

**RÉPUBLIQUE ALGERIENNE DÉMOCRATIQUE ET POPULAIRE**

**MINISTÈRE DE L'ENSEIGNEMENT SUPÉRIEUR**

**ET DE LA RECHERCHE SCIENTIFIQUE**

**UNIVERSITÉ SAAD DAHLAB-ELIDA1**

UNIVERSITÉ SAAD DAHLAB-ELIDA1  
FACULTÉ DE MÉDECINE



**FACULTÉ DE MÉDECINE**

**DÉPARTEMENT DE PHARMACIE**

**LA PRESCRIPTION DES STATINES A FORTE DOSE,  
FREQUENCE DES EFFETS SECONDAIRES, FACTEURS  
DE RISQUE ET MODALITES DE SURVEILLANCE**

**Thèse d'exercice de fin d'études**

**Présentée en vue de l'obtention du Diplôme de Docteur en Pharmacie**

**Session : Juillet 2021.**

**Présentée par :**

-FODIL Ibtissem.

- GUEFAIFI Nour elhouda.

**Devant le jury :**

- Président : Pr BENHAMIDA.S

- Membres : Dr. MEGHERBI. N: Maitre Assistante en Cardiologie.

-Promoteur : Dr. BOUAFIA. M : Praticien Spécialiste Assistant en Cardiologie.

**EXCIU DU PRET**

# Remerciements

Louange et remerciements à Allah, le tout puissant qui nous a donné la volonté, l'aide, la patience et le courage pour accomplir ce modeste travail.

Nos sincères remerciements à notre Encadreur de mémoire, Dr. BOUAFIA. M d'avoir accepté de diriger ce travail. Nous vous remercions tout particulièrement pour votre patience, votre disponibilité, et votre confiance.

Nous tenons à remercier chaleureusement les Membres du jury :

Dr. BENHAMIDA qui nous a fait l'honneur de présider ce jury. Veuillez trouver ici l'expression de nos remerciements et notre profond respect.

Dr. MEGHERBI. N. vous nous faites l'honneur de juger ce travail. Veuillez trouver ici l'expression de nos sincères Remerciements et de notre profond respect.

Et enfin, nos sincères remerciements à tous ceux qui ont contribué de près ou de loin à l'élaboration de ce travail.

## Dédicaces

A mes très chers parents **LAKHDER** et **RACHIDA CHERIFI**,

Aucune phrase, aucun mot ne saurait exprimer à sa juste valeur le respect et l'amour que je vous porte. Vous m'avez entouré d'une grande affection, et vous avez été toujours pour moi un grand **S**upport dans mes moments les plus difficiles.

Sans vos **P**récieux **C**onseils, vos **P**rières, votre **G**énérosité, je n'aurai pu surmonter le stress de ces longues années d'études. Vous êtes pour moi l'exemple de **D**roiture, de **L**ucidité et de **P**ersévérance.

A mes chers **f**rères, **AHMED**, **TAREK**, pour leur **A**ppui et leur **E**ncouragement.

A ma belle, unique sœur, **ROMAISSA** que dieu la bénisse

A mes chères grands-mères (**ZEHOR**, **ZOHRA**, **DIA**), mon grand-père (**LOUAKEL**) pour

Leur **S**outien.

A ma toute grande famille, **FODIL**, **CHERIFI**, et A tous ceux qui ont participé de près ou de loin à ma formation. Puissiez-vous trouver dans ce travail le témoin de mon **A**ffection et **E**stime.

A mon Binôme **GURFAIFI NOUR ELHOUDA**, pour sa entente et sa sympathie

Que **D**ieu te garde mon **I**ntime, et t'accorde tout le **B**onheur du monde.

Enfin à mon promoteur, **DR BOUAFIA. M** pour ses **C**onseils, son soutien et ses dirigés.

du début jusqu'à la fin de ce travail.....

