**TAHOR PHARMACODYNAMIE**

Classe pharmacothérapeutique : hypolipidémiants, inhibiteurs de l'HMG-CoA réductase (code ATC : C10AA05).

L'atorvastatine est un inhibiteur sélectif et compétitif de l'HMG-CoA réductase, enzyme responsable du contrôle du taux de biotransformation de la 3-hydroxy-3-méthylglutaryl-coenzyme A en mévalonate, un précurseur des stérols, et en particulier du cholestérol.

Les triglycérides et le cholestérol hépatiques sont incorporés aux lipoprotéines de très basse densité (VLDL) et sont libérés dans le plasma pour atteindre les tissus périphériques. Les lipoprotéines de basse densité (LDL) se forment à partir des VLDL et sont essentiellement catabolisées au niveau des récepteurs à forte affinité pour les LDL (récepteurs des LDL).

L'atorvastatine diminue le taux de cholestérol plasmatique et les concentrations sériques des lipoprotéines en inhibant l'HMG-CoA réductase et, en conséquence, la biosynthèse hépatique du cholestérol. L'atorvastatine accroît également le nombre des récepteurs des LDL à la surface des hépatocytes, amplifiant ainsi le captage et le catabolisme des LDL.

L'atorvastatine diminue la synthèse des LDL et le nombre des particules de LDL. Elle entraîne une augmentation importante et prolongée de l'activité des récepteurs des LDL ainsi qu'une amélioration qualitative des particules de LDL circulantes. L'atorvastatine réduit efficacement le LDL-C chez les patients présentant une hypercholestérolémie familiale homozygote, une population habituellement résistante aux autres médicaments hypolipémiants.

Une étude de dose-réponse a montré que l'atorvastatine réduit les concentrations de cholestérol total (30 % à 46 %), de LDL-C (41 % à 61 %), de l'apolipoprotéine B (34 % à 50 %) et des triglycérides (14 % à 33 %) et augmentait celles du HDL-C et de l'apolipoprotéine A1. Ces résultats sont également observés chez des patients présentant une hypercholestérolémie familiale hétérozygote, une hypercholestérolémie non familiale ou une hyperlipidémie mixte, ainsi que chez les patients présentant un diabète non insulinodépendant.

Il a été démontré que les diminutions du cholestérol total, du LDL-C et de l'apolipoprotéine B diminuaient le risque d'événements cardiovasculaires et de décès d'origine cardiovasculaire.

*Hypercholestérolémie familiale homozygote :*

Une étude multicentrique en ouvert d'utilisation compassionnelle d'une durée de 8 semaines avec une phase d'extension optionnelle d'une durée variable a été réalisée chez 335 patients, 89 étaient atteints d'une hypercholestérolémie familiale homozygote. Chez ces 89 patients, la diminution moyenne en pourcentage du LDL-C a été d'environ 20 %. L'atorvastatine a été administrée à des doses allant jusqu'à 80 mg/jour.

*Athérosclérose :*

L'étude REVERSAL (Reversing Atherosclerosis with Aggressive Lipid- Lowering Study) a étudié l'effet sur l'athérosclérose coronaire d'un traitement hypolipémiant intensif par 80 mg d'atorvastatine à celui d'un traitement hypolipémiant standard par 40 mg de pravastatine évalué par échographie intravasculaire (IVUS) réalisée au cours d'une angiographie chez des patients atteints de coronaropathie. Dans cet essai multicentrique en double aveugle, randomisé et contrôlé, une IVUS a été réalisée à l'inclusion et 18 mois après chez 502 patients. Aucune progression de l'athérosclérose n'a été observée dans le groupe atorvastatine (n = 253).

La modification du volume athéromateux total en pourcentage (médiane) par rapport à la valeur basale (critère principal de l'étude) a été de - 0,4 % (p = 0,98) dans le groupe atorvastatine et de + 2,7 % (p = 0,001) dans le groupe pravastatine (n = 249). L'effet obtenu dans le groupe atorvastatine comparativement à celui obtenu dans le groupe pravastatine est significatif (p = 0,02). Cette étude n'avait pas pour objectif d'étudier l'effet d'un traitement hypolipémiant intensif sur la survenue des événements cardiovasculaires (tels que le recours à la revascularisation, la survenue des infarctus du myocarde non fatals, ou les décès d'origine coronarienne).

