



Disponible en ligne sur
SciVerse ScienceDirect
www.sciencedirect.com

Elsevier Masson France
EM|consulte
www.em-consulte.com



Mise au point

Faut-il donner des statines à tous les lupiques ?[☆]

Martin Soubrier^{a,*}, Sylvain Mathieu^a, Marion Hermet^b, Claudie Makarawiez^c, Éric Bruckert^d

^a Service de rhumatologie, hôpital G.-Montpied, place H.-Dunant, BP 69, 63003 Clermont-Ferrand, France

^b Service de médecine interne, hôpital G.-Montpied, place H.-Dunant, BP 69, 63003 Clermont-Ferrand, France

^c Service d'endocrinologie et prévention des maladies CVs, institut hospitalo-universitaire cardio-métabolisme, Pitié-Salpêtrière, AP-HP, 75013 Paris, France

^d Service de médecine interne, place L.-Aubrac, 63003 Clermont-Ferrand, France

INFO ARTICLE

Historique de l'article :

Accepté le 10 juillet 2012

Disponible sur Internet le 1^{er} novembre 2012

Mots clés :

Lupus érythémateux systémique

Statines

Athérome

Immunomodulation

Épaisseur intima-média

RÉSUMÉ

Les statines réduisent la morbidité et la mortalité cardiovasculaires (CV) tant en prévention primaire que secondaire. Leur rôle immunomodulateur a été suggéré. Il est maintenant bien connu que les lupiques ont un athérome accéléré. Faut-il ainsi prescrire des statines à tous les patients lupiques pour faire d'une pierre deux coups ? En fait, les statines ne doivent pas être prescrites de façon systématique chez les patients ayant un lupus érythémateux systémique (LES). La raison essentielle est l'absence de grande étude d'intervention menée spécifiquement dans cette population. Leur rôle immunomodulateur dans le LES n'est pas établi avec certitude. Bien que leur effet sur l'athérome infraclinique (évolution de l'épaisseur intima-média) soit incertain et qu'il n'existe pas d'étude en prévention primaire ou secondaire démontrant leur efficacité, il nous semble indispensable que tous les patients lupiques aient de façon annuelle un bilan lipidique. Il est logique de considérer que les patients lupiques sont à haut risque CV ou à très haut risque quand ils sont en prévention secondaire. Il est donc nécessaire que tout patient lupique ait un LDL-cholestérol inférieur à 100 mg/dL, ou 70 mg/dL s'il est en prévention secondaire. Pour obtenir ce seuil, seules les statines sont recommandées de façon large. Quand une statine est prescrite, la surveillance doit être plus rigoureuse (transaminases) en raison des comorbidités fréquentes et des autres traitements.

© 2012 Société Française de Rhumatologie. Publié par Elsevier Masson SAS. Tous droits réservés.

Les statines ont été initialement développées pour prendre en charge les désordres lipidiques et il est maintenant bien démontré que ce traitement réduit la morbidité et la mortalité cardiovasculaires (CV) tant en prévention primaire que secondaire [1,2]. L'étude des propriétés des statines a fait découvrir qu'elles avaient des effets pléiotropes et de très nombreux travaux ont été réalisés dans des domaines aussi variés que la neurologie, la néphrologie et la rhumatologie. Leur rôle immunomodulateur a été démontré dans la polyarthrite rhumatoïde (PR) et le lupus érythémateux systémique (LES) [3]. Il est maintenant bien connu que les lupiques ont un athérome accéléré. Faut-il ainsi prescrire des statines à tous les patients lupiques pour faire d'une pierre deux coups ? [4].

1. Mécanisme d'action des statines

Les statines inhibent l'HMG-coA réductase, qui catalyse la transformation de l'HMG-coA en mévalonate [5]. Au-delà de la diminution des concentrations de mévalonate qui est à l'origine

de la synthèse du cholestérol, les statines, en inhibant l'HMG-coA réductase, provoquent une diminution des protéines isoprénylées, comme le farnésyl, le géranyl ou le géranyl-géranyl. Ces protéines sont essentielles dans l'accrochage des protéines de signalisation à la membrane (Ras, Rho, protéines G hétérotrimériques). Il en résulte des effets pléiotropes intracellulaires intervenant de façon favorable dans la régulation des processus inflammatoires impliqués dans l'athérosclérose [5]. Les statines ont également des propriétés immunomodulatrices [6,7]. Elles inhibent l'expression induite par l'interféron- α des antigènes de classe II du complexe majeur d'histocompatibilité à la surface des macrophages et des molécules de co-stimulation (CD-40, CD-80, CD-86) à la surface des cellules présentatrices de l'antigène. Elles diminuent également la synthèse des cytokines TH1 (IL-2, IL-12, IL-17, IFN γ , TNF α), induisent la sécrétion des cytokines TH2 (IL-4, IL-5, IL-10) et entraînent la différenciation des cellules TH0 en cellules TH2 [6,7]. L'effet immunomodulateur des statines s'exerce par l'inhibition des molécules isoprénylées [6]. Au cours du LES, l'effet immunomodulateur pourrait être en grande partie secondaire à l'inhibition de la production de l'interféron de type 1 qui est fortement impliqué dans la physiopathogénie du LES [8]. Il pourrait également s'exercer par la restructuration des membranes cellulaires riches en cholestérol. Au cours du LES, l'atorvastatine peut ainsi restaurer la fonction des cellules T en modifiant leur membrane avec en parallèle une diminution de la production d'IL-10 et d'IL-6 impliquées dans la

