

Statines et foie

Introduction

Les hypolipémiants constituent une classe médicamenteuse très importante sur le plan de la santé publique et en volume de prescription. L'athérosclérose constitue une des principales causes de mortalité par maladie cardiovasculaire dans les pays occidentaux. En terme de réduction de risque, une diminution de 1% de la cholestérolémie entraîne une réduction de 2% de la morbidité des maladies coronariennes [1].

Les premières approches du traitement des dyslipidémies se sont tournées vers l'emploi de résines susceptibles de séquestrer les lipides alimentaires, l'utilisation du PROBUCOL et de l'acide nicotinique soit seul ou en association avec d'autres produits. Ces agents agissaient préférentiellement sur les triglycérides et sont pratiquement abandonnés.

La seconde étape a été le développement des fibrates, qui s'est accompagné d'une efficacité nettement plus élevée [2]. L'étape ultérieure a été le développement de médicaments ayant une action spécifique sur la biosynthèse du cholestérol avec les inhibiteurs de la 3-hydroxy-3-méthylglutaryl coenzyme A réductase (HMG-CoA réductase ou statine) qui diminuent plus sélectivement les lipoprotéines de faible densité [1]. Les statines sont parmi les médicaments les plus prescrits dans le monde occidental [3]. Leur bénéfice dans la prévention primaire et secondaire des maladies cardiovasculaires est sans équivoque. Les résultats des études cliniques ont montré que les statines diminuaient la mortalité des maladies coronariennes et la morbidité cardiovasculaire en diminuant l'incidence d'infarctus du myocarde, des procédures de revascularisation, des accidents vasculaires

cérébraux et des maladies vasculaires périphériques [4-7]. Les statines inhibent de façon compétitive l'étape limitante de la synthèse du cholestérol au niveau du réticulum endoplasmique en bloquant la transformation de l'HMG-CoA en acide mévalonique. En diminuant la concentration intracellulaire de cholestérol dans l'hépatocyte et dans le sérum, les statines augmentent l'expression des récepteurs aux LDL et entraînent la clairance des LDL du sang [8]. La diminution de la sécrétion des LDL qui contribue également à la diminution des VLDL résulte probablement de la suppression de la synthèse de l'apolipoprotéine B. En plus de leur effet bénéfique sur la diminution de la synthèse du cholestérol, les statines agissent en diminuant l'inflammation et le stress oxydatif et en exerçant une « up » régulation de l'activité de la NO synthétase endothéliale, les statines améliorent les fonctions endothéliales et stabilisent ou entraînent une résorption de la plaque athéromateuse. Cinq statines sont disponibles en France (Tableau I) et six aux Etats-Unis. La cerivastatine a été retirée du marché du fait de rhabdomyolyses fréquentes et graves (notamment en association avec le gemfibrozyl), la mévastatine et la pitavastatine sont à l'étude aux Etats-Unis.

TABLEAU I
PRINCIPALES STATINES

Molécule	Nom commercial
Atorvastatine	Tahor®
Fluvastatine	Fractal®, Lescol®
Pravastatine	Elisor®, Vasten®
Rosuvastatine	Crestor®
Simvastatine	Lodales®, Zocor®
Lovastatine*	Disponible aux USA A l'étude aux USA
Mevastatine*	
Pitavastatine*	
Cerivastatine‡	

* Non disponible en France

‡ Retiré du marché du fait de rhabdomyolyses fréquentes et graves.



J.-F. CADRANEL,
Mimouna SEDDIK,
M. ZRAIKA,
Sylvia LORIC
(Creil)

En 2003, dix millions de patients avaient reçu des statines aux U.S.A. [9] et ce chiffre était de plus de quatorze millions en 2005 (14,5 millions) (W Maddrey, conférence AASLD, Boston 2006). Cinq millions de Français consomment des statines et ce chiffre augmente de 20% par an. Les statines représentent le premier poste de dépenses médicamenteuses ; 54 millions de boîtes de statines avaient été remboursées en 2005.

Au cours de cette mise au point, nous étudierons l'hépatotoxicité des statines et la sévérité de celle-ci. Nous répondrons à la question de savoir si les statines peuvent être utilisées chez des patients ayant une hépatopathie chronique, en particulier, une stéatopathie métabolique, une hépatite chronique virale C ou une cirrhose et nous répondrons à la question de savoir si les fibrates peuvent constituer une alternative thérapeutique.

Hépatotoxicité des statines : de l'élévation des transaminases à l'atteinte cliniquement significative

De nombreuses études cliniques et une très importante expérience clinique ont bien montré que les statines actuellement utilisées ont un excellent profil de sécurité [10].

Tirés à part : Jean-François Cadranel, Service d'Hépatogastroentérologie et de Diabétologie, Centre Hospitalier Laennec BP 72, 60109 Creil Cedex. jfrancois@ch-creil.fr

Élévation asymptomatique des transaminases

Alors que l'atteinte hépatique cliniquement significative est très rare lors des traitements par statines, des élévations asymptomatiques des transaminases sont très fréquentes chez les patients traités par statines (Tableau II) [9, 11-13].

