

## Les statines pour tous ?

Paul Murgoi, Valérie Clément et Pierre Arsenault



**Vous voulez prescrire une statine ?  
Lisez ce qui suit !**

Les statines sont des inhibiteurs de l'HMG-CoA réductase, une enzyme participant à la synthèse du cholestérol, qui augmentent l'expression des récepteurs aux LDL et le catabolisme des LDL<sup>1</sup>. Six statines sont actuellement offertes au Canada : l'atorvastatine, la fluvastatine, la lovastatine, la pravastatine, la rosuvastatine et la simvastatine. Elles sont indiquées en prévention primaire et secondaire des événements cardiovasculaires ainsi que dans le traitement de l'hypercholestérolémie familiale.

Les lignes directrices canadiennes sur le traitement des dyslipidémies<sup>2</sup> contiennent des recommandations sur la stratification du risque cardiovasculaire (*tableau I*).



**Quelques outils  
pour vous aider à prescrire...**

Bien que toutes les statines aient le même mécanisme d'action, certaines différences existent entre les diverses molécules (*tableau II*). Le choix devrait être fonction des antécédents médicaux et pharmacothérapeutiques du patient.

Le *tableau III* présente les valeurs à partir desquelles l'instauration d'une statine est indiquée ainsi que les cibles visées.

Enfin, l'utilisation d'une statine nécessite un suivi des transaminases, de la créatinine, de la créatine kinase et, bien sûr, du bilan lipidique (*tableau II*). Les dosages devraient être faits avant le début du traitement, puis répétés de six à douze semaines après le début du traitement

*M. Paul Murgoi est résident en pharmacie au Centre hospitalier universitaire de Sherbrooke. M<sup>me</sup> Valérie Clément, pharmacienne, exerce au Centre hospitalier universitaire de Sherbrooke. Le D<sup>r</sup> Pierre Arsenault, omnipraticien, est professeur associé à la Faculté de médecine de l'Université de Sherbrooke. Il exerce en clinique et à l'urgence du CSSS du Val-Saint-François.*

### Tableau I

#### Stratification du risque cardiovasculaire associé aux statines<sup>2,3</sup>

<b>Risque élevé</b>	⊙ Athérosclérose coronarienne
	⊙ Athérosclérose vasculaire : signes d'athérosclérose (athérosclérose de n'importe quel lit vasculaire, y compris les artères carotidiennes)
	⊙ Diabète
	⊙ Hommes ≥ 45 ans ⊙ Femmes ≥ 50 ans ⊙ Hommes < 45 ans ou femmes < 50 ans ayant : <ul style="list-style-type: none"> <li>• une maladie macrovasculaire</li> <li>• une maladie microvasculaire (néphropathie, rétinopathie)</li> <li>• plusieurs autres facteurs de risque (tabagisme, hypertension artérielle, hyperlipidémie, diabète depuis plus de 15 ans, hyperglycémie), surtout en présence d'antécédents familiaux d'événements cardiovasculaires ou vasculaires cérébraux précoces chez un parent du 1<sup>er</sup> degré</li> <li>• valeur extrême d'un facteur de risque isolé (cholestérol LDL &gt; 5 mmol/l ou PAS &gt; 180 mm Hg)</li> </ul>
	⊙ SRF ≥ 20 %

**Risque modéré** SRF entre 10 % et 19 %

**Faible risque** SRF < 10 %

SRF : score de risque de Framingham : estimation du risque d'événements cardiovasculaires au cours des dix prochaines années<sup>2</sup>.

Source : Genest J, McPherson R, Frohlich J et coll. 2009 Canadian Cardiovascular Society/Canadian guidelines for the diagnosis and treatment of dyslipidemia and prevention of cardiovascular disease in the adult – 2009 recommandations. *Can J Cardiol* 2009 ; 25 (10) : 567-79. Adaptation autorisée.

ou un changement de dose et ensuite deux fois par année<sup>2,4</sup>.



**Les pièges à éviter...**

Quoique des études d'envergure aient montré une réduction de la mortalité associée aux statines à fortes

