

Cas cliniques en lipidologie

Statines et augmentation des transaminases



E. BRUCKERT

Service d'Endocrinologie-métabolisme et Prévention des maladies cardiovasculaires, Hôpital Pitié-Salpêtrière (APHP) et Institut hospitalo-universitaire cardiométabolique, PARIS.

Observation

Un patient de 51 ans est atteint d'obésité abdominale avec un indice de masse corporelle de 28,7 kg/m². Il est en prévention cardiovasculaire primaire et présente une augmentation modérée du LDL-c et des triglycérides. Il n'a jamais été traité et ses bilans précédents montraient des transaminases en moyenne à 1,3 fois la valeur supérieure de la normale. Sur une échographie, on constatait une stéatose modérée simple.

Le jour de la consultation, sous diététique optimisée mais avec un poids stable, le bilan lipidique montre :

- non HDL-c : 1,90 g/L soit 4,91 mmol/L ;
- cholestérol total : 2,38 g/L (6,15 mmol/L) ;
- HDL-c : 0,48 g/L (1,24 mmol/L) ;
- triglycérides : 2,00 g/L ;
- LDL-c calculé : 1,52 g/L (3,93 mmol/L) ;

Les transaminases sont mesurées à : ASAT : 44 UI/L et ALAT : 39 UI/L (normale < 35 UI/L).

La pression artérielle est en moyenne, en automesure sur 3 jours, à 138/94 mmHg. La clairance de la créatinine est à 92 mL/min. Le patient n'a jamais fumé et n'a pas de diabète.

1. Question

Quel est le risque cardiovasculaire absolu du patient ?

2. Réponses et commentaires

Le calcul du risque par l'équation SCORE2, en utilisant pour la France l'échelle des pays à bas risque, montre

que son risque pourrait être considéré comme intermédiaire (le bas risque et le risque intermédiaire sont en vert sur l'équation) (*fig. 1*) [1].

Mais il faut savoir que, dans un contexte de stéatohépatite associée à une obésité abdominale, le risque calculé par ce score est sous-estimé. De plus, une méta-analyse récente révèle que le risque cardiovasculaire est augmenté de 45 % en présence d'une stéatohépatite (HR : 1,45 ; IC95 % : 1,31-1,61 ; I² = 86,18 %) [2]. Ce risque augmente de façon marquée avec la sévérité de la stéatohépatite. L'excès de risque est indépendant de l'âge, du sexe, des mesures d'adiposité, du diabète et des autres facteurs de risque métabolique.

Ce patient est donc à haut risque vasculaire et l'objectif de LDL visé devra être l'obtention d'un taux inférieur à 0,70 g/L. Un traitement par statine est donc indiqué.

En pratique, une approche par étape est recommandée :

- traitement par statine associé aux recommandations diététiques (classe IA) ;
- si l'objectif n'est pas atteint, prescrire la dose maximale recommandée de statine (en fonction de l'évolution des transaminases notamment) associée à l'ézétimibe.

Suite du cas

Le patient est mis sous statine. Un mois après, son bilan biologique est le suivant :

- non HDL-c : 1,42 g/L, soit 3,67 mmol/L ;
- cholestérol total : 1,90 g/L (4,91 mmol/L) ;
- HDL-c : 0,48 g/L (1,24 mmol/L) ;
- triglycérides : 1,42 g/L (1,60 mmol/L) ;

- LDL-c calculé : 1,10 g/L (2,84 mmol/L) ;
- ASAT : 74 UI/L ; ALAT 52 UI/L (normale < 35 UI/L).

1. Question

Faut-il arrêter ou changer le traitement par statine ?

2. Réponses et commentaires

Le patient n'est pas à l'objectif de LDL. Il convient donc d'augmenter le traitement et d'associer secondairement l'ézétimibe en surveillant l'évolution des transaminases.

Les données sur la sécurité d'emploi des hypolipidémiants ont été revues récemment [3]. Les études les plus nombreuses concernent les statines. Des données physiopathologiques et des résultats d'études surtout rétrospectives montrent la sécurité d'emploi des statines dans la stéatohépatite. Toutefois, on manque de données prospectives randomisées. L'élévation des transaminases sous statine chez des patients ayant une stéatohépatite n'est pas la règle et, quand elle survient, elle ne s'accompagne pas de dysfonction hépatique. Dans une grande cohorte de patients avec cirrhose, le traitement par statine a été associé à moins de complications de la cirrhose et cette diminution était proportionnelle au temps de traitement [4].