Dans le groupe atorvastatine, le taux moyen de LDL-C a été réduit à 2,04 mmol/l ± 0,8 (78,9 mg/dl ± 30) par rapport à la valeur basale de 3,89 mmol/l ± 0,7 (150 mg/dl ± 28). Dans le groupe pravastatine, le taux moyen de LDL-C a été réduit à 2,85 mmol/l ± 0,7 (110 mg/dl ± 26) par rapport à la valeur basale de 3,89 mmol/l ± 0,7 (150 mg/dl ± 26), p < 0,0001.

L'atorvastatine a également significativement réduit le taux moyen de cholestérol total de 34,1 % (groupe pravastatine : - 18,4 %, p < 0,0001), les taux moyens de triglycérides de 20 % (groupe pravastatine : - 6,8 %, p < 0,0009) et les taux moyens d'apolipoprotéine B de 39,1 % (groupe pravastatine : - 22,0 %, p < 0,0001).

L'atorvastatine a augmenté le taux moyen de HDL-C de 2,9 % (groupe pravastatine : + 5,6 %, p = NS). Une réduction moyenne de 36,4 % du taux de PCR a été observée dans le groupe atorvastatine, contre une réduction de 5,2 % dans le groupe pravastatine (p < 0,0001).

Les résultats de l'étude ont été obtenus avec le dosage à 80 mg et ne peuvent donc pas être extrapolés aux dosages plus faibles.

Les profils de sécurité d'emploi et de tolérance ont été similaires entre les deux groupes de traitement.

Cette étude n'avait pas pour objectif d'évaluer l'effet d'un traitement hypolipémiant intensif sur la survenue des événements cardiovasculaires majeurs. La relation entre les résultats d'imagerie obtenus dans cette étude et l'efficacité clinique en termes de prévention primaire et secondaire des événements cardiovasculaires n'est pas établie.

*Syndrome coronarien aigu :*

Dans l'étude MIRACL, une dose de 80 mg d'atorvastatine a été évaluée chez 3086 patients (1538 patients dans le groupe atorvastatine ; 1548 patients dans le groupe placebo) présentant un syndrome coronarien aigu (infarctus du myocarde non à onde Q ou angor instable). Le traitement a été instauré au cours de la phase aiguë après hospitalisation et a été poursuivi pendant 16 semaines. Le traitement par atorvastatine 80 mg/jour a augmenté le temps de survenue du critère composite principal, qui combinait la survenue des décès de toute cause, des infarctus du myocarde non fatals, des arrêts cardiaques réanimés ou d'un angor avec signes d'ischémie myocardique nécessitant une hospitalisation. La réduction du risque a été de 16 % (p = 0,048). Ceci a été principalement dû à une réduction de 26 % des réhospitalisations pour angor avec signes d'ischémie du myocarde (p = 0,018). Les différences observées pour les critères secondaires n'étaient pas statistiquement significatifs (placebo : 22,2 %, atorvastatine : 22,4 %).

Le profil de la sécurité d'emploi de l'atorvastatine au cours de l'étude MIRACL était cohérent avec celui décrit à la rubrique Effets indésirables.

*Prévention de maladies cardiovasculaires :*

L'effet de l'atorvastatine sur les événements coronaires mortels et non mortels a été évalué dans une étude randomisée, en double aveugle contrôlée versus placebo, « the Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial Lipid Lowering Arm » (ASCOT-LLA), chez des patients hypertendus âgés de 40 à 79 ans, sans antécédent d'infarctus du myocarde ni d'angor traité, et présentaient des taux de CT <= 6,5 mmol/l (251 mg/dl). Tous les patients présentaient au moins 3 des facteurs de risque cardiovasculaire prédéfinis suivants : sexe masculin, âge (>= 55 ans), tabagisme, diabète, antécédent de coronaropathie chez un parent du premier degré, CT/HDL-C > 6, artériopathie périphérique, hypertrophie ventriculaire gauche, antécédent d'accident vasculaire cérébral, anomalie électrocardiographique spécifique, protéinurie/albuminurie. Tous les patients inclus n'étaient pas considérés comme présentant un risque élevé de premier événement cardiovasculaire.

