

## Inhibiteurs de l'HMGCo-A reductase : un choix fondé sur des faits

Le praticien, invité à faire le lien entre les résultats des grandes études explorant l'utilité des inhibiteurs de l'HMGCo-A reductase (alias statines) et la situation particulière de son patient, est confronté à des choix parfois difficiles. L'émergence d'études suggérées comme « comparative », du type « PROVE IT » ou « Reversal », ne simplifie d'ailleurs pas sa tâche de sélection d'un traitement hypocholestérolémiant chez un patient à risque (1,2).

Aux Etats-Unis, plus de 500 millions de prescriptions d'hypolipidémiant de type « statine » ont été rédigées depuis leur mise sur le marché. Les ventes progressent de manière fulgurante et génèrent chaque année plusieurs milliards d'US\$. En Suisse, 3 statines parmi les 4 enregistrées, figurent parmi les spécialités qui se partagent le plus gros chiffre d'affaire en 2003 et 2004 (premier trimestre) (3).

L'objectif de cette revue est de rappeler les éléments décisifs pour la sélection rationnelle d'une statine en prévention primaire et secondaire, en intégrant aux critères d'utilité ceux de sécurité et du coût d'un traitement aux posologies considérées comme optimales.

### Quel mécanisme et quelle efficacité ?

#### Mécanisme d'action

Les statines inhibent la *3-hydroxy-3-méthylglutaryl-coenzyme réductase*, (HMG-CoA réductase), enzyme clé interférant dans la biosynthèse de l'acide mévalonique. Cette classe thérapeutique intervient ainsi lors d'une étape précoce de la formation endo-

gène du cholestérol et augmente la capture par le foie des particules LDL circulantes. Il s'ensuit une diminution de la synthèse du cholestérol, de la cholestérolémie totale et, dans une moindre mesure, de la triglycéridémie, ainsi qu'une augmentation modeste du taux de HDL. Malgré un mécanisme d'action partagé, il existe des différences pharmacologiques en terme de puissance et de potentiel d'interactions médicamenteuses pouvant contribuer à la variation de leur sécurité et, selon le critère d'efficacité retenu, à la variation du coût journalier du traitement.

#### Efficacité thérapeutique

Les études épidémiologiques ont mis en évidence une relation curvilinéaire avec une augmentation de la fréquence de survenue des complications cardiovasculaires pour les niveaux élevés de cholestérol.

Les essais cliniques ont démontré que la baisse du niveau du cholestérol sanguin obtenue avec les inhibiteurs de l'*HMG-CoA réductase* réduisait d'autant la fréquence des complications cardiovasculaires chez les patients présentant au départ un haut niveau de cholestérol sanguin (prévention primaire) et chez les patients qui avaient déjà présenté un accident coronarien ou vasculaire cérébral et ayant ou non un niveau modérément élevé de cholestérol sanguin (prévention secondaire).

En prévention primaire, si l'on s'intéresse exclusivement à la réduction des événements cardiovasculaires par rapport aux contrôles, le coût engendré par un traitement, pour un bénéfice discutable, incite la plupart des experts à l'abstention. Les données de l'étude WOSCOP, par

exemple, montrent que l'usage de la pravastatine en prévention primaire chez 6'595 hommes hypercholestérolémiques permet une réduction de la mortalité coronarienne de 28%. En réalité, dans cette étude portant sur 4.9 ans, la diminution absolue de mortalité de 0.6% entre les deux groupes est calculée comme la différence de 1.9% observé dans le groupe placebo comparé à 1.3% dans celui de la pravastatine, dans cette population dont le risque de base de maladie coronarienne est faible. Ainsi, une réduction absolue du risque de 0.6% signifie qu'il faudrait traiter 167 hommes hypercholestérolémiques pour éviter le décès prématuré d'un seul patient. Cet indice d'efficacité qu'on nomme le NNT (« nombre nécessaire à traiter ») se calcule par l'inverse de la réduction absolue du risque (1/0.006). Parallèlement, des études observationnelles montrent qu'au terme de la première année 10% des patients interrompent leur traitement de statines en raison d'effets secondaires (4). Cela signifie que des 167 patients à traiter pour prévenir un seul événement, 17 vont développer des effets secondaires suffisamment importants pour interrompre le traitement. Il est donc clair qu'un traitement de statines chez des patients à faible risque cardiovasculaire n'est pas opportun. Ainsi, en prévention primaire, la Task Force Européenne propose de quantifier le risque coronarien sur la base de nomogrammes faisant intervenir les facteurs suivants : sexe, âge, fumée, tension artérielle, cholestérolémie et diabète (5). Le traitement médicamenteux doit être réservé aux patients présentant un risque d'événement vasculaire à

Tableau 1: Efficacité démontrée, par des études cliniques randomisées et contrôlées, sur la mortalité cardio-vasculaire ou globale et sur les événements coronariens.

