

LE MÉDICAMENT DU MOIS

Rosuvastatine (CRESTOR®)

A.J. SCHEEN (1)

RÉSUMÉ : La rosuvastatine (Crestor®), récemment commercialisée par la firme AstraZeneca, est une nouvelle statine indiquée dans le traitement de l'hypercholestérolémie primaire ou la dyslipidémie mixte, lorsque les mesures hygiéno-diététiques seules sont insuffisantes. Des études comparatives directes avec d'autres statines ont montré que la rosuvastatine exerce un effet plus favorable sur le profil lipidique. Ainsi, mg pour mg, elle entraîne un abaissement plus marqué des concentrations de cholestérol total et LDL et une augmentation plus nette du taux de cholestérol HDL, pour une diminution comparable de la triglycéridémie. A la posologie usuelle recommandée de 10 mg, la rosuvastatine a permis d'amener près de 80 % des patients hypercholestérolémiques étudiés en phase III sous les valeurs cibles recommandées pour les patients à risque. Si nécessaire, la dose peut être augmentée à 20 mg, voire à 40 mg par jour (posologie maximale) en cas d'hypercholestérolémie sévère, généralement familiale. Le profil de tolérance est satisfaisant et globalement comparable à celui des autres statines sur le marché. La rosuvastatine est en train d'être évaluée dans un vaste programme d'expérimentation clinique (programme Galaxy) pour démontrer son efficacité dans la prévention de l'athérosclérose et dans la réduction de la morbi-mortalité cardio-vasculaire.

INTRODUCTION

L'hypercholestérolémie est considérée comme un facteur de risque cardio-vasculaire majeur, en particulier pour la maladie coronarienne (1). La concentration en cholestérol total est un élément clé dans le calcul du risque coronarien à 10 ans selon les directives de la Task Force Européenne de lutte contre l'athérosclérose adoptées par le Belgian Lipid Club (2). Le rôle délétère du cholestérol a été confirmé dans les dernières recommandations européennes publiées fin 2003 où les valeurs cibles ont encore été abaissées, idéalement < 175 mg/dl pour le cholestérol total et < 100 mg/dl pour le cholestérol LDL chez tous les sujets à haut risque (3).

Les statines sont actuellement les médicaments les plus puissants pour réduire la cholestérolémie, avec une relation dose-réponse pouvant amener une diminution de la concentration en cholestérol total et, surtout, en cholestérol LDL, dépassant les 50 % des valeurs de base (4,5). Ces médicaments ont apporté la preuve, dans des essais cliniques contrôlés *versus* placebo, de leur efficacité quant à la prévention d'un premier accident cardio-vasculaire chez les sujets à risque mais sans manifestation clinique préalable (pré-

ROSUVASTATIN (CRESTOR®)

SUMMARY : Rosuvastatin (Crestor®) has been recently launched in Belgium by AstraZeneca. This new statin is indicated for the treatment of primary hypercholesterolaemia or combined dyslipidaemia, when changes in dietary habits are insufficient. Direct comparative randomised clinical trials with other statins demonstrated that rosuvastatin exerts a more favourable impact on lipid profile. When compared on a mg basis to other statins, rosuvastatin is associated with a greater reduction in total and LDL cholesterol levels and a greater increase of HDL cholesterol concentration, with a similar decrease in triglyceride levels. At the usual dosage of 10 mg, rosuvastatin allowed to reduce LDL cholesterol below recommended target levels for at risk patients among almost 80 % of treated individuals in phase III clinical trials. If necessary, the daily dosage may be increased to 20 mg, or up to 40 mg (maximal dosis), mostly in case of severe familial hypercholesterolaemia. Safety profile is good and similar to that of other commercialised statins. Rosuvastatin is currently evaluated in an extensive programme of randomised clinical trials (Galaxy programme) in order to demonstrate its efficacy in both prevention of atherosclerosis and reduction of cardiovascular morbidity and mortality.

KEYWORDS : *Atherosclerosis – Cardiovascular disease – HMG-CoA reductase inhibitor – Hypercholesterolaemia – Rosuvastatin – Statin*

vention dite primaire) ainsi que d'une récurrence d'événement cardio-vasculaire chez des individus ayant déjà présenté une première manifestation clinique (prévention dite secondaire) (5). Si les premiers essais s'étaient essentiellement concentrés sur la prévention des complications de la maladie coronaire, à vrai dire les plus fréquentes, l'efficacité des statines sur la prévention des accidents vasculaires cérébraux a également été démontrée (5). La protection cardio-vasculaire des statines se manifeste même chez des individus dont les taux de cholestérol total et LDL sont quasi normaux (6), si bien que des effets dits pléiotropes, non directement liés à la valeur de la cholestérolémie, ont été invoqués pour expliquer le bénéfice clinique observé (7). Des six composants proposés pour constituer une "polypill" anti-athérosclérose, c'est la statine qui apparaît exercer, de loin, l'effet protecteur le plus important (8).

