

Précautions à prendre avant de prescrire une statine

L. MANAMANI ;
Service de Cardiologie,
Hôpital Ibn Sina CHU d'Annaba, Faculté de Médecine d'Annaba.



Résumé

L'usage des statines est largement répandu, que ce soit en prévention primaire ou secondaire des maladies vasculaires. Il est recommandé de prescrire une statine à forte dose jusqu'à la dose maximale tolérée afin d'atteindre la cible LDL-cholestérol du groupe spécifique de risque cardiovasculaire de la personne. Certaines précautions sont à prendre et qui se justifient avant l'instauration d'un traitement par statine pour une meilleure gestion de notre prescription, une bonne tolérance et une observance thérapeutique tels que : la recherche d'une hypercholestérolémie secondaire, reconnaître les facteurs de risque de développer des effets secondaires, les interactions médicamenteuses et demander les bilans nécessaires.

>>> Mots-clés :

Statine, tolérance, gestion de prescription.

L'usage des statines est largement répandu, que ce soit en prévention primaire ou secondaire des maladies vasculaires.

Il est recommandé de prescrire une statine à forte dose jusqu'à la dose maximale tolérée afin d'atteindre la cible LDL-cholestérol du groupe spécifique de risque cardiovasculaire de la personne.

Le LDL-cholestérol reste la principale cible thérapeutique et l'analyse du LDL-C est recommandée comme principale méthode d'analyse des lipides pour le dépistage, le diagnostic et la prise en charge.

Certaines précautions à prendre se justifient avant la prescription d'une statine, à savoir :

Abstract

The use of statins is widespread, whether for primary or secondary prevention of vascular diseases. It is recommended to prescribe a high-dose statin up to the maximum tolerated dose in order to reach the LDL-cholesterol target of the person's specific cardiovascular risk group. Certain precautions are to be taken and which are justified before the initiation of statin treatment for better management of our prescription, good tolerance and therapeutic compliance such as: the search for secondary hypercholesterolemia, recognizing the risk factors for develop side effects, drug interactions and request the necessary check-ups.

>>> Keywords :

Statin, tolerance, prescription management.

Éliminer une hypercholestérolémie secondaire

Les causes les plus fréquemment décrites sont : l'Hypothyroïdie, la Cholestase, le Syndrome néphrotique, la prise de médicaments tels que les immunosuppresseurs et les corticostéroïdes, la grossesse, le syndrome de Cushing et l'anorexie mentale ⁽¹⁾.

Ne pas surprescrire ou sous-prescrire les statines

L'évaluation du risque cardiovasculaire constitue le préalable indispensable à la prise de décision permet-

tant de commencer ou non un traitement par hypolipémiant. L'évaluation globale systématique du risque cardiovasculaire est recommandée chez les individus présentant au moins un facteur de risque majeur. L'évaluation du risque cardiovasculaire chez les individus apparemment sains doit passer par l'utilisation des scores : SCORE2 avant 70 ans et SCORE2-OP à partir de 70 ans. Les patients avec athérosclérose établie, diabète, insuffisance rénale chronique, hypertension artérielle ou dyslipidémie génétique, doivent être considérés comme à haut ou très haut risque cardiovasculaire.

Les seuils de Risque absolus et d'intervention sont à moduler selon l'âge « Éviter une prescription abusive de statine chez les sujets âgés et ne pas traiter les sujets jeunes ».

Les seuils sont plus bas chez les sujets jeunes. L'âge étant un « driver majeur » du risque cardiovasculaire ; mais le bénéfice du traitement des facteurs de risque sur toute la vie est plus important chez les plus jeunes.

En dehors des facteurs de risque cardiovasculaire conventionnels, certaines pathologies modifient le risque coronarien et devraient être recherchées, nécessitant une prise en charge spécifique, telles que : l'isolement social, le stress psycho-social, l'inflammation chronique, les troubles psychiatriques majeurs, le VIH, la fibrillation atriale, l'hypertrophie ventriculaire gauche, le syndrome d'apnées obstructives du sommeil (SAOS) et la stéatose hépatique non alcoolique⁽²⁾.