(n = nombre de patients inclus dans l'étude, suivi de la dose administrée dans le groupe traité; NNT = nombre de patients à traiter en prévention primaire pour éviter 1 cas).

	Prévention primaire		Prévention secondaire	
	Mortalité CV / globale	Evénements coronariens	Mortalité CV / globale	Evénements coronariens
Atorvastatine	ASCOT (2003) (n=10'305, 10 mg/j) NNT: 500/200	ASCOT (n=10'305, 10 mg/j) NNT: 91	GREACE* (n=1600, 10-80 mg/j)	GREACE* (n=1600, 10-80 mg/j) MIRACL* (n=3086, 80 mg/j) LIPS (n=1677, 80mg/j)
Fluvastatine Lovastatine	Pour la mortalité CV, NNT: 416	AF/TexCAPS (n=6605, 20-40 mg/j) NNT: 50		
Pravastatine	WOSCOPS (1995) (n=6595, 40 mg/j) NNT: 142/111	WOSCOPS (n=6595, 40 mg/j) NNT: 42	CARE (n=4159, 40 mg/j) LIPID (n=9014, 40 mg/j) PROSPER (n=5804, 40 mg/j)	CARE (n=4159, 40 mg/j) LIPID (n=9014, 40 mg/j) PROSPER (n=5804, 40 mg/j)
Simvastatine	HPS (2002, partiellement primaire) (n=20'536, 40 mg/j) NNT: 83/56	NNT: 18	HPS (n=20'536, 40 mg/j) 4S (n=4444, 20-40 m/j)	HPS (n=20'536, 40 mg/j) 4S (n=4444, 20-40 m/j)
* Présence de biais méthodologiques rendant les résultats de l'étude peu convaincants.				

10 ans supérieur à 20 % et pour lesquels une intervention sur le poids et les habitudes n'a pas mené à une diminution du risque. Les recommandations pour la Suisse du Groupe de travail Lipides et Athérosclérose (AGLA) proposent d'instaurer un traitement médicamenteux chez les hommes avec 1 facteur de risque cardio-vasculaire concomitant et deux des trois critères suivants: cholestérol total > 8.0 mmol/l, LDL > 5.0 mmol/l, quotient athérogène > 6.5; elles élargissent la prévention aux patients diabétiques présentant deux des trois critères suivants: cholestérol total > 5.0 mmol/l, LDL > 3.0 mmol/l, quotient athérogène > 5.0.<sup>6</sup>

**En prévention secondaire**, les études cliniques randomisées contrôlées ont montré que les statines réduisaient la mortalité cardiovasculaire et la mortalité globale d'environ 20 à 31 %, de même que la survenue d'évé-

nements coronariens dans différentes populations de patients (Tableau 1). En prévention secondaire, le nombre de patients à traiter (NNTs) (95 % CI) est estimé à 28 (23-34) pour la prévention d'événements coronariens majeurs, à 75 (56-112) pour la réduction des décès liés à une pathologie coronarienne et 69 (52-103) pour les décès cardio-vasculaires globaux lorsque l'on considère un traitement d'une durée de 3 à 5 ans.

Seules deux statines ont démontré leur efficacité sur des collectifs supérieurs à 10'000 patients, la pravastatine (études CARE, LIPID, WOSCOPS, PROSPER) et la simvastatine (études HPS, 4S). Des études contrôlées, aux collectifs plus restreints, ont également montré un bénéfice cardiovasculaire en prévention secondaire pour la fluvastatine (LIPS) et l'atorvastatine (MIRACL).

## Quelle posologie optimale pour quelle statine en prévention secondaire ?

Les statines synthétiques (atorvastatine, fluvastatine), sont d'efficacité comparable aux statines naturelles (lovastatine, pravastatine, simvastatine), sur la diminution du LDL-cholestérol (LDL-C).

Aucune étude randomisée contrôlée digne de ce nom comparant simultanément différentes statines à différents dosages n'a été conduite à ce jour.

L'étude PROVE IT ne peut être considérée comme une comparaison équitable de deux traitements. Une lecture trop rapide de cet article ou de certains éditoriaux (1,2,7) pourrait inviter à préférer l'une d'entre elle sur un « face à face » comparant l'atorvastatine à la pravastatine à des posologies inégales, et ce sur une po-

pulation de patients hospitalisés pour syndrome coronarien aigu dans les 10 jours précédant l'inclusion.

