

TRAITEMENT HYPOCHOLESTEROLEMIANT INTENSIF PAR UNE STATINE A DOSES ELEVEES

[Déjà paru dans la rubrique « Bon à savoir » sur notre site Web le 14/12/2010]

- Chez les patients présentant des antécédents d'accidents cardio-vasculaires ou un syndrome coronarien aigu, l'administration d'une statine à doses élevées peut entraîner une faible diminution du nombre d'accidents cardio-vasculaires majeurs, comparé à la dose standard. Ceci n'a toutefois pas été démontré dans toutes les études. Si l'on envisage l'administration d'une statine à doses élevées chez des patients à risque cardio-vasculaire très élevé (antécédents d'accidents cardio-vasculaires, syndrome coronarien aigu), il convient de mettre en balance le bénéfice supplémentaire éventuel, le risque accru d'effets indésirables et le coût plus élevé, comme mentionné dans les Folia de septembre 2009.
- Chez les patients à risque cardio-vasculaire élevé mais avec un faible taux de cholestérol-LDL, un traitement par une statine peut tout de même s'avérer avantageux.

Les Folia de septembre 2009 ont abordé les preuves disponibles concernant les avantages des statines à doses élevées, comparé aux doses standard. *The Lancet* a publié récemment l'étude SEARCH et une méta-analyse concernant les statines à doses élevées. Par ailleurs, une méta-analyse sur les statines a également été publiée dans *The Lancet*, et le Centre Fédéral d'Expertise (KCE) vient aussi de publier un rapport sur les statines.

L'étude SEARCH et une méta-analyse sur les statines à doses élevées

Cinq études randomisées, ayant comparé des statines à doses élevées avec la dose standard, ont été publiées jusqu'à ce jour¹;

toutes ont été menées chez des patients à risque élevé ayant des antécédents d'accidents cardio-vasculaires ou présentant un syndrome coronarien aigu. Sur les 5 études, seules 2 études (PROVE IT-TIMI 22 et TNT, voir Folia de septembre 2009) ont relevé un bénéfice supplémentaire statistiquement significatif en faveur des doses élevées sur l'apparition d'accidents cardio-vasculaires majeurs; les 3 autres études (l'étude SEARCH qui vient juste d'être publiée [*The Lancet* 2010;376:1658-69, avec un éditorial 1622-4], et les études A to Z et IDEAL, voir Folia de septembre 2009) n'ont pas révélé de bénéfice supplémentaire statistiquement significatif en faveur des doses élevées.

¹ Dans les 5 études, on a utilisé comme « doses standard » : l'atorvastatine à 10 mg par jour, la pravastatine à 40 mg par jour, la simvastatine à 20 mg par jour; et comme « doses élevées » : l'atorvastatine à 80 mg par jour, la simvastatine à 80 mg par jour. Pour info, les « doses usuelles » mentionnées dans les notices sont: atorvastatine 10 mg par jour, simvastatine 20 à 40 mg par jour, pravastatine 40 mg par jour.

D'après une méta-analyse ayant réuni les données individuelles de ces 5 études [The Lancet 2010;376:1670-81, avec un éditorial 1622-4], les statines à doses élevées présentent un bénéfice supplémentaire statistiquement significatif: diminution supplémentaire du cholestérol-LDL de 0,5 mmol/l (19,3 mg/dl) et diminution supplémentaire du nombre d'accidents cardio-vasculaires majeurs de 15%. La méta-analyse ne révèle pas d'augmentation de la mortalité non vasculaire ou du risque de cancer avec des taux plus faibles de cholestérol-LDL, ce qui est rassurant. Plusieurs effets indésirables n'ont pas été étudiés en détail (tels que le diabète, les troubles hépatiques). Par contre, la rhabdomyolyse a été étudiée, et survenait plus fréquemment avec les doses élevées qu'avec la dose standard: 4 cas supplémentaires sur 10.000 patients.

Il existe à première vue une contradiction entre les résultats des études individuelles et ceux de la méta-analyse. Ceci pourrait s'expliquer (1) par l'augmentation du pouvoir statistique obtenu en regroupant plusieurs études, et (2), par le fait que la diminution supplémentaire du cholestérol avec les statines à doses élevées était plus faible que prévu, comme par exemple dans le cas de l'étude SEARCH. Les investigateurs de l'étude SEARCH n'ont donc pas pu vérifier l'hypothèse selon laquelle "une diminution supplémentaire du cholestérol-LDL diminuerait encore davantage le risque cardio-vasculaire".