Les patients recevaient un traitement antihypertenseur à base d'amlodipine ou d'aténolol associé soit à 10 mg/jour d'atorvastatine (n = 5168) soit à un placebo (n = 5137).

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| L'effet de l'atorvastatine sur la réduction du risque relatif et absolu a été : | | | |
| *Événement* | | | |
| Réduction du risque relatif (%) | Nb d'événements (atorvastatine vs placebo) | Réduction du risque absolu(1) (%) | Valeur de p |
| *Décès d'origine coronaire et infarctus du myocarde non fatals :* | | | |
| 36 % | 100 vs 154 | 1,1 % | 0,0005 |
| *Total des événements cardiovasculaires et des procédures de revascularisation :* | | | |
| 20 % | 389 vs 483 | 1,9 % | 0,0008 |
| *Total des événements coronariens :* | | | |
| 29 % | 178 vs 247 | 1,4 % | 0,0006 |

(1)  Sur la base de la différence des taux d'événements survenus après une durée moyenne de suivi de 3,3 ans.

La diminution de la mortalité totale et cardiovasculaire n'était pas significative (185 versus 212 événements, p = 0,17 et 74 versus 82 événements, p = 0,51). Des analyses en sous-groupes en fonction du sexe (81 % d'hommes, 19 % de femmes) ont montré un bénéfice de l'atorvastatine chez les hommes mais pas chez les femmes ; ceci pouvant être expliqué peut-être par le faible nombre d'événements dans le groupe des femmes. La mortalité totale et cardiovasculaire était numériquement plus élevée dans le groupe des femmes (38 versus 30 et 17 versus 12), mais sans atteindre la significativité statistique. Une interaction significative en fonction du traitement antihypertenseur initial a été observée. L'atorvastatine diminue le nombre de « décès d'origine coronaire et IDM non fatal » (critère principal) chez les patients traités par amlodipine (HR 0,47 [0,32-0,69], p = 0,00008), contrairement à ceux traités par aténolol (HR 0,83 [0,59-1,17], p = 0,287).

L'effet de l'atorvastatine a également été évalué sur les événements cardiovasculaires mortels et non mortels dans l'étude Collaborative Atorvastatin Diabetes Study (CARDS). Il s'agit d'une étude randomisée, en double aveugle, multicentrique, contrôlée versus placebo réalisée chez des patients atteints de diabète de type 2, âgés de 40 à 75 ans, sans antécédents de maladies cardiovasculaires, présentant un taux de LDL-C <= 4,14 mmol/l (160 mg/dl) et un taux de TG <= 6,78 mmol/l (600 mg/dl).

Tous les patients avaient au moins 1 des facteurs de risque cardiovasculaire suivants : hypertension, tabagisme, rétinopathie, microalbuminurie ou macroalbuminurie.

Les patients recevaient soit 10 mg d'atorvastatine par jour (n = 1428) soit un placebo (n = 1410) pendant une période moyenne de 3,9 ans.

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| L'effet de l'atorvastatine sur la réduction du risque relatif et absolu a été : | | | |
| *Événement* | | | |
| Réduction du risque relatif (%) | Nb d'événements (atorvastatine vs placebo) | Réduction du risque absolu(1) (%) | Valeur de p |
| *Événements cardiovasculaires majeurs (IDM aigu fatal et non fatal, IDM asymptomatique, décès d'origine coronaire aiguë, angor instable, PAC, ACTP, revascularisation, AVC) :* | | | |
| 37 % | 83 vs 127 | 3,2 % | 0,0010 |
| *IDM (aigus fatal et non fatal, asymptomatique) :* | | | |
| 42 % | 38 vs 64 | 1,9 % | 0,0070 |
| *Accidents vasculaires cérébraux (aigus fatal et non fatal) :* | | | |
| 48 % | 21 vs 39 | 1,3 % | 0,0163 |

(1)  Sur la base de la différence des taux d'événements survenus après une durée moyenne de 3,9 ans.

IDM : infarctus du myocarde ; PAC ; pontage aortocoronarien ; ACTP : angioplastie coronarienne transluminale percutanée.