L'avantage de l'atorvastatine, soit une réduction du risque absolu de 3.9% et un NNT de 15, n'est observable qu'à posologie élevée (80 mg/j) et chez des patients avec un LDL cholestérol  $\geq 3.23$  mmol/L.

Le critère principal se composait du temps depuis la randomisation jusqu'à l'apparition d'un événement faisant partie du critère primaire combiné : mort (toute cause), infarctus du myocarde, angor instable, revascularisation, AVC...

Soulignons tout d'abord que les statines diffèrent en puissance mais que leur efficacité optimale devrait être sensiblement identique sur le profil lipidique lorsque les doses sont optimisées. Qu'il soit permis de rappeler que le rapport de puissance relative de la pravastatine et de l'atorvastatine est de 1:6 (Tableau 2); cela signifie que les 80 mg d'atorvastatine utilisés dans l'étude PROVE IT ou REVERSAL correspondraient à 240 mg de pravastatine ou, inversement, 40 mg de pravastatine à 6,7 mg d'atorvastatine.

L'étude PROVE IT correspond donc plutôt à une comparaison de 2 stratégies, l'une « standard » et l'autre agressive, d'abaissement du LDL cholestérol. Il est piquant de relever que, dans cette étude, le défaut de concordance des groupes de patients (incidence accrue de pathologies cardiovasculaires dans le groupe pravastatine [artériopathie périphérique +1.6%;  $p = 0.03$ ; infarctus du myocarde préalable +1.3%; angor instable +1.0%]) correspond très précisément à la différence d'efficacité (soit 3.9% en faveur de l'atorvastatine).

### Doit-on vraiment cibler un abaissement maximal des LDL ?

On considère le plus souvent, une baisse de 20-30% du LDL-C comme suffisante et optimale pour l'objectif thérapeutique clinique souhaité. Une baisse atteignant 40 à 60% du

Tableau 2: Equipotence pour achever une réduction de 30% LDL-C en moyenne.

DCI	Posologie journalière (mg)	Puissance relative (1 = fluvastatine 1 mg)
Cérvastatine (retirée en 2001)	0.3	200
Atorvastatine (Sortis®)	5	12
Simvastatine (Zocor®)	10	6
Pravastatine (Sélipran®)	30	2
Fluvastatine (Lescol®)	60	1

LDL-C est rapportée pour l'atorvastatine et la simvastatine lors de dosages accrus et l'étude PROVE IT invite à une thérapie agressive à posologie optimisée.

Il n'existe cependant pas d'association forte, indépendante ni constante entre l'abaissement des LDL et la protection cardiovasculaire. Les résultats des études prospectives montrent que l'accroissement de l'effet n'est pas proportionnel à la dose administrée et que d'autre part elle n'optimise pas forcément l'utilité clinique (Tableau 3).

Une méta-analyse incluant 30'817 patients a évalué l'efficacité des inhibiteurs de la HMG-CoA réductase sur le profil lipidique pour une durée moyenne de traitement de 5.4 années. Les résultats confirment une réduction de 20% du cholestérol total, de 28% des LDL, de 13% des triglycérides respectivement et une augmentation de 5% des HDL. Aucune différence significative d'efficacité ne permet d'établir un lien absolu avec ces marqueurs. Cette divergence clinique et biologique souligne donc que le profil lipidique n'est qu'un « marqueur biologique » et non le corollaire systématique de l'utilité clinique d'un traitement hypocholestérolémiant<sup>8</sup>.

Il n'est par conséquent pas envisageable, sur la seule base du mécanisme d'action sur le profil lipidique, de prédire l'efficacité clinique et le gain thérapeutique d'une statine dans la prévention cardio-vasculaire. Il paraît dès lors légitime d'appuyer

sa sélection sur les résultats des grandes études cliniques qui confirment l'efficacité de ces médicaments sur la morbidité et la mortalité cardiovasculaire.

### Effets indépendants de l'action sur les lipides

L'absence de corrélation stricte entre le profil lipidique et les résultats cliniques a fait naître l'idée que les effets bénéfiques des statines pourraient résulter de mécanismes d'action différents (effets dits non-lipidiques ou pléiotropes), tels la stabilisation de la plaque athéromateuse, une modification des fonctions des cellules endothéliales et une immunomodulation pour ne citer que quelques exemples. A l'heure actuelle, le choix d'une statine pour une indication cardio-vasculaire ne saurait être dicté par ces travaux expérimentaux dont l'implication clinique et les bénéfices attendus méritent d'être évalués dans le cadre d'études prospectives randomisées et contrôlées.