La méta-analyse apporte peut-être des arguments en faveur des statines à doses élevées par rapport aux doses standard chez certains patients à risque élevé. Il convient

cependant de ne pas perdre de vue les résultats négatifs d'un certain nombre de ces études individuelles.

Note

- A ce propos, une méta-analyse de 21 études randomisées ayant comparé une statine à dose standard avec un placebo ou l'absence de traitement, a aussi été publiée dans cette même édition de *The Lancet* [The Lancet 2010;376:1670-81, avec un éditorial 1622-4]; il s'agit d'études en prévention primaire ou secondaire chez des patients à risque élevé.

Cette méta-analyse est en fait une mise à jour d'une méta-analyse antérieure [voir Folia de septembre 2009]. La méta-analyse actualisée ne modifie pas la conclusion de la méta-analyse précédente: les statines à dose standard diminuent les taux de cholestérol-LDL de 1,07 mmol/l en moyenne (41,37 mg/dl), réduisant ainsi de 22% le risque d'accidents vasculaires majeurs, qu'il s'agisse d'une réduction de 4 à 3 mmol/l par exemple (154,68 à 116 mg/dl), ou de 3 à 2 mmol/l (116 à 77,34 mg/dl). Plus le risque de base du patient est élevé, plus le gain de 22% sera élevé en chiffres absolus. Ces données confirment que, chez les patients à risque cardio-vasculaire élevé mais avec de faibles taux de cholestérol-LDL, le traitement par une statine peut tout de même s'avérer avantageux. Rien ne prouve jusqu'à présent que les différentes statines à leur dose standard diffèrent entre elles quant à leur effet cardioprotecteur. Le risque de rhabdomyolyse à la dose standard était légèrement accru, comparé au placebo ou à l'absence de traitement: 1 cas supplémentaire sur 10.000 patients.

- Selon un **rapport** récent du **Centre Fédéral d'Expertise (KCE)** (http://www.kce.fgov.be/index_fr.aspx?SGREF=3461&CREF=18222), les statines ne sont pas encore suffisamment utilisées en prévention secondaire des accidents cardio-vasculaires. Il ressort du rapport que l'usage des statines en Belgique a été multiplié par 20 ces 12 dernières années, mais que cette augmentation est surtout due à une augmentation de l'usage des statines en prévention primaire, dans laquelle le bénéfice est nettement moins grand

que dans la prévention secondaire. Selon le KCE toujours, rien ne prouve que les statines à leur dose standard diffèrent entre elles quant à leur effet cardioprotecteur. Le KCE conclut que les statines doivent être considérées comme une composante de la gestion globale de la prévention cardio-vasculaire et que l'adaptation du mode de vie, comme l'arrêt du tabagisme, une augmentation de l'activité physique et une alimentation saine, devrait être considérée comme prioritaire.

En bref

- **L'hypertension artérielle chez l'enfant** est relativement rare, et elle est associée, plus fréquemment que chez l'adulte, à d'autres pathologies (surtout rénales, cardiaques ou endocriniennes). Avant d'instaurer un traitement, il est important d'exclure une cause sous-jacente dont le diagnostic est cependant souvent difficile. En cas d'hypertension secondaire, on proposera autant que possible un traitement étiologique. On assiste toutefois aussi à une augmentation de l'incidence de l'hypertension primaire (idiopathique, essentielle) qui, outre une prédisposition génétique, peut s'expliquer en partie par les changements de style de vie, les habitudes alimentaires et l'obésité. Dans ce cas, la première étape consiste en toute logique à adapter le style de vie, notamment chez les enfants plus âgés et les adolescents. On connaît mal les conséquences de l'hyperten-

sion primaire à long terme, et par ailleurs, on ne dispose pas de données concernant l'effet des antihypertenseurs sur la morbidité ou la mortalité chez l'enfant. Certains antihypertenseurs ont été évalués chez l'enfant sur des critères d'évaluation intermédiaires; il s'agit surtout de certains diurétiques thiazidiques, bêta-bloquants, IECA, sartans et antagonistes du calcium. Lorsque l'hypertension primaire nécessite un traitement antihypertenseur chronique, il semblerait que le choix puisse se faire comme chez l'adulte. Les effets indésirables des antihypertenseurs chez l'enfant semblent comparables à ceux observés chez l'adulte. [*La Revue Prescrire* 2010;30:286-7] Des recommandations concernant la prise en charge de l'hypertension chez l'enfant et l'adolescent ont été publiées en 2009 par l'*European Society of Hypertension* [*Journal of Hypertension* 2009;27:1719-42].