



B. VERGES

Service d'Endocrinologie, Diabétologie
et Maladies Métaboliques, CHU, DIJON.

Statines et effets pléiotropes : oui ou non ?

Si l'effet bénéfique des statines sur la réduction de l'athérosclérose et de ses manifestations cliniques passe principalement par la diminution du LDL-cholestérol, des actions indépendantes du LDL-cholestérol, dites "pléiotropes", ont fréquemment été mises en avant au cours des dernières années.

En effet, il est observé sous statines une amélioration de la fonction endothéliale, une diminution, in vitro, de la prolifération des cellules musculaires lisses, une réduction de la thrombose, une promotion de la fibrinolyse et des effets positifs sur la stabilisation de la plaque d'athérome.

Cependant, de nombreux effets "pléiotropes" décrits ne sont pas des actions directes des statines, mais font intervenir la baisse du LDL-cholestérol. Par ailleurs, certains effets rapportés in vitro font intervenir des doses nettement supérieures aux doses thérapeutiques. Enfin et surtout, l'analyse des résultats des études d'intervention avec les statines, en clinique humaine, apporte la preuve que l'efficacité des statines passe par la diminution du LDL-cholestérol et que les effets pléiotropes n'ont pas réellement de traduction clinique.

En outre, certaines données transversales ont fait discuter un éventuel effet bénéfique des statines sur l'ostéoporose, le cancer et la maladie d'Alzheimer, mais celui-ci n'a pas été confirmé par des études prospectives contrôlées.

Les statines ont fait la preuve de leur efficacité dans le traitement de l'hypercholestérolémie et la réduction du risque cardiovasculaire [1-3]. Leur effet sur la prévention des accidents cardiovasculaires semble passer essentiellement par leur action sur le LDL-cholestérol. Cependant, des actions indépendantes de la baisse du LDL-cholestérol, dit effets "pléiotropes", sont parfois mises en avant pour rendre compte de l'effet favorable des statines sur l'athérosclérose et les accidents cardiovasculaires [4, 5]. En outre, est attribuée à ces effets pléiotropes une action potentiellement favorable des statines dans l'ostéoporose, le cancer et la maladie d'Alzheimer.

Mais la relevance clinique des effets pléiotropes des statines demeure un sujet de polémique. Dans une première partie seront analysés les différents effets pléiotropes décrits des statines. Dans une seconde partie, l'impact réel des effets pléiotropes des statines sera discuté à la lumière des résultats des différentes études d'intervention réalisées en clinique humaine.

■ ANALYSE DES DIFFÉRENTS EFFETS PLEIOTROPES DES STATINES

1. – Mécanismes potentiels de effets pléiotropes

Si l'effet majeur de l'inhibition de l'HMGCoA réductase par les statines est la diminution de production du cholestérol, celle-ci s'accompagne d'une réduction de dérivés intermédiaires isoprénoïdes (farnésylpyrophosphate, géranyl-géranyl pyrophosphate) qui modifient l'expression de protéines (telles Rho et RAS GTPase) ayant un rôle dans la signalisation des facteurs de la croissance cellulaire et le stress oxydatif (*fig. 1*) [6]. Une partie des effets pléiotropes des statines pourrait s'expliquer par la réduction des dérivés isoprénoïdes.

2. – Description des principaux effets pléiotropes

● Effets sur la fonction endothéliale

L'administration de statines chez les sujets coronariens hypercholestérolémiques entraîne une amélioration significative de la fonction endothéliale,

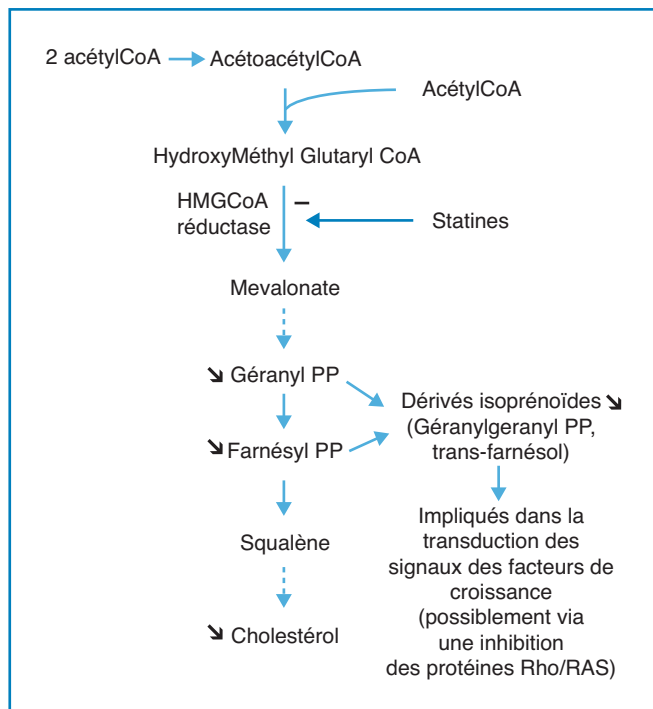


Fig. 1 : Effets des statines sur la synthèse du cholestérol.