A noter également la question de la sécurité soulevée par l'accroissement des posologies qui ont permis ces observations. Les conséquences d'une prescription large, par exemple 80 mg/j d'atorvastatine comme dans les études « REVERSAL » ou « PROVE IT » (ou d'une autre statine à posologie équipotente), dans la population tout venant d'un cabinet médical sont pour le moins préoccupantes. Cette population diffère

*Tableau 3:* Efficacité des différentes statines sur les paramètres du bilan lipidique (étude CURVES 11), excepté fluvastatine 80 mg et simvastatine 80 mg.

	Abaissement moyen en %				Coût journalier
	CT	TG	HDL	LDL	
<b>Atorvastatine</b>					
10 mg	-28	-13	+5.5	-38	2,24
20 mg	-20	-20	+5.1	-46	2,24
40 mg	-40	-32	+4.8	-51	2,24
80 mg	-42	-25	-0.1	-54	
<b>Fluvastatine</b>					
20 mg	-13	-5	+0.9	-17	1,01
40 mg	-19	-13	-3	-23	1,55
80 mg <sup>9</sup>				-36	2,04
<b>Lovastatine</b>					
20 mg	-21	-12	+7.3	-29	
40 mg	-23	-2	+4.6	-31	
80 mg	-36	-13	+6	-48	
<b>Pravastatine</b>					
10 mg	-13	+3	+9.9	-19	1,06
20 mg	-18	-15	+3	-24	2,03
40 mg	-24	-10	+6.2	-34	2,65
<b>Simvastatine</b>					
10 mg	-21	-12	+6.8	-28	
20 mg	-26	-17	+5.2	-35	2,68
40 mg	-30	-15	+9.6	-41	2,68
80 mg <sup>10</sup>				-46	2,68

considérablement de celle des études en termes de sélection des patients (critères d'inclusion et d'exclusion stricts, usage de co-médications limitant les risques d'interactions).

## Sécurité d'emploi

Compte tenu d'une prescription prolongée et élargie, la sécurité des statines à long terme est une préoccupation majeure de santé publique. Deux effets indésirables, la myopa-

thie et la toxicité hépatique, ont focalisé l'attention des autorités de pharmacovigilance et conduit en 2001 au retrait retentissant de la cérvastatine :

La sécurité des statines, surtout de première génération comme la simvastatine, la pravastatine et la lovastatine, a été systématiquement recensée lors de leur développement clinique sur des milliers de patients. Le profil de sécurité des statines de 2<sup>e</sup> génération (atorvastatine, fluvastatine) apparaît similaire.

*Tableau 4.*

DCI	Total des EI	EI musculaires (% de tous les EI rapportés)
Atorvastatine	27007	2545 (9.4%)
Cerivastatine	15058	3891 (25.8%)
Fluvastatine	4700	587 (12.4%)
Pravastatine	10403	1183 (11.3%)
Simvastatine	32129	4435 (13.8%)

*Tableau 5.*

DCI	Rhabdomyolyse fatale (n)	Cas/million prescriptions
Pravastatine	3	0.04
Simvastatine	14	0.12
Fluvastatine	0	0
Atorvastatine	6	0.04
Cerivastatine	31	3.16

## Toxicité hépatique

Une élévation des transaminases hépatiques survient chez 1 à 2 % des patients sous statine (Tableau 4), contre environ 1 % sous placebo. Cet effet indésirable est dose dépendant et totalement réversible à l'arrêt ou à la diminution du traitement.

En revanche, des hépatopathies fulminantes fatales, indépendantes de la dose et imprévisibles, ont été rapportées avec toutes les statines, à des incidences variant de 0.02 par million de prescriptions pour la simvastatine à 0.07 pour l'atorvastatine (9).

## Toxicité musculaire

Une myopathie (légère à sévère) survient chez 1 à 7 % des patients traités par une statine ; il peut s'agir de myalgies bénignes, d'une myosite avec symptômes musculaires ou d'élévation des CK supérieure à dix fois la norme. Cette dernière touche moins de 0,5 % des patients. La rhabdomyolyse massive, qui s'accompa-

Tableau 6.

