

Statines et risque de diabète : réalité et prise en charge

Management of statin-induced diabetes

B. Cariou*

Les statines sont les hypolipémiants les plus prescrits à l'heure actuelle pour atteindre la cible optimale de LDL-cholestérol (LDL-c). Elles agissent en inhibant l'HMG-CoA réductase (HMGCR), ce qui a pour conséquence de diminuer la synthèse endogène de cholestérol et d'activer le facteur de transcription SREBP2 (*Sterol Response Element Binding Protein 2*), dont le rôle est de détecter les variations de la quantité de cholestérol dans les cellules. SREBP2 stimule ensuite la transcription du récepteur du LDL-c (LDLR) au niveau hépatique, ce qui permet le catabolisme du LDL-c (1). De nombreux essais cliniques randomisés ont démontré qu'abaisser le LDL-c via les statines permet de réduire les événements cardiovasculaires en prévention secondaire, mais aussi primaire (2). Par exemple, chaque diminution du LDL-c de 38,6 mg/dl (1 mmol/l) avec une statine est associée à une réduction significative de 21 % des événements cardiovasculaires, que les patients soient diabétiques ou non (2).

La sécurité d'emploi des statines dans ces études est globalement satisfaisante, avec pour effets indésirables des myalgies et des perturbations du bilan hépatique, principalement, et, exceptionnellement, des rhabdomyolyses. Néanmoins, des analyses post-hoc récentes de ces mêmes essais cliniques ont suggéré que l'usage des statines pouvait être associé à un risque accru de diabète de type 2 (DT2). L'objectif de cet article est d'analyser les données soutenant cette association, d'en discuter les mécanismes moléculaires potentiels et, enfin, de proposer une prise en charge pratique vis-à-vis de l'usage des statines pour le clinicien.

Les leçons des essais cliniques randomisés

Le risque diabétogène des statines a été révélé par la publication de l'étude JUPITER (*Justification for the Use of statins in Prevention: an Intervention Trial Evaluating Rosuvastatin*), qui a testé l'effet de la rosuvastatine à 20 mg/j chez des patients ayant une protéine C réactive ultrasensible (CRP_u) élevée mais un LDL-c peu

élevé (108 mg/dl en moyenne) [3]. Dans cette étude, il y a eu une augmentation significative de 25 % des nouveaux cas de DT2 dans le bras rosuvastatine.

Ce risque diabétogène a été confirmé chez des patients non diabétiques dans une large méta-analyse (13 essais; 91 140 sujets) publiée en 2010, avec une augmentation du risque de DT2 de 9 % (OR: 1,09; IC₉₅: 1,02-1,17) après un suivi de 4 ans (4). Une analyse post-hoc de l'étude SPARCL (*Stroke Prevention by Aggressive Reduction in Cholesterol Levels*) a également mis en évidence une augmentation de 37 % du risque de DT2 dans le bras atorvastatine 80 mg/j par rapport au bras placebo (8,71 vs 6,06 %) [5]. Il faut souligner néanmoins que la première publication sur le sujet concernait l'essai WOSCOPS (*West of Scotland Coronary Prevention Study*), selon lequel la pravastatine réduisait le risque de nouveaux cas de DT2 de 30 % à 5 ans (6).

Des données observationnelles concordantes

Bien que le niveau de preuve soit nettement inférieur, des études de cohorte en vie réelle sont venues, dans un deuxième temps, conforter l'hypothèse d'un risque diabétogène des statines. Par exemple, une étude italienne, réalisée en Lombardie chez 115 709 patients ayant commencé un traitement par statines entre 2003 et 2004 et suivis jusqu'en 2010, a retrouvé une augmentation de 32 % du risque de DT2 chez ceux qui ont bien suivi leur traitement (≥ 75 % prises programmées [PP]) par rapport à ceux qui ne l'ont pas bien suivi (< 25 % PP) [7]. Une autre étude, anglaise, encore plus large, a comparé 430 890 patients traités par statines en médecine générale à 1 585 204 sujets contrôles. La durée moyenne de suivi a été de 5,43 ans pour les patients sous statines et de 3,89 ans chez les sujets contrôles. La prise de statines était associée à une hausse de 57 % du risque de DT2 (HR: 1,57; IC₉₅: 1,54-1,59), qui augmentait avec la durée du traitement (8).

© Correspondances en MHDN 2017; 21(2):52-6.