avec pour conséquence une vasodilatation [7]. Cet effet favorable est lié à une augmentation du monoxyde d'azote (NO), agent vasodilatateur, et une diminution de l'endothéline 1, agent vasoconstricteur. Les modifications de la balance NO/endothéline 1 sous statines apparaissent essentiellement secondaires à la baisse du LDL-cholestérol, et l'effet de la réduction des dérivés isoprénoïdes observé in vitro n'a pas été confirmé in vivo [7]. Il a bien été démontré que le LDL-cholestérol, et plus singulièrement les LDL oxydées, inhibaient la NO synthase, enzyme responsable de la transformation de la L-arginine en NO, et augmentaient la production d'endothéline 1. Par ailleurs, toute réduction de l'hypercholestérolémie, quel que soit le moyen utilisé, améliore significativement la fonction endothéliale, que le traitement soit les statines, la cholestyramine, les fibrates ou la LDL-aphérese [7]. Ainsi, l'effet favorable des statines sur la fonction endothéliale semble passer essentiellement par la réduction du LDL-cholestérol.

● Effets antioxydants et anti-inflammatoires

Une réduction de l'oxydation des particules LDL est observée chez les patients traités par statines. Cependant, il est difficile de savoir s'il s'agit d'un effet direct des statines, puisque toute réduction du LDL-cholestérol entraîne une diminution de l'oxydation des LDL [7]. Plusieurs effets

anti-inflammatoires des statines ont, par ailleurs, été mis en évidence, telles une réduction des taux plasmatiques de CRP, une diminution de la production de cytokines (TNF α , IL-6) et de CD40 [7].

● Effets sur les cellules musculaires lisses

Une diminution de la prolifération des cellules musculaires lisses, attribuée à une réduction des dérivés isoprénoïdes, a été observée in vitro avec la simvastatine, la fluvastatine, la lovastatine et la cérivastatine, mais pas avec la pravastatine [7]. Cependant, il n'est pas certain que ces effets observés in vitro aient une traduction clinique in vivo, dans la mesure où la dose nécessaire pour réduire de 50 % la prolifération des cellules musculaires lisses est 10 à 15 fois supérieure à celle utile pour obtenir une diminution de la synthèse du cholestérol de 50 %.

● Effets sur la stabilisation de la plaque

Les statines favorisent la stabilisation de la plaque d'athérome. Ainsi, il est noté, sous statines, au sein de la plaque athéromateuse, une diminution des lipides, une réduction du nombre des cellules inflammatoires et une diminution de la production des métalloprotéinases, enzymes favorisant la rupture de plaque [7]. Cependant, si des effets directs des statines sur la stabilisation de la plaque sont suspectés, il semble que celle-ci s'explique principalement par la réduction du cholestérol. En effet, une stabilisation de la plaque d'athérome est observée non seulement avec les statines, mais aussi lors de toute réduction du cholestérol au moyen de la diététique ou sous fibrates [7].

● Effets sur la thrombose et la fibrinolyse

Une réduction des facteurs de thrombose (facteur tissulaire, thromboxane A-II) est observée avec certaines statines, mais pas toutes [7, 8]. Concernant la fibrinolyse, une diminution du PAI-1 est observée après traitement par pravastatine et fluvastatine [7]. D'une façon générale, si certains effets des statines sont observés sur le couple thrombose-fibrinolyse, ils apparaissent faibles [7].

En conclusion, l'analyse des différents effets pléiotropes des statines fait apparaître que nombreux sont ceux qui font intervenir la baisse du LDL-cholestérol (par exemple effet sur la fonction endothéliale). Par ailleurs, certains effets observés in vitro le sont avec des doses nettement supérieures aux doses thérapeutiques.

- Efficacité prouvée des statines dans le traitement de l'hypercholestérolémie et la réduction du risque cardiovasculaire.
- A côté de leur action sur la réduction du taux plasmatique de LDL-cholestérol, des effets annexes, dits "pléiotropes" ont été mis en avant pour rendre compte de leur effet favorable sur la réduction du risque cardiovasculaire : amélioration de la fonction endothéliale, diminution *in vitro* de la prolifération des cellules musculaires lisses, modification de la balance thrombose-fibrinolyse et stabilisation de la plaque d'athérome.
- Mais de nombreux effets dits "pléiotropes" sont en fait liés à la baisse du LDL-cholestérol. Par ailleurs, certains effets rapportés *in vitro* n'ont pas été confirmés *in vivo*.
- L'analyse des résultats des études cliniques de prévention cardiovasculaire avec les statines semble indiquer que les effets pléiotropes n'ont pas réellement de traduction clinique. Seule importe la baisse du LDL-cholestérol.
- Enfin, un éventuel effet des statines sur l'ostéoporose, le cancer et la maladie d'Alzheimer n'a pas été confirmé par des études prospectives contrôlées.

■ IMPACT REEL DES EFFETS PLEIOTROPES DES STATINES IN VIVO

1. – Sur la réduction du risque cardiovasculaire

Les études d'intervention en prévention primaire et secondaire ayant démontré une réduction significative du risque cardiovasculaire sous statines sont toutes caractérisées par une baisse importante du LDL-cholestérol, située entre 1 et 1,7 mmol/L. En réalisant des diagrammes mettant en ordonnée le pourcentage d'événements coronariens et en abscisse la valeur du LDL-cholestérol plasmatique, aussi bien avec les études de prévention secondaire (*fig. 2*) qu'avec les études de

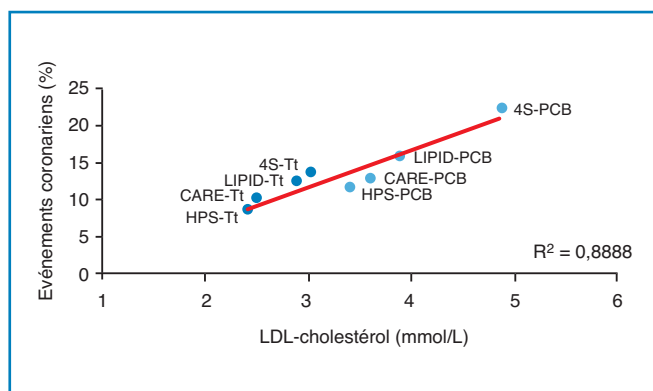


Fig. 2 : Relation entre la réduction du risque de survenue d'événements coronariens et la diminution du LDL-cholestérol plasmatique, dans les études de prévention secondaire. Tt: traitement; PCB: placebo.

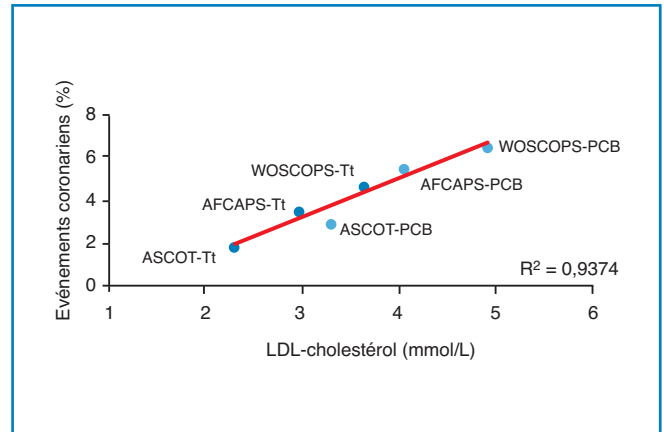


Fig. 3 : Relation entre la réduction du risque de survenue d'événements coronariens et la diminution du LDL-cholestérol plasmatique, dans les études de prévention primaire. Tt: traitement; PCB: placebo.

prévention primaire (*fig. 3*), on s'aperçoit que les groupes des patients recevant le placebo ou recevant la statine s'alignent sur une même droite, attestant d'une relation linéaire très forte entre la réduction du risque cardiovasculaire et la diminution du LDL-cholestérol plasmatique.

Si les statines avaient réellement un effet pléiotrope significatif ne passant pas par la réduction du LDL-cholestérol, nous aurions dû observer une "rupture" manifeste de la droite, ce qui n'est pas le cas.

Ainsi, les données issues des études de prévention cardiovasculaire réalisées avec les statines vont contre l'idée d'un effet autre que celui passant par la réduction du LDL-cholestérol.

Enfin, une méta-analyse est venue certifier la relation directe entre la réduction du risque cardio-vasculaire et la baisse du LDL-cholestérol plasmatique, quel que soit le traitement hypocholestérolémiant utilisé [9].

2. – Sur l'ostéoporose

Des actions favorables des statines sur le métabolisme osseux ont été rapportées. Certaines études ont mis en évidence une amélioration de la densité minérale osseuse et une réduction du risque fracturaire chez les femmes traitées par statines [10]. Cependant, la réduction du risque de fracture osseuse n'est significative que dans les études cas-témoins, mais pas dans les études prospectives contrôlées [10]. Ainsi, le bénéfice clinique des statines sur l'ostéoporose n'est pas nettement établi.