DCI	Atorvastatine	Cerivastatine-	Fluvastatine-	Simvastatine-	Pravastatine
CPK élevées	492	679	142	1034	364
Myalgies	1782	1233	406	2841	717
Myoglobulinurie	14	46		18	
Rhabdomyolyse	257	1933	39	542	102
Total	2545	3891	587	4435	1183

gne d'une insuffisance rénale aiguë et dont l'issue est parfois fatale, demeure exceptionnelle avec les statines actuellement disponibles (<1 / million de prescriptions), alors qu'elle était 10-50 fois supérieure avec la cerivastatine en monothérapie (1.9/million de prescriptions) (cas rapportés par la FDA, Tableau 5) (10).

Certains patients sous traitement d'inhibiteurs d'*HMG-CoA réductase* pourraient développer une myopathie symptomatique confirmée par biopsie avec altération histologique des fibres musculaires, sans élévation associée des CK<sup>11</sup>.

La myopathie est un effet indésirable de classe, intéressant tous les hypolipémiants, les statines comme les fibrates, et la niacine.

Décrite en 1968 déjà pour le clofibrate, la myopathie sur hypolipémiant est le plus souvent liée au degré d'exposition médicamenteuse et dépend par conséquent essentiellement de la dose. La physiopathologie de l'atteinte musculaire n'est pas clairement élucidée : compte tenu du rôle ubiquitaire du cholestérol comme composant membranaire essentiel, d'infimes modifications de l'équilibre avec les phospholipides sont susceptibles de perturber considérablement les propriétés des membranes plasmiques et mitochondriales.

Quelques rares cas font également état de réactions d'allure immuno-allergique avec persistance de la symptomatologie plusieurs mois après l'arrêt du traitement, répon-

dant favorablement à une corticothérapie<sup>12</sup>.

Bien que l'on puisse souligner la sécurité des statines en monothérapie et à dose modérée, le risque de myopathie s'accroît considérablement lorsque des co-médications interfèrent avec leur absorption ou leur élimination et augmentent ainsi le risque de myotoxicité.

Certaines myopathies apparaissent après 5 ans de traitement, délai qui témoigne de l'importance de l'exposition et du risque d'accroître cette dernière lors d'association médicamenteuse inopportune (Tableau 6).

### Un facteur de risques majeur : la polymédication

La prévalence de la polymédication augmente avec l'âge : 60% de la population de plus de 65 ans reçoit de 1 à 3 médicaments différents et 15% plus de 4. Le nombre d'effets indésirables imputables aux interactions médicamenteuses croît exponentiellement. Les études épidémiologiques indiquent d'ailleurs que 3 à 6% des hospitalisations dans les centres d'urgences suisses sont imputables à des effets indésirables médicamenteux, dont une part non négligeable d'interactions pharmacocinétiques ou dynamiques souvent prévisibles.

Le risque relatif de développer une myopathie est quintuplé chez le patient polymédiqué. A titre d'exemple, l'association avec la ciclosporine

accroît l'incidence de myopathie de 30%.

L'association de médicaments inhibant l'activité des cytochromes P-450 hépatiques peut interférer avec l'élimination des statines et favoriser ainsi la survenue de myopathies. Les polymorphismes génétiques touchant le métabolisme sont également responsables de variations pharmacocinétiques majeures influençant la biodisponibilité, l'exposition médicamenteuse, l'élimination, l'efficacité clinique et la tolérance. C'est par exemple le cas du polymorphisme du CYP2D6 pour la simvastatine (13).

Par ailleurs, certaines statines peuvent interférer avec des médicaments fréquemment administrés chez ces patients. C'est ainsi qu'une interaction aux conséquences cliniques potentiellement importantes a récemment été décrite entre l'atorvastatine et le clopidogrel (Plavix®), qui nécessite une bioactivation par le CYP3A4 pour exercer son activité antiagrégante. L'administration simultanée d'atorvastatine peut réduire l'activité du CYP3A4 et conduire à une diminution de l'activité antiagrégante du clopidogrel. (14)

Le 13 août 2001, la cerivastatine a été retirée du marché mondial suite à 31 décès consécutifs à une rhabdomyolyse massive signalés à la FDA. Ces patients recevaient de la cerivastatine à fortes doses ou associée au gemfibrozil (Gevilon®). La majorité des atteintes musculaires sévères avec les autres statines est également liée à des interactions médicamenteuses.

Tableau 7.

DCI	Biodisponibilité (%)	Q0	_ vie (h)	Substrat CYP
Simvastatine	5	1	2	2D6, 3A4
Pravastatine	17	0.5	2	Δ
Atorvastatine	15-30	0.9	14	3A4
Fluvastatine	24	1	3	2C9
Cerivastatine	60	1	3	2C9, 3A4

La sélection d'une statine lors de polymédications devrait donc théoriquement s'orienter vers celles dont la clairance est indépendante des cytochromes P450, car le risque d'interaction d'ordre cinétique est plus faible.

