

Effet diabétogène des statines : balance bénéfices-risques

Dr CAROLINE WALLEMACQ^a

Rev Med Suisse 2019; 15: 1454-7

Les statines sont les hypocholestérolémiants les plus prescrits dans la prévention cardiovasculaire (CV). Certains essais cliniques randomisés ont révélé un risque accru de diabète de type 2 (DT2) sous statines. Ces constatations ont été confirmées par des études génétiques de randomisation mendélienne et par les données observationnelles. Les mécanismes moléculaires en cause ne sont pas clairement élucidés. Le risque de DT2 est surtout accru avec les fortes doses de statines et chez les sujets à risque de DT2 (prédiabète, syndrome métabolique). Le bénéfice CV des statines reste très supérieur au risque de diabète et la prescription de statines chez les sujets à haut risque CV ne doit pas être remise en cause. Une surveillance glycémique et l'adaptation de mesures hygiéno-diététiques sont recommandées chez les sujets à risque.

Statins and new-onset diabetes: benefit-risk balance

Statins are the most commonly prescribed cholesterol-lowering drugs for cardiovascular prevention. Data from randomized clinical trials have shown an increased risk of diabetes mellitus type 2 (DT2) on statin treatment. These findings have been confirmed in genetic Mendelian randomization studies and in observational cohorts. The molecular mechanisms remain partly unknown. The risk of DT2 is higher with high doses of statins and in people with preexisting risk factors for T2D (prediabetes, metabolic syndrome). The cardiovascular benefit of statins overdrive by far the risk of diabetes and the prescription of statins in high risk cardiovascular subjects should not be questioned. Glycaemic monitoring and the adaptation of lifestyle and dietary measures are recommended for subjects at risk of T2D.

INTRODUCTION

Les statines (inhibiteurs de la 3-hydroxy-3-méthylglutaryl coenzyme A réductase (HMGCR)) sont les traitements hypocholestérolémiants les plus prescrits à l'heure actuelle pour réduire les taux de LDL-cholestérol (LDL-C). Leur efficacité dans la prévention primaire et secondaire des événements cardiovasculaires (CV) a été clairement démontrée dans de multiples essais cliniques randomisés.¹ Les statines constituent toujours le premier choix thérapeutique dans la prise en charge de l'hypercholestérolémie suivant les dernières recommandations européennes pour la prévention des maladies CV et le traitement des dyslipidémies.² Toutefois, des analyses post-hoc des essais cliniques ont suggéré un risque accru de diabète de

type 2 (DT2) sous statines. L'objectif de cet article est de faire le point sur les preuves actuelles de l'association statines et diabète et de proposer une attitude pratique pour le clinicien prescripteur de statines.

DONNÉES DES ESSAIS CLINIQUES RANDOMISÉS

La première étude qui a décrit une association entre statines et diabète est WOSCOPS (West Of Scotland Coronary Prevention Study; n = 5974).³ Le traitement par pravastatine, à la dose de 40 mg par jour (versus placebo), était associé à une réduction de 30% (p = 0,042) des nouveaux cas de diabète. Il faut souligner un critère inhabituel de diagnostic du diabète impliquant une augmentation de la glycémie d'au moins 36 mg/dl par rapport à la glycémie basale. Lors d'une nouvelle analyse utilisant les critères standards de diagnostic de diabète, le risque de diabète sous pravastatine montrait la même tendance, mais la réduction n'était plus significative.⁴

L'étude JUPITER (Justification for the Use of Statins in Primary Prevention: An Intervention Trial Evaluating Rosuvastatin) a comparé la rosuvastatine (20 mg/j) à un placebo chez des sujets (n = 17 802) avec un taux de LDL-C peu élevé (médiane de LDL-C à 108 mg/dl), mais avec une élévation de la CRP ultrasensible. Cet essai a montré une augmentation significative de 25% du risque relatif de diabète sous rosuvastatine après 1,9 ans de traitement.⁵ Il s'agissait d'une population sélectionnée et le surcroît de risque était basé sur l'augmentation des cas de diabète rapportés par les médecins dans les événements indésirables. Néanmoins, il y avait là un signal d'alarme qui a mené à la réalisation de différentes méta-analyses.

L'effet diabétogène des statines a été confirmé dans une large méta-analyse reprenant les données de 13 essais portant sur 91 140 participants (traités par atorvastatine 10 mg/jour, rosuvastatine 10-20 mg/j, simvastatine 20-40 mg/j, pravastatine 10-40 mg/j ou lovastatine 20-40 mg/j). L'analyse a démontré une augmentation du risque de diabète de 9% sous statines (odds ratio (OR) 1,09; intervalle de confiance à 95% (IC 95%: 1,02-1,17).⁴ Une autre méta-analyse, incluant 17 essais cliniques randomisés regroupant 111 003 participants, fait état d'une majoration semblable du risque de diabète (OR 1,09; IC 95%: 1,02-1,16), bien qu'il y ait une plus grande hétérogénéité entre les études.⁶ Cependant, il faut prendre en considération qu'aucun de ces essais cliniques n'a été conçu pour détecter les nouveaux cas de diabète et que le diagnostic de diabète y est hétérogène: élévation de la glycémie ou de l'hémoglobine glyquée (HbA1c), instauration d'un traitement hypoglycémiant et, le plus souvent, diagnostic simplement posé par le médecin.

^a Service de diabétologie, maladies métaboliques et nutrition, Département de médecine interne, Centre hospitalier universitaire de Liège, 4000 Liège, Belgique cwallemacq@chuliege.be

ÉTUDES GÉNÉTIQUES

Des études de randomisation mendélienne ont montré l'association entre des variants génétiques communs du gène HMGCR (rs17238484 et rs12916) et une réduction du LDL-C, mais également une légère augmentation du risque de diabète et, dans une moindre mesure, une augmentation du poids.⁷ Le risque de diabète augmente parallèlement à la perte d'activité de l'HMGCR et à la réduction du LDL. Des études de variants dans d'autres gènes intervenant dans le métabolisme du LDL-C (Pro-protein Convertase Subtilisin Kexin 9 (PCSK9) et Niemann-Pick like C1-like1 Protein (NPC1L1)) ont également montré une réduction prolongée des concentrations de LDL-C et une augmentation du risque de diabète.^{8,9} A l'heure actuelle, cet effet diabéto-gène n'a pas été observé dans les essais cliniques de durée relativement courte, portant sur la réduction du LDL-C par les inhibiteurs de PCSK9 et de NPC1L1.^{10,11}

A l'inverse, chez les individus porteurs d'une mutation du gène du LDLR, responsable d'hypercholestérolémie familiale, l'incidence du diabète est moindre que chez les apparentés non atteints.¹²

L'effet diabéto-gène des statines pourrait être secondaire à l'inhibition de l'HMGCR tel que suggéré par les études de randomisation mendélienne portant sur des modifications d'un seul nucléotide (Single Nucleotide Polymorphism ou SNP) dans le gène de l'HMGCR.⁷ Des SNP d'autres gènes (récepteur au LDL (LDLR), PCSK9, NPC1L1) responsables d'une réduction du LDL-C sont également associés à un risque accru de DT2.¹³ Par contre, une étude de randomisation mendélienne d'allèles de l'ATP citrate lyase (enzyme intervenant dans la voie de synthèse intracellulaire du cholestérol en amont de l'HMGCR, cible d'un nouveau traitement: l'acide bempedoïque) associés à une réduction du LDL-C n'a pas montré d'augmentation du risque de diabète.¹⁴

ÉTUDES OBSERVATIONNELLES

Deux études observationnelles réalisées chez des sujets à haut risque de développement de diabète ont montré une augmentation très importante du risque de diabète sous statines après ajustement pour d'éventuels facteurs confondants. La première, réalisée chez des hommes avec syndrome métabolique, suivis pendant 6 ans, montre un risque accru de 46% de diabète sous statines.¹⁵ La seconde rend compte d'un risque majoré de 36% de développement de DT2 chez des individus traités par statine pendant 10 ans, initialement inclus dans un essai clinique randomisé de prévention de développement du diabète (DPP) chez des sujets à haut risque.¹⁶ Le traitement par statines dans ces études observationnelles n'est pas randomisé, mais laissé à l'appréciation du clinicien.

MÉCANISMES MOLÉCULAIRES POTENTIELS

Les mécanismes par lesquels les statines favorisent le développement du diabète ne sont pas encore clairement établis. Elles pourraient augmenter la glycémie en altérant la fonction de la cellule β , en augmentant l'insulinorésistance ou par d'autres mécanismes, éventuellement associés.

In vitro, les statines accroissent l'afflux de cholestérol dans la cellule β , ce qui altérerait sa fonction, sa prolifération et sa survie.¹⁷ L'afflux de cholestérol dans la cellule β réduit l'expression de GLUT 2, limitant l'entrée de glucose, signal pour l'insulinosécrétion. De plus, les statines inhibent les canaux calciques, empêchant l'élévation de la concentration cytosolique du calcium requise pour la sécrétion d'insuline. Par inhibition de la voie des mévalonates, les statines réduisent les concentrations de coenzyme Q10 (CoQ10), ce qui entrave le transport mitochondrial des électrons et la production d'ATP. L'ATP est un régulateur de la sécrétion d'insuline via son effet sur les canaux KATP, la dépolarisation membranaire et l'ouverture des canaux calciques. La synthèse des isoprénoides est également réduite, altérant les modifications post-translacionnelles des protéines G, importantes dans l'exocytose des granules d'insuline.

L'insulinorésistance accrue pourrait être liée à une diminution de la translocation de GLUT4, secondaire à une réduction des isoprénoides, du CoQ10 et de la production d'ATP.¹⁸ L'insulinorésistance pourrait aussi être favorisée par des modifications des acides gras libres circulants.¹⁹

FACTEURS INFLUENÇANT LE RISQUE DE DIABÈTE SOUS STATINE

Effet des différentes statines

Certaines statines ont été associées avec une élévation des paramètres glucidiques alors que d'autres semblent avoir un effet neutre. Une méta-analyse comparant l'utilisation de 3 faibles doses de statine (pravastatine 10 à 20 mg/j, atorvastatine 10 mg/j et rosuvastatine 10 mg/j) suggère un plus faible risque de survenue de diabète pour la pravastatine (OR 0,90; IC 95%: 0,71-1,35), un risque un peu plus élevé pour l'atorvastatine (OR 1,04; IC 95%: 0,75-1,46) et le risque le plus élevé pour la rosuvastatine (OR 1,11; IC 95%: 0,81-1,52).²⁰ Il faut, cependant, rester prudent dans l'interprétation de ces analyses car les moyens de diagnostic du diabète, la taille et le niveau de risque des populations ainsi que les modalités de recueil de données sont très hétérogènes.

Une analyse post-hoc des données de PROVE-IT comparant la pravastatine et l'atorvastatine rapporte un moindre risque de survenue de DT2 sous pravastatine (40 mg/j) que sous atorvastatine (80 mg/j) (OR 1,12 vs 1,3; p < 0,0001).²¹

Le traitement par pravastatine, qui avait montré un effet neutre, voire protecteur, dans WOSCOPS,³ est associé à une majoration de 32% du risque de DT2 chez des patients âgés de plus de 70 ans dans l'étude PROSPER (OR 1,32; IC 95%: 1,03-1,69).²²

En l'absence d'études comparatives directes, il est impossible d'établir définitivement si l'effet diabéto-gène diffère en fonction de la molécule.

Effet dose-dépendant

Une méta-analyse a étudié les données de cinq essais cliniques dans lesquels 32 752 participants non diabétiques ont été randomisés en traitement par statines à hautes doses versus

traitement à doses standards.²³ Les hautes doses (atorvastatine et simvastatine 80 mg/j) étaient associées à une augmentation du risque de développement de DT2 (OR 1,12; IC 95%: 1,04-1,12) par rapport aux faibles doses (simvastatine 20 à 40 mg/j et pravastatine 40 mg/j), sans hétérogénéité apparente entre les études.

Waters et coll. ont comparé dans une analyse post hoc l'effet de l'atorvastatine 80 mg/j à des doses standards de statines (simvastatine 20 à 40 mg/j et atorvastatine 10 mg/j) sur l'incidence du DT2 chez plus de 15 000 participants des études TNT (Treat to new Targets) et IDEAL (Incremental Decrease in Endpoints Through Aggressive Lipid Lowering). L'atorvastatine 80 mg augmente le risque de DT2 de 24% par rapport aux doses standards uniquement chez les participants ayant plusieurs facteurs de risque de diabète (OR 1,24 ; IC 95% : 1,08-1,42).²⁴

Sujets à risque de DT2

Le risque de développer un DT2 sous statine est plus élevé chez les patients cumulant les facteurs de risque habituels de diabète. L'analyse post hoc des données de TNT et IDEAL a montré que le développement du DT2 sous statine est associé à une augmentation de glycémie à jeun à l'entrée (glycémie supérieure à 100 mg/dl) et à la présence d'éléments définissant le syndrome métabolique tel qu'une élévation des triglycérides à jeun au-dessus de 150 mg/dl, un IMC (indice de masse corporelle) supérieur à 30 kg/m² et une hypertension artérielle.²⁴

Dans l'étude JUPITER, le risque de DT2 n'est pas significativement augmenté chez les patients dépourvus de facteurs de risque (HR 0,99 ; IC 95%: 0,45-2,21) alors qu'il est nettement augmenté (HR 1,28 ; IC 95% : 1,07-1,54) chez les patients ayant au moins un facteur de risque (glycémie à jeun > 100 mg/dl, HbA1c > 6%, IMC > 30 kg/m², syndrome métabolique).²⁵

BALANCE RISQUES-BÉNÉFICES

Dans une méta-analyse de 13 essais randomisés de traitement par statines en prévention primaire ou secondaire chez des sujets non diabétiques à l'entrée, l'augmentation du risque de DT2 est de 9%, soit un nouveau diagnostic de DT2 pour 1000 patients par année d'exposition et la réduction des événements CV est de 5 pour 1000 patients par année. Ce dernier chiffre est, par ailleurs, sous-estimé puisque seuls les premiers événements sont comptabilisés.⁴

En prévention primaire, dans l'étude JUPITER, le bénéfice CV du traitement par statine dépasse le risque de diabète, que l'on considère la population dans sa totalité ou le sous-groupe de sujets à risque de développer un DT2.²⁵

Le bénéfice net chez les patients à haut risque CV redevables d'un traitement par statines est clairement établi et est pris en considération dans les recommandations de prescriptions de statines formulées par l'European Atherosclerosis Society (EAS) et l'European Society of Cardiology (ESC).²

Il est recommandé d'évaluer le risque de DT2 avant l'instauration du traitement par statine afin de programmer une

surveillance glycémique et d'encourager à la mise en place de mesures hygiéno-diététiques adaptées chez les sujets à risque. Le traitement par statine ne doit pas être interrompu en raison du développement de DT2 et la prise en charge du diabète sous statine ne diffère pas des recommandations habituelles concernant le traitement du DT2.²

CONCLUSION

Des données concordantes des essais cliniques randomisés et des études génétiques indiquent une légère augmentation du risque de développement de DT2 sous statines. Le bénéfice CV des statines dépasse le risque de diabète et il n'y a pas lieu de modifier la prescription des statines chez les patients à haut risque CV. Chez les sujets les plus à risque de développement d'un DT2, prédiabétiques ou présentant un syndrome métabolique, un suivi du métabolisme glucidique et la mise en place de mesures hygiéno-diététiques adaptées sont recommandés. L'étude de nouvelles molécules hypolipémiantes (comme l'acide bempedoïque ou les inhibiteurs PCSK9) et les études de randomisation mendélienne aideront probablement à élucider les mécanismes moléculaires de cet effet diabéto-gène qui ne sont pas encore clairement établis.

Conflit d'intérêts: Les auteurs n'ont déclaré aucun conflit d'intérêts en relation avec cet article.

IMPLICATIONS PRATIQUES

- Les statines réduisent les événements CV en prévention primaire et en prévention secondaire
- Le traitement par statines est associé à un risque légèrement accru de développement de DT2, surtout lors de l'utilisation de hautes doses et chez les individus à risque préalable de DT2
- L'effet diabéto-gène des statines ne doit pas remettre en cause leur prescription chez les sujets à haut risque CV
- Chez les patients à risque accru de diabète, il est recommandé de programmer un suivi glycémique et de promouvoir des modifications hygiéno-diététiques préventives

STRATÉGIE DE RECHERCHE DANS MEDLINE

- Une recherche a été réalisée dans MEDLINE entre novembre 2008 (parution de JUPITER) et mai 2019 en utilisant les termes anglais correspondant à «statines» combinés à «effets glycémiques», «risque de diabète», «balance risque bénéfique cardiovasculaire».

- 1 Baigent C, Blackwell L, Emberson J, et al. Efficacy and safety of more intensive lowering of LDL cholesterol: a meta-analysis of data from 170,000 participants in 26 randomised trials. *Lancet* 2010;376:1670-81.
- 2 **Catapano AL, Graham I, De Backer G, et al. ESC/EAS guidelines for the management of dyslipidemias. *Eur Heart J* 2016;37:2999-3058.
- 3 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;103:357-62.
- 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;375:735-42.
- 5 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;359:2195-207.
- 6 Mills EJ, Wu P, Chong G, et al. Efficacy and safety of statin treatment for cardiovascular disease: a network analysis of 170,255 patients from 76 randomized trials. *QJM* 2011;104:109-24.
- 7 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;385:351-61.
- 8 Schmidt AF, Swerdlow DI, Holmes MV, et al. PCSK9 genetic variants and risk of type 2 diabetes: a mendelian randomisation study. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2017;5:97-105.
- 9 Wurtz P, Wang Q, Soininen P, et al. Metabolomic profiling of statin use and genetic inhibition of HMG-CoA reductase. *J Am Coll Cardiol* 2016;67:1200-10.
- 10 Sabatine MS, Leiter LA, Wiviott SD, et al. Cardiovascular safety and efficacy of the PCSK9 inhibitor evolocumab in patients with and without diabetes and the effect of evolocumab on glycaemia and risk of new-onset diabetes: a prespecified analysis of the FOURIER randomised controlled trial. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2017;5:941-50.
- 11 Gugliano RP, Wiviott SD, Blazing MA, et al. Long-term safety and efficacy of achieving very low levels of low-density lipoprotein cholesterol: a prespecified analysis of the IMPROVE-IT trial. *JAMA Cardiol* 2017;2:547-55.
- 12 Bessling J, Kastelein JJ, Defsche JC, et al. Association between familial hypercholesterolemia and prevalence of type 2 diabetes mellitus. *JAMA* 2015;313:1029-36.
- 13 Lotta LA, Sharp SJ, Burgess S, et al. Association between low-density lipoprotein cholesterol-lowering genetic variants and risk of type 2 diabetes: a meta-analysis. *JAMA* 2016;316:1383-91.
- 14 Ference BA, Ray KK, Catapano AL, et al. Mendelian randomization study of ACLY and cardiovascular disease. *N Engl J Med* 2019;380:1033-42.
- 15 Cederberg H, Stanackova A, Nagendra Y, et al. Increased risk of diabetes with statin treatment is associated with impaired insulin sensitivity and insulin secretion: a 6 year follow-up of the METSIM cohort. *Diabetologia* 2015;58:1109-17.
- 16 Crandall JP, Mather K, Rajpathak SN, et al. Statin use and risk of developing diabetes: results from the Diabetes Prevention Program. *BMJ Open Diab Res Care* 2017;5:e000438.
- 17 Betteridge DJ, Carmena R. The diabetogenic action of statins: mechanisms and clinical implications. *Nat Rev Endocrinol* 2016;12:90-110.
- 18 Carmena R, Betteridge DJ. Diabetogenic actions of statins: mechanisms. *Curr Atheroscler Rep* 2019;21:23.
- 19 Szendroedi J, Anderwald C, Krssak M, et al. Effects of high-dose simvastatin therapy on glucose metabolism and ectopic lipid deposition in non obese type 2 diabetic patients. *Diabetes Care* 2009;32:209-14.
- 20 Navares 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;111:1123-30.
- 21 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.
- 22 Shepherd J, Blauw GJ, Murphy MB, et al. Pravastatin in elderly individuals at risk of cardiovascular disease (PROSPER): a randomised controlled trial. *Lancet* 2002;360:1326-30.
- 23 Preiss D, Seshasai SR, Welsh P, et al. Risk of incident diabetes with intensive-dose compared with moderate-dose statin therapy: a meta-analysis. *J Am Med Assoc* 2011;305:2556-64.
- 24 *Waters DD, Ho JE, Boekholdt SM, et al. Cardiovascular event reduction versus new-onset diabetes during atorvastatin therapy. *Am J Cardiol* 2013;61:148-52.
- 25 Ridker MP, Pradhan A, MacFadyen JG, et al. Cardiovascular benefits of statin therapy in primary prevention: an analysis from the JUPITER trial. *Lancet* 2012; 380:565-71.

*à lire

**à lire absolument