La rosuvastatine (Crestor®) est un nouvel inhibiteur sélectif et compétitif de l'HMG-CoA réductase, l'enzyme-clé qui convertit le 3-hydroxy-3-méthyl glutaryl coenzyme A en mévalonate, un précurseur du cholestérol (9). Le site primaire de cette activité se situe dans le foie. Il s'ensuit une augmentation du nombre de récepteurs LDL à la surface des hépatocytes (4). La rosuvastatine réduit les taux élevés de cho-

(1) Professeur, Université de Liège, Chef de Service, Service de Diabétologie, Nutrition et Maladies métaboliques et Service de Médecine interne générale, Département de Médecine, CHU Sart Tilman.

lestérol total et de LDL cholestérol. Elle diminue également les taux de triglycérides, quoi que de façon moins prononcée, et augmente les concentrations de HDL cholestérol. Les effets observés sur le profil lipidique sont manifestement dose-dépendants, bien que de façon un peu moins nette en ce qui concerne l'effet d'augmentation du HDL cholestérol (10).

La rosuvastatine est indiquée dans l'hypercholestérolémie primaire (de type IIa), incluant l'hypercholestérolémie familiale hétérozygote, ou la dyslipidémie mixte (type IIb), comme adjuvant au régime, lorsque les mesures hygiéno-diététiques n'ont pas procuré de réponse adéquate. Elle est également indiquée dans l'hypercholestérolémie familiale homozygote, soit en combinaison avec un régime et d'autres traitements hypolipidémiants (par exemple, la LDL-aphérèse), soit si ces traitements ne sont pas appropriés. Comme toutes les autres statines, la rosuvastatine n'est pas indiquée chez la femme enceinte ou allaitant. Compte tenu du peu d'expérience clinique chez les enfants, l'usage de la rosuvastatine n'est pas recommandé en pédiatrie.

La rosuvastatine est remboursée, comme les autres statines, dans les indications suivantes :

- en catégorie A, si le patient est atteint d'une hypercholestérolémie familiale confirmée;

- en catégorie Bf, si le patient présente une hypercholestérolémie primaire (cholestérol sérique ≥ 190 mg/dl ou LDL cholestérol ≥ 115 mg/dl confirmée et, simultanément, a soit un risque cardio-vasculaire absolu individuel supérieur à 20 % à 10 ans (ou supérieur à 20 % extrapolé à 60 ans), soit un antécédent d'au moins une atteinte artérielle documentée (coronaire, cérébrale ou périphérique).

La rosuvastatine est présentée sous forme de comprimés pelliculés à 10 mg, 20 mg et 40 mg. La dose de départ recommandée est de 10 mg en une seule prise journalière (de préférence le soir), dose qui, au vu des études cliniques disponibles, devrait équilibrer la majorité des patients. En effet, les études de phase III ont montré que près de 80 % des patients traités par rosuvastatine 10 mg atteignent les objectifs des directives de l'European Atherosclerosis Society de 1998 en ce qui concerne le LDL cholestérol (< 3 mmol/l ou 115 mg/dl) (9,10). Si nécessaire, la posologie peut être augmentée à 20 mg. La dose maximale de 40 mg sera réservée aux cas d'hypercholestérolémie sévère, particulièrement en présence d'une hypercholestérolémie familiale de type IIa.

Sur le plan pharmacocinétique, les concentrations plasmatiques maximales de rosuvastatine sont atteintes en 5 heures après administration orale et la biodisponibilité absolue est voisine de 20 %. Environ 90 % de la rosuvastatine sont liés aux protéines plasmatiques, principalement à l'albumine. La rosuvastatine est plutôt hydrophile. Elle est absorbée par le foie où elle subit une métabolisation limitée (10 % environ). Des études *in vitro* sur des hépatocytes humains ont montré que la rosuvastatine n'est que peu métabolisée par le système cytochrome P450. Le CYP 2C9 est la principale isoenzyme concernée, avec aussi participation, dans une moindre mesure, des isoenzymes 2C19, 3A4 et 2D6. Environ 90 % de la dose de rosuvastatine ingérée sont excrétés sous forme inchangée dans les fèces et le reste est excrété dans les urines. La demi-vie d'élimination plasmatique est de 19 heures environ et elle n'augmente pas avec des doses plus élevées. Il n'y a pas de différences cliniquement significatives du profil pharmacocinétique en fonction de l'âge ou du sexe. Il en est de même chez les sujets avec insuffisance rénale légère à modérée (clairance de créatinine supérieure à 30 ml/min) et chez les patients atteints d'insuffisance hépatique avec un score de Child-Pugh égal ou inférieur à 7. Il n'est donc pas nécessaire d'ajuster la posologie journalière de rosuvastatine chez ces patients.

Les résultats des études *in vitro* et *in vivo* ont montré que la rosuvastatine n'est ni un inhibiteur, ni un inducteur des isoenzymes du cytochrome P450. Néanmoins, quelques interactions médicamenteuses ont été rapportées : augmentation des taux plasmatiques de rosuvastatine avec la ciclosporine ou l'érythromycine et diminution avec les antacides ; augmentation des concentrations de gemfibrozil (mais pas de fénofibrate), de warfarine et des oestrogénostatifs lors de la co-administration de rosuvastatine.

La rosuvastatine a démontré son effet hypocholestérolémiant dans une première étude dose-réponse *versus* placebo (11). Ensuite, plusieurs études ont comparé les effets de la rosuvastatine sur le profil lipidique par comparaison avec ceux des autres statines, notamment la simvastatine (12,13), la pravastatine (12,13) et l'atorvastatine (14,15). Elles ont toutes démontré un effet supérieur de la rosuvastatine à doses équivalentes (mg pour mg). Ainsi, l'étude STELLAR (16) a comparé les effets de différentes doses de rosuvastatine (10, 20 et 40 mg), d'atorvastatine (10, 20, 40 et 80 mg), de simvastatine (10, 20, 40 et 80 mg) et de pravastatine (10, 20 et 40 mg) après 6 semaines de traitement (fig. 1). La courbe dose-réponse de la rosuvastatine se situe en dessous

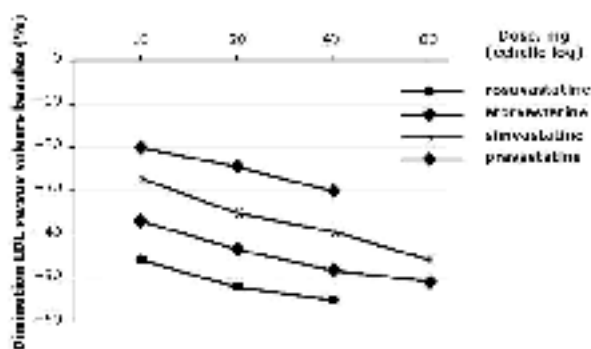


Figure 1 : Diminution comparative des concentrations de LDL cholestérol après 6 semaines de traitement avec la pravastatine, la simvastatine, l'atorvastatine ou la rosuvastatine à différentes posologies dans l'étude STELLAR (n = environ 160 dans chaque groupe) (adapté de la référence 16)

des 3 autres courbes pour la diminution du taux de cholestérol LDL : 10 mg de rosuvastatine entraîne déjà une réduction plus importante que celle observée avec 20 mg d'atorvastatine ou 40 mg de simvastatine et nettement supérieure à celle enregistrée avec 40 mg de pravastatine. Par ailleurs, la courbe dose-réponse de la rosuvastatine se situe au-dessus des 3 autres courbes pour ce qui concerne l'augmentation du taux de HDL cholestérol. Enfin, les courbes de la rosuvastatine et de l'atorvastatine sont quasi superposables quant à l'abaissement des concentrations de triglycérides et un peu plus favorables que les courbes correspondantes observées avec la simvastatine et la pravastatine. Si l'on analyse de façon comparative les résultats obtenus dans les études à 52 semaines (10), il apparaît que 82 % des patients traités par 10 mg de rosuvastatine atteignent les valeurs cibles préconisées par le NCEP-ATP III américain *versus* 59 % avec 10 mg d'atorvastatine (76 % avec 20 mg) (14) ; de même, 79 % des patients traités par 10 mg de rosuvastatine atteignent ces valeurs cibles *versus* 50 % avec 20 mg de simvastatine (65 % avec 40 mg) et 31 % avec 20 mg de pravastatine (60 % avec 40 mg) (13).

Le profil de tolérance de la rosuvastatine peut être considéré comme satisfaisant (9,10). Les effets indésirables sont généralement faibles et transitoires. Dans les études cliniques, moins de 4 % des patients ont dû arrêter l'essai en raison de manifestations indésirables. Des effets sur le muscle squelettique (myalgies, plus rarement myopathies) et sur les enzymes hépatiques ont été observés, comme avec les autres statines. Quelques cas de rhabdomyolyse ont été rapportés avec une dose de 80 mg dans les essais cliniques, ce qui a amené à fixer la posologie maximale journalière à 40 mg. Il est conseillé de

ne pas administrer de la rosuvastatine ou d'interrompre le traitement chez les patients qui ont des taux de créatine phosphokinase (CPK) plus de 5 fois au-dessus de la limite supérieure des valeurs normales. Enfin, des effets rénaux ont également été rapportés, avec apparition d'une protéinurie chez certains patients (moins de 1 % avec 10 ou 20 mg/jour et environ 3 % avec 40 mg). Cette protéinurie est d'origine tubulaire et diminue spontanément au cours du traitement. Elle ne constitue pas un signe prémonitoire d'une maladie rénale aiguë ou progressive.

La rosuvastatine n'a pas encore apporté la preuve de son efficacité clinique pour prévenir les maladies cardio-vasculaires. C'était le cas également des autres statines au moment de leur mise sur le marché. L'analyse attentive des différentes études disponibles avec les autres statines, en prévention primaire et, de façon plus évidente encore, en prévention secondaire fait apparaître qu'il existe une relation linéaire entre la diminution des accidents cardio-vasculaires et la valeur finale de cholestérolémie obtenue sous traitement (5). Ces observations plaident pour le concept "the lower, the better" (17). Dans ces conditions, le recours à une statine particulièrement puissante comme la rosuvastatine paraît intéressante, même s'il convient que cette statine apporte les preuves cliniques indispensables selon les exigences de la médecine factuelle. Aussi, un vaste programme d'études cliniques a été mis sur pied avec la rosuvastatine (programme Galaxy) pour répondre aux questions posées. Ce programme comprend trois grands types d'études : tout d'abord, des études démontrant l'efficacité de la rosuvastatine sur le profil lipidique et sur les paramètres inflammatoires, dans différents groupes de patients en comparaison avec différentes statines (essais STELLAR, MERCURY, ORBITAL, DISCOVERY, COMETS, LUNAR, PLUTO); ensuite, des études démontrant l'efficacité de la rosuvastatine sur des critères d'évaluation intermédiaire d'athérosclérose, comme l'épaisseur intima-media de l'artère carotide mesurée par échodoppler ou encore l'architecture de la paroi coronaire visualisée par ultrason intracoronarien (essais ORION, METEOR, ASTEROID); enfin, des études visant à prouver l'efficacité de la rosuvastatine pour réduire la morbi-mortalité cardio-vasculaire (essais AURORA, CORONA, JUPITER). Toutes ces études visent, non seulement à confirmer avec la rosuvastatine les données déjà disponibles avec les autres statines, démontrant ainsi un effet de classe (18), mais aussi à répondre à certaines questions et étudier certaines sous-groupes de patients non encore

pris en considération dans les travaux précédents (19). Elles doivent également démontrer l'intérêt pharmaco-économique de la rosuvastatine en termes de vies sauvées et de qualité de vie assurée, comme cela a déjà démontré avec les autres statines (20).

En conclusion, la rosuvastatine est une nouvelle statine qui s'avère remarquablement efficace sur le profil lipidique dès la dose de 10 mg par jour. Cette dose permet d'amener près de 80 % des patients hypercholestérolémiques sous les valeurs cibles recommandées chez les sujets à risque. Par ailleurs, elle possède un profil pharmacocinétique limitant le risque d'interactions médicamenteuses et s'avère aussi bien tolérée que les autres statines commercialisées. Elle fait actuellement l'objet d'un remarquable programme d'investigations cliniques pour démontrer son efficacité clinique en termes de prévention de l'athérosclérose et des maladies cardio-vasculaires.