Il ne s'agit néanmoins pas d'une panacée : la pravastatine par exemple, bien qu'indépendante des CYP, n'est pas exempte de risque d'interactions (15). Elle est substrat de transporteurs cellulaires trans-membranaires dont l'activité peut être modulée par d'autres médicaments (gemfibrozil, ciclosporine etc.)

### Autres effets secondaires et limitations d'emploi

Dans un collectif restreint (n = 166) de patients traités par statines, le risque de développer une polyneuropathie est accru de 4 à 14 fois selon la dose journalière, la dose cumulative et la durée du traitement (NNH estimé à 5500). Une polyneuropathie iatrogène est à craindre lors de prescriptions au long cours (16). Une augmentation de 25 % de l'incidence de cancers gastro-intestinaux a été rapportée chez des patients recevant de la pravastatine par rapport à ceux du groupe placebo (17). On a également décrit une protéinurie sous simvastatine et atorvastatine et des cas d'insuffisance rénale et de néphrite interstielle sont survenus sous atorvastatine.

Toutes les statines appartiennent à la catégorie de grossesse X et sont donc formellement contre-indiquées durant toute la durée de celle-ci (18). En revanche les statines ont été administrées dès l'âge de 9 ans chez des enfants présentant une hypercholestérolémie familiale : il n'a été observé ni retard de croissance ni anomalie pubertaire durant le suivi de 173 patients (19).

### Intérêt du profil pharmacocinétique

Sur le plan pharmacocinétique, une statine devrait idéalement jouir d'une bonne absorption intestinale, d'une haute extraction hépatique et d'une longue demi-vie.

Malgré des demi-vies d'élimination différentes, 4 à 6 semaines sont nécessaires à toutes les statines pour arriver à l'effet maximum sur la baisse des lipides. L'atorvastatine se singularise par une longue demi-vie d'élimination, inhibant de façon prolongée l'*HMG-CoA reductase*. Ceci permet d'envisager, contrairement aux autres statines, une prise matinale pouvant favoriser l'observance thérapeutique.

Hormis l'atorvastatine, les inhibiteurs de l'*HMG-CoA reductase* doivent de préférence être administrés le soir pour mieux ralentir la synthèse hépatique de cholestérol prédominant la nuit. L'introduction récente de fluvastatine à effet retard (*slow release*), délivrant la statine de façon

lente et continue aux hépatocytes permet également une prise matinale.

### Que retenir ?



Un bilan lipidique n'est pas le corollaire systématique du risque cardio-vasculaire et une hypercholestérolémie modérée isolée sans autre facteurs de risques ne justifie pas à lui seul la prescription d'un anticholestérolémiant. Une évaluation multifactorielle du risque cardio-vasculaire est indispensable. Le praticien se doit de traiter un patient dans sa globalité, en évaluant le bénéfice thérapeutique escompté en regard du risque encouru et du coût d'une thérapie administrée au long cours.

Compte tenu du gain en termes de morbidité et de mortalité et du profil de sécurité globale, les inhibiteurs de l'*HMG-CoA reductase* demeurent le traitement hypolipidémiant de choix pour réduire les risques d'événements cardio-vasculaires en prévention secondaire.

En terme d'efficacité, aucune étude comparative ne permet de sélectionner un inhibiteur de l'*HMG-CoA reductase*.

La sélection et la posologie d'une statine doivent être adaptées en fonction de la co-médication, des comorbidités et des facteurs prédisposants à une myotoxicité iatrogène. L'élimination de la pravastatine (Mévalotin®, Selipran®) étant indépendante des cytochromes P450, le risque d'interaction d'ordre cinétique est plus faible mais non inexistant (en raison de l'implication de transporteurs transmembranaires). Une adaptation posologique doit par ailleurs être envisagée en cas d'insuffisance rénale sévère.

Bien que les statines soient généralement bien tolérées, des hépatopathies sévères et des rhabdomyolyse fatales ont été rapportées.

Si l'atteinte hépatique fulminante est idiosyncrasique, non prévisible et indépendante du degré d'exposition,

ce n'est pas le cas du risque de myopathie, qui augmente considérablement sur un terrain rendu vulnérable par des posologies élevées, des comorbidités telles qu'une insuffisance rénale et/ou l'association d'une polymédication à l'origine d'interactions.

Quant au potentiel d'interactions et au coût, les statines varient sensiblement entre elles lorsque la cible visée est une réduction de 30% des LDL-C.