Aucune différence de l'effet du traitement n'a été observée en fonction du sexe ou de l'âge des patients ou du taux de LDL-C à l'inclusion. Une tendance favorable a été observée sur la mortalité (82 décès dans le groupe placebo versus 61 dans le groupe atorvastatine, p = 0,0592).

*Récidive des accidents vasculaires cérébraux :*

Dans l'étude SPARCL (Stroke Prevention by Aggressive Reduction in Cholesterol Levels), l'effet de 80 mg d'atorvastatine ou d'un placebo sur la récidive des AVC a été évalué chez 4731 patients ayant présenté un AVC ou un accident ischémique transitoire (AIT) au cours des 6 mois précédents et sans antécédents de cardiopathie coronarienne. 60 % des patients était des hommes, âgés de 21 à 92 ans (âge moyen : 63 ans) ayant des taux initiaux de LDL cholestérol de 133 mg/dl (3,4 mmol/l). Le taux moyen de LDL-C était de 73 mg/dl (1,9 mmol/l) sous atorvastatine et de 129 mg/dl (3,3 mmol/l) sous placebo. La durée moyenne du suivi était de 4,9 ans.

En comparaison à un placebo, 80 mg d'atorvastatine a diminué de 15 % le risque de survenue d'AVC mortel ou non mortel (critère principal), soit un risque relatif de 0,85 (intervalle de confiance à 95 % : 0,72-1,00 ; p = 0,05) ou de 0,84 (IC à 95 % : 0,71-0,99 ; p = 0,03) après ajustement en fonction des valeurs initiales. Le taux de mortalité (toutes causes confondues) était de 9,1 % (216/2365) chez les patients traités par atorvastatine versus 8,9 % (211/2366) chez les patients traités par placebo.

Une analyse réalisée a posteriori a montré que 80 mg d'atorvastatine diminuait la fréquence des accidents ischémiques de 9,2 % (218/2365) versus 11,6 % (274/2366) sous placebo (p = 0,01), et augmentait la fréquence des AVC hémorragiques de 2,3 % (55/2365) versus 1,4 % (33/2366) sous placebo (p = 0,02).

* Le risque d'AVC hémorragique était plus élevé chez les patients inclus ayant des antécédents d'AVC hémorragiques (7/45 sous atorvastatine versus 2/48 sous placebo), soit un risque relatif de 4,06 (intervalle de confiance à 95 % ou IC 95 % : 0,84-19,57). Le risque d'AVC ischémique était similaire dans les deux groupes (3/45 sous atorvastatine versus 2/48 sous placebo), soit un risque relatif de 1,64 (IC 95 % : 0,27- 9,82).
* Le risque d'AVC hémorragique était plus élevé chez les patients inclus ayant des antécédents d'infarctus lacunaire (20/708 sous atorvastatine versus 4/701 sous placebo), soit un risque relatif de 4,99 (IC 95 % : 1,71-14,61). Le risque d'AVC ischémique était plus faible chez ces patients (79/708 sous atorvastatine versus 102/701 sous placebo) ; soit un risque relatif de 0,76 (IC 95 % : 0,57-1,02). Il est possible que le risque absolu d'AVC soit plus élevé chez les patients traités par 80 mg d'atorvastatine par jour ayant un antécédent d'infarctus lacunaire.  
  Le taux de mortalité (toutes causes confondues) était de 15,6 % (7/45) sous atorvastatine versus 10,4 % (5/48) dans le sous-groupe de patients ayant un antécédent d'AVC hémorragique ; ce taux était de 10,9 % (77/708) sous atorvastatine versus 9,1 % (64/701) sous placebo dans le sous-groupe de patients ayant un antécédent d'infarctus lacunaire.

***Population pédiatrique :***

*Hypercholestérolémie familiale hétérozygote chez les patients pédiatriques âgés de 6 à 17 ans :*

Une étude en ouvert de 8 semaines pour évaluer la pharmacocinétique, la pharmacodynamie, la sécurité et la tolérance de l'atorvastatine a été menée chez des enfants et des adolescents atteints d'une hypercholestérolémie familiale hétérozygote confirmée génétiquement et avec un taux initial de LDL-C >= 4 mmol/l. Un total de 39 enfants et adolescents, âgés de 6 à 17 ans, ont été inclus. La cohorte A a inclus 15 enfants âgés de 6 à 12 ans et étant au stade 1 de Tanner. La cohorte B a inclus 24 enfants âgés de 10 à 17 ans et étant à un stade de Tanner >= 2.