Cas cliniques en lipidologie

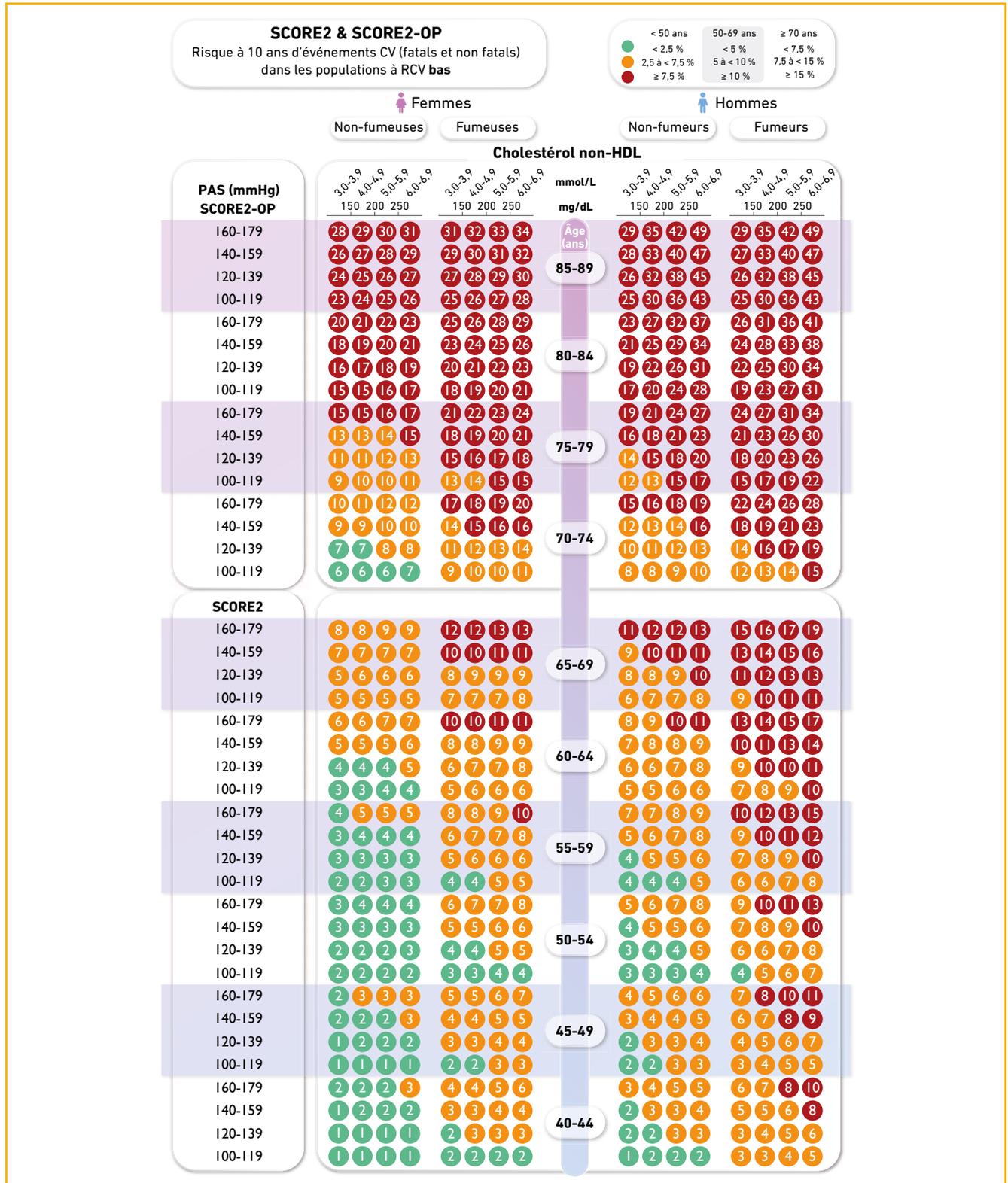


Fig. 1 : Graphique issu des recommandations 2021. Nouvelle équation SCORE pour les pays à bas risque.

Une élévation au-dessus de 3 fois la valeur supérieure de la normale doit entraîner un arrêt des statines mais, en dessous de cette valeur, de nouveaux contrôles sont nécessaires car les transaminases sont fluctuantes et il existe des augmentations transitoires lors de l'initiation du traitement.

Enfin, l'ézétimibe a démontré une sécurité d'emploi satisfaisante et les données disponibles suggèrent la possibilité d'un effet plutôt bénéfique sur la stéatohépatite. En effet, l'absorption du cholestérol aggrave expérimentalement la stéatohépatite en augmentant la lipogénèse.

■ Conclusion

Il est essentiel de connaître les principales situations modifiant le risque cardiovasculaire. Parmi les situations

fréquentes avec un niveau de preuve élevé et une augmentation d'environ 50 % du risque, il y a la stéatohépatite avec une élévation encore plus nette pour les formes les plus sévères.

Les statines et l'ézétimibe peuvent être utilisés en toute sécurité et il est même possible que ces traitements améliorent la stéatohépatite. Il est donc important de ne pas interrompre le traitement pour des augmentations modérées des transaminases dans le contexte de la stéatohépatite. Enfin, une prise en charge de la stéatohépatite en milieu spécialisé est justifiée.

BIBLIOGRAPHIE

1. VISSEREN FLJ, MACH F, SMULDERS YM *et al.*; ESC Scientific Document Group. 2021 ESC Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice. *Eur Heart J*, 2021;42:3227-3337.
2. MANTOVANI A, CSERMELY A, PETRACCA G *et al.* Non-alcoholic fatty liver disease and risk of fatal and non-fatal cardiovascular events: an updated systematic review and meta-analysis. *Lancet Gastroenterol Hepatol*, 2021;6:903-913.
3. TZANAKI I, AGOURIDIS AP, KOSTAPANOS MS. Is there a role of lipid-lowering therapies in the management of fatty liver disease? *World J Hepatol*, 2022;14:119-139.
4. MAHMUD N, CHAPIN S, GOLDBERG DS *et al.* Statin exposure is associated with reduced development of acute on chronic liver failure in a veterans affairs cohort. *J Hepatol*, 2022;S0168-8278(22)00005-8.

L'auteur a déclaré les liens d'intérêts suivants : consulting/présentation pour Amgen, Genfit, MSD, Sanofi-Regeneron, Danone, Aegerion, Ionis pharmaceuticals, Amarin, Akcea, Servier, Mylan, Silence Therapeutic et Novartis.