### Références :

1. Cannon CP et al. Comparison of intensive and moderate lipid lowering with statins after acute coronary syndromes. *N Engl J Med* 2004 ; 350 : 1495-1504.
2. Nissen SE et al. Effect of intensive compared with moderate lipid-lowering therapy on progression of coronary atherosclerosis: a randomized controlled trial. *JAMA* 2004 ; 291 : 1071-1080.
3. IHA, IHS Health GmbH, CH-6052 Hergiswil, avril 2004. [www.e-galexis.com](http://www.e-galexis.com)
4. Andrade et al. *N Engl J Med* 1995 ; 332 : 1125-31.
5. Wood D et al. Prevention of coronary heart disease in clinical practice. Recommendations of the Second Joint Task Force of European and other Societies on Coronary Prevention. *Eur Heart J*. 1998 ; 19 : 1434-1503.
6. Recommandations 1999 pour l'indication au traitement du facteur de risque « cholestérol ». *Bulletin médecins suisses*. 2000 ; 81 : 2144-9.
7. Topol EJ et al. Intensive statin therapy—a sea change in cardiovascular prevention. *N Engl J Med* 2004 ; 350 : 1562-1564.
8. Kuivenhoven JA et al. The role of a common variant of the cholesteryl ester transfer protein gene in the progression of coronary atherosclerosis. The Regression Growth Evaluation Statin Study Group. *N Engl J Med*. 1998 ; 338 : 86-93.
9. Perger L et al. Fatal liver failure with atorvastatin. *J Hepatol*. 2003 ; 39 : 1095-7.
10. Staffa JA et al. Cerivastatin and reports of fatal rhabdomyolysis. *N Engl J Med*. 2002 ; 346 : 539-40.
11. Phillips PS et al. Statin-Associated Myopathy with Normal Creatine Kinase Levels. *Ann Intern Med*. 2002 ; 137 : 581-5.
12. Noel B et al. Atorvastatin-induced dermatomyositis. *Am J Med*. 2001 ; 110 : 670-1.
13. Mulder et al. Association of polymorphism in the CYP2D6 and the efficacy and tolerability of simvastatin. *Clin Pharmacol Ther*. 2001 ; 70 : 546-51.
14. Lau WC et al. Atorvastatin Reduces the Ability of Clopidogrel to Inhibit Platelet Aggregation. A New Drug-Drug Interaction. *Circulation*. 2003 ; 107:32-7.
15. Bogman K et al. HMG-CoA reductase inhibitors and P-glycoprotein modulation. *Br J Pharmacol* 2001 ; 132 : 1183-92.
16. Gaist D et al. Statins and risk of polyneuropathy. *Neurology*. 2002 ; 58 : 1333-7.
17. Shepherd J et al. Pravastatin in elderly individuals at risk of vascular disease (PROSPER): a randomised controlled trial. *Lancet* 2002. 360 : 1623-30.
18. Edison RJ et al. Central nervous system and limb anomalies in case reports of first-trimester statin exposure. *N Engl J Med* 2004 ; 350 : 1579-1582.
19. De Jongh S et al. Efficacy and safety of statin therapy in children with familial hypercholesterolemia: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial with simvastatin. *Circulation* 2002 ; 106 : 2231-7.

Le comité de rédaction remercie les Drs C. Petite\*, F Girardin\*\*, et C Meier\* de leur contribution à ce numéro. (\*Service d'Endocrinologie des HUG. \*\* Service de Pharmacologie et toxicologie cliniques des HUG).

### Poissons d'Avril....

A force de réflexions, d'actions et de réactions, nous nous sommes aperçus que le monde de l'industrie pharmaceutique n'était pas si mal et qu'il était non seulement possible mais aussi souhaitable de le faire évoluer doucement de l'intérieur.

Notre expérience au sein du comité de rédaction du Pharma-Flash nous incite donc à changer radicalement de cap : nos écrits sont trop inflexibles et notre démarche trop contestataire. Il nous faut rapidement adopter un ton moins agressif, abandonner les publications trop dé-

## PHARMA-FLASH Volume 31, N°1-2, 2004

rangeantes pour les si nombreuses substances disponibles qui sont encore à la recherche de leurs indications. Désormais, nous voulons nous engager plus fermement dans des actions réformatrices qui permettront de mieux défendre la promotion de l'industrie et ses prodigieux développements.