**FODIL IBTISSEM.....**

## Dédicaces

A mes très chers parents **RACHID** et **KHADIDJA BEN KHAL** A qui je dois tout ,

Et pour qui aucune dédicace ne saurait exprimer mon profond amour, ma gratitude, ni mon infinie connaissance pour l'ampleur des sacrifices et des souffrances que vous avez enduré pour pouvoir m'éduquer, pour mon bien être, vous n'avez jamais cessé de lutter.

Sans vos précieux conseils, vos prières, votre générosité, je n'aurai pu surmonter le stress de ces longues années d'études.

Spéciale dédicace A mes belles sœurs, **ACHWAK** et les belle jumelles **SIRADJ**, **RITADJ** Je vous remercie tout particulièrement pour votre soutien et affection. Puissiez-vous trouver dans ce travail le témoin de mon affection et estime.

A ma petite sœur **SERINE**, je t'aime et serais toujours là pour toi.

A ma toute grande famille **GUEFAIFI** ; et A tous ceux qui ont participé de près ou de loin à ma formation. Puissiez-vous trouver dans ce travail le témoin de mon **A**ffection et **E**stime.

A mon Binôme **FODIL IBTISSEM** pour son entente et ses efforts dans ce travail.

Que Dieu te garde mon **I**ntime, et t'accorde tout le **B**onheur du monde.

Enfin **A** mon promoteur, **Dr BOUAFIA M.** pour ses conseils, et ses efforts dans la formation de ce travail.

**GUEFAIFI NOUR ELHOUDA.....**

## TABLE DES MATIERES

LISTE DES FIGURES :

LISTE DES TABLEAUX :

LISTE DES ABREVIATION :

INTRODUCTION.....	1
PARTIE THEORIQUE.....	3
CHAPITRE I : Les dyslipidémies.....	4
1) Rappel sur le métabolisme des lipoprotéines et L'athérogènese :.....	5
1.1) Métabolisme des lipoprotéines : .....	5
1.2) L'athérogènese : rôle délétère de l'accumulation du LDL-cholestérol : .....	7
2) Les dyslipidémies : .....	7
3) Classification des dyslipidémies : .....	8
3.1) Primaire (classification de Fredrickson) : .....	8
3.2) Dyslipidémies secondaires : .....	9
4) Diagnostic : .....	10
4.1) Modalités de réalisation et indications du bilan lipidique (d'après les recommandations AFSSAPS 2005) : .....	10
4.2) Les éléments à rechercher à l'interrogatoire:.....	11
4.3) Les examens complémentaires à réaliser:.....	12
5) Le traitement du patient dyslipidemique : .....	13
CHAPITRE II : Les statines Ou les inhibiteurs des HMG.CoA réductase .....	15
1) Historique : .....	16
1.1) Avant l'avènement des statines : .....	16
1.2) La découverte des statines : .....	16
1.3) La course pharmaceutique aux nouvelles statines : .....	17
2) Structure chimique : .....	18
3) La pharmacocinétique : .....	19
3.1) Absorption : .....	20
3.2) Diffusion : .....	21
3.3) Métabolisme : .....	21
3.4) Elimination : .....	21

5) Le mécanisme d'action :	21
1.5) Rappel sur la synthèse du cholestérol :	22
5.2) Le Mécanisme d'action :	23
5.3) Action des statines :	24
6) Effets pléiotrope des statines :	26
6.1) Effet sur la fonction endothéliale :	27
6.2) Effet antioxydant et anti-inflammatoire:	27
6.3) effet sur la stabilisation de la plaque :	28
6.4) Prolifération cellulaire et cancer :	28
6.6) L'ostéoporose :	29
CHAPITRE III : LA Prescription des STATINES A FORTE DOSE.....	30
1)Quelle sont les statines à forte dose ?.....	31
1.1) Atorvastatines ; (40 et 80 mg).....	31
1.2) Rosuvastatine : (10 et 20mg).....	31
2) Les indications des statines :.....	32
2.1) Les indications thérapeutiques actuelles des statines :.....	32
2.2) La prévention cardio-vasculaire : .....	32
3) Les interactions médicamenteuses possibles avec les statines :.....	33
3.1) Interactions de nature pharmacocinétique : .....	33
3.2) Interactions médicamenteuses pharmacologiques : .....	35
CHAPITRE IV : Effets indésirables des statines .....	37
1) Effets musculaires :.....	38
1.1) les niveaux de gravité des effets musculaires : .....	38
1.2) les caractéristiques des douleurs musculaires :.....	39
2) Effets hépatiques :.....	40
3) Effets indésirables gastro-intestinaux :.....	41
4) Effets oculaires :.....	41
5)Effets sur le système nerveux central : .....	41
6)Atteintes nerveuses périphériques : .....	42
7) Impuissance et baisse de la libido : .....	42
8) Effet diabétogène : .....	42