Cette élévation asymptomatique des transaminases est un effet de classe des statines [12]. Les études cliniques ayant évalué l'efficacité des statines, ont arbitrairement, mais de façon constante, utilisé l'existence d'une élévation persistante des transaminases au-delà de trois fois la limite supérieure de la normale (N) en deux ou trois occasions comme un critère de jugement de la sécurité du traitement. L'incidence de cette anomalie avec différentes statines est inférieure à 3% avec un effet dose discret sur celle-ci (Tableau II). Cette élévation supérieure 3N est observée dans 1 à 3% des cas pour la fluvastatine, la lovastatine, la pravastatine et la simvastatine, alors qu'elle est d'environ 0,7% pour l'atorvastatine [1, 2]. Très souvent, cette élévation des transaminases régresse alors même que l'administration du médicament est poursuivie [2]. La fréquence de cette élévation des transaminases ne dépend pas semble-t-il de l'existence d'un métabolisme par le cytochrome P450-3A4 commun à l'atorvastatine, la simvastatine et la lovastatine ou P450-2C9 commun à la fluvastatine et la rosuvastatine, la pravastatine n'étant pas métabolisée par le cytochrome P450. Elle semble

cependant plus rare avec la rosuvastatine. Le caractère hydrophile (pravastatine et rosuvastatine) ou lipophile (toutes les autres) ne semble pas non plus intervenir.

Pour la simvastatine, dans une série de 2 400 patients suivis pendant au moins un an, 1% de cette cohorte avait une élévation documentée des transaminases supérieure à 3,5 N [12]. Ces anomalies étaient notées chez les patients prenant plus de 40 mg de simvastatine par jour. Une minorité de ces patients (0,1%) devait arrêter le traitement pour cette raison. Il n'y avait pas d'épisode d'hépatite cliniquement significative et le profil de sécurité était comparable chez les patients de plus de 65 ans et de moins de 65 ans dans une étude de suivi à long terme [12].

Dans l'analyse de la cohorte scandinave portant sur 4 444 patients traités pendant plus de 5 ans par 20 à 40 mg de simvastatine, il a été montré qu'une élévation des transaminases supérieure à 3N n'était pas significativement différente dans le groupe des patients traités par simvastatine ou par placebo. Des données similaires ont été obtenues sous lovastatine [15], atorvastatine et pravastatine [12]. Plus rarement, après initiation du traitement par statines, une élévation importante des transaminases sans argument pour une atteinte hépatique a été observée, par exemple dans une étude portant sur la pravastatine 0,5% des patients recevant 40 mg de pravastatine avait une élévation des ALAT supérieure à 5N et 0,2% supérieure à 9N [9].

Dans une récente méta-analyse, réunissant 49275 patients participant à 13 études de grande taille randomisées

contre placebo, les traitements par statines à doses faibles ou modérées n'étaient pas associés à une augmentation significative des enzymes hépatiques par rapport au placebo (OR 1,26, IC 95 %, 0,99 – 1,62) [11]. Cette incidence comparable d'élévation des enzymes hépatiques chez les patients traités par statine et par placebo a soulevé la possibilité que les patients dyslipidémiques pouvaient avoir des fluctuations des transaminases qu'ils reçoivent ou non un traitement par statine [11, 16, 17].

Une élévation inférieure à trois fois la limite supérieure de la normale des transaminases, régressive malgré la poursuite du médicament, est en revanche beaucoup plus fréquente (Tableau III) pouvant atteindre plus de 30% pour la lovastatine lorsqu'elle est associée au gemfibrozyl [13].

Hépatotoxicité proprement dite des statines

Atteintes cliniquement significatives

A l'inverse de l'élévation des transaminases fréquente, dose dépendante et souvent régressive, observée avec toutes les statines, la survenue de cas d'atteinte hépatique symptomatique est rare [13]. Pour certains auteurs, les cas d'hépatite cliniquement significative sous statine sont rarissimes et rarement bien documentés [1]. Néanmoins, pour la majorité des auteurs [18-20], l'hépatotoxicité clinique de cette famille médicamenteuse existe. Elle est documentée par plusieurs observations rapportées dans la littérature dont quelques cas avec récurrence lors d'une réintroduction du traitement [13, 18-20]. La fréquence d'accidents hépatiques cliniques sérieux est estimée à 0.2/100.000 personnes traitées, ce qui est nettement moins élevé que pour d'autres classes médicamenteuses, en particulier les fibrates pour lesquels cette fréquence est évaluée à 1/10.000 [1, 21]. Il faut néanmoins signaler que dans une étude réalisée en France dans la Nièvre sur

TABLEAU II
RELATION ENTRE LA POSOLOGIE DE STATINE ET L'INCIDENCE (%) D'ÉLEVATION PERSISTANTE DES ALAT AU-DESSUS DE 3N

	Placebo (%)	Statine 10 mg (%)	Statine 25 mg (%)	Statine 40 mg (%)	Statine 80 mg (%)
Lovastatine	0.1		0.1	0.9	2.3
Simvastatine			0.7	0.9	2.1
Pravastatine	1.3			1.4	
Fluvastatine	0.3		0.2	1.5	2.7
Atorvastatine		0.2	0.2	0.6	2.3
Rosuvastatine		0	0	0.1	

D'après Chalasani [9] et de Denus et al. [11]