Pour commencer, nous appelons évidemment à plébisciter les décideurs politiques pour leurs réformes avisées dans le domaine de la santé (clause du besoin, fin de l'obligation de contracter,...). Ensuite, nous allons nous engager plus ouvertement encore pour assouplir les contraintes liées aux promotions radio-télévisées des produits d'automédication. Bien sûr, nous allons aussi œuvrer pour libéraliser les pratiques publicitaires vis-à-vis des professionnels. Enfin, nous faisons désormais le serment de diffuser plus largement les idées de SantéSuisse, un mouvement prometteur et fédérateur qui a besoin de militants actifs, humanistes et éclairés pour aller de l'avant.

Aujourd'hui, nous sommes bien obligés de reconnaître que nos concitoyens sont – malgré leurs défauts – tout à fait capables de discriminer le bon grain de l'ivraie dans les fantastiques campagnes de désinformation dont ils sont l'objet. Et d'ailleurs, puisqu'il est suggéré que la publicité « tout public » des médicaments est une bonne chose pour doper les consommateurs et les ventes des industries pharmaceutiques, puisqu'il vaut souvent mieux s'abstenir de s'interroger sur la qualité et l'indépendance des informations qui nous parviennent... il est préférable de cesser de rêver à la promotion d'un code de bonne conduite indépendant, et d'adopter celui que l'industrie du médicament a décidé de promouvoir à l'égard de la publicité. Ainsi quelques délicieux passages concernant les informations relatives aux médicaments non encore autorisés par les autorités ont retenus toute notre attention :

« Les entreprises peuvent informer les professionnels et les médias sur les médicaments qui ne sont pas encore

*autorisés mais elles n'ont pas le droit de faire de la publicité.....»* Quelle rigueur et quelle force de caractère : résister à la pub en informant sans détour !

Bref, puisque chacun est persuadé que c'est la médecine qui coûte cher et pas les malades, il est bien plus adéquat de continuer à rafistoler les

structures existantes et ratifier rapidement les mesures à venir plutôt que de dénoncer des dérives et rêver à une hypothétique révolution future en se mettant tout le monde à dos.

Il y a tant de combats humanistes à mener, inutile de perdre son temps dans des utopies irréalisables dont personne ne veut.

Avec vous, tous ensemble, le Pharma-Flash ira loin pour changer le monde en 2004 !

Drs R.A. de Vil &  
R.A. des Champs

Drs R. de Vil & R. des Chants

Toute correspondance éditoriale doit être adressée au Dr J. Desmeules.

**Rédacteur responsable :** Dr. J. DESMEULES – E-mail : [Jules.Desmeules@hcuge.ch](mailto:Jules.Desmeules@hcuge.ch)

**Comité de rédaction :** Prof. J. BIOLLAZ, Division de Pharmacologie clinique, CHUV, Lausanne. Dr. P. BONNABRY, Pharmacie des HUG, Genève. Dr. T. BU-CLIN, Division de Pharmacologie clinique, CHUV, Lausanne. Dr. J. CORNUZ, Division d'Evaluation et de Coordination des Soins, CHUV, Lausanne. Prof. P. DAYER, Division de Pharmacologie et Toxicologie cliniques, HUG, Genève. Dr. J. DESMEULES, Division de Pharmacologie et Toxicologie cliniques, HUG, Genève. Prof. J. DIEZI, Institut de Pharmacologie et Toxicologie, Lausanne. Prof. J.P. GUIGNARD, Service de Pédiatrie, CHUV, Lausanne. Dr. C. LUTHY, Clinique de Médecine interne de Réhabilitation, Genève. Dr. M. NENDAZ, Clinique de Médecine I, HUG, Genève. Dr. P. SCHULZ, Unité de Psychopharmacologie clinique, Division de Pharmacologie et Toxicologie cliniques, HUG, Genève. Dr. N. VOGT, Unité de Gérontopharmacologie clinique, Division de Pharmacologie et Toxicologie cliniques, HUG, Genève.

**Secrétariat de rédaction :** Mme F. Morel, Division de Pharmacologie et Toxicologie cliniques, Hôpital Cantonal, CH-1211 Genève 14. Tél. 022 382 99 32 - Fax 022) 382 99 40 - Email : [florence.morel@hcuge.ch](mailto:florence.morel@hcuge.ch).

**Administration et abonnements :** Editions Médecine et Hygiène, Case postale 456, CH-1211 Genève 4.  
Tél. 022 702 93 22 - Fax 022 702 93 55 - E-mail : [abonnements@medhyg.ch](mailto:abonnements@medhyg.ch).

CCP 12-8677-8. Tarif d'abonnement annuel : Suisse FS 35.-, étranger FS 70.- (étudiants et assistants : FS 25.-).

Paraît six fois par an.

Copyright, Fondation Pharma-Flash 2004 -Genève