Les modifications du mode de vie

Une optimisation du mode de vie est recommandée pour diminuer le risque cardiovasculaire :

- Régime méditerranéen ou équivalent : Consommer des fruits et des légumes crus et cuits, préférer les lentilles, haricots, fèves, petits pois... Les poissons et la volaille (sans peau) sont recommandés par rapport au bœuf, fruits de mer ou encore crustacés. Éviter les fritures et privilégier les modes de cuisson : cuire à la vapeur, griller ou bouillir.
- Ne pas prendre de pamplemousse (jus et fruit) qui interagit avec deux statines : la simvastatine et l'atorvastatine, pouvant exposer à un risque de surdosage et une augmentation des effets indésirables.
- Diminution de la consommation d'alcool
- Sevrage tabagique
- Activité physique
- Réduction du poids (IMC 18-25 à < 30 Kg/m² ou Tour de taille < 88 cm chez la femme et < 102 cm chez l'homme)

- Un temps de sommeil suffisant (6 – 8 heures/nuit)⁽³⁾

Adaptation de la dose de statine

Le choix du traitement pharmacologique repose sur l'évaluation de l'écart entre les taux de LDL-cholestérol (LDL-c) du patient et ses objectifs théoriques.

Les objectifs thérapeutiques en termes de LDL-C n'ont pas changé entre guidelines ESC 2019 et ESC 2021.

Les objectifs de LDL-C sont modulés selon le niveau de risque.

Chez les sujets ayant une maladie cardiovasculaire athéromateuse avérée, l'objectif thérapeutique est de ramener le niveau de LDL-C au-dessous de 0,70 g/l (et une baisse d'au moins 50 %). Chez les sujets étant particulièrement à haut risque (par exemple ceux ayant des événements récurrents), ce seuil doit être abaissé à 0,55 g/l voir inférieur à 0,40 g/l en cas de deuxième événement cardiovasculaire en deux ans^(4,5).

Ainsi, si l'objectif est d'atteindre une diminution de 50 % du LDL et si le LDL de base était proche de 0,55 g/l, il faudra proposer d'emblée une statine puissante à sa dose maximale disponible ; mais si le LDL de base est supérieur au double de la valeur cible, l'ajout d'Ezétimibe devra être envisagé d'emblée.

Il y a intérêt de choisir une statine puissante (atorvastatine ou rosuvastatine), de titrer la posologie et/ou d'ajouter de l'Ezétimibe (ou un inhibiteur de la PCSK9) chez le patient à très haut risque cardiovasculaire.

En termes de baisse des taux de cholestérol, l'efficacité des statines reste assez variable selon les individus (il y a des patients identifiés «hyper-répondeurs» et des patients identifiés «mauvais répondeurs»).

En pratique, il faudrait débiter avec une molécule puissante mais à faible dose, du fait de la dose-dépendance des effets secondaires.

Existe-t-il un risque à faire baisser le LDL-C aussi bas ?

De nombreuses données suggèrent que plus le LDL est abaissé, plus la réduction du risque est importante, en particulier en prévention secondaire.

Des taux de cholestérol très bas sont observés chez les nourrissons/ jeunes enfants et dans certaines populations adultes, sans dommages particuliers.

Des études disponibles (FOURIER, ODYSSEY) rapportent que les inhibiteurs de la PCSK9, en association avec une statine, permettent de réduire les taux de LDL < 50 mg/dl sans effets indésirables apparents⁽⁶⁾.

Qui risque de développer des effets secondaires avec les statines ?

Il faut identifier les facteurs pouvant favoriser le risque de développer des effets secondaires avec les statines :

- Facteurs liés au patient : Age avancé (> 80 ans), sexe féminin, faible indice de masse corporelle (≤ 21), maladies chroniques telles que l'hypothyroïdie non traitée, l'insuffisance rénale et l'insuffisance hépatique chronique et la consommation excessive d'alcool.
- Facteurs liés au traitement : Dose élevée des statines, interactions médicamenteuses (voir ci-après), ajout d'autres hypolipémiants (tels que l'acide nicotinique ou fibrates), dysfonction hépatique (élévation des enzymes hépatiques de plus de trois fois la limite supérieure normale), le diabète et la myopathie ⁽⁷⁾.

a. L'augmentation du risque de diabète avec les statines doit-elle limiter leur utilisation ?

Les patients diabétiques de type 2 ont un risque accru de développer une maladie cardiovasculaire.