TABLEAU III
HÉPATOTOXICITÉ DES STATINES*

	Fréquence d'augmentation des transaminases	Nombre de cas d'atteintes hépatiques	Délai de survenue	Hépatites aiguës	Hépatites graves	Autres atteintes hépatiques
Atorvastatine	13 %	> 20	6 j - 7 mois	Cytolytique ++, Mixte +, Cholestatique +	1	Hépatite chronique (1) Cirrhose (1)
Cerivastatine	17 %	< 5	2 j - 3 semaines	Cytolytique ++ Cholestatique +		
Fluvastatine	55 %	≤ 10	8 mois	Cytolytique ++ Cholestatique +		
Lovastatine	27-30 % [32 % si associé à gemfibrozil]	> 50	6 semaines - 7 ans (moyenne 7 à 11 semaines)	Cytolytique ++ Mixte ++ Cholestatique +	1	Syndrome lupique Hépatite chronique Cirrhose (1) Stéatose (1) Ductopénie Hépatite granulomateuse (1) Cholangite chronique (1)
Pravastatine	22 %	> 10	1 à 20 semaines	Cytolytique + Mixte + Cholestatique +		Stéatose (1)
Simvastatine	5-20 %	≈ 40	6 j - 3 ans	Cytolytique + Mixte + Cholestatique++	1	Hépatite chronique (1) Cirrhose (1)
Rosuvastatine		< 5				

*D'après Biour M et al. [13].

la période 1997-2000 dans un bassin de population de 81 000 personnes, l'incidence de l'hépatotoxicité iatrogène était de 14/100.000 [21]. La prévalence des accidents hépatiques médicamenteux pourrait être 16 fois plus élevée que celle évaluée d'après les notifications spontanées aux centres de pharmacovigilance [21]. Dans cette étude rapportant 34 cas d'hépatite médicamenteuse bien caractérisés, 5 cas (15%) étaient en rapport avec les hypolipémiants, 2 fois le fénofibrate, 3 fois l'atorvastatine (9%).

Le délai de survenue de l'atteinte hépatique varie beaucoup selon les cas. Néanmoins, dans les formes d'hépatites aiguës cytolytiques, qui sont les plus fréquentes, l'atteinte hépatique survient généralement entre quelques semaines et les six premiers mois suivant l'institution du traitement [2, 13, 22], des délais plus courts ou plus longs ont été rapportés (Tableau III). L'atteinte est cytolytique pour la plupart de ces molécules ; moins fréquemment, on constate des atteintes mixtes et cholestatiques, la simvastatine constitue une exception avec une expression plus souvent cholestatique [2, 13]. Ces atteintes hépatiques sont dans l'ensemble peu sévères et régressent

complètement à l'arrêt de l'administration du médicament. Quelques cas d'hépatites graves (cf. infra) ont été rapportés notamment avec la lovastatine, la simvastatine et l'atorvastatine [2, 13, 22, 23]. Quelques cas d'hépatite chronique, de cirrhose, d'hépatite granulomateuse ont été rapportés avec la simvastatine et la lovastatine. Un cas de cholangite avec ductopénie a été rapporté avec cette dernière molécule. En ce qui concerne la rosuvastatine, les cas semblent rares [2, 13]. Les publications suivantes rapportent quelques cas de ces différents types d'atteinte médicamenteuse [24-34].

A côté de ces hépatites cytolytiques mixtes ou cholestatiques, de rares cas d'atteinte hépatique d'allure auto-immune ont été rapportés : un cas de lupus induit associé à une hépatite auto-immune avec l'atorvastatine a été décrit [35], ainsi que le déclenchement d'une hépatite auto-immune sous rosuvastatine et la survenue d'une hépatite auto-immune durant un traitement par atorvastatine et ezetimide [36-39]. Des cas d'hépatite d'allure auto-immune ont été décrits également avec la simvastatine [13, 39]. La revue de 6 cas récents [39] montre

que la survenue d'une hépatite auto-immune est favorisée par l'administration préalable d'une autre statine. Ainsi, dans une observation d'hépatite auto-immune survenue sous simvastatine, le patient avait présenté auparavant une hépatite sous fluvastatine. Dans toutes ces observations, le diagnostic d'hépatite auto-immune était établi selon les critères du groupe international de l'hépatite auto-immune [39] et les patients avaient un groupe HLA DR4, DR3 ou DR7 favorisant les maladies auto-immunes. Les statines sont donc à ajouter à la liste des médicaments (minocycline, hydralazine, procainamide, fibrates) pouvant induire des hépatites auto-immunes ou d'allure auto-immune, chez des patients prédisposés.

Survenue d'atteinte hépatique mortelle ou conduisant à la transplantation

Quelques cas d'hépatites graves ont été rapportés notamment avec la lovastatine, la simvastatine et l'atorva-

statine [2, 13, 22, 23]. Cette complication est extrêmement rare avec les traitements par statines surtout si l'on considère l'importance de leur prescription dans le monde [9]. L'analyse des 232 cas d'atteintes hépatiques aiguës potentiellement en rapport avec la lovastatine [15, 23] a permis d'estimer que le risque d'hépatite fulminante attribuable à la lovastatine était de 2/1 000 000 de patients traités. Parmi 51 741 patients ayant eu une transplantation hépatique aux Etats-Unis entre 1990 et 2002, trois patients ont été transplantés pour une hépatite fulminante possiblement causée par la prise d'une statine (cerivastatine n=2, retiré du marché du fait de rhabdomyolyses fréquentes et graves, simvastatine n=1) [9]. Il n'y a pas de facteurs identifiés de survenue d'hépatite chez des patients recevant de la simvastatine et pas d'argument suggérant que les patients recevant des doses de statines plus élevées ont une prédisposition plus importante à développer une atteinte hépatique cliniquement significative ou sévère.

Il est ainsi important de signaler que le patient ayant présenté une hépatite mortelle sous atorvastatine [22] prenait ce médicament à la posologie quotidienne de 20 mg par jour (faible dose).