* Clinique d'endocrinologie et Inserm UMR 1087-CNRS UMR 6291, institut du thorax, CHU de Nantes.

Résumé

Les statines sont les hypercholestérolémiants les plus utilisés en prévention cardiovasculaire. Des analyses post-hoc issues des essais cliniques randomisés contre placebo ont démontré récemment que leur usage était associé à une augmentation du risque de développer un diabète de type 2 (DT2). Ceci a été confirmé par la suite dans des études observationnelles, mais aussi par les analyses génétiques de randomisation mendélienne. Ce risque est plus marqué avec les fortes doses de statines et chez les patients à risque de DT2 (pré-diabétiques, syndrome métabolique, sujets âgés). Les mécanismes moléculaires sous-jacents demeurent largement incompris, même si des données suggèrent que les statines pourraient altérer la fonction β -cellulaire. Le risque diabétogène des statines ne doit pas limiter leur indication chez les patients à risque cardiovasculaire, car la balance bénéfice-risque demeure en faveur des statines. En revanche, il est important de dépister les patients à risque de DT2 afin de mettre en place une surveillance glycémique et de renforcer les règles hygiéno-diététiques.

Des preuves génétiques : les analyses de randomisation mendélienne

Le lien causal entre LDL-c et risque cardiovasculaire a été démontré par les observations des maladies génétiques et les analyses de randomisation mendélienne, qui ont étudié les conséquences cardiovasculaires de 9 polymorphismes dans 6 gènes du métabolisme du LDL-c chez 321 321 individus (9). En moyenne, chaque réduction "génétique" de 0,39 g/l (1 mmol/l) de LDL-c est associée à une diminution de 54,5 % du risque d'événements cardiovasculaires, soit 2,5 fois plus que ce qui est observé dans les essais avec les statines. Cette différence majeure en termes de protection cardiovasculaire s'explique par la durée d'exposition à des taux réduits de LDL-c, qui s'étend sur une vie entière dans les cas des polymorphismes protecteurs contre quelques années dans les essais cliniques.

On a aussi pu démontrer que des polymorphismes dans le gène de l'HMGR (inhibant son activité) étaient associés à une augmentation du risque de DT2 (d'environ 10 % pour une diminution du LDL-c de 0,1 g/l) et, dans une moindre mesure, à une augmentation du poids (10, 11). Ces données suggèrent que l'action diabétogène des statines implique directement le métabolisme du LDL-c via la régulation de la voie HMGR-LDLR. À l'inverse, une étude récente a démontré que les patients ayant une hypercholestérolémie familiale, caractérisée par un défaut d'action de la voie du LDLR, ont un risque moindre de développer un DT2 que des apparentés non atteints (12). L'ensemble de ces données suggère que l'effet diabétogène des statines est directement en lien avec la réduction du LDL-c.

Des mécanismes moléculaires incertains

Une des principales questions encore non résolues est celle du ou des mécanismes moléculaires par lesquels les statines sont responsables d'une altération de l'homéostasie du glucose (13).

Les données concernant l'effet des statines sur la sensibilité à l'insuline sont plutôt en faveur d'un effet neutre des statines sur la sensibilité à l'insuline

mesurée lors d'un clamp hyperinsulinémique-euglycémique. Une étude italienne menée chez 27 patients diabétiques a retrouvé une augmentation de l'HbA1c de 0,8 à 0,9 % après 12 mois de traitement par la rosuvastatine (20 mg/j) ou la simvastatine (20 mg/j), sans altération de la sensibilité à l'insuline mesurée lors du clamp, mais avec une altération de l'insulinosécrétion reflétée par une baisse de l'indice HOMA-B (14). Des données in vitro semblent confirmer l'hypothèse d'une action des statines sur la cellule β pancréatique. En effet, 3 études indépendantes ont montré qu'un traitement d'îlots isolés de rat ou de lignées de cellules β MIN-6 par des statines lipophiles (simvastatine, atorvastatine et lovastatine) est toxique pour la cellule β , alors que la pravastatine, hydrophile, est sans effet (13).