<b>CHAPITRE V : FACTEURS DE RISQUE ET MODALITES DE SURVEILLANCE...</b>	<b>43</b>
1) Facteurs de risques :	44
1.1) Définition :	44
2) Les Modalités de surveillance :	45
2.1) La surveillance du traitement à son début ou lors de sa modification :	45
2.2) La surveillance des effets indésirables des statines :	45
<b>PARTIE PRATIQUE :</b>	<b>48</b>
1) Objectif de l'étude:	49
2) Méthodologie :	49
2.1) Type et cadre de l'étude :	49
2.2) Population :	49
2.3) Réalisation:	50
2.4) Méthode de travail :	50
2.3) Analyse statistique :	51
3) Résultats :	51
3.1) Analyse descriptive :	51
3.2) Données cliniques :	53
3.3) Efficacité :	54
3.4) Tolérance :	55
3.5) la Co-morbidité :	56
3.6) les troubles transitoires :	57
4) Discussion :	58
5) Conclusion:	59
Conclusion :	60
Bibliographie :	61
ANNEXES :	67

## **LISTE DES TABLEAUX :**

### **Partie théorique :**

**Tableau 1 :** Recommandations européennes (ESC/EAS) pour la cible du LDLcholestérol...13

**Tableau 2 :** les différentes statines et leurs structures.....19

**Tableau 3 :** les propriétés pharmacocinétiques des statines.....20

**Tableau 4 :** tableau général de quelques interactions médicamenteuses des statines.....36

### **Partie pratique :**

**Tableau1:** répartition des patients selon le sexe.....53

**Tableau 2 :** Répartition des patients selon les types de SCA.....54

**Tableau3 :** Bilan lipidique des patients après 6 semaines de traitement.....55

**Tableau4 :** surveillance des CPK et transaminase après 6semaines de traitement.....55



## **LISTE DES FIGURES:**

### **Partie théorique :**

<b>Figure 1:</b> Schéma général du transport du cholestérol.....	5
<b>Figure 2 :</b> les étapes de synthèse de cholestérol.....	23
<b>Figure 3 :</b> Mécanisme d'action des statines.....	24
<b>Figure 4 :</b> Baisse du LDL-cholestérol suivant la statine utilisée et son dosage .....	32
<b>Figure5 :</b> schéma de surveillance des transaminases hépatiques.....	46
<b>Figure6 :</b> schéma la surveillance des CPK.....	47

### **Partie pratique :**

<b>Figure 1 :</b> Constitution de la population étudiée.....	52
<b>Figure 2 :</b> répartition des patients par classe d'âge.....	53
<b>Figure 3 :</b> la répartition des facteurs des risque dans la population étudiée.....	54
<b>Figure 4 :</b> les résultats des CPK et transaminase avant et après l'administration des Statines.....	54
<b>Figure5 :</b> types de Co-morbidité les plus courantes chez nos patients coronariens.....	57
<b>Figure6:</b> Le pourcentage des patients atteints des troubles de transit observés après 6 Semaines de traitement.....	57
<b>Figure7:</b> Le pourcentage des patients atteints des Allergie et Crampes musculaire observés après 6 semaines de traitement par les statines.....	58

## **LISTE DES ABREVIATIONS:**

ARNt : Acide ribonucléique de transfert.