Les statines réduisent le risque relatif de complications cardiovasculaires de façon comparable chez les personnes avec et sans diabète.

Les statines augmentent légèrement l'incidence de nouveaux cas de diabète de l'ordre de 10 %. Cette augmentation n'est observée que chez les personnes prédisposées (famille, obésité, syndrome métabolique), pour lesquels des conseils et une surveillance s'imposent.

- Le rapport bénéfice/risque reste largement en faveur de la prescription d'une statine (NNT/NNH) : 5 infarctus ou décès évités pour 250 patients traités pendant 4 ans avec statine et réduction du LDL à 40 mg/dl ; contre 1 nouveau cas de diabète pour 250 patients traités pendant 4 ans avec statine ⁽⁸⁾.

b. Quelle est la relation statines-cancers selon les données les plus récentes ?

Des études épidémiologiques ont investigué les relations entre les taux bas de cholestérol et le risque de cancer.

Les statines ont été un moment, suspectées d'aggraver le risque de cancer, ce qui annihilerait leur effet positif de protection CV.

Certaines études ont montré un effet protecteur des statines sur le développement des cancers (prostate notamment).

Les études et méta-analyses les plus récentes suggèrent un effet neutre des statines vis-à-vis du développement

ou de la progression d'un cancer et de la mortalité associée ⁽⁸⁾.

c. Quel est l'impact des statines sur le fonctionnement du cerveau ?

Le cerveau est un organe riche en lipides, d'où l'hypothèse d'un effet potentiellement nocif des statines sur le fonctionnement cérébral.

Les accidents vasculaires cérébraux (ischémiques) représentent une complication importante de l'athérombose, dont l'incidence peut être diminuée par les statines.

Les statines ne sont pas associées à des troubles cognitifs, que ce soit chez les sujets jeunes ou âgés.

Les effets des statines sur la prévention de la maladie d'Alzheimer restent controversés ⁽⁸⁾.

Ne pas méconnaître les interactions médicamenteuses

Nous observons une augmentation de l'effet de toxicité des statines (surtout pour la Lovastatine, l'Atorvastatine et la Simvastatine) en présence de : l'Amiodarone, la dronedarone ; les macrolides (clarithromycine, azithromycine, érythromycine et télichromycine) ; les antifongiques (fluconazole, itraconazole et kétoconazole, voriconazole) ; le Diclofénac ; les Cyclosporines et les bloqueurs des canaux calciques (diltiazem, vérapamil) ⁽⁴⁾. Les médicaments à risque potentiel d'interagir avec les statines, métabolisés par le CYP3A4, conduisent à un risque accru de myopathie et de rhabdomyolyse.

Quelques définitions à connaître

Il faut différencier myalgie vs myopathie vs rhabdomyolyse, afin d'authentifier la réalité de l'effet indésirable : Myalgie : douleur musculaire sans élévation de la créatine Kinase.

Myopathie : terme général faisant référence à une pathologie des muscles.

Rhabdomyolyse : symptômes musculaires avec une élévation significative des CK (> 10x la limite supérieure normale) et une élévation de la créatinine (en général avec des urines brunes et la myoglobine dans les urines) ⁽⁹⁾.

Quels bilans biologiques demander ? Pourquoi ?

a. Monitoring des CPK

Le monitoring des CPK n'est pas conseillé avant l'initiation

de la statine, sauf dans les situations à risque suivantes : douleurs musculaires préexistantes, insuffisance rénale modérée à sévère, hypothyroïdie, antécédents personnels ou familiaux de maladie musculaire génétique, abus d'alcool, âge supérieur à 70 ans, d'autant plus qu'il existe d'autres facteurs de risque musculaire.

Si le taux de CK initial est $> 5 \times$ la norme, il est recommandé de ne pas instaurer de traitement médicamenteux et de contrôler de nouveau les enzymes musculaires ⁽⁷⁾.

b. Surveillance hépatique [Alanine Aminotransférase (ALAT)]

Le dosage devra se faire avant le traitement et 8 semaines après le début du traitement médicamenteux ou après toute augmentation de la posologie, ensuite tous les ans si $ALAT < 3 \times N$ (normale).