3. – Sur le cancer

Si des études transversales ont objectivé un risque réduit de cancer chez les sujets recevant un traitement par statines [11], aucune réduction du risque de cancer n'a été mise en évidence dans les études prospectives réalisées avec les statines [12]. Il faut prendre avec précaution l'étude ayant montré une diminution du risque relatif de cancer colorectal chez les sujets sous statines, dans la mesure où il s'agit d'un travail rétrospectif dans lequel la proportion de patients traités par statines est faible [13].

Enfin, dans l'étude PROSPER, réalisée chez des sujets âgés, il était observé une augmentation du risque de cancer chez les patients sous pravastatine [14]. Ainsi, un éventuel effet protecteur des statines sur le risque de cancer est loin d'être prouvé.

4. – Sur la maladie d'Alzheimer

Les statines ont la preuve de leur efficacité dans la réduction des accidents vasculaires cérébraux ischémiques.

Si certaines études transversales ont suggéré un possible effet protecteur des statines vis-à-vis de la maladie d'Alzheimer, cela n'a pas été confirmé dans les études les plus récentes dont certaines comprenaient une analyse prospective de l'état cognitif [15]. ■

Bibliographie

1. SHEPHERD J, COBBE SM, FORD I *et al.* Prevention of coronary heart disease with pravastatin in men with hypercholesterolemia. *N Engl J Med*, 1995; 333: 1 301-7.
2. Scandinavian Simvastatin Survival Study Group. Randomized trial of cholesterol lowering in 4444 patients with coronary heart disease: the Scandinavian Simvastatin Survival Study (4S). *Lancet*, 1994; 344: 1 383-9.
3. MRC/BHF Heart Protection Study of Cholesterol lowering with simvastatin in 20536 high-risk individuals: a randomized placebo-controlled trial. *Lancet*, 2002; 360: 7-22.
4. DAVIGNON J, LAAKSONEN R. Low-density lipoprotein-independent effects of statins. *Curr Opin Lipidol*, 1999; 10: 543-59.
5. TAKEMOTO M, LIAO JK. Pleiotropic effects of 3-hydroxy-3-methylglutaryl coenzyme a reductase inhibitors. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 2001; 21: 1712-9.
6. LIAO JK. Clinical implications for statin pleiotropy. *Curr Opin Lipidol*, 2005; 16: 624-9.
7. VERGES B. Les effets pléiotropes des statines ont-ils un intérêt clinique? *Arch Mal Coeur Vaiss*, 2004; 97: 1 231-5.
8. DANGAS G, BADIMON JJ, SMITH DA, UNGER AH, LEVINE D, SHAO JH, MERAJ P, FIER C, FALLON JT, AMBROSE JA. Pravastatin therapy in hyperlipidemia: effects on thrombus formation and the systemic hemostatic profile. *J Am Coll Cardiol*, 1999; 33: 1 294-304.
9. LAW MR, WALD NJ, RUDNICKA AR. Quantifying effect of statins on low density lipoprotein cholesterol, ischaemic heart disease, and stroke: systematic review and meta-analysis. *BMJ*, 2003; 326: 1 429.
10. HATZIGEORGIOU C, JACKSON JL. Hydroxymethylglutaryl-coenzyme A reductase inhibitors and osteoporosis: a meta-analysis. *Osteoporos Int*, 2005; 16: 990-8.
11. GRAAF MR, BEIDERBECK AB, EGBERTS AC, RICHEL DJ, GUCHELAAR HJ. The risk of cancer in users of statins. *J Clin Oncol*, 2004; 22: 2 388-94.
12. DULAK J, JOZKOWICZ A. Anti-angiogenic and anti-inflammatory effects of statins: relevance to anti-cancer therapy. *Curr Cancer Drug Targets*, 2005; 5: 579-94.
13. POYNTER JN, GRUBER SB, HIGGINS PD, ALMOG R, BONNER JD, RENNERT HS, LOW M, GREENSON JK, RENNERT G. Statins and the risk of colorectal cancer. *N Engl J Med*, 2005; 352: 2 184-92.
14. SHEPHERD J, BLAUW GJ, MURPHY MB *et al.* PROspective Study of Pravastatin in the Elderly at Risk. *Lancet*, 2002; 360: 1 623-30.
15. ROCKWOOD K. Epidemiological and clinical trials evidence about a preventive role for statins in Alzheimer's disease. *Acta Neurol Scand Suppl*, 2006; 185: 71-7.