité cardiovasculaire/IM non fatal ou arrêt ressuscité.  
RR : risque relatif NNT : nombre de patients nécessaires à traiter

**Tableau II : Résumé des études en prévention primaire (9)**

Études (nombre de patients)	Médicaments	Suivi	LDL (base)	↓LDL	Événements* statine	Événements* placebo	RR	NNT
WOSCOPS (1995) (n = 6 595)	Pravastatine 40 mg	4,9 ans	5	26 %	5,3 %	7,5 %	29 % p < 0,001	46
AFCAPS/ TexCAPS (1998) (n = 6 605)	Lovastatine 20 à 40 mg	5,2 ans	3,9	25 %	3,5 %	5,5 %	37 % p < 0,001	50

\* WOSCOPS : mortalité cardiovasculaire/IM non fatal; AFCAPS/TexCAPS : mortalité cardiovasculaire/IM/AI.  
RR : risque relatif NNT : nombre de patients nécessaires à traiter

ment aux études en prévention secondaire. Les analyses de sous-groupes montrent un effet consistant chez les hommes, les femmes, les diabétiques et les hypertendus (6,7). Il est intéressant de noter que plus la durée d'utilisation de la statine est élevée, meilleurs sont les bénéfices. Par exemple, dans l'étude 4S, la simvastatine diminue la mortalité cardiovasculaire de 29 % les deux premières années de traitement, de 36 % la troisième et la quatrième années et de 55 % la cinquième et la sixième années de traitement (8).

### Résultats de l'étude HPS

En novembre 2001, au congrès de l'*American Heart Association* (AHA), les résultats de la *Heart Protection Study* (HPS) ont été présentés (10). Cette étude a évalué l'efficacité de la simvastatine 40 mg chez 20 536 sujets à haut risque ou avec une maladie coronarienne connue (donc en prévention primaire et secondaire). Les sujets inclus dans l'étude avaient un cholestérol total de base supérieur à 3,5 mmol/L et ils ont été suivis en moyenne 5 ans. L'utilisation de la simvastatine chez ces patients à haut risque diminue la mortalité cardiovasculaire et vasculaire de 17 % (NNT = 58) et réduit les événements majeurs (coronarien, ACV, revascularisation) de 24 % (NNT = 18). Ceci confirme les résultats obtenus dans les autres études. L'étude HPS est intéressante car la diminution des événements est équivalente que l'âge du patient soit inférieur à 65 ans ou supérieur à 75 ans, son sexe ou que son taux de LDL soit inférieur à 2,6 ou supérieur à 3,5. Le corps médical attend la publication de ces résultats ainsi que l'analyse de ceux-ci avec impatience.

### Effets pléiotropiques

Les plaques d'athérome sont composées d'un noyau thrombogénique riche en lipides et recouvertes d'une capsule fibreuse comprenant des cellules musculaires lisses et des cellules inflammatoires (majoritairement des macrophages). Cette capsule isole la circulation sanguine du noyau lipidique thrombogénique. Les cellules musculaires lisses vasculaires synthétisent la cou-

ronne fibreuse et sont primordiales pour la stabilité de la plaque d'athérome. Il existe un équilibre entre les processus inflammatoires qui tendent vers une instabilité de la plaque et la réponse réparatrice des cellules musculaires lisses vasculaires qui tendent à la stabiliser. Les plaques instables sont caractérisées par une exacerbation des processus inflammatoires qui dépassent les capacités de réparation des cellules musculaires lisses (11).

Les statines, par leurs effets pléiotropiques, agissent en stabilisant les lésions d'athérome empêchant ainsi la rupture de la plaque et la thrombose. Les effets pléiotropiques sont de plus en plus documentés et peuvent se diviser en trois catégories : 1) l'amélioration de la fonction endothéliale; 2) les effets reliés au mécanisme de progression de l'athérosclérose (effet antioxydant, inhibition de la capture des macrophages par l'endothélium, la prolifération des cellules musculaires lisses) et 3) les effets affectant le processus thrombotique (effet sur le facteur tissulaire, effet antiplaquettaire, effet sur le fibrinogène...) (12).

Le Tableau III présente les effets pléiotropiques selon les différentes statines. L'effet bénéfique sur la fonction endothéliale a été documenté avec plusieurs statines et survient très rapidement après le début d'une statine. L'étude RECIFE démontre une amélioration de la fonction endothéliale après seulement six semaines de traitement avec la pravastatine (13). La diminution de la prolifération des cellules musculaires lisses pourrait en théorie être néfaste puisque ce phénomène aide à stabiliser les plaques. Les effets des statines sur la thrombose sont contradictoires et obscurs.

La contribution des effets pléiotropiques des statines démontrés *in vitro* et *in vivo* à réduire les événements coronariens est inconnue et reste à démontrer par des études cliniques. Par contre, il y a de plus en plus de preuves que les statines diminuent l'athérosclérose de façon indépendante de la diminution des LDL. En raison de la diversité chimique des statines, il est concevable que toutes n'aient pas la même action sur la composition de la plaque. Mais, il n'y a pas assez de données à

**Tableau III : Effets pléiotropiques des différentes statines (12)**

	Atorv.	Cériv.	Fluva.	Lova.	Prava.	Simva.
<b>1- Fonction endothéliale</b>	—	↑	—	↑	↑	↑
<b>2- Processus d'athérosclérose</b>						
• Cholestérol dans les macrophages	—	↓	—	↓	↓	↓
• Oxydation LDL	—	—	—	↑	↑	↑
• Prolifération des cellules musculaires lisses	↓	↓	↓	↓	→	↓
<b>3- Effets antithrombotiques</b>						
• Facteur tissulaire	—	↓	↓	—	→	↓
• Agrégation plaquettaire	—	—	—	↑	↓	↓
• Fibrinogène	↑	—	—	↑	↓	→
• Viscosité sanguine	—	—	—	↑	↓	→
• PAI-1 (inhibiteur de l'activateur du plasminogène)	↑	—	↑	↑	↓	↑

ce jour pour démontrer la supériorité d'une statine en fonction de ces effets pléiotropiques. Seuls des essais cliniques comparant directement les différentes statines peuvent le démontrer.

### Les statines après un syndrome coronarien aigu (SCA)

Le bénéfice de débuter la thérapie hypolipémiante très tôt après un syndrome coronarien aigu (infarctus du myocarde ou angine instable) n'est pas encore démontré. Dans les études cliniques 4S, LIPID et CARE, les statines étaient débutées 3 à 6 mois après un SCA et ce n'est qu'après 1 à 2 années de traitement qu'il y avait une différence significative sur la diminution des événements cardiovasculaires. Avec les effets pléiotropiques des statines, il semble logique que le fait de débuter une statine tôt après un SCA pourrait avoir un effet bénéfique. Deux études d'observations ont démontré une diminution de la mortalité de 33 % à 6 mois et de 25 % à 1 an par l'utilisation d'une statine après un SCA (14,15). L'étude MIRACL réalisée chez 3 086 patients est la seule étude avec répartition aléatoire effectuée pour évaluer l'efficacité de l'atorvastatine 80 mg dans les SCA (16). Le traitement devait être débuté dans les 24 à 96 heures du SCA sans égard aux concentrations de LDL. Selon les résultats de cette étude, après 16 semaines de traitement, l'atorvastatine diminuerait de 16 % les événements combinés de décès, infarctus du myocarde, arrêt cardiaque et ischémie récurrente nécessitant une hospitalisation. C'est seulement sur ce dernier point que l'on observe une différence significative pour le groupe traité avec l'atorvastatine par rapport au placebo (6,2 % vs 8,4 %). Malgré le fait que l'étude MIRACL a été amplement critiquée (dose élevée, inclusion de patients avec LDL basses, dose non ajustée en fonction des LDL, exclusion de patients avec PTCA, suivi à court terme), il demeure que cette étude démontre qu'un traitement précoce ne semble pas néfaste. Un traitement avec une

statine peut être débuté avant le congé du patient de l'hôpital ne serait-ce que pour profiter de la motivation du patient et éviter qu'un traitement avec une statine soit oublié 3 à 6 mois plus tard.