Mécanisme de l'élévation des transaminases et de l'atteinte hépatique

Facteurs de risque de cette atteinte

Les mécanismes par lesquels les statines entraînent une élévation asymptomatique des transaminases chez l'homme sont inconnus. Il a été postulé que l'augmentation des transaminases pourrait représenter un effet pharmacologique de tous les hypolipémiants plutôt qu'un effet direct des statines [23]. Cette explication apparaît plausible car une élévation des transaminases est observée avec tous les agents hypolipémiants et notamment l'ezetimide qui n'a pas d'effet

sur la synthèse du cholestérol ou la sécrétion biliaire [4]. Il pourrait s'agir d'une modification de la perméabilité des membranes hépatocytaires. Il a été suggéré également que la toxicité hépatique des statines pourrait être liée à une accumulation intracellulaire d'HMG-CoA ou à une inhibition de la synthèse du mévalonate ou l'inhibition de la synthèse d'un métabolite d'aval conduisant à des altérations de l'homéostasie cellulaire mais ces hypothèses restent à confirmer [1, 2].

Des études toxicologiques chez l'animal ont suggéré que les statines pouvaient entraîner des problèmes hépatiques significatifs. A fortes doses les statines entraînent une nécrose hépatocellulaire chez le lapin. De même, l'administration de fortes doses de simvastatine entraîne une nécrose hépatocellulaire chez le cobaye. L'atteinte hépatique chez ces animaux peut être prévenue ou supprimée par la supplémentation des animaux en mévalonate suggérant que la déplétion en mévalonate ou en l'un de ses métabolites d'aval pouvait être responsable de l'atteinte hépatique [4 9].

Le mécanisme de ces hépatites semble idiosyncrasique avec quelques cas d'hépatite d'allure immuno-allergique [27, 31]. Il existe une controverse sur le risque de toxicité hépatique croisée entre les différentes statines ; ainsi, une observation d'hépatite à l'atorvastatine sans réapparition d'anomalies hépatiques après mise en route d'un traitement par simvastatine a été rapportée [33], alors que la prescription de pravastatine a entraîné une récurrence de l'atteinte hépatique [20, 33]. Ce point est essentiel car chez certains patients, il existe une indication cardiovasculaire très forte à l'utilisation d'une statine. Il n'y a pas de toxicité hépatique croisée avec les fibrates qui pourraient dans certains cas, constituer une alternative thérapeutique.

Si le risque de rhabdomyolyse sous statine est parfaitement documenté lors d'association avec des inhibiteurs du cytochrome P450 [40] et avec le gemfibrozil ou les autres fibrates [20], le risque de toxicité hépatique ne semble pas particulièrement augmenté par

l'association avec un traitement par un inhibiteur du cytochrome P450 et/ou un fibrate.

De façon similaire, il n'y a pas d'argument convainquant pour établir l'existence d'une relation entre un âge avancé, le sexe, l'existence de comorbidités (incluant une maladie du foie), le type de statine et le risque d'hépatite cliniquement significative liée à l'utilisation de statine [12].

Utilisation des statines chez des patients ayant des anomalies des tests hépatiques et/ou une hépatopathie chronique

Utilisation des statines chez les patients ayant une stéatopathie métabolique

Les recommandations actuelles des firmes pharmaceutiques stipulent que les statines ne doivent pas être utilisées chez les patients ayant une maladie chronique du foie ou une élévation des transaminases d'origine inexplicée. Cette formulation est ambiguë car elle ne définit pas la notion de maladie active du foie ou d'élévation inexplicée des transaminases [4, 9]. Il n'apparaît pas clairement dans les notices des firmes pharmaceutiques que l'existence d'une stéatopathie métabolique, fréquente chez les patients hyperlipémiés, constitue une contre-indication ou pas à l'utilisation de statines. Bien que cela ait été suggéré [8], il n'y a aucun argument pour penser que l'utilisation de statines au long cours puisse aggraver les lésions de stéatopathie métabolique chez les patients recevant une statine [8].

A cet égard, les résultats de l'étude de «Dallas» [41] sont très instructifs. Dans cette étude, l'existence d'une relation entre un traitement par statines, le contenu hépatique en triglycérides évalué par spectroscopie et le niveau des transaminases a été examiné chez 2 264 patients participant à cette étude qui étaient traités par statines (N=140) ou qui ne prenaient pas de traitement

hypolipémiant. L'utilisation de statines n'était pas associée à une fréquence plus importante de stéatose ou d'élévation des transaminases. Par ailleurs, parmi les patients ayant une stéatose hépatique (N=638), l'utilisation de statines n'était pas associée à une prévalence élevée d'anomalies des transaminases.

Les résultats de cette étude suggèrent, (ce qui est par ailleurs connu) que les anomalies des tests hépatiques sont en rapport avec la stéatose liée à la dyslipidémie et au syndrome métabolique, et non pas avec le traitement par statines. Ces données sont essentielles car les patients nécessitant des statines ont très souvent un syndrome métabolique associant diversement, augmentation du périmètre abdominal, hypercholestérolémie avec HDL cholestérol bas et LDL cholestérol élevé, surpoids ou obésité, hypertriglycéridémie, hypertension artérielle, tous facteurs de risque coronarien à des degrés variables et promoteurs de stéatose et de stéato-hépatite [2].

Deux études [16, 17] ont montré que les statines pouvaient être administrées chez des patients ayant une stéatopathie métabolique. Dans la première étude, 342 patients dyslipidémiques ayant des transaminases de base augmentées (ASAT > 40 IU/L ou ALAT > 35 IU/L) (indemnes d'hépatite virale ou de consommation à risque d'alcool) ont reçu une statine. Ils ont été comparés à une cohorte de 1 437 patients dyslipidémiques ayant des transaminases de départ normales ayant reçu une statine et à une cohorte de 2 245 patients ayant des transaminases augmentées ne recevant pas de statine. L'effet de la prescription de statines sur les enzymes hépatiques était évalué tous les six mois après le début de l'administration des statines. Dans cette étude, une augmentation des transaminases ASAT et/ou ALAT jusqu'à 10N ou jusqu'à 10 fois le taux de départ en cas d'anomalies préexistantes, étaient considérées comme « minimales à modérées », les élévations sévères des tests hépatiques étaient définies par l'existence d'une augmentation de la bilirubine quel que soit le niveau de départ des transaminases ou par une élévation des transaminases supé-

TABLEAU IV
ABSENCE D'AUGMENTATION
DE L'HÉPATOTOXICITÉ DES STATINES
EN CAS D'ÉLEVATION PRÉALABLE
DES TRANSAMINASES

	Anomalies modérées (%)*	Anomalies sévères (%) *
Groupe 1 (n=342)	4.7	0.6
Groupe 2 (n=1437)	1.9	0.2
Groupe 3 (n=2245)	6.4	0.4

* Groupe 1 vs groupe 2 ; p=0.002, pas de différence 1 vs 3 ;

* Aucune différence entre les 3 groupes.

Groupe 1 : patients dyslipidémiques ayant des transaminases élevées recevant des statines

Groupe 2 : patients dyslipidémiques ayant des transaminases normales recevant des statines

Groupe 3 : patients ne recevant pas de statines ayant des transaminases élevées.

D'après Chalasani et al. [16].

rieures à 10N chez des patients ayant des transaminases normales ou supérieure à 10 fois le taux de départ chez les patients ayant un taux de transaminases de départ augmenté.

Il est à noter, dans cette étude, que plus d'un tiers des patients n'avait pas eu de détermination des transaminases avant la mise en route du traitement par statines.

Les résultats de cette étude sont clairs (Tableau IV). L'incidence d'anomalies « minimales à modérées » et « d'anomalies sévères » des tests hépatiques étaient de 4,7 % et de 0,6 % respectivement dans la cohorte des patients recevant des statines présentant des transaminases de départ augmentées. Les patients recevant des statines et ayant des transaminases de départ normales avaient une incidence d'élévations « minimales à modérées » significative (1,9 % vs 4,7 % ; p=0,02) par rapport au groupe ayant des transaminases augmentées mais pas « d'anomalies sévères » (0,2 % vs 0,6 % ; p=0,2). Surtout, il n'y avait pas de différence d'incidence d'anomalies « minimales à modérées » et d'« anomalies sévères » entre les patients ayant des transaminases de départ normales et recevant des statines et les patients ayant une maladie chronique du foie ne recevant pas de statines (Tableau IV).

Les résultats de cette étude réalisée chez des patients recevant de l'ator-

vastatine ou de la simvastatine ont été confirmés par cette équipe dans un groupe de patients recevant uniquement de la lovastatine (statine de 1^{re} génération). Il est vraisemblable que les patients dyslipidémiques ayant des anomalies des tests hépatiques dans ces études avaient pour l'essentiel (les autres causes de maladie du foie : alcool, virus, étaient exclues) une stéatopathie métabolique [16, 17].

La prescription de statines peut donc être réalisée sans risque particulier chez les patients ayant une stéatopathie métabolique avec ou sans anomalies des tests hépatiques de départ sans risque d'aggravation du bilan hépatique. Quelques études pilotes ont par ailleurs montré que l'administration de statines chez les patients ayant une stéato-hépatite non alcoolique et une dyslipidémie pouvait entraîner une diminution des transaminases et une amélioration des lésions histologiques de stéato-hépatite [42]. Cependant, Il n'est pas actuellement démontré que l'utilisation de statines au long cours pourrait être bénéfique sur les lésions de stéato-hépatite.

Utilisation de statines chez les patients ayant une hépatite chronique C

Il est maintenant démontré que l'insulinorésistance est un facteur de mauvaise réponse au traitement chez les patients ayant une hépatite chronique C.

De nombreux patients ayant une insulinorésistance, présentent des facteurs de risque coronarien et/ou une dyslipidémie pouvant nécessiter la prescription d'une statine. On dispose de peu de données concernant la tolérance de la prescription de statines dans ce groupe de patients. Cependant, dans une étude récente, l'administration de statines chez des patients atteints d'hépatite C s'accompagnait d'une augmentation « minime à modérée » des transaminases dans 22,9 % des cas alors qu'elle n'était pas observée chez les patients infectés par le virus de l'hépatite C ne recevant pas de statines (22,9 % vs 13,3 % ; p=0,009). Il est à noter que l'incidence des ano-

malies « sévères » était plus faible dans le premier groupe (1,2 % vs 6,6 % ; $p=0.015$). L'incidence d'anomalies « minimales à modérées », d'anomalies « sévères » et d'interruption de traitement du fait d'une toxicité hépatique était similaire chez les patients recevant une statine qu'ils aient ou non une hépatite chronique C. Enfin, il faut signaler que les statines potentialiseraient l'effet antiviral de l'interféron (à l'exception de la pravastatine) [43]. L'ensemble de ces données suggère que l'utilisation de statine lorsqu'elle est justifiée n'est pas contre-indiquée chez les patients ayant une hépatite chronique C. On ne dispose pas de données chez les patients ayant une hépatite chronique B.

Utilisation de statines en cas de cirrhose

Il n'y a pas d'argument pour déconseiller la prescription de statines lorsqu'elle est indiquée chez un patient ayant une cirrhose compensée sous réserve d'une surveillance adaptée. Le métabolisme de ces molécules faisant intervenir le cytochrome P450, l'utilisation des statines est déconseillée en cas de cirrhose décompensée du fait d'une augmentation des concentrations plasmatiques pouvant être toxique avec notamment un risque majoré de complications musculaires.

Utilisation des statines chez les transplantés hépatiques

Chez les patients transplantés hépatiques, les complications cardiovasculaires sont une des causes majeures de morbidité et de mortalité tardive et les dyslipidémies sont extrêmement fréquentes. Elles sont favorisées par les traitements immunosuppresseurs. La survenue chez les patients transplantés hépatiques d'une dyslipidémie athérogène est fréquente et pourrait aggraver les lésions vasculaires au niveau du greffon hépatique. La plupart des auteurs recommandent donc de traiter ces troubles métaboliques. Les statines sont un traitement de première ligne de ces dyslipidémies [44].

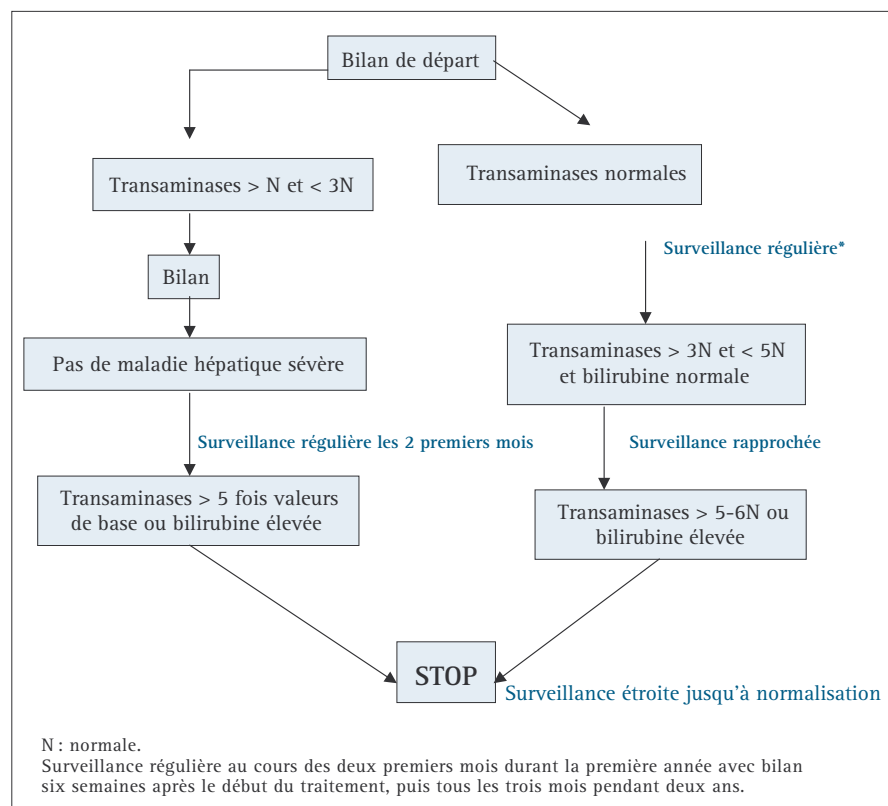


Figure 1. – Surveillance hépatique d'un traitement par statines.

Surveillance des tests hépatiques chez les patients recevant des statines

Une surveillance régulière des transaminases a été recommandée chez les patients recevant des statines avec des modalités différentes selon la molécule prescrite. Celle-ci comporte la réalisation de tests hépatiques avant le début du traitement, puis au cours des deux premiers mois de traitement notamment six semaines après le début du traitement. Il est recommandé de renouveler ces tests hépatiques en cas d'augmentation de doses, puis régulièrement tous les trois mois pendant deux ans. Il n'est néanmoins pas du tout certain que ces modalités de surveillance diminuent le risque de survenue de toxicité hépatique cliniquement significative chez ces patients qui est, rappelons-le, très faible [15, 23]. De plus la détermination des transaminases avant mise en route d'un traitement par statines manque dans 30 % à 47 % des cas [16, 46] et seuls

73 % des patients ont eu une détermination des transaminases au cours du suivi [46] ; de plus, la survenue d'anomalies des tests hépatiques ne différerait pas chez les patients ayant eu une détermination des transaminases avant le début du traitement [16] par rapport à ceux qui n'avaient pas eu de détermination de départ.

Selon la règle bien connue en matière d'hépatotoxicité médicamenteuse (Règle de « HY Zimmerman ») [47], toute augmentation de la bilirubine et/ou apparition d'un ictère doit conduire à l'interruption immédiate du traitement du fait d'un risque accru d'hépatite sévère ou fulminante. Nous proposons donc un schéma de surveillance chez les patients recevant des statines (Fig. 1).

Conclusion

Les statines représentent une classe pharmacologique majeure dont le rapport risque/bénéfice est clairement en faveur du bénéfice. Une augmentation des transaminases cliniquement non

significative est fréquente, mais les hépatites médicamenteuses cliniquement significatives en rapport avec les statines sont extrêmement rares. Il n'y a pas de contre-indication à l'utilisation de statines lorsqu'elles sont indiquées chez les patients ayant une stéatopathie métabolique, une hépatite chronique virale ou une cirrhose compensée. L'existence d'une cirrhose décompensée contre-indique *a priori* la prescription d'une statine.

Les fibrates pourraient dans certains cas constituer une alternative thérapeutique du fait de l'absence de toxicité hépatique croisée avec les statines. Les fibrates sont cependant potentiellement plus hépatotoxiques [12]. En effet, en dehors du risque lithogène documenté, plusieurs types d'hépatite médicamenteuse ont été décrits avec les fibrates et notamment, des hépatites d'allure auto-immune [2, 12, 13].

RÉFÉRENCES

- De la Iglesia FA, Haskins JR, Feuer G. Hepatotoxicity of cardiovascular and anti-diabetic drugs. In: Kaplowitz N, Deleve LD editors. Drug induced Liver disease. New York, Basel: Marcel Dekker, 2003; 549-92.
- Larrey D. Hépatotoxicité des hypolipémiants. *Hepatogastro* 2004; 6: 407-13.
- Eidelman RA, Lamas GS, Hennerkens CH. The new national education program guidelines. *Arch Intern Med* 2002; 162: 2033-36.
- Mac Donald JS, Gerson RJ, Kornbrust DJ, Kloss MW, Prahalada S, Berry PH, et al. Preclinical evaluation of lovastatine. *Am J Cardiol* 1998; 62 [suppl.]: 16J-27J.
- The Long-term Intervention with Pravastatin in Ischaemic Disease (LIPID) Study Group: Prevention of cardiovascular events and death with pravastatin in patients with coronary artery disease and a broad range of initial cholesterol levels. *N Engl J Med* 1998; 339: 1349-57.
- Downs JR, Clearfield M, Weis S, Whitney E, Shapiro DR, Beere PA, et al. Primary prevention of acute coronary events with lovastatin in men and women with average cholesterol levels: results of AFCAPS/TexCAPS. *JAMA* 1998; 279 (20): 1615-22.
- The Scandinavian Simvastatin Survival Study Group. Randomised trial of cholesterol lowering in 4444 patients with coronary heart disease: the Scandinavian Simvastatin Survival Study (4S). *Lancet*, 1994; 344: 1383-9.
- Caldwell S, Zaidman JS, Hespeneheide EE. The liver and statin therapy: uncertain navigation in the sea of risk-benefit. *Pharmacoepidemiol Drug Safety* 2003; 12: 303-6.
- Chalasan N. Statins and hepatotoxicity: focus on patient with fatty liver. *Hepatology*, 2005; 41: 690-94.
- Talbert RL. Safety issues with statin therapy. *J Am Pharm Assoc* 2006; 46: 479-90.
- De Denus S, Spinler SA, Miller K, Peterson AM. Statins and liver hepatotoxicity: a meta-analysis. *Pharmacotherapy* 2004; 24: 534-59.
- Parra JL, Reddy KR. Hepatotoxicity of hypolipidemic drugs. *Clin Liver Dis*, 2003; 7: 415-53.
- Biour M, Ben Salem C, Chazouillères O, Grange JD, Serfaty L, Poupon R. Drug-induced liver injury; fourteenth updated edition of the bibliographic database of liver injuries and related drugs. *Gastroenterol Clin Biol* 2004; 28: 720-59.
- Pedersen TR, Borg K, Cook TJ, Faergeman O, Haghfelt J, Kjekshus J, et al. Safety and tolerability of cholesterol lowering with simvastatin during 5 years in the Scandinavian simvastatin survival study. *Arch Int Med* 1996; 156: 2035-92.
- Tolman K. The liver and lovastatine. *Am J Cardiol* 2002; 89: 1374-80.
- Chalasan N, Aljadhey H, Kesterson J, Murray MD, Hall SD. Patients with elevated liver enzymes are not at higher risk for statin hepatotoxicity. *Gastroenterology* 2004; 128: 1287-92.
- Vuppalanchi R, Teal E., Chalasan N. Patients with elevated baseline liver enzymes do not have higher frequency of hepatotoxicity from lovastatin than those with normal baseline liver enzymes. *Am J Med Sci* 2005; 329: 62-5.
- Stricker BHCH. Drug-induced hepatic injury. 2nd Ed. Elsevier, Amsterdam, London, New York, Tokyo, 1992.
- Pessayre D, Larrey D, Biour M. Drug-induced hepatotoxicity. In: Bircher J, Benhamou JP, Mac Intyre N, Rodes J, eds. *Oxford Textbook of Clinical Hepatology*, 2nd ed, vol 2. Oxford: Oxford University Press; 1999: 1261-1315.
- Chitturi S; George J. Hepatotoxicity of commonly used drugs: non steroidal anti-inflammatory drugs, antihypertensives, antidiabetics agents, anti-convulsants, lipid-lowering agents, psychotropic drugs. *Sem Liv Dis* 2002; 22: 169-83.
- Sgro C, Clinard F, Ouazir K, Chanay H, Allard C, Guilleminet C, et al. Incidence of drug induced hepatic injuries. A French population-based study. *Hepatology* 2002; 36: 451-55.
- Perger C, Kohler M, Fattinger K, Flury R, Meier PJ, Pauli-Mangus C. Fatal liver failure with atorvastatin. [Letter] *J Hepatol*, 2003; 39: 1086-1107.
- Tolman KG. Defining patients risks from expanded preventive therapies. *Am J Cardiol* 200; 85: 15E-19E.
- Hartleb M, Rymarczyk G, Januszewski K. Acute Cholestatic Hepatitis Associated With Pravastatin. *Am J Gastroenterology* 1999; 94: 1388-90.
- Punthakee Z, Scully LJ, Guindi MM, Ooi TC. Liver fibrosis attributed to lipid lowering medications: two cases. *J Intern Med* 2001; 250: 249-54.
- Raveh D, Arnon R, Isareli A, Eisengberg S. Lovastatin-induced hepatitis. *Isr J Med Sci* 1992; 28: 101-2.
- Ridruesjo E, Mando OG. Acute cholestatic hepatitis after reinitiating treatment with atorvastatin. [Letter] *JHepatol* 2002; 37: 165-66.
- Caldwell SH, Hespeneheide Erickson E, Von Borstel RW. Myositis, Microvesicular Hepatitis, and Progression to Cirrhosis from Troglitazone Added to Simvastatin. *Digestive Dis Sci* 2001; 46: 376-8.
- Heuer T, Gerards H, Pauw M, Gabbert HE, Reis HE. Toxischer Leberschaden durch HMG-CoA-Reduktase-Hemmer. *Medizinische Klinik*, 2000; 95: 642-4.
- Bruguera M, Joya P, Rodés J. Hepatitis asociada al tratamiento con lovastatina. Presentacion de 2 casos. *Gastroenterol Hepatol* 1998; 21: 127-8.
- de Castro ML, Hermo JA, Baz A, de Luaces C, Pérez R, Clofent J. Hepatitis colestasica aguda tras la reintroduccion de atorvastatina. *Gastroenterol Hepatol* 2006; 29: 21-4.
- Grimbert S, Pessayre D, Degott C, Benhamou JP. Acute Hepatitis Induced by HMG-CoA Reductase Inhibitor, Lovastatin. *Dig Dis Sci* 1994; 39: 2032-3.

33. Nakad A, Bataille L, Hamoir V, Sempoux C, Horsmans Y. Atorvastatin-induced acute hepatitis with absence of cross-toxicity with simvastatin. *Lancet* 1999; 353: 1763-64.
34. Ballare M, Campanini M, Airoidi G, Zaccala G, Bertoncelli MC, Cornaglia G, Porzio M, Monteverde A. Hepatotoxicity of hydroxyl-methyl-glutaryl-coenzyme A reductase inhibitors. *Minerva Gastroenterol Dietol* 1992; 38: 41-4.
35. Graziadei IW, Obermoser GE, Sepp NT, Erhart KH, Vogel W. Drug-induced lupus-like syndrome associated with severe autoimmune hepatitis. *Lupus* 2003; 40: 409-12.
36. Wolters LMM, Van Buuren HR. Rosuvastatin-associated hepatitis with autoimmune features. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2005; 17: 589-90.
37. Van Heyningen C. Drug-induced acute autoimmune hepatitis during combination therapy with atorvastatin and ezetimibe. *Ann Clin Biochem* 2005; 402-4.
38. Pelli N, Setti M, Ceppa P, Toncini C, Indiveri F. Autoimmune hepatitis revealed by atorvastatin. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2003; 15: 921-24.
39. Alla V, Abraham J, Siddiqui J, Raina D, Wu GY, Chalasani NP, Bonkovsky HL. Autoimmune Hepatitis Triggered by Statins. *J Clin Gastroenterol* 2006; 40: 757-61.
40. Lewin JJ, Nappi JM, Taylor MH. Rhabdomyolysis with concurrent Atorvastatin and Diltiazem. *Ann Pharmacother* 2002; 36: 1546-9.
41. Browning JD. Statins and Hepatic Steatosis: Perspectives From the Dallas Heart Study. *Hepatology* 2006; 44: 466-71.
42. Cadranel JF. Non-alcoholic steatohepatitis: therapeutic management. *Gastroenterol Clin Biol* 2003; 27: 799-805.
43. Khorashadi S, Hasson NK, Cheung RC. Incidence of statin hepatotoxicity in patients with hepatitis C. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2006; 4: 902-7.
44. Ikeda M, Abe K, Yamada M, Dansako H, Naka K, Kato N. Different anti-HCV profiles of statins and their potential for combination therapy with interferon. *Hepatology* 2006; 44: 117-25.
45. Anfossi G, Massucco P, Bonomo K, Trovati M. Prescription of statins to dyslipidemic patients affected by liver diseases: a subtle balance between risks and benefits. *Nutr Metab Cardiovasc Dis* 2004; 14: 215-24.
46. Andrade SE, Donahue JG, Chan KA, Watson DJ, Platt R. Liver function testing in patients on HMG-CoA reductase inhibitors. *Pharmacoepidemiol Drug Safe* 2003; 12: 307-13.
47. Zimmerman HJ. *Hepatotoxicity: the adverse effects of drugs and other chemicals on the liver*. 2nd ed. Baltimore, MD: Lippincott, 1999.

RÉSUMÉ

Statines et Foie

Jean François CADRANEL

- Les statines améliorent la morbi-mortalité des maladies cardiovasculaires
- Cinq millions de Français sont sous statines
- L'augmentation modérée et dose dépendante des transaminases est très fréquente
- La toxicité hépatique des statines est très rare
- Les statines sont contre indiquées en cas de cirrhose décompensée
- Les statines peuvent être prescrites en cas d'anomalies des tests hépatiques
- Les statines peuvent être prescrites en cas de stéatopathie métabolique
- Les statines peuvent être prescrites en cas d'hépatite virale C