Si $ALAT \geq 3 \times N$, arrêter la statine ou réduire la posologie, contrôler les enzymes hépatiques après 4 à 6 semaines et réintroduire prudemment le traitement lorsque les ALAT sont revenues à une valeur normale ⁽⁷⁾.

c. Efficacité de la prise en charge

Après avoir débuté la prise en charge, un bilan lipidique est recommandé dans un délai de 12 à 24 semaines pour les niveaux de risque cardiovasculaire faible et modéré et de 8 à 12 semaines pour les niveaux de risque cardiovasculaire élevé et très élevé.

Par la suite, un bilan lipidique est recommandé 8 à 12 semaines après chaque adaptation du traitement, jusqu'à obtention des valeurs cibles.

Dès que la concentration de cholestérol cible est atteinte, une consultation annuelle est recommandée avec bilan, permettant : d'aborder l'adhésion au traitement et aux changements du mode de vie et la gestion des facteurs de risque cardiovasculaire.

L'intensification du traitement hypolipémiant est à envisager en cas de réponse thérapeutique insuffisante malgré une prise en charge bien suivie ⁽⁷⁾.

Est-ce dangereux d'arrêter de prendre des statines ?

L'Analyse des données de santé de 120 173 patients, âgés de 75 ans, entre 2012 et 2014, sous statines en prévention primaire depuis au moins 2 ans, retrouve que 17 204 (14,3 %) ont arrêté leurs statines et 5 396 (4,5 %) ont

été hospitalisés pour un problème cardiovasculaire. Chez les personnes ayant arrêté leur traitement, le risque d'hospitalisation était de 33 % plus important.

« Ces patients ont présenté 2,5 événements cardiovasculaires supplémentaires pour 100 personnes » ⁽¹⁰⁾.

Conclusion

L'estimation du risque cardiovasculaire reste un temps capital dans la décision thérapeutique, de même que l'identification de la cible de LDL-C selon le niveau de risque. Les statines restent une des principales armes thérapeutiques dont nous disposons sans omettre les changements d'habitude de vie pour lesquels il faut impliquer le patient. Il reste important de se poser un certain nombre de questions et de réaliser certains bilans pour une meilleure gestion de notre prescription.

02 grands challenges : la cible de LDL-C et la bonne tolérance et une observance thérapeutique.

Date de soumission

20 avril 2023.

Liens d'intérêts

L'auteur déclare ne pas avoir de conflits d'intérêt.

Références

1. A. Fredenrich. Dyslipidémies secondaires - 18/12/09 [10-368-F-10] - Doi : 10.1016/S1155-1941(10)51265-4
2. 2021 ESC Guidelines on CVD prevention in clinical practice. Frank L.J. Visseren et al. Eur Heart J 2021
3. Pearson GJ, et al. 2021 CCS Guidelines for the Management of Dyslipidemia for the Prevention of Cardiovascular Disease in the Adult. CIC. 2021;0(0). Doi: 10.1016/j.cjca.2021.03.016
4. Mach F, Baigent C, Catapano AL, Koskinas KC, Casula M, Badimon L, et al. 2019 ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidemias: lipid modification to reduce cardiovascular risk. Eur Heart J. 2020 Jan 1 ;41(1) :111-88
5. Prévention et traitement selon les guidelines ESC 2019 sur la prise en charge des dyslipidémies. Adapté de Zeitouni al. 2019 ESC/EAS Guidelines for management of dyslipidemia: strengths and limitations. Eur. Heart J. - Cardiovasc. Pharmacother.
6. Furtado, Remo, Giugliano, Robert. 2020/02/05. What Lessons Have We Learned and What Remains to be Clarified for PCSK9 Inhibitors? A Review of FOURIER and ODYSSEY Outcomes Trials. 0.1007/s40119-020-00163 - Cardiology and therapy-
7. RUSHGQ Gestion des dyslipidémies en UCDG 2022
8. O.S. Descamps et al. Les nouvelles recommandations européennes pour le traitement des dyslipidémies en prévention cardiovasculaire. Rev Med Liège 2012 ; 67 :3 :118-127
9. Christine Brosteaux, Juan Ruiz, Thierry Buclin, Thierry Kuntzer, Nicolas Rodondi Rev Med Suisse 2010 ; volume 6.510-517
10. <https://www.inserm.fr/magazine/inserm-magazine-n46.25/06/2020>