La dose initiale d'atorvastatine était de 5 mg par jour sous forme de comprimé à croquer dans la cohorte A et de 10 mg par jour sous forme de comprimé dans la cohorte B. La dose d'atorvastatine pouvait être doublée si le sujet n'atteignait pas le taux cible de LDL-C < 3,35 mmol/l à la semaine 4 et si l'atorvastatine était bien tolérée.

Les valeurs moyennes de LDL-C, Chol-T, VLDL-C et Apo B étaient diminuées à la semaine 2 chez tous les sujets. Pour les sujets chez qui la dose a été doublée, une diminution supplémentaire a été observée dès 2 semaines, lors de la première mesure suivant l'augmentation de dose. Les pourcentages moyens de diminution des paramètres lipidiques ont été similaires dans les deux cohortes, que les sujets soient restés à leur dose initiale ou qu'ils aient eu leur dose initiale doublée.

A la semaine 8, en moyenne, les pourcentages de modification par rapport aux taux initiaux de LDL-C et de Chol-T étaient d'environ 40 % et 30 %, respectivement, quelle que soit la dose.

*Hypercholestérolémie familiale hétérozygote chez les patients pédiatriques âgés de 10 à 17 ans :*

Dans une étude en double aveugle contrôlée contre placebo, suivie par une phase en ouvert, 187 garçons et filles postménarchie, âgés de 10 à 17 ans (âge moyen : 14,1 ans) présentant une hypercholestérolémie familiale hétérozygote (HF) ou une hypercholestérolémie sévère ont été randomisés et ont reçu soit de l'atorvastatine (n = 140) soit un placebo (n = 47) pendant 26 semaines puis ont tous reçu de l'atorvastatine pendant 26 semaines. La dose d'atorvastatine (une fois par jour) était de 10 mg pendant les 4 premières semaines puis a été augmentée à 20 mg si le taux de LDL-C était > 3,36 mmol/l. L'atorvastatine a réduit significativement les taux plasmatiques de Chol-T, LDL-C, triglycérides et apolipoprotéine B au cours de la phase en double aveugle de 26 semaines. La valeur moyenne du LDL-C atteinte était de 3,38 mmol/l (intervalle : 1,81 - 6,26 mmol/l) dans le groupe atorvastatine et de 5,91 mmol/l (intervalle : 3,93 - 9,96 mmol/l) dans le groupe placebo durant la phase en double aveugle de 26 semaines.

Une étude pédiatrique supplémentaire évaluant l'atorvastatine versus le colestipol chez des patients atteints d'hypercholestérolémie âgés de 10 à 18 ans a démontré que l'atorvastatine (N = 25) a entraîné une réduction significative du LDL-C à la semaine 26 (p < 0,05) par rapport au colestipol (N = 31).

Une étude d'usage compassionnel chez des patients atteints d'une hypercholestérolémie sévère (incluant l'hypercholestérolémie homozygote) a inclus 46 patients pédiatriques traités avec de l'atorvastatine, la dose était adaptée en fonction de la réponse (certains sujets ont reçu 80 mg d'atorvastatine par jour). L'étude a duré 3 ans : le LDL-cholestérol a été diminué de 36 %.

L'efficacité à long terme d'un traitement par atorvastatine pendant l'enfance afin de réduire la morbidité et la mortalité à l'âge adulte n'a pas été établie.

L'Agence européenne du médicament a levé l'obligation de soumettre les résultats d'études avec de l'atorvastatine chez des enfants âgés de 0 à moins de 6 ans dans le traitement de l'hypercholestérolémie hétérozygote et chez les enfants âgés de 0 à moins de 18 ans dans le traitement de l'hypercholestérolémie familiale homozygote, de l'hypercholestérolémie mixte, de l'hypercholestérolémie primaire et de la prévention des événements cardiovasculaires (cf Posologie et Mode d'administration pour les informations relatives à l'utilisation pédiatrique).

Read more at http://www.vidal.fr/Medicament/tahor-15956.htm#rRWPYSTMRPHtr8sh.99