Une autre question est de savoir si le risque diabétogène des statines est lié à la baisse du LDL-c ou à un effet direct des statines sur l'HMGR. Dans la méta-analyse de N. Sattar (4), le risque de DT2 était lié aux fortes doses de statines, mais pas à l'intensité de la baisse du LDL-c. Néanmoins, certaines données obtenues in vitro suggèrent que le LDLR pourrait médier une lipotoxicité induite par le LDL-c dans la cellule β (15). Les îlots isolés humains et murins peuvent lier, internaliser et dégrader les LDL via le LDLR. Les LDL diminuent la sécrétion d'insuline induite par le glucose (GSIS) in vitro, y compris à des concentrations physiologiques (1,2 g/l). Ces données in vitro ont été confirmées dans des études in vivo chez la souris. Ainsi, les souris K.O. pour le LDLR qui sont hypercholestérolémiques, mais qui sont incapables d'internaliser les LDL dans la cellule β , ne développent pas de diabète. Ceci démontre que le LDLR doit permettre l'endocytose des LDL dans la cellule pour induire une dysfonction de la cellule β , en accord avec les données observées chez l'homme dans les cas d'hypercholestérolémie familiale (12).

Quels sont les patients à risque de développer un diabète sous statines ?

Sur le plan clinique, il est important de pouvoir mieux identifier les patients à risque de développer un diabète. Les résultats obtenus sont issus essen-

Mots-clés

Statines

LDL-cholestérol

Cellule β

Prédiabète

Diabète de type 2

Summary

Statins are the most widely used lipid-lowering drugs, due to their proven efficacy to reduce cardiovascular events. Recent post-hoc analyses of randomized controlled trials demonstrated that statins are associated with an increased risk of developing type 2 diabetes (T2D). This association was further confirmed in observational cohorts and Mendelian randomization studies. The risk is higher with high doses of statins and in people with preexisting risk factors for T2D. The underlying molecular mechanisms sustaining the diabetogenic action of statins remains largely unknown. From a clinical perspective, evidence suggests that the benefits of statins for the reduction of cardiovascular risk far outweigh the risk of developing T2D, especially in patients with higher cardiovascular risk. However, physicians should assess all patients for their T2D risk prior to starting statin therapy, in order to reinforce lifestyle changes and to monitor glycaemic parameters.

Keywords

Statins

LDL-cholesterol

β -cell function

Prediabetes

Type 2 diabetes

tiellement d'analyses post-hoc en sous-groupes ; les données des études de comparaison directe sont insuffisantes.

multivariée avait identifié l'âge comme étant un facteur prédictif du risque diabétogène des statines (le risque est plus élevé chez les sujets âgés).

Risque diabétogène des statines : un effet-dose

Une méta-analyse de 5 essais cliniques randomisés a démontré que les fortes doses de statines (atorvastatine et simvastatine : 80 mg/j) étaient associées à une augmentation modérée, mais significative, du risque de DT2 : + 12 % (OR : 1,12 ; IC₉₅ : 1,04-1,22) par rapport aux faibles doses (simvastatine : 20-40 mg/j ; pravastatine : 40 mg/j) [16]. Cet effet-dose a également été retrouvé dans une autre méta-analyse de 8 études de cohortes américaines, canadiennes et anglaises qui a inclus au total 136 966 patients traités par statines en prévention secondaire. Après 2 ans de suivi, les fortes doses de statine (atorvastatine ≥ 20 mg/j, rosuvastatine ≥ 10 mg/j et simvastatine ≥ 40 mg/j) étaient associées à un surrisque de DT2 de 15 % (OR : 1,15 ; IC₉₅ : 1,05-1,26). Notons que le risque était surtout élevé les 4 premiers mois après l'instauration du traitement (OR : 1,26 ; IC₉₅ : 1,07-1,47) [17].