ALAT : Alanine Amino-Transférase.

ASAT : Aspartate Amino-Transférase.

AMM : Autorisation de mise sur le marché.

CT : Cholestérol total.

CRP : Protéine C réactive.

CYP450 : cytochrome P450.

CI : Contre indication.

CPK : Créatine phosphokinase.

EI : Contre indication.

EAL : Exploration d'une anomalie lipidique.

ECG: Electrocardiogram.

FDA: Food and Drug Administration.

TG : Triglycérides.

FDR : Facteurs de risques.

Gamma-GT :Gamma glutamyl Transferase.

HTA : Hypertension cardiovasculaire.

HDL : High Densité Lipoprotéines.

HDLc : High Densité Lipoprotéine-cholestérol.

HBA1c : Hémoglobine glyquéeA1c.

HMG-CAO réductase : L'hydroxy-méthyl-6-glutaryl Coenzyme A réductase.

IDM : Infarctuce de myocarde.

IDL: Inter médiate Densité Lipoprotéine.

LCAT: lécithine cholestérol acyle transférase.

LDH : Lactate déshydrogénase.

LPL : Lipoprotéine lipase.

LDL: Low Density Lipoprotein.

LDL-c: Low Density Lipoprotein- cholesterol.

LDL-R: Low Density Lipoprotein recepteur.

MTB: Métaolisme.

NO: Monoxyde d'azote.

NADPH H: Nicotinamide adenine dinucléotide phosphate.

SREBP-1 ET SREBP-2: Stérols regulatory element-binding proteins de type 1 ET 2.

SCAP : Security Content Automation Protocol.

SRE-1: Stérol réponse élément-1.

SCA : Syndrome coronarien aigu.

USIC : Unité de Soins Intensifs Cardiologiques.

TSH: Thyroid stimulating hormone.

VLDL: Very Low Density Lipoprotein.

# INTRODUCTION

# Introduction

---

## Introduction :

On estime que plus de 10 millions de personnes dans le monde présentent une hypercholestérolémie familiale. Elles forment une population unique, exposée à un risque élevé de développement précoce de coronaropathies.

En 2019, les pathologies cardiovasculaires représentaient la première cause de mortalité selon l'OMS avec près de 27% de l'ensemble des décès .

Au cours des dernières années, un progrès thérapeutique majeur a eu lieu concernant le traitement des hypercholestérolémies avec la mise au point des statines qui sont Découvertes au début des années 80, les statines, ou inhibiteurs de la 3-hydroxy-methylglutaryl coenzyme A réductase, se sont révélées être de puissants inhibiteurs de la biosynthèse du cholestérol et de ce fait d'excellents hypocholestérolémiants, et leurs place centrale dans la prise en charge pharmacologique des pathologies cardiovasculaires.

Dans cet exposé, nous présenterons une synthèse des connaissances actuelles avec un rappel sur les dyslipidémies, leur classification et leur diagnostic, ensuite seront décrites les statines, leurs historique, structure chimique, leur pharmacocinétique, leurs modes d'action, Après nous intéresserons aux principales propriétés pléiotropiques des statines mises en évidence in vitro.

Dans un troisième temps, nous parlerons des statines à forte dose, leurs indications et leurs interactions médicamenteuses, nous expliquerons par la suite leurs effets indésirables des statines, facteurs de risque et leurs modalités de surveillances. Nous aborderons enfin la partie pratique qui étudie les effets secondaires et l'effet thérapeutique des statines a forte dose sur 100 patients qui ont un syndrome coronarien aigu au niveau du service de Cardiologie et Médecine Interne du CHU Blida.