RÉFÉRENCES

- Scheen AJ.— Le risque cardio-vasculaire lié à l'hypercholestérolémie : d'un continuum à la notion de normalité, de seuil d'intervention et d'objectif thérapeutique. *Rev Med Liège*, 1999, **54**, 17-21.
- Ducobu J, Scheen AJ.— Les recommandations du Belgian Lipid Club pour le diagnostic et le traitement des hyperlipidémies : résumé pour le praticien. *Rev Med Liège*, 2000, **55**, 360-366.
- DeBacker G, Ambrosioni E, Borch-Johnsen K, et al.— Executive Summary. European guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice. Third Joint Task Force of European and other Societies on cardiovascular disease prevention in clinical practice. *Eur Heart J*, 2003, **24**, 1600-1609.
- Scheen AJ.— Les statines : du récepteur LDL à la protection cardio-vasculaire. *Rev Med Liège*, 1996, **51**, 95-99.
- Law MR, Wald NJ, Rudnicka AR.— Quantifying effect of statins on low density lipoprotein cholesterol, ischaemic heart disease, and stroke : systematic review and meta-analysis. *BMJ*, 2003, **326**, 1423-1427.
- Scheen AJ, Kulbertus H.— Prévention cardio-vasculaire par les statines : faut-il encore doser le cholestérol ? *Rev Med Liège*, 2003, **58**, 191-197.
- Bonetti PO, Lerman LO, Napoli C, Lerman A.— Statin effects beyond lipid lowering - are they clinically relevant ? *Eur Heart J*, 2003, **24**, 225-248.
- Scheen AJ, Lefèbvre PJ, Kulbertus H.— Comment je préviens ... Les maladies cardio-vasculaires par une approche pharmacologique combinée : y a-t-il place pour une "polypill" ? *Rev Med Liège*, 2003, **58**, 527-533.
- Carswell CI, Plosker GL, Jarvis B.— Rosuvastatin. *Drugs*, 2002, **62**, 2075-2085.
- Schuster H.— Rosuvastatin - A highly effective new 3-hydroxy-3-methylglutaryl coenzyme A reductase inhibitor : review of clinical trial data at 10-40 mg doses in dyslipidemic patients. *Cardiology*, 2003, **99**, 126-139.
- Olsson AG, Pears J, McKellar J, et al.— Effects of rosuvastatin on low-density lipoprotein cholesterol in patients with hypercholesterolemia. *Am J Cardiol*, 2001, **88**, 504-508.
- Paoletti R, Fahmy M, Mahla G, et al.— Rosuvastatin demonstrates greater reduction of low-density lipoprotein cholesterol compared with pravastatin and simvastatin in hypercholesterolaemic patients : a randomised, double-blind study. *J Cardiovasc Risk*, 2001, **8**, 383-390.
- Brown WV, Bays HE, Hassman DR, et al.— Efficacy and safety of rosuvastatin compared with pravastatin and simvastatin in patients with hypercholesterolemia : a randomized, double-blind, 52-week trial. *Am Heart J*, 2002, **144**, 1036-1043.
- Olsson AG, Istad H, Luurila O, et al.— Effects of rosuvastatin and atorvastatin compared over 52 weeks of treatment in patients with hypercholesterolemia. *Am Heart J*, 2002, **144**, 1044-1051.
- Schneck DW, Knopp RH, Ballantyne CM, et al.— Comparative effects of rosuvastatin and atorvastatin across their dose ranges in patients with hypercholesterolemia and without active arterial disease. *Am J Cardiol*, 2003, **91**, 33-41.
- Jones PH, Davidson MH, Stein EA, et al for the STELLAR Study Group.— Comparison of the efficacy and safety of rosuvastatin versus atorvastatin, simvastatin, and pravastatin across doses (STELLAR trial). *Am J Cardiol*, 2003, **92**, 152-160.
- Jacobson TA.— "The lower the better" in hypercholesterolemia therapy : a reliable clinical guideline ? *Ann Intern Med*, 2000, **133**, 549-554.
- Kennedy HL, Rosenson RS.— Physicians' interpretation of "class effects". A need for thoughtful re-evaluation. *J Am Coll Cardiol*, 2002, **40**, 19-26.
- Davidson MH.— Statin trials in progress : unanswered questions. *Curr Atheroscler Rep*, 2001, **3**, 9-13.
- Scheen AJ.— Pharmaco-économie des médicaments hypolipémiants : analyse des facteurs influençant le rapport coût/efficacité. *Rev Med Liège*, 1998, **53**, 220-222.

Les demandes de tirés à part doivent être adressées au Pr A.J. Scheen, Département de Médecine, CHU Sart Tilman, 4000 Liège 1.