**Tableau II****Doses, propriétés pharmacocinétiques et effets des statines<sup>1,4</sup>**

Statine	Doses équipotentes	Doses maximales	Métabolisme	Excrétion rénale	Particularité	Effets sur le bilan lipidique
Atorvastatine	10 mg	80 mg	CYP3A4	< 2 %		LDL : ↓ 39 % – 60 % HDL : ↑ 5 % – 9 % TG : ↓ 19 % – 52 %
Fluvastatine	80 mg	80 mg	CYP2C9 (important) CYP2C8, CYP3A4 (faible)	< 6 %	Administrer 80 mg en 2 doses	LDL : ↓ 19 % – 35 % HDL : ↑ 2 % – 7 % TG : ↓ 5 % – 11 %
Lovastatine	40 mg	80 mg	CYP3A4 (important)	< 10 %		LDL : ↓ 24 % – 40 % HDL : ↑ 7 % – 10 % TG : ↓ 10 % – 16 %
Pravastatine	40 mg	80 mg	CYP3A4 (faible)	20 %	Molécule hydrophile : pénètre plus difficilement dans les muscles	LDL : ↓ 22 % – 34 % HDL : ↑ 7 % – 12 % TG : ↓ 11 % – 24 %
Rosuvastatine	5 mg	40 mg	CYP2C9, CYP3A4 (faible)	10 %	ClCr < 30 ml/min : dose maximale 10 mg/j	LDL : ↓ 52 % – 63 % HDL : ↑ 8 % – 14 % TG : ↓ 10 % – 28 %
Simvastatine	20 mg	80 mg	CYP3A4 (important)	13 %		LDL : ↓ 24 % – 47 % HDL : ↑ 8 % – 14 % TG : ↓ 10 % – 28 %

HDL : lipoprotéines de haute densité ; LDL : lipoprotéines de faible densité ; TG : triglycérides ; ClCr : clairance de la créatinine

**Tableau III****Valeurs de cholestérol nécessitant un traitement par une statine et valeurs cibles<sup>2</sup>**

Degré de risque	Valeurs nécessitant un traitement	Valeurs cibles
Élevé	⊗ Peu importe les valeurs du bilan lipidique	⊗ LDL < 2 mmol/l ou diminution du taux de LDL ≥ 50 % ou apoB < 0,80 g/l
Modéré	⊗ LDL > 3,5 mmol/l ⊗ CT/HDL > 5 mmol/l ⊗ hsCRP > 2 mg/l ⊕ Hommes > 50 ans ⊕ Femmes > 60 ans	⊗ LDL < 2 mmol/l ou diminution du taux de LDL ≥ 50 % ou apoB < 0,80 g/l
Faible	⊗ LDL > 5 mmol/l	⊗ Diminution du taux de LDL ≥ 50 %

CT : cholestérol total

Source : Genest J, McPherson R, Frohlich J et coll. 2009 Canadian Cardiovascular Society/Canadian guidelines for the diagnosis and treatment of dyslipidemia and prevention of cardiovascular disease in the adult – 2009 recommendations. *Can J Cardiol* 2009 ; 25 (10) : 567-79. Adaptation autorisée.

doses par rapport aux statines à doses modérées (par exemple, dose de 80 mg/j d'atorvastatine dans l'étude PROVE-IT<sup>5</sup>), la dose doit absolument être établie en fonction des maladies concomitantes et des particularités de chaque patient. Il est entre autres important de tenir compte de la présence d'insuffisance rénale chronique, de l'âge du patient ainsi que des autres médicaments prescrits, étant donné que tous ces éléments influent sur l'efficacité et le risque d'effets indésirables avec les statines.

**Je fais une réaction : est-ce que ce sont mes pilules ?**

L'effet indésirable le plus fréquent des statines est la myalgie (jusqu'à 5 %)<sup>2</sup>, caractérisée par des douleurs musculaires incommodantes touchant surtout les membres inférieurs et qui peuvent être empirées par l'exercice<sup>2</sup>. La prise de la statine devra alors être cessée et un dosage de la créatine kinase devra être effectué, la valeur pouvant rester dans les limites normales, bien qu'une augmentation transitoire soit aussi possible<sup>1</sup>.

**Tableau IV****Interactions médicamenteuses avec les statines<sup>1,4</sup>**

Médicaments	Mécanisme de l'interaction	Statines
<b>Interactions pharmacocinétiques</b>		
⊗ Cholestyramine et colestipol	Adsorption des statines diminuant leur biodisponibilité	⊗ Toutes
⊗ Diltiazem	Élévation des concentrations sériques des statines par inhibition de l'isoenzyme CYP3A4 (augmente le risque d'effets indésirables)	⊗ Atorvastatine
⊗ Cyclosporine		⊗ Lovastatine
⊗ Clarithromycine		⊗ Simvastatine
⊗ Amiodarone		
⊗ Érythromycine		
⊗ Itraconazole		
⊗ Kétoconazole		
⊗ Inhibiteurs de la protéase		
⊗ Jus de pamplemousse		
⊗ Rifampine	Diminution des concentrations sériques des statines par induction des isoenzymes CYP2C9 et CYP3A4 (risque de diminuer l'efficacité)	⊗ Toutes, sauf la pravastatine
⊗ Phénytoïne	Diminution des concentrations sériques des statines par induction des isoenzymes CYP2C9 et CYP3A4 et de la pompe à efflux ABCB1 (anciennement appelée glycoprotéine P) (risque de diminuer l'efficacité de la statine)	⊗ Induction des CYP2C9 et CYP3A4 : ⊕ Atorvastatine ⊕ Fluvastatine ⊕ Lovastatine ⊕ Simvastatine ⊗ Induction de l'ABCB1 ⊕ Pravastatine
⊗ Warfarine	Inhibition du métabolisme hépatique de la warfarine augmentant l'effet anticoagulant de cette dernière	⊗ Fluvastatine ⊗ Lovastatine ⊗ Rosuvastatine ⊗ Simvastatine
<b>Interactions pharmacodynamiques</b>		
⊗ Fibrates	Accroissement du risque de myopathie et de rhabdomyolyse	⊗ Toutes

Une telle augmentation n'est pas inquiétante tant qu'elle ne dépasse pas cinq fois la valeur de base et que le patient n'a pas de symptômes. Dans le cas d'une hausse supérieure sans autre cause existante, la statine devra être remplacée par un autre traitement hypolipémiant. En présence de symptômes malgré un taux de créatine kinase inférieur à cinq fois la valeur de base, une réduction de la dose de statine pourra être essayée. Un traitement par une autre statine est aussi envisageable. Il est possible de prescrire une autre statine sans provoquer la réapparition des myalgies. La pravastatine est particulièrement intéressante puisqu'en théorie, elle pénètre moins dans les muscles.

La rhabdomyolyse est l'autre effet indésirable à connaître. Elle est beaucoup plus rare (moins de 1 patient sur 100 000), mais aussi plus dangereuse<sup>2</sup>. Elle entraîne des douleurs musculaires généralisées, une myoglobulinurie, une insuf-

fisance rénale aiguë et une concentration de créatine kinase supérieure à 10 000 U/l<sup>2</sup>. Il faut alors cesser la statine, hospitaliser le patient rapidement et commencer sans tarder les traitements de soutien (hydratation, diurèse, alcalinisation de l'urine)<sup>2</sup>. Vous devrez par la suite penser à un autre traitement hypolipémiant.

Les statines peuvent accroître les taux de transaminases hépatiques. Une réduction de la dose s'impose lorsque les taux sériques dépassent de plus de trois fois la limite supérieure de la normale. Si les taux de transaminases restent élevés malgré la réduction de la dose, l'arrêt de la statine sera alors nécessaire<sup>4</sup>.



### Y a-t-il une interaction avec mes autres médicaments ?

Le *tableau IV* présente les interactions médicamenteuses avec les statines.

PRISTIQ est indiqué dans le traitement symptomatique du trouble dépressif majeur. L'efficacité à court terme de PRISTIQ, comprimés de succinate de desvenlafaxine à libération prolongée, a été démontrée par des essais contrôlés par placebo d'une durée allant jusqu'à 8 semaines. Les manifestations indésirables qui ont été observées le plus souvent chez les patients prenant PRISTIQ (incidence  $\geq$



### Ce que vous devez retenir...

- ⊗ Les statines ne conviennent pas à tous les patients. Il est donc nécessaire d'évaluer les risques et les avantages pour chaque patient en fonction des critères énoncés dans les *tableaux I et III*.
- ⊗ Les résultats des études sur les statines doivent être mis en contexte et les doses doivent être adaptées à chaque patient.
- ⊗ Les statines présentent des interactions médicamenteuses variées.



### Et le prix ?

Le prix des statines aux doses équipotentes (*tableau II*) varie de 0,416 \$ à 3,375 \$ le comprimé, soit de 12,48 \$ à 101,25 \$ par mois. La statine la moins chère est l'atorvastatine générique et la plus chère, la lovastatine d'origine.



### Est-ce sur la liste ou pas ?

Toutes les statines se trouvent sur la liste des médicaments de la RAMQ. Le remboursement est généralement fonction du prix le plus bas, soit celui du générique. 🌀

## Bibliographie

1. Lacy CF, Armstrong LL, Goldman MP et coll. *Drug Information Handbook*. 15<sup>e</sup> éd. Hudson (OH) : Lexi-Comp ; 2007.
2. Genest J, McPherson R, Frohlich J et coll. 2009 Canadian Cardiovascular Society/ Canadian guidelines for the diagnosis and treatment of dyslipidemia and prevention of cardiovascular disease in the adult – 2009 recommendations. *Can J Cardiol* 2009 ; 25 (10) : 567-79.
3. Canadian Diabetes Association. Canadian Diabetes Association 2008 Clinical Practice Guidelines for the Prevention and Management of Diabetes in Canada. *Can J Diabetes* 2008 ; 32 (suppl. 1) : S1-S201.
4. Association des pharmaciens du Canada. *Compendium des produits et spécialités pharmacologiques*. Ottawa : CPhA ; 2010.
5. Cannon CP, Braunwald E, McCabe CH et coll. Intensive versus Moderate Lipid Lowering with Statins after Acute Coronary Syndromes. *N Engl J Med* 2004 ; 305 (15) : 1495-504.

Avant de prescrire un médicament, consultez les renseignements thérapeutiques publiés par les fabricants pour connaître la posologie, les mises en garde, les contre-indications et les critères de sélection des patients.