DOI de l'article original : <http://dx.doi.org/10.1016/j.jbspin.2012.08.014>.

[☆] Ne pas utiliser, pour citation, la référence française de cet article, mais la référence anglaise de *Joint Bone Spine* avec le DOI ci-dessus.

* Auteur correspondant.

Adresse e-mail : msoubrier@chu-clermontferrand.fr (M. Soubrier).

physiopathogénie [9]. Au total, il semble bien que les statines aient de multiples propriétés potentiellement bénéfiques chez les patients lupiques. Comme beaucoup d'effets pléiotropes biologiques, il est toujours difficile de savoir s'ils ont une pertinence clinique.

2. Lupus systémique et athérome

2.1. Épidémiologie

Il est actuellement bien établi que le lupus est associé à une augmentation de la morbi-mortalité CV [10]. C'est Urowitz et al. qui sont les premiers à attirer l'attention sur les complications CV du LES après avoir analysé les causes de décès chez 80 patients en montrant deux pics de mortalité, l'un précoce (inférieur à un an), secondaire à l'activité du LES ou aux complications du traitement immunosuppresseur, l'autre tardif (supérieur à cinq ans après le diagnostic), secondaire à l'athérosclérose [11]. Si le pronostic du LES s'est considérablement amélioré durant les trois dernières décennies avec une diminution de la mortalité globale, la mortalité d'origine CV est en discrète augmentation [12]. La morbidité CV est augmentée avec une prévalence des infarctus du myocarde (IDM) qui est estimée entre 6 et 10% et une incidence à 1,5% par an [13–15]. Par rapport à la population générale, les patients lupiques ont un risque deux à dix fois plus important de faire un IDM [16,17]. Cette augmentation du risque est particulièrement importante chez les femmes jeunes. En comparant la cohorte de lupus de Pittsburgh à la cohorte de Framingham, Manzi et al. ont montré que des patientes ayant un LES ont un risque d'IDM multiplié par cinq ou six mais pour les patientes âgées de 35 à 44 ans, le risque est 50 fois plus élevé que chez les témoins [13]. L'augmentation du risque est moindre dans la cohorte de la Nurse Health Study (2,25 IC 95% : 1,37–3,69), ce qui pourrait être dû à un âge moyen élevé (52,6 ans) lors du diagnostic de LES [18].

2.2. Facteurs de risque

L'augmentation du risque CV observé pourrait être secondaire à une plus grande prévalence des facteurs de risque traditionnels au cours du LES, qu'il s'agisse d'une dyslipidémie, d'une hypertension artérielle, d'un tabagisme, d'un diabète mais aussi de la sédentarité, de l'insulinorésistance et du syndrome métabolique [10,16,17]. La dyslipidémie au cours du LES se caractérise par une augmentation du cholestérol total, du LDL-cholestérol, des triglycérides et par une diminution du HDL-cholestérol [19]. De plus au cours du LES, le HDL perd ses propriétés anti-inflammatoires dans 40% des cas environ, augmentant l'oxydation des LDL, et ainsi leur captation par les macrophages qui se transforment en cellules spumeuses, l'une des étapes les plus importantes de l'athérome [20]. L'interféron- α impliqué dans la physiopathogénie du LES, semble augmenter la captation des lipides par les macrophages et leur transformation en cellules spumeuses [21]. L'existence d'anticorps anti-OxLDL et d'anti-HDL pourrait également participer à l'accélération de l'athérome [22]. Dans la base de données des généralistes anglais, la présence d'une hyperlipidémie associée au LES augmente considérablement le risque d'accident CV puisqu'il passe de 2,67 (1,34–5,34) à 18,24 (1,48–225) [23].

Toutefois, les facteurs de risque traditionnels n'expliquent pas à eux seuls l'augmentation du risque observé. En effet, après ajustement sur les facteurs de risque CV traditionnels pris en compte par l'équation de Framingham (âge, sexe, tabagisme, diabète, cholestérol, pression artérielle), le risque relatif (RR) d'IDM est de 10,1 (5,8–15,6), d'accident vasculaire cérébral (ACV) de 7,9 (4–13,6) et celui de décès d'origine CV de 17 (8,1–29,1) [14]. Plusieurs marqueurs d'inflammation et de dommages viscéraux sont

associés avec la survenue d'évènements CV au cours du LES, qu'il s'agisse de l'atteinte rénale, de la microalbuminurie, des manifestations neuropsychiatriques, des lésions de vascularite, mais aussi l'augmentation de la CRP, du TNF- α et de l'IL-6 et du C3 [10,16,17]. Le rôle des antiphospholipides dans la genèse de l'athérome précoce au cours du LES reste débattu [10,16]. Les différents facteurs de risque CV observés au cours des grandes séries de LES sont résumés dans le Tableau 1 [13,24–27].

Les traitements du LES modifient le risque CV. L'hydroxychloroquine diminue la survenue des thromboses artérielles ainsi que la mortalité globale [28,29]. Il a également un effet favorable sur le métabolisme lipidique puisqu'il entraîne une augmentation du HDL-cholestérol [30]. L'effet des corticoïdes sur le risque CV reste discuté. En effet, il existe deux tendances opposées. Les corticoïdes en excès sont associés à un sur-risque majeur comme on peut le voir par exemple au cours du syndrome de Cushing même dans sa forme infraclinique. À l'inverse, ils pourraient avoir un effet bénéfique sur l'athérome s'ils sont donnés à la posologie qui permet de contrôler l'activité du LES. Une posologie plus élevée que la posologie efficace pourrait être délétère en raison des effets néfastes sur le métabolisme lipidique, glucidique, et la pression artérielle [16] (Tableau 2).

2.3. Prise en charge du risque cardiovasculaire

La diminution du risque CV passe par un contrôle strict de l'activité du LES et par la prise en charge des facteurs de risque CV. En ce qui concerne la dyslipidémie, la cible est le LDL-cholestérol. En France l'objectif à obtenir dépend des autres facteurs de risque CV [31]. Il n'existe pas de recommandation spécifique concernant la prise en charge de la dyslipidémie au cours du LES. Toutefois en France, il a été conseillé de considérer la PR, où le risque CV par rapport à la population générale est multiplié par deux à trois, comme un facteur de risque additionnel et il semblerait assez logique de considérer également le LES comme un facteur de risque additionnel [32,33]. Il n'est pas recommandé de débiter systématiquement une statine au cours du LES dans les nouvelles recommandations européennes de prise en charge des dyslipidémies [34]. Dans ces recommandations, le risque CV est évalué par l'équation SCORE qui prend en compte l'âge, le sexe, le tabagisme, la pression artérielle systolique, le cholestérol total et le HDL-cholestérol, et qui permet de déterminer le risque de mortalité CV à dix ans [34]. Ces nouvelles recommandations fixent des seuils bas pour le LDL-cholestérol [34]. Ainsi, l'objectif chez les patients à très haut risque vasculaire (SCORE > 10%, maladie vasculaire prouvée, diabète de type 1 ou 2 avec atteinte viscérale, insuffisance rénale modérée à sévère), la cible du LDL-cholestérol est inférieure à 1,8 mmol/L (70 mg/dL). En cas de haut risque CV (SCORE > 5% et < 10%, augmentation importante d'un seul facteur de risque CV), la cible du LDL-cholestérol est inférieure à 2,5 mmol/L (100 mg/dL), et lorsque le risque est modéré (SCORE > 1% et < 5%), la cible est inférieure à 3 mmol/L (115 mg/dL). De plus, les recommandations de l'EULAR appliquent dans la PR un coefficient multiplicateur à l'équation de SCORE et l'on peut se demander si ce coefficient multiplicateur ne devrait pas être appliqué pour le LES, augmentant ainsi le nombre de patients à traiter [35]. Dès à présent, certains auteurs anglosaxons proposent que dans le LES, la cible du LDL-cholestérol soit de 2,6 mmol/L (100 mg/dL) et de 70 mg/dL pour ceux qui ont des antécédents de maladie CV, d'artériopathie des membres inférieurs ou un diabète avec une prise en charge stricte de ceux-ci [16]. Il faut donc, en plus des antipaludéens de synthèse et des règles hygiéno-diététiques, diminuer la posologie de la corticothérapie si cela est possible. Puis, si ces mesures s'avèrent insuffisantes, il faudra envisager la prescription d'une statine [33,34].

L'effet des statines sur la réduction du risque CV est important. La méta-analyse de 27 essais randomisés des statines a montré qu'une

Download English Version:

<https://daneshyari.com/en/article/3387793>

Download Persian Version:

<https://daneshyari.com/article/3387793>

[Daneshyari.com](https://daneshyari.com)