Un risque plus élevé chez les patients à risque de DT2

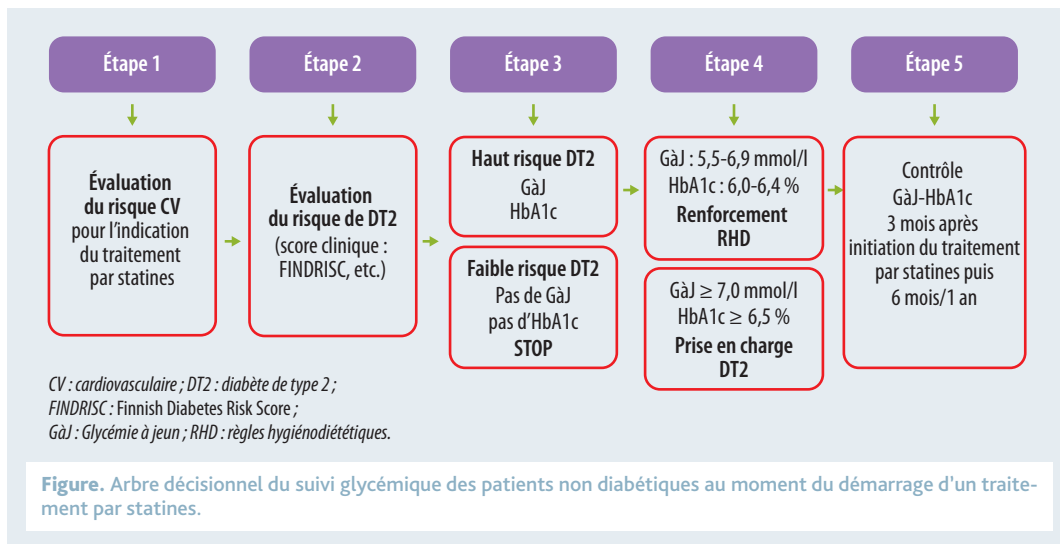
Des analyses post-hoc de plusieurs essais cliniques indiquent que le risque diabétogène des statines est plus marqué chez des patients ayant déjà des anomalies de l'homéostasie du glucose au moment de l'instauration du traitement. Ainsi, dans les études TNT (*Treating to New Targets*) et IDEAL (*Incremental Decrease in End points through Aggressive Lipid lowering*), le risque de développer un DT2 était associé à la présence d'un pré-diabète (glycémie à jeun > 1 g/l) ainsi qu'aux autres composants du syndrome métabolique (5). De plus, l'effet diabétogène lié aux fortes doses de statines ne s'observe que chez les patients ayant au moins 2 facteurs de risque de DT2 (5). De même, dans l'étude JUPITER, le risque de DT2 est augmenté de 28 % (HR : 1,28 ; IC₉₅ : 1,07-1,54) chez les patients ayant au moins 1 facteur de risque de diabète (syndrome métabolique, glycémie à jeun > 1 g/l, indice de masse corporelle > 30 kg/m², HbA1c > 6 %), alors qu'il n'est pas significatif chez les patients sans facteur de risque (HR : 0,99 ; IC₉₅ : 0,45-2,21). À noter enfin que, dans la méta-analyse initiale de N. Sattar (4), une analyse de régression

L'effet diabétogène des différentes statines est-il comparable ?

Une des questions clés, et qui reste actuellement fortement débattue, est celle de l'existence d'un effet de classe ou d'un effet spécifique à chaque molécule pour le risque diabétogène lié aux statines. En l'absence de comparaison directe, il faut demeurer prudent dans l'interprétation des différentes analyses, car les populations étudiées (plus ou moins à risque), la taille des effectifs, les critères de définition du diabète et la qualité du recueil des données glycémiques varient d'une étude à l'autre. Une méta-analyse récente suggère que la pravastatine 10-20 mg/j (OR : 0,90 ; IC₉₅ : 0,71-1,35) induirait le risque de survenue d'un DT2 le plus faible, suivie de l'atorvastatine 10 mg/j (OR : 1,04 ; IC₉₅ : 0,75-1,46) et de la rosuvastatine 10 mg/j (OR : 1,11 ; IC₉₅ : 0,81-1,52) [18]. Une des rares études de comparaison directe est l'étude PROVE-IT (*PRavastatin Or atorvastatin evaluation and Infection Therapy-thrombolysis in myocardial infarction*), qui retrouve une augmentation plus modérée de l'HbA1c sous pravastatine 40 mg/j que sous atorvastatine 80 mg/j (0,12 vs 0,30 % ; p < 0,0001) ; mais cet effet pourrait être dû à la puissance d'action différente de ces 2 statines (19). Les études de cohorte semblent également aller dans le sens d'un effet plus neutre de la pravastatine et de la fluvastatine par rapport aux autres statines. Par exemple, une étude de cohorte canadienne regroupant 471 250 sujets indique que les patients ont un risque de DT2 plus élevé sous atorvastatine, simvastatine ou rosuvastatine que sous pravastatine (HR respectifs : 1,22, 1,10 et 1,18) [20]. Si ces données récentes sont concordantes avec l'effet protecteur de la pravastatine dans l'étude WOSCOPS (6), il ne faut pas perdre de vue que, dans l'étude randomisée PROSPER, le risque de DT2 était, chez des patients âgés de plus de 70 ans, significativement augmenté de 32 % (OR : 1,32 ; IC₉₅ : 1,03-1,69) sous pravastatine par rapport au placebo (21).

Conseils pour le clinicien

Dans l'estimation de la balance bénéfico-risque de la prescription d'une statine, il est important de se rappeler que le bénéfice de la protection cardio-



vasculaire dépasse largement le risque de développer un DT2. Ceci d'autant plus que les patients à risque de DT2 et à haut risque cardiovasculaire sont souvent les mêmes (syndrome métabolique). Il faut donc continuer à donner la priorité au suivi des recommandations européennes actuelles pour la prescription des statines, dont l'élaboration a tenu compte du risque diabétogène (21). De façon pratique, si l'on compare les stratégies à faible dose de statine et à forte dose, le risque d'événements cardiovasculaires est réduit de 15 % dans le second cas, pour une augmentation de 12 % du risque de DT2. Cela correspond à 3 nouveaux cas de DT2 pour 6,5 événements cardiovasculaires majeurs évités pour 1 000 patients traités par an.

Néanmoins, chaque clinicien doit évaluer le risque de DT2 chez son patient avant de prescrire une statine, afin de pouvoir mettre en place une surveillance glycémique adaptée. Informer le patient du risque de DT2 est important, car cela permet d'encourager la mise en place de règles hygiéno-diététiques chez les patients à risque. L'estimation du risque de DT2 peut se faire grâce à des scores cliniques (score FINDRISC [Finnish Diabetes Risk Score], par exemple) ou par le dosage de la glycémie à jeun et de l'HbA1c chez les patients les plus à risque. La **figure** montre une proposition d'algorithme de prise en charge conçue par un consensus d'experts européens (21). Enfin, il n'y a aucune raison à l'heure actuelle d'arrêter un traitement par statines justifié devant l'apparition d'un DT2 chez un patient. Il n'y a pas non plus d'arguments en faveur d'une prise en charge spécifique du DT2 apparu sous statines, le patient devant être pris en charge selon les recommandations en vigueur.

Conclusion

Les statines demeurent la classe d'hypolipémiants de première intention en prévention cardiovasculaire, en raison d'un niveau de preuve inégalé. Des données concordantes démontrent que les statines sont associées à un risque accru de développer un DT2, surtout chez les sujets prédiabétiques ou "métaboliques" traités par de fortes doses de statines. À l'heure actuelle, il n'y a aucune indication pour modifier la prescription des statines chez les sujets à risque cardiovasculaire. Une vigilance particulière quant à l'identification, au suivi glycémique et au renforcement des règles hygiéno-diététiques chez les sujets à risque de DT2 est recommandée au moment de l'instauration d'un traitement par statines. Les mécanismes moléculaires du risque diabétogène des statines demeurent largement incompris, et de nombreux points demeurent en suspens :

- comment identifier au mieux les patients et les statines à risque ? ;
- déterminer si les statines ne font qu'accélérer l'apparition d'un DT2 ou si elles sont directement responsables d'une forme de diabète spécifique ;
- étudier la réversibilité du DT2 à l'arrêt du traitement par statines ;
- évaluer les conséquences du DT2 induit par les statines sur le risque cardiovasculaire global.

Il est important de souligner également que les dernières études de randomisation mendélienne démontrent que cet effet diabétogène n'est pas limité aux statines, mais pourrait concerner également les autres classes d'hypolipémiants, comme l'ézétimibe et les inhibiteurs de PCSK9 (9).

Affaires à suivre, donc...

Références bibliographiques

1. Goldstein JL, Brown MS. Lipoprotein receptors and the control of plasma LDL cholesterol levels. *Eur Heart J* 1992;13 Suppl B:34-6.
2. Collins R, Reith C, Emberson J et al. Interpretation of the evidence for the efficacy and safety of statin therapy. *Lancet* 2016;388(10059):2532-61.
3. Ridker PM, Danielson E, Fonseca FA et al. Rosuvastatin to prevent vascular events in men and women with elevated C-reactive protein. *N Engl J Med* 2008;359(21):2195-207.
4. Sattar N, Preiss D, Murray HM et al. Statins and risk of incident diabetes: a collaborative meta-analysis of randomised statin trials. *Lancet* 2010;375(9716):735-42.
5. Watters DD, Ho JE, DeMicco DA et al. Predictors of new-onset diabetes in patients treated with atorvastatin: results from 3 large randomized clinical trials. *J Am Coll Cardiol* 2011;57(14):1535-45.
6. Freeman DJ, Norrie J, Sattar N et al. Pravastatin and the development of diabetes mellitus: evidence for a protective treatment effect in the West of Scotland Coronary Prevention Study. *Circulation* 2001;103(3):357-62.
7. Corrao G, Ibrahim B, Nicotra F et al. Statins and the risk of diabetes: evidence from a large population-based cohort study. *Diabetes Care* 2014;37(8):2225-32.