**PARTIE**  
**THEORIQUE**

# **CHAPITRE I :**

## **LES DYSLIPIDEMIES**

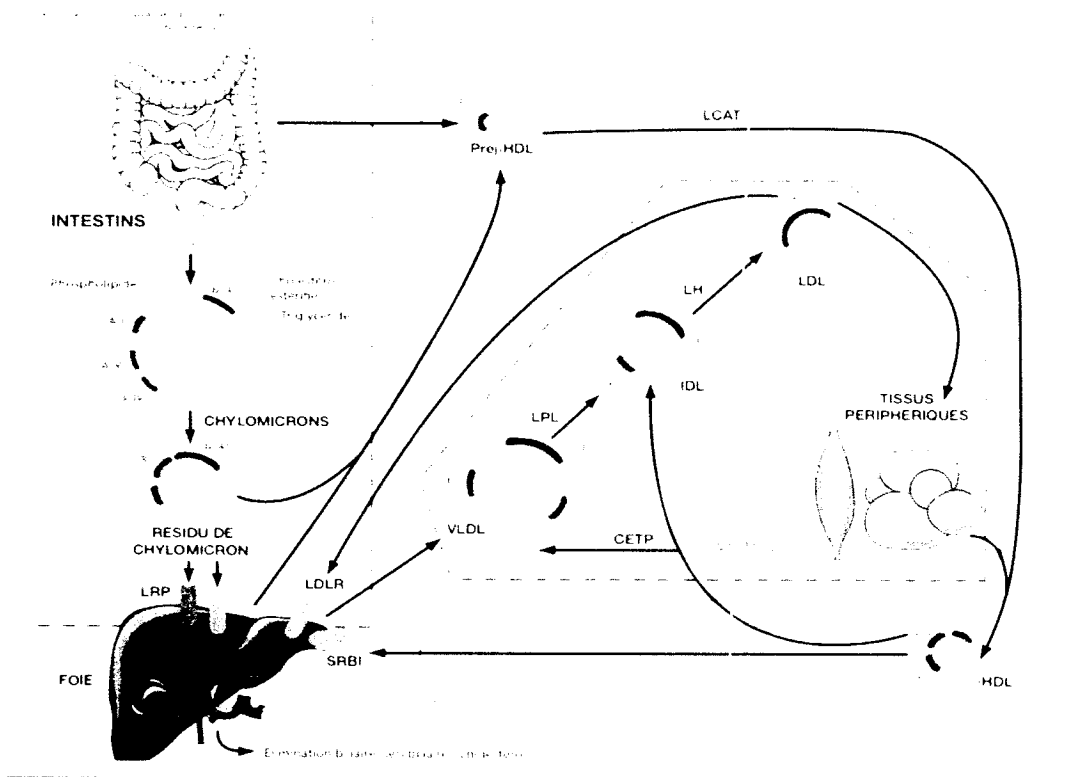
**1) Rappel sur le métabolisme des lipoprotéines et L'athérogénèse :**

**1.1) Métabolisme des lipoprotéines :**

Les lipides sont une famille hétérogène de molécules hydrophobes indispensables au fonctionnement de l'organisme. Ils comprennent principalement : le cholestérol (composant essentiel des membranes cellulaires), les triglycérides (substrat énergétique important), les phospholipides et les acides gras libres.

Toutes ces molécules ne peuvent circuler à l'état libre dans le plasma. Elles sont véhiculées par des macromolécules spécifiques sphériques, les lipoprotéines, qui comprennent une partie centrale hydrophobe constituée de cholestérol estérifié et de triglycérides, et d'une enveloppe amphiphile associant lipides hydrophiles (cholestérol non estérifié et phospholipides) et des apolipoprotéines

**Figure 1:** Schéma général du transport du cholestérol<sup>[1]</sup>.



**Voie 1 :** voie entéro-hépatique. **Voie 2 :** voie endogène d'apport aux tissus périphériques. **Voie 3 :** voie de retour

CETP: Cholesteryl Ester Transfer Protein; LH: Lipase Hépatique; LCAT: Lecithin Cholesterol Acyl Transférase; LDLR: LDL-Receptor; LPL: LipoProtein Lipase; SRBI: Scavenger Receptor class B1; LRP: LDL-Receptor Related Protein



- On distingue cinq classes principales de lipoprotéines impliquées dans le transport du cholestérol :

