

Éditorial

Faut-il mettre une statine dans le biberon des nourrissons ?

Should we add a statin to baby's bottle?

L. Capron

UFR médicale de l'université Paris-5, René-Descartes, département de médecine interne, hôpital européen Georges-Pompidou,
75908 Paris cedex 15, France

Reçu le 1 septembre 2004 ; accepté le 3 septembre 2004

Disponible sur internet le 14 octobre 2004

Mots clés : Maladies cardiovasculaires ; Prévention primaire ; Cholestérol ; Statines

Keywords : Cardiovascular diseases; Primary prevention; Cholesterol; Statins

Les statines sont originellement des antibiotiques ratés. Leur molécule mère est la mévastatine (compactine ou déméthylmévilonine), métabolite fongique isolé de *Penicillium citrinum* puis *P. brevicompactum* par Akira Endo en 1975–1976, qui a découvert sa puissante action inhibitrice sur l'enzyme clé de la synthèse du cholestérol, l'hydroxy-méthylglutaryl coenzyme A (HMGCoA) réductase. L'effet pharmacologique le plus visible des statines est d'abaisser d'au moins 25 % la concentration plasmatique du cholestérol lié aux lipoprotéines de basse densité (LDL), fraction principale du cholestérol total, en augmentant le nombre des récepteurs hépatiques des LDL.

La mévastatine a engendré nombre de filles : lovastatine (non commercialisée en France), simvastatine (Lodalès, Zocor, autorisation française de mise sur le marché en 1988), Pravastatine (Élisor, Vasten, 1989), fluvastatine (Fractal, Lescol, 1995), atorvastatine (Tahor, 1997), rosuvastatine (Crestor, 2004). La cérivastatine (Cholstat, Staltor, 1998) a été retirée du marché en 2001.

Le succès des statines a été fulgurant. En Europe, entre 1997 et 2002, la croissance annuelle moyenne des prescriptions a été estimée à 31 %, mais avec des différences majeures de consommation entre les pays. En 2000, le nombre des prescriptions par millier d'individus bénéficiaires de l'assurance maladie allait de 14,74 pour l'Italie à 59,28 pour la Norvège, qui dépassait d'une courte tête la France : 55,82 pour 1000, soit près de 847 millions de doses quotidiennes déli-

vrées en une année [1]. Le coût moyen journalier d'un traitement par statine se situant entre 0,5 et 1,8 € (Vidal 2004), il convient de s'interroger sur l'impact économique de cette classe médicamenteuse : tant de dépenses pour quel bénéfice ?

Comprenons en outre que les prescriptions présentes de statines ne sont fondées que sur leurs bénéfices avérés dans la prévention des maladies ischémiques cardiaques et artérielles, nous y reviendrons, et que nous n'assistons peut-être qu'au début d'une affaire de plus grande envergure encore. Inhibant compétitivement l'enzyme qui réduit l'HMGCoA en mévalonate, les statines altèrent une voie métabolique dont la production, outre le cholestérol, inclut le farnésylpyrophosphate (farnésylprotéines) [2] et l'isopenténylpyrophosphate (sélénoprotéines) [3] qui interviennent dans de multiples chaînes physiologiques. Cela étend leur potentiel pharmacodynamique à d'autres grandes fonctions telles que la prolifération cellulaire, l'immunité ou l'inflammation. Il en résulte des actions autres que l'abaissement du LDL-cholestérol, qu'on a jugées suffisamment singulières pour les gratifier du qualificatif un peu pompeux de *pléiotropes*. En découlent certains effets indésirables des statines (principalement musculaires et hépatiques), et surtout leurs vertus potentielles dans des affections aussi diverses que le rejet de greffe, la maladie d'Alzheimer ou la sclérose en plaques et plus généralement le vaste groupe des maladies immuno-inflammatoires. En somme, d'antibiotiques avortés qu'elles étaient au départ, les statines prennent, au regard d'enthousiastes rêveurs, les allures d'une panacée moderne.

Adresse e-mail : loic.capron@hop.egp.ap-hop-paris.fr (L. Capron).

En ce sens, et de manière hyperbolique, se pose la question volontairement provocante que la rédaction de *La Revue de Médecine Interne* me soumet : *Faut-il mettre une statine dans le biberon des nourrissons ?* Il n'est pas tout à fait absurde de se le demander si l'on s'en réfère à l'autorité des deux lauréats du prix Nobel 1986 de physiologie ou médecine, Michael Brown et Joseph Goldstein : les récepteurs cellulaires des LDL, dont ils ont découvert l'existence et décrit la régulation extrêmement fine, paraissent chez l'humain être conçus pour ne disposer de manière optimale que d'une concentration de LDL-cholestérol aux alentours de 0,25 g (0,65 mmol)/l, alors qu'elle dépasse très communément 1 g (2,60 mmol)/l chez les adultes [4]. Telle serait la malédiction de l'homme occidental qui le condamnerait sans appel à un risque élevé d'athérosclérose si rien n'est fait pour abaisser sa cholestérolémie vers des concentrations moins excessives pour les récepteurs dont le créateur l'a chichement pourvu. Les statines de plus en plus puissantes sur la cholestérolémie dont nous disposons permettent, au seul prix de doses assez fortes mais encore bien tolérées, d'abaisser le LDL-cholestérol autour de 0,6 g (1,6 mmol)/l [5]. Nous voici donc en mesure de satisfaire en partie l'objectif fixé par Brown et Goldstein et, tant qu'à faire, pourquoi ne pas s'y mettre le plus tôt possible, c'est-à-dire dès le premier âge, en administrant une statine aux bébés ?

La réponse des pédiatres est horrifiée et sans ambiguïté : non, absolument non. La voie métabolique du mévalonate est trop stratégique pour être impunément bloquée par un médicament au cours de l'enfance : la crainte d'une perturbation profonde de la croissance somatique et du développement sexuel est trop grande et trop légitime. Le groupe d'experts réunis par le *National cholesterol education program* a recommandé que la prescription d'un médicament abaissant la cholestérolémie ne soit envisagée qu'à partir de l'âge de

dix ans chez des enfants atteints d'hypercholestérolémie sévère (en pratique une hypercholestérolémie familiale hétérozygote, HFH, qui frappe un individu sur 500), quand les modifications du mode de vie (principalement le régime alimentaire) se sont avérées inopérantes [6]. L'essai clinique pédiatrique le plus audacieux publié à ce jour a évalué contre placebo un traitement par pravastatine (20 à 40 mg/jour) sur une durée de deux ans chez des enfants âgés de 8 à 18 ans (moyenne, 13 ans) atteints d'HFH : la concentration du LDL-cholestérol a baissé en moyenne de 24 % et aucun effet indésirable sur le développement n'a été observé ; dans le groupe traité, l'épaisseur de l'intima-média carotide, mesurée par ultrasons, a été en moyenne de 14 µm plus faible que dans le groupe placebo [7] ; mais nul ne peut en déduire que cela s'assortira sûrement d'une moindre incidence de la maladie coronaire plus tard dans l'existence.

Laissons donc les bébés boire sereinement leur lolo sans statine, pour en venir à une question plus proche des préoccupations internistes : chez quels adultes convient-il d'envisager la prescription d'une statine dans un objectif de prévention de l'athérosclérose, c'est-à-dire des maladies ischémiques cardio-artérielles ?

Le succès des statines n'est pas usurpé : ce sont la classe de médicaments qui a été soumise au plus important effort d'évaluation rigoureuse dans des essais cliniques randomisés contre placebo, menés en double insu ; il en a été publié dix entre 1994 et 2004, totalisant plus de 350 000 patients-années d'observation expérimentale [8–17]. Tous ont pris comme critère primaire de jugement l'incidence des accidents coronaires. Cinq essais [9,11,15–17] concernaient surtout la prévention primaire, c'est-à-dire des sujets indemnes de maladie coronaire décelable, et les cinq autres [8,10,12–14] la prévention secondaire, c'est-à-dire des patients qui avaient déjà survécu à un accident coronaire. Le Tableau 1 et la Fig. 1

Tableau 1

Caractéristiques et résultats des dix essais thérapeutiques publiés ayant comparé en double insu une statine (St) à un placebo (Pl) dans la prévention primaire (prim.) ou secondaire (sec.) de la maladie coronaire. Les essais sont classés par niveau croissant de risque coronaire dans la population étudiée : colonne IdM 1 an (incidence annuelle des infarctus du myocarde, mortels et non mortels) dans le groupe placebo. LDLc : concentration plasmatique moyenne du cholestérol lié aux lipoprotéines de basse densité (LDL) chez les patients recrutés dans l'essai (diviser par 2,6 pour convertir en g/L). Variation de risque : relative (VRR) = $[1 - (\text{IdM 1 an St} / \text{Idm 1 an Pl})] \times 100$; absolue (VAR) = $\text{Idm 1 an Pl} - \text{Idm 1 an St}$. NàT 1 an : nombre de sujets à traiter pendant 1 an avec la statine pour éviter un infarctus du myocarde (mortel ou non mortel), égal à $100 / \text{VAR}$

Essai	Statine ^a	N patients (Pl et St)	Type de prévention ^b	Sexe H/F (%)	Âge moyen	LDLc mmol/l	Durée années	IdM 1 an (%)		Variation de risque		NàT 1 an
								Pl	St	relative	absolue	
AFCAPS [11]	lova	3301 et 3304	prim. 100 %	85/15	58	4,0	5,2	0,56	0,33	41,4 %	0,23 %	433
ASCOT [15]	atorva	5137 et 5168	prim. 100 %	81/19	63	3,4	3,3	0,82	0,52	37,0 %	0,30 %	330
CARDS [17] ^c	atorva	1410 et 1428	prim. 100 %	68/32	62	3,0	3,9	1,18	0,77	34,7 %	0,46 %	217
WOSCOPS [9]	prava	3293 et 3302	prim. 95 %	100/0	55	5,0	5,0	1,58	1,10	30,4 %	0,48 %	208
ALERT [16] ^c	fluva	1050 et 1052	prim. 90 %	66/34	50	4,1	5,1	1,94	1,31	32,3 %	0,63 %	159
HPS [13]	simva	10088 et 10107	prim. 35 %	75/25	40–80 ^d	3,4	5,0	2,36	1,74	26,3 %	0,62 %	161
LIPID [12]	prava	4502 et 4512	sec. 100 %	83/17	62	3,9	6,1	2,61	2,02	22,6 %	0,59 %	169
CARE [10]	prava	2078 et 2081	sec. 100 %	86/14	59	3,6	5,0	2,64	2,04	22,7 %	0,60 %	167
PROSPER [14]	prava	2913 et 2891	prim. 60 %	48/52	75	3,8	3,2	3,81	3,16	17,2 %	0,66 %	152
4S [8]	simva	2223 et 2221	sec. 100 %	81/19	60	4,9	5,4	4,06	2,61	35,6 %	1,44 %	69

^a lova, lovastatine (molécule proche de la simvastatine, non commercialisée en France) ; atorva, atorvastatine (Tahor) ; prava, pravastatine (Élisor, Vasten) ; fluva, fluvastatine (Fractal, Lescol) ; simva, simvastatine (Lodalès, Zocor).

^b Le pourcentage fournit la part de prévention dans l'essai qui est du type indiqué (prim. ou sec.).

^c Les patients de CARDS étaient tous diabétiques de type 2, et ceux d'ALERT tous transplantés rénaux.

^d Fourchette d'âge à l'inclusion (moyenne non fournie).

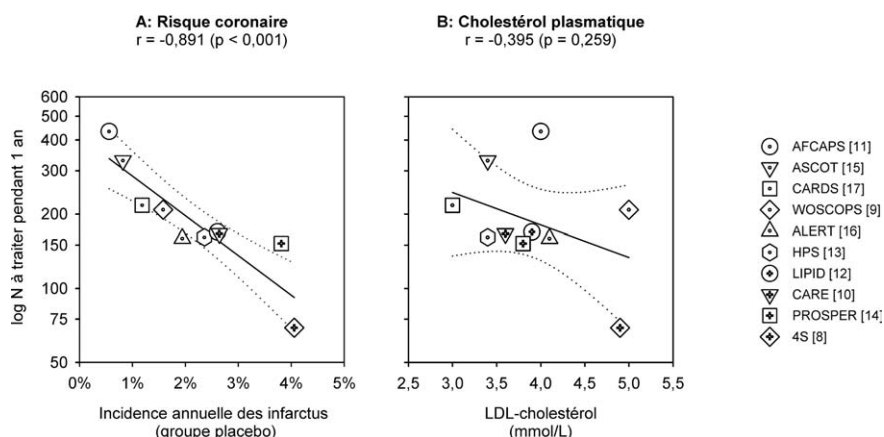


Fig. 1. Variables influençant l'efficacité des statines dans la prévention de l'infarctus du myocarde : synthèse des dix essais thérapeutiques publiés.

L'ordonnée (échelle logarithmique) de chacun des deux graphes est l'efficacité du traitement résumée par le nombre de sujets à traiter pendant un an avec la statine étudiée (NàT 1 an, v. tableau) pour éviter un infarctus du myocarde mortel ou non mortel ; ce nombre est d'autant plus faible que la prévention est bénéfique. Dans le graphe A (*Risque coronaire*), l'abscisse est le risque coronaire effectif dans la population de l'essai, c'est-à-dire l'incidence annuelle moyenne des infarctus du myocarde mortels et non mortels dans le groupe placebo de l'étude. Dans le graphe B (*Cholestérol plasmatique*), l'abscisse est la concentration moyenne du cholestérol lié aux LDL lors de l'inclusion dans l'étude (avant traitement par statine ou par placebo). Chacune des dix études résumées dans le Tableau 1 est figurée dans chaque graphe par un symbole dont la clé est fournie par la légende. Sur le graphe de gauche le symbole LIPID est presque entièrement masqué par le symbole de CARE. Pour chaque distribution des dix points, on a :

- calculé le coefficient de corrélation r (méthode de Pearson), avec sa signification statistique (p), entre la variable dépendante (à expliquer, axe y , log NàT 1 an) et la variable indépendante (explicative, axe x , incidence annuelle des infarctus, ou LDL-cholestérol) ;
- et tracé la droite de régression linéaire simple ($y = ax + b$, en trait plein) avec ses intervalles de confiance à 95 % (courbes pointillées).

proposent une synthèse de ces dix essais montrant que l'efficacité de la prévention est proportionnelle au risque (graphe A de la figure), et n'est pas liée à la concentration du LDL-cholestérol (graphe B). La décision de prescrire une prévention de la maladie coronaire par statine doit donc se fonder sur le risque estimé, dont la concentration du LDL-cholestérol n'est qu'un ingrédient parmi d'autres. Dans un contexte de prévention secondaire, le risque de nouvel accident est si élevé qu'une statine paraît justifiée quelle que soit la cholestérolémie. Dans un contexte de prévention primaire, qui s'adresse à un beaucoup plus grand nombre d'individus, le médecin doit évaluer le risque pour prendre sa décision. La concentration des lipides plasmatiques n'y suffit pas. La question revient donc à choisir le moyen le plus fiable pour dépister le haut risque, et elle n'est pas encore résolue. S'ajoute en France une incidence nettement plus faible de la maladie coronaire que dans la plupart des pays industriels (« paradoxe français »), ce qui interdit d'y importer sans précautions les recommandations qui viennent des grandes nations productrices de données épidémiologiques (États-Unis, Grande-Bretagne, Scandinavie).

La prévention primaire de l'athérosclérose par les statines reste donc une question délicate avec de lourds enjeux sanitaires et économiques. Une chose y est absolument certaine : il n'y a pas lieu de mettre une statine dans le biberon de bébé.

Références

- [1] Walley T, Folino-Gallo P, Schwabe U, Van Ganse, on behalf of the EuroMedStat group. Variations and increase in use of statins across Europe: data from administrative databases. *BMJ* 2004;328:385–6.
- [2] Goldstein JL, Brown MS. Regulation of the mevalonate pathway. *Nature* 1990;343:425–30.
- [3] Moosmann B, Behl C. Selenoprotein synthesis and side effects of statins. *Lancet* 2004;363:892–4.
- [4] Brown MS, Goldstein JL. A receptor-mediated pathway for cholesterol homeostasis. *Science* 1986;232:34–47.
- [5] Cannon CP, Braunwald E, McCabe CH, Rader DJ, Rouleau JL, Belder R, et al. Comparison of intensive and moderate lipid lowering with statins after acute coronary syndromes. *N Engl J Med* 2004;350:1495–504.
- [6] National Cholesterol Education Program. Report of the expert panel on blood cholesterol levels in children and adolescents. *Pediatrics* 1992;89:525–84.
- [7] Weigman A, Hutten BA, De Groot E, Rodenburg J, Bakker HD, Büller HD, et al. Efficacy and safety of statin therapy in children with familial hypercholesterolemia. A randomized controlled trial. *JAMA* 2004;292:331–7.
- [8] Scandinavian Simvastatin Survival Study Group. Randomised trial of cholesterol lowering in 4444 patients with coronary heart disease: the Scandinavian Simvastatin Survival Study (4S). *Lancet* 1994;344:1383–9.
- [9] Shepherd J, Cobbe SM, Ford I, Isles CG, Lorimer AR, Macfarlane PW, et al. Prevention of coronary heart disease with pravastatin in men with hypercholesterolemia. *N Engl J Med* 1995;333:1301–7.
- [10] Sacks FM, Pfeffer MA, Moye LA, Rouleau JL, Rutherford JD, Cole TG, et al. The effect of pravastatin on coronary events after myocardial infarction in patients with average cholesterol levels. *N Engl J Med* 1996;335:1001–9.
- [11] Downs JR, Clearfield M, Weis S, Whitney E, Shapiro D, Beere P, et al. Primary prevention of acute coronary events with lovastatin in men and women with average cholesterol levels: Results of AFCAPS/TexCAPS. *JAMA* 1998;279:1615–22.

- [12] The Long-Term Intervention with Pravastatin in Ischaemic Disease (LIPID) Study Group. Prevention of cardiovascular events and death with pravastatin in patients with coronary heart disease and broad range of initial cholesterol levels. *N Engl J Med* 1998;339:1349–57.
- [13] Heart Protection Study Collaborative group. MRC/BHF Heart protection Study of cholesterol lowering with simvastatin in 20 536 high-risk individuals: a randomised placebo-controlled trial. *Lancet* 2002;360:7–22.
- [14] Shepherd J, Blauw G, Murphy M, Bollen E, Buckley B, Cobbe S, et al. Pravastatin in elderly individuals at risk of vascular disease (PROSPER): a randomised controlled trial. *Lancet* 2002;360:1623–30.
- [15] Sever PS, Dahlöf B, Poulter N, Wedel H, Beevers G, Caulfield M, et al. Prevention of coronary and stroke events with atorvastatin in hypertensive patients who have average or lower-than-average cholesterol concentrations, in the Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial—Lipid lowering arm (ASCOT-LLA): a multicentre randomised controlled trial. *Lancet* 2003;361:1149–58.
- [16] Holdaas H, Fellström B, Jardine A, Holme I, Nyberg G, Fauchald P, et al. Effect of fluvastatin on cardiac outcomes in renal transplant recipients: a multicentre, randomised, placebo-controlled trial. *Lancet* 2003;361:2024–31.
- [17] Colhoun HM, Betteridge D, Durrington P, Hitman G, Neil A, Livingstone S, et al. Primary prevention of cardiovascular disease with atorvastatin in type 2 diabetes in the Collaborative Atorvastatin Diabetes Study (CARDS): multicentre randomised placebo-controlled trial. *Lancet* 2004;364:685–96.