Retrouvez l'intégralité des références bibliographiques sur www.edimark.fr

L'auteur déclare avoir les liens d'intérêts suivants :
– honoraires pour des communications orales dans des symposiums et FMC pour des laboratoires pharmaceutiques : Amgen, AstraZeneca, Eli-Lilly, Pierre Fabre, MSD, Novartis, Novo Nordisk, Regeneron, Sanofi, Servier, Takeda ;
– participation comme investigateur à des études cliniques de phases II-III : Amgen, AstraZeneca, Boehringer-Ingelheim, BMS, Eli-Lilly, Genfit, GSK, Janssen, Lexicon, Merck, Novo Nordisk, Regeneron, Sanofi ;
– consultant, advisory boards : Amgen, MSD, Novo Nordisk, Sanofi.

Références bibliographiques (suite de la page 33)

8. Macedo AF, Douglas I, Smeeth J, Forbes H, Ebrahim S. Statins and the risk of type 2 diabetes mellitus: cohort study using the UK clinical practice research datalink. *BMC Cardiovasc Disord* 2014;14:85.
9. Ference BA, Yoo W, Alesh I et al. Effect of long-term exposure to lower low-density lipoprotein cholesterol beginning early in life on the risk of coronary heart disease: a Mendelian randomization analysis. *J Am Coll Cardiol* 2012;60(25):2631-9.
10. Swerdlow DI, Preiss D, Kuchenbaecker KB et al. HMG-coenzyme A reductase inhibition, type 2 diabetes, and bodyweight: evidence from genetic analysis and randomised trials. *Lancet* 2015;385(9965):351-61.
11. Ference BA, Robinson JG, Brook RD et al. Variation in PCSK9 and HMGCR and risk of cardiovascular disease and diabetes. *N Engl J Med* 2016;375(22):2144-53.
12. Besseling J, Kastelein JJ, Defesche JC, Hutten BA, Hovingh GK. Association between familial hypercholesterolemia and prevalence of type 2 diabetes mellitus. *JAMA* 2015;313(10):1029-36.
13. Betteridge DJ, Carmena R. The diabetogenic action of statins – mechanisms and clinical implications. *Nat Rev Endocrinol* 2016;12(2):99-110.
14. Bellia A, Rizza S, Lombardo MF et al. Deterioration of glucose homeostasis in type 2 diabetic patients one year after beginning of statins therapy. *Atherosclerosis* 2012;223(1):197-203.
15. Langhi C, Cariou B. Métabolisme du cholestérol et fonction β -cellulaire. *Med Sci (Paris)* 2010;26(4):385-90.
16. Preiss D, Seshasai SR, Welsh P et al. Risk of incident diabetes with intensive-dose compared with moderate-dose statin therapy: a meta-analysis. *JAMA* 2011;305(24):2556-64.
17. Dormuth CR, Filion KB, Paterson JM et al. Higher potency statins and the risk of new diabetes: multicentre, observational study of administrative databases. *BMJ* 2014;348:g3244.
18. Navarese EP, Buffon A, Andreotti F et al. Meta-analysis of impact of different types and doses of statins on new-onset diabetes mellitus. *Am J Cardiol* 2013;111(8):1123-30.
19. Sabatine MS, Wiviott SD, Morrow DA et al. High-dose atorvastatin associated with worse glycemic control: a PROVE-IT TIMI 22 substudy. *Circulation* 2004;110(Suppl. 3):834.
20. Carter AA, Gomes T, Camacho X et al. Risk of incident diabetes among patients treated with statins: population based study. *BMJ* 2013;346:f2610.
21. Shepherd J, Blauw CJ, Murphy MB et al. Pravastatin in elderly individuals at risk of vascular disease (PROSPER): a randomised controlled trial. *Lancet* 2002;360(9346):1623-30.
22. Sattar N, Ginsberg H, Ray K et al. The use of statins in people at risk of developing diabetes mellitus: evidence and guidance for clinical practice. *Atherosclerosis Suppl* 2014;15(1):1-15.