### Recommandations du National Cholesterol Education Program (NCEP)

Les nouvelles recommandations du NCEP ont été publiées en mai dernier et contiennent des changements significatifs par rapport aux dernières recommandations publiées en 1993 (17,18). Tout comme celles de 1993, les recommandations de 2001 visent la diminution de LDL. Néanmoins, ces nouvelles recommandations raffinent l'évaluation du risque global des patients à développer une maladie coronarienne athéroscléreuse (MCAS). Le besoin de raffinement de l'évaluation du risque était réel. En effet, les patients inclus dans l'étude AFCAPS/TexCAPS voyaient leur risque d'événements coronariens réduit de 37 % avec un traitement avec la lovastatine. Pourtant, selon les recommandations de 1993 du NCEP, seulement 17 % de la population de l'étude AFCAPS/TexCAPS aurait été traitée.

Voici un résumé des nouvelles recommandations. Avant de débuter un traitement chez un patient, on doit effectuer les étapes suivantes : premièrement, inclure le patient dans l'une des trois catégories suivantes :

- 1- les patients avec une MCAS ou à risque équivalent (diabétiques et les autres maladies athéroscléreuses);
- 2- les patients avec 2 facteurs de risque majeurs ou plus;
- 3- les patients avec 1 facteur de risque ou aucun.

Les facteurs de risque majeurs sont présentés au Tableau IV. Chaque catégorie a une valeur de LDL cible soit < 2,6 mmol/L pour les patients avec MCAS ou à risque équivalent, < 3,3 mmol/L pour ceux avec deux facteurs

ou plus et < 4,1 mmol/L pour les patients avec un facteur de risque ou aucun. Pour mieux déterminer la catégorie du patient, lorsqu'il y a présence de deux facteurs de risque ou plus, une évaluation globale du risque doit être faite. Celle-ci repose sur la probabilité de développer une maladie coronarienne sur une période de 10 ans. Un système de pointage a été développé à partir de la *Framingham Heart Study*; il est présenté au Tableau V (19). Chaque facteur de risque est relié à un nombre de points et le pointage final permet d'évaluer si le risque du patient à développer une maladie coronarienne sur une période de 10 ans est inférieur à 10 %, entre 10 % et 20 % ou supérieur à 20 %. Une fois cet exercice fait, il reste à déterminer si des modifications aux habitudes de vie doivent être apportées ou un traitement médicamenteux débuté selon les valeurs de LDL. Le Tableau VI indique les valeurs cibles de LDL et les valeurs de LDL suggérées pour débuter une thérapie selon la catégorie du patient. Le plus souvent, le choix de traitement sera une statine et on recommande de débuter avec des doses modérées. Une réponse à la thérapie doit être évaluée six semaines après le début du traitement en prévention primaire et 12 semaines après un événement coronarien.

**Tableau IV : Facteurs de risque majeurs\* (17)**

- tabagisme
- hypertension (TA > 140/90 mm Hg ou thérapie antihypertensive)
- HDL basses (< 1,03 mmol/L)\*\*
- antécédents familiaux de MCAS prématurée (< 55 ans chez un homme parent du 1<sup>er</sup> degré et > 65 ans chez une femme parente du 1<sup>er</sup> degré)
- âge (homme > 45 ans, femme > 55 ans)

\* Le diabète est considéré comme un risque équivalent à une MCAS

\*\* Une HDL > 1,55 compte pour un facteur de risque négatif; sa présence permet de retirer 1 facteur au total

**Tableau V : Estimation de la probabilité de développer une maladie coronarienne sur une période de 10 ans (17)**

Tableau Va : Estimation du risque à 10 ans pour un homme		Tableau Vb : Estimation du risque à 10 ans pour une femme	
Âge (années)	Points	Âge (années)	Points
20 à 34	-9	20 à 34	-7
35 à 39	-4	35 à 39	-3
40 à 44	0	40 à 44	0
45 à 49	3	45 à 49	3
50 à 54	6	50 à 54	6
55 à 59	8	55 à 59	8
60 à 64	10	60 à 64	10
65 à 69	11	65 à 69	12
70 à 74	12	70 à 74	14
75 à 79	13	75 à 79	16

Cholestérol total (mmol/L)					Cholestérol total (mmol/L)						
Âge	<4,1	4,1-5,1	5,2-6,1	6,2-7,2	≥7,3	Âge	<4,1	4,1-5,1	5,2-6,1	6,2-7,2	≥7,3
20 à 39	0	4	7	9	11	20 à 39	0	4	8	11	13
40 à 49	0	3	5	6	8	40 à 49	0	3	6	8	10
50 à 59	0	2	3	4	5	50 à 59	0	2	4	5	7
60 à 69	0	1	1	2	3	60 à 69	0	1	2	3	4
70 à 79	0	0	0	1	1	70 à 79	0	1	1	2	2

Âge	Non-fumeur	Fumeur	Âge	Non-fumeur	Fumeur
20 à 39	0	8	20 à 39	0	9
40 à 49	0	5	40 à 49	0	7
50 à 59	0	3	50 à 59	0	4
60 à 69	0	1	60 à 69	0	2
70 à 79	0	1	70 à 79	0	1

HDL mmol/L	Points	HDL mmol/L	Points
≥1,57	-1	≥1,57	-1
1,29-1,52	0	1,29-1,52	0
1,03-1,27	1	1,03-1,27	1
<1,03	2	<1,03	2

TA systolique (mm Hg)	Si non traitée	Si traitée	TA systolique (mm Hg)	Si non traitée	Si traitée
<120	0	0	<120	0	0
120-129	0	1	120-129	1	3
130-139	1	2	130-139	2	4
140-159	1	2	140-159	3	5
≥160	2	3	≥160	4	6

Point Total	Risque à 10 ans (%)	Point Total	Risque à 10 ans (%)
< 0	< 1	< 9	< 1
0	1	9	1
1	1	10	1
2	1	11	1
3	1	12	1
4	1	13	2
5	2	14	2
6	2	15	3
7	3	16	4
8	4	17	5
9	5	18	6
10	6	19	8
11	8	20	11
12	10	21	14
13	12	22	17
14	16	23	22
15	20	24	27
16	25	≥25	≥30
≥17	≥30		

**Tableau VI : Valeurs cibles de LDL et valeurs de LDL suggérées pour débuter une thérapie selon la catégorie du patient (17)**

Catégories	LDL cible (mmol/L)*	LDL (pour changement des habitudes de vie) (mmol/L)*	LDL (pour débuter un médicament) (mmol/L)*
MCAS ou risque équivalent (risque à 10 ans > 20 %)	< 2,6	≥ 2,6	≥ 3,3 (de 2,6 à 3,2 = optionnel)
> 2 facteurs de risque majeurs (risque à 10 ans < 20 %)	< 3,3	≥ 3,3	Risque 10 à 20 % : ≥ 3,3 Risque <10 % : ≥ 4,1
≤ 1 facteur de risque majeur**	< 4,1	≥ 4,1	≥ 4,9 (de 4,2 à 4,8 = optionnel)

\* Pour convertir de mmol/L en mg/dL, multiplier par 38,7.

\*\* La plupart de ces patients auront un risque à 10 ans < 10 %. Une évaluation du risque à 10 ans n'est pas nécessaire.

### Traitement optimal avec les statines?

Une étude récente permet de constater que peu de patients atteignent les valeurs de LDL cibles recommandées par le NCEP (20). En effet, seulement 39 % des 4 888 patients traités avec des médicaments atteignaient la concentration de LDL recommandée. Le taux de réussite pour atteindre les valeurs de LDL cibles selon le risque du patient était de 68 % chez les patients à faible risque, de 37 % chez les patients à haut risque et de 18 % chez les patients avec un antécédent de maladie coronarienne. Cela suggère que le traitement avec les statines ne soit pas assez agressif et qu'il reste beaucoup de travail à faire pour corriger cette situation. Un exemple d'efforts entrepris pour remédier à ce problème est le programme CHAMP (*Cardiac Hospitalization Atherosclerosis Management Program*). Avec ce programme, tous les patients avec un diagnostic d'infarctus du myocarde devaient recevoir une statine avant leur congé de l'hôpital si leur concentration de LDL était supérieure à 2,6 mmol/L (21). Le programme a été appliqué chez 1 400 patients. La prescription d'une statine au congé est passé de 6 % avant l'implantation du programme à 86 % pendant le projet. À 12 mois, 91 % des patients recevaient une statine et 58 % atteignaient la valeur cible de LDL (< 2,6 mmol/L). Les pharmaciens d'hôpitaux jouent un rôle clinique important dans l'instauration d'un traitement avec une statine chez le patient coronarien. Un programme comme celui-ci peut être implanté dans les hôpitaux afin que les patients reçoivent un traitement efficace et abaissent les concentrations de LDL aux valeurs recommandées (22). Les diabétiques sont aussi une clientèle que le pharmacien peut facilement cibler à l'hôpital ou dans les cliniques ambulatoires de diabète. Le diabète étant maintenant considéré comme un facteur de risque équivalent à une MCAS, les patients diabétiques doivent être traités de façon plus agressive avec les statines. Les résultats des études 4S et CARE, même si elles n'étaient pas planifiées de façon spécifique pour l'évaluation des diabétiques, ont démontré que le risque d'événements coronariens récurrents et le ris-

que de revascularisation étaient significativement réduits chez les sujets diabétiques (23). Les résultats de l'étude HPS qui incluait près de 6 000 sujets diabétiques confirment que l'utilisation d'une statine chez ce groupe diminue les événements coronariens et vasculaires.

### Autres marqueurs

Un paradoxe persiste malgré l'association claire entre le fait de diminuer le cholestérol et les événements coronariens. La majorité des individus qui développent une maladie coronarienne n'ont pas des valeurs élevées de cholestérol (9). Pour ces individus, est-ce que le taux de cholestérol total et le taux de LDL sont les meilleurs prédicteurs d'événements? Une analyse des patients inclus dans l'étude AFCAPS/TexCAPS montre que le taux de HDL de base et les apolipoprotéines A et B sont de puissants prédicteurs d'événements contrairement au taux de base du cholestérol, des LDL, des triglycérides ou des non-HDL. Les études récentes avec les fibrates suggèrent que d'autres facteurs comme les HDL et les triglycérides doivent être pris en considération dans l'évaluation du risque des patients (24,25). Un groupe de Québec a suivi, pendant 5 ans, une cohorte de 2 103 hommes sans antécédent de maladie coronarienne (26). Les résultats de cette étude indiquent que la présence de particules de petites LDL denses (*small dense LDL particles*) associée à des valeurs élevées d'apolipoprotéines B serait le meilleur indicateur pour prédire un événement coronarien. De plus en plus, les études sur l'apoprotéine B montrent que celle-ci serait peut-être le meilleur marqueur prédicteur du risque à la base et pendant un traitement (27).

### Myopathie et rhabdomyolyse

Dans la documentation, on rapporte une incidence de myopathie et de rhabdomyolyse associées aux statines en monothérapie de 0,1 % à 0,5 % et de 0,04 % à 0,2 % respectivement (28). Une myopathie se définit par une douleur, une sensibilité et une faiblesse musculaire accompagnée d'une augmentation de la créatinine kinase (CK)

supérieure à 10 fois la limite normale. Si la myopathie n'est pas reconnue chez le patient traité avec une statine, une nécrose des cellules musculaires et une myoglobulinurie peuvent survenir causant ainsi une rhabdomyolyse qui peut s'avérer fatale. Le mécanisme par lequel les statines peuvent causer une rhabdomyolyse n'est pas élucidé. Le risque de myotoxicité avec les statines est dépendant de la dose et augmente lorsque prescrites avec d'autres médicaments potentiellement myotoxiques tels les fibrates (29). Aussi, les interactions médicamenteuses peuvent augmenter le risque de rhabdomyolyse jusqu'à 10 fois (30).

Une analyse basée sur deux grandes études cliniques avec la simvastatine incluant plus de 12 000 patients montre que le risque de myopathie serait de 1 cas sur 10 000 patients traités pendant 1 an (31). Une étude d'observation, menée au Royaume-Uni, rapporte une incidence de myopathie chez les gens recevant un traitement hypocholestérolémiant de 2,3/10 000 comparativement à 0,2/10 000 chez la population sans hyperlipidémie (32). Dans cette étude, les patients recevant un traitement avec un fibrate ou avec une statine ont 42,4 ou 7,6 fois respectivement plus de risque de souffrir de myopathie comparativement à ceux qui ne reçoivent pas de thérapie hypolipémiante. Ces études nous permettent de croire que l'incidence de myopathie et de rhabdomyolyse est faible. Encore faut-il garder en mémoire que dans les études cliniques ou d'observation, on exclut les patients à risque de développer des myopathies (insuffisants rénaux, insuffisants hépatiques...) et que les médicaments qui augmentent les concentrations des statines sont interdits. L'incidence est donc souvent sous-estimée. De plus, le problème de sous-déclaration des réactions indésirables après la commercialisation des médicaments n'aide pas à améliorer la situation. Une étude publiée récemment rapporte, après avoir fait une revue de la documentation de janvier 1985 à octobre 2000, une déclaration de seulement 74 cas de rhabdomyolyse. De ces cas, 59 recevaient des combinaisons de médicaments augmentant le potentiel de myotoxicité.

La cérivastatine (Baycol<sup>MD</sup>) a été retirée du marché le 8 août 2001 en raison d'une déclaration importante de cas de rhabdomyolyse causant la mort chez 31 patients américains. De ces 31 patients, 12 recevaient le gemfibrozil en combinaison avec la cérivastatine. La compagnie invitait le corps médical à rapporter tous les cas non déclarés. Au 14 août 2001, le nombre de cas de décès à la suite d'une rhabdomyolyse causée par la cérivastatine se chiffrait à 52. Selon la FDA, les cas de rhabdomyolyse sévères surviennent 10 fois plus fréquemment avec la cérivastatine qu'avec les autres statines et il semble que la dose de 0,8 mg serait plus souvent en cause. Ce retrait de Baycol<sup>MD</sup>, qui avait

théoriquement l'avantage d'avoir moins d'interactions médicamenteuses, nous permet de réaliser combien il faut être prudent dans la comparaison des molécules d'une même classe d'un point de vue pharmacologique ou pharmacocinétique. Ce sont les études cliniques qui nous aident à évaluer l'efficacité et la sécurité d'une molécule. Le choix d'un traitement devrait donc s'appuyer sur les résultats de ces études.

## Conclusion

Les résultats de six grandes études impliquant 50 000 patients attestent les bénéfices des statines en prévention d'un événement coronarien chez les patients avec ou sans maladie coronarienne. Ces études évaluaient la lovastatine, la simvastatine et la pravastatine. La diminution du risque est proportionnelle à la diminution des LDL et reliée à la durée de traitement. Il y a de plus en plus de données sur les effets pléiotropiques des statines mais il n'y a pas d'études qui supportent que ces effets soient directement reliés à une diminution des événements coronariens. Il n'y a pas assez de données à ce jour pour démontrer la supériorité d'une statine en fonction de ces effets pléiotropiques ni pour donner des statines à des patients avec des LDL normaux ou bas en se basant sur les effets pléiotropiques des statines. D'autres données sont nécessaires pour conclure sur les effets des statines dans les SCA.

Les nouvelles recommandations du NCEP ont encore pour but premier la diminution des LDL. Les résultats de l'étude HPS ébranlent un peu les recommandations en démontrant des bénéfices à traiter des patients à risque avec des taux de LDL considérés normaux. L'utilisation des statines en pratique clinique n'est pas optimale. À l'heure actuelle, une approche raisonnable serait d'optimiser la thérapie afin que les patients soient plus nombreux à bénéficier d'une thérapie hypocholestérolémiante et que les valeurs de LDL cibles soient atteintes. Le pharmacien doit jouer un rôle important dans ce domaine en détectant les patients qui pourraient bénéficier d'une statine avant leur départ de l'hôpital (post SCA ou diabétiques, hypertendus). Même si le LDL reste le facteur de risque le mieux établi, d'autres facteurs tels que l'apoprotéine B, les HDL et les triglycérides ne sont pas à négligés et les études futures nous permettront d'établir quel marqueur possédera la meilleure valeur prédictive.

Les résultats des études avec répartition aléatoire ont démontré que le risque de myopathie et de rhabdomyolyse est faible, probablement sous-estimé, mais cliniquement important puisqu'il peut être fatal. Il est relié à la dose et augmente si les statines sont combinées à d'autres médicaments myotoxiques. D'autres causes qui augmentent les concentrations plasmatiques des stati-

nes (interactions médicamenteuses, insuffisance rénale ou hépatique) influencent aussi le risque. Le retrait de Baycol<sup>MD</sup> permet de réaliser que des études cliniques sont importantes afin de prouver l'efficacité et la sécurité des médicaments. La comparaison de molécules d'une même classe sur la base de la pharmacologie et de la pharmacocinétique seulement ne nous permet pas d'extrapoler quant à l'efficacité et à la sécurité de celles-ci.

## Références

1. Shepherd J, Cobbe SM, Ford I et al. Prevention of coronary heart disease with pravastatin in men with hypercholesterolemia. *N Engl J Med.* 1995;333 :1301-1307.
2. Downs JR, Clearfield M, Weis S et al. Primary prevention of acute coronary events with lovastatin in men and women with average cholesterol levels : Results of AFCAPS/TexCAPS. Airforce /Texas Coronary Atherosclerosis Prevention Study. *J Am Med Assoc* 1998;279 :1615-1622.
3. Randomised trial of cholesterol lowering in 4444 patients with coronary heart disease : The Scandinavian Simvastatin Survival Study (4S). *Lancet* 1994;344 :1383-1389.
4. Sack FM, Pfeffer MA, Moyé LA et al. The effect of pravastatin on coronary events after myocardial infarction in patients with average cholesterol levels. *N Engl J Med.* 1996;335 :1001-1009.
5. The long-term Intervention with Pravastatin in Ischemic disease (LIPID) study group. Prevention of cardiovascular events and death with pravastatin in patients with coronary heart disease and a broad range of initial cholesterol levels. *N Engl J Med.* 1998;339 :1349-1357.
6. Auer J, Berent R, Eber B. Lessons learned from statin trials. *Clin Cardiol.* 2001;24 :277-280.
7. Waters DD. What so the statin trials tell us? *Clin Cardiol* 2001;24 :III-3-III-7
8. Kjekshus J, Pedersen TR : Reducing the risk of coronary events : Evidence from the Scandinavian Simvastatin Survival Study (4S). *Am J Cardiol* 1995;76 :64C-68C.
9. Gotto A. Statin Therapy : Where are we? Where do we go next? *Am J Cardiol* 2001;87 :13B-18-B.
10. HPS Heart Protection study. Présenté à l'AHA. novembre 2001.
11. Blumenthal RS. Statins : Effective antiatherosclerotic therapy. *Am Heart J* 2000; 139 :577-83.
12. LaRosa JC. Pleiotropic effect of statins and their clinical significance. *Am J Cardiol.* 2001;93 :291-293.
13. Dupuis J, Tardif JC, Cernacek P, Thérioux P. Cholesterol reduction rapidly improves endothelial function after acute coronary syndromes. The RECLIFE (reduction of cholesterol in Ischemia and function of the endothelium) Trial. *Circulation* 1999;99 :3227-3233.
14. Aronow HD, Topol EJ, Roe MT et al. Effects of lipid-lowering therapy on early mortality after acute coronary syndromes : on observational study. *Lancet* 2001;357 :1063-68.
15. Stenestrand U, Wallentin L for the Swedish register of cardiac intensive care (RISK-HIA). Early statin treatment following acute myocardial infarction and 1-year survival. *JAMA* 2001;285 :430-436.
16. Schwartz GG, Olsson AG, Ezekowitz MD et al for the Myocardial Ischemia Reduction with Aggressive Cholesterol Lowering (MIRACL) Study Investigators. *JAMA* 2001;285 :1711-1718.
17. Expert Panel on Detection, Evaluation and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults. Summary of the second report of the National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection , Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III). *Jama.* 2001;285 :2486-2497.
18. Expert Panel on Detection, Evaluation and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults. Summary of the second report of the National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection , Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel II). *Jama.* 1993;269 :3015-23.
19. Wison PWF, D'Agostino RB, Levy et al. Prediction of coronary heart disease using risk factor categories. *Circulation* 1998;97 :1837-1847.
20. Pearson TA, Laurora I, Chu H et al. The lipid assessment project (L-TAP). A multicenter survey to evaluate the percentages of dyslipidemic patients receiving lipid-lowering therapy and achieving low-density lipoprotein cholesterol goals. *Arch Intern Med* 2000;160 :459-467.
21. Foronarrow GC, Gawlinski A. Rationale and design of the Cardiac Hospitalisation Atherosclerosis Management Program at the University of California Los Angeles. *Am J Cardiol.* 2000;85 (suppl A) :10A-17A.
22. McKenney JM. Achieving blood lipid goals in patients with coronary artery disease. *Am J Health-Sys Pharm.* 2001;58 :415-19
23. La Rosa JC. Prevention and Treatment of Coronary Heart Disease Who Benefits? *Circulation.* 2001;104:1688-1692.
24. Robins SJ, Collins D, Wittes JT et al for the VA-HIT study group. Relation of gemfibrozil treatment and lipid levels with major coronary events. VA-HIT : a randomized controlled trail. *JAMA* 2001;285 :1585-1591.
25. Gotto AM. How do we achieve optimal cardiovascular risk reduction? *Clin Cardiol* 2001;24 :III-8-III-
26. Lamarche B, Tchernof A, Moorjani S et al. Small, dense low-density lipoprotein particles as a predictor of the risk of ischemic heart disease in men. Prospective results from the Québec cardiovascular study. *Circulation* 1997;95 :69-75.
27. Stein E. Laboratory surrogates for anti-atherosclerotic drug development. *Am J Cardiol.* 2001;87 :21A-26A.
28. Omar MA, Wilson JP et Cox TS. Rhabdomyolysis and HMG-CoA reductase inhibitors. *Ann Pharmacother* 2001;35 :1096-107.
29. Ucar M, Mjörndal T et Dahlqvist R. HMG-CoA reductase inhibitors and myotoxicity. *Drug Safety* 2000;6 :441-457.
30. Herman R. Drug interactions and the statins. *Can Med Assoc J* 1999;161:28-6.
31. Oruer PJK, Vega JM, Mercuri et al, Concomitant use of cytochrome P450 3A4 inhibitors and simvastatine. *Am J Cardiol* 1999;84 :811-815.
32. Gaist D, Rodriguez LAG, Huerta C et al. Lipid-lowering drugs and risk of myopathy : A population-based follow-up study. *Epidemiology* 2001;12 :565-569.

## Abstract

This article is a summary of statin actual knowledge. The recall of Baycol<sup>MD</sup> last August requests a clarification of the subject. We will first present clinical studies assessing efficiency of statins. Pleiotropic effects of various statins and clinical utility of these effects for the treatment of acute coronary syndrome will then be discussed. Following a summary of new recommendations of the National Cholesterol Education Program reported this year; a thought is made on the pharmacist's role regarding these recommendations. Before conclusion, the risk of myopathy and rhabdomyolysis will be discussed.