

STATINES ET OS

Georges WERYHA, Jérôme CHATELIN
Service d'Endocrinologie
CHU NANCY

L'explosion prévisible de l'ostéoporose au cours du prochain demi-siècle fait proliférer la recherche de thérapeutiques adaptées (1). Les traitements potentiels de l'ostéoporose ont fait l'objet d'un criblage systématique in vitro. Parmi près de 30000 molécules, Mundy et coll. ont montré que la lovastatine et la simvastatine augmentent la synthèse de BMP-2 par les cellules ostéoblastiques en culture. Ces auteurs ont ensuite démontré que ces statines injectées chez l'animal in situ ou par voie générale provoquent la formation de tissu osseux (2).

Mode d'action des statines

Les statines inhibent l'enzyme limitante de la synthèse du cholestérol : l'HMG-CoA réductase qui bloque la transformation de l'HMG-CoA en mévalonate. Les bisphosphonates qui contiennent un radical amine inhibent une enzyme en aval de l'HMG-CoA réductase. Ils inhibent la synthèse de farnésyl pyrophosphate qui est un lipide riche en énergie, capable d'entrer dans la voie de synthèse du cholestérol ou la prénylation des molécules du complexe de la protéine G (Figure 1 : Action des bisphosphonates et des statines sur la voie du mévalonate) (3). Le radical prényl (farnésyl ou géranylgeranyl) ancre la molécule dans la membrane cytoplasmique. L'inhibition de la prénylation active l'apoptose cellulaire.

Données cliniques

L'influence du traitement par statines sur la réduction du risque fracturaire a été évoquée dans l'étude de prévention secondaire de l'infarctus du myocarde HERS (4). Deux études cas-témoins ont établi l'existence d'un lien entre la prise de statines et la réduction du risque de fracture du col du fémur (2,5). Chez les femmes et les hommes traités par une statine, Meier et coll. montrent que le risque de fracture est réduit de 45% et que le risque de fracture du col du fémur est réduit de 88%. Wang et coll. démontrent une diminution de 50% des fractures du col du fémur. L'indice de masse corporelle n'avait pas d'influence sur la diminution du risque fracturaire. La diminution du risque n'est pas constatée avec les autres traitements hypocholestérolémiants. Toutefois, cette efficacité n'a été décrite qu'au cours des premiers mois de traitement (5) et Wada et coll. ont trouvé une absence de corrélation entre la variation de masse osseuse et la dose thérapeutique de statines utilisée (6). Ces observations doivent faire évoquer l'hypothèse d'un lien entre l'hypercholestérolémie et un risque ostéoporotique réduit a priori. Une étude prospective est nécessaire pour établir la réalité de l'effet antiostéoporotique des statines.

Conclusion

Les grandes études cliniques permettent de mettre en évidence des effets thérapeutiques inattendus : l'étidronate diminue l'épaisseur de l'intima carotidienne, les statines diminuent de 50 % le risque de thrombose veineuse, ... La connaissance de l'ensemble des effets cliniques des molécules utilisées dans les stratégies préventives est un prérequis à une utilisation rationnelle des moyens attribués aux systèmes de santé.

Bibliographie

1. [Lopez FJ \(2000\) New approaches to the treatment of osteoporosis \[In Process Citation\]. Curr Opin Chem Biol 4\(4\):383-93.](#)
2. [Mundy G, Garrett R, Harris S, Chan J, Chen D, Rossini G, Boyce B, Zhao M, Gutierrez G \(1999\) Stimulation of bone formation in vitro and in rodents by statins \[see comments\]. Science 286\(5446\):1946-9.](#)
3. [Cohen LH, Pieterman E, van Leeuwen RE, Overhand M, Burin BE, van der Marel GA, van Boom JH \(2000\) Inhibitors of prenylation of ras and other G-proteins and their application as therapeutics \[In Process Citation\]. Biochem Pharmacol 60\(8\):1061-8.](#)
4. [Grady D, Wenger NK, Herrington D, Khan S, Furberg C, Hunninghake D, Vittinghoff E, Hulley S \(2000\) Postmenopausal hormone therapy increases risk for venous thromboembolic disease. The Heart and Estrogen/progestin Replacement Study. Annals of Internal Medicine 132\(9\):689-96.](#)
5. [Meier CR, Schlienger RG, Kraenzlin ME, Schlegel B, Jick H \(2000\) HMG-COA reductase inhibitors and the risk of fractures \[see comments\]. JAMA 283\(24\):3205-10.](#)
6. [Wada Y, Nakamura Y, Koshiyama H \(2000\) Lack of positive correlation between statin use and bone](#)

[mineral density in Japanese subjects with type 2 diabetes \[letter\]. Arch Intern Med 160\(18\):2865.](#)

© **GRIO** - Groupe de Recherche & d'Information sur l'Ostéoporose - www.grio.org