**-les Chylomicrons :** sont des particules synthétisées au niveau intestinal, qui transportent les lipides d'origine alimentaire «exogènes» vers le foie. On parle de voie entéro-hépatique. Les acides gras à chaînes moyennes sont absorbés directement dans la veine porte, et sont dirigés vers le foie, où ils peuvent être  $\beta$ -oxydés, alors que les acides gras à chaînes longues, après un passage lymphatique, sont libérés sous forme de chylomicrons dans la circulation sanguine. Ils subissent alors un appauvrissement en triglycérides sous l'action de la lipoprotéine lipase (LPL), dont l'activité est régulée par les apolipoprotéines C-II (activatrice) et C-III (inhibitrice). Les acides gras libérés sont captés par les tissus périphériques (tissu adipeux et muscles), tandis que les résidus de chylomicrons, ayant perdu la majorité de leurs triglycérides, sont captés et épurés par le foie via leur fixation au récepteur aux LDL (LDL-R) ou à la LRP (LDL-R).

**-Les Very Low Density Lipoprotein (VLDL), les Intermediate Density Lipoprotein (IDL), et les Low Density Lipoprotein (LDL)** ont pour rôle de transporter les lipides produits par le foie vers les tissus périphériques.

Ces différentes lipoprotéines sont impliquées en cascade dans une voie appelée «voie endogène d'apport» et ont comme apolipoprotéines majoritaires l'apo-B100.

Les VLDL sont synthétisées et sécrétées par le foie, puis transformées en IDL et en LDL sous l'action respective de la lipoprotéine lipase et de la lipase hépatique. Les LDL sont épurées de la circulation sanguine principalement par le foie via leur fixation au LDL-R, puis catabolisées en acides biliaires.

**- Les High Density Lipoprotein (HDL)** assurent le transport du cholestérol des tissus périphériques vers le foie et son excrétion biliaire, c'est la «voie de retour». Elles sont constituées majoritairement d'apolipoprotéines AI et AII. Le cholestérol des HDL est estérifié par la lécithine cholestérol acyl transférase (LCAT), qui permet la formation de particules de  $\alpha$ HDL sphériques. Cette fonction d'épuration du cholestérol sanguin explique le rôle protecteur des HDL vis-à-vis du cholestérol.

### **1.2) L'athérogénèse : rôle délétère de l'accumulation du LDL-cholestérol :**

Les mécanismes physiopathologiques à l'origine de l'augmentation du LDL-cholestérol ont été analysés grâce à des études cinétiques à l'aide de traceurs <sup>[2]</sup> : schématiquement l'augmentation de la quantité totale du LDL-cholestérol circulant peut-être liée soit à une augmentation de leur production par le foie, soit à une réduction de leur catabolisme. En réalité, le mécanisme principalement impliqué est surtout un défaut de dégradation en relation avec une réduction du nombre des récepteurs des LDL. Par exemple, la mutation génétique responsable d'une perturbation de l'expression du gène codant pour le LDL-récepteur est responsable d'une réduction de 40 à 60% de l'épuration du LDL-cholestérol dans l'hypercholestérolémie familiale.

L'alimentation et les acides gras saturés agissent en réduisant l'expression du LDL-récepteur ou en modifiant la composition des LDL, altérant ainsi leur affinité avec le récepteur <sup>[3]</sup>.

Une augmentation isolée de la production des LDL hépatiques est plus rare. En règle générale, l'augmentation de la production de LDL n'est pas isolée et est associée à une augmentation de synthèse des VLDL, à l'origine de dyslipidémies mixtes associées à l'insulino-résistance. L'implication du LDL-cholestérol dans la genèse de l'athérosclérose et des maladies cardiovasculaires est retrouvée dans les travaux de Steinberg en 1989 traitant des modifications oxydatives du LDL-cholestérol dans la genèse de la maladie athérosclérose <sup>[4]</sup>. Cette hypothèse est basée sur la supposition que l'oxydation représente une modification biologique analogue aux modifications chimiques découvertes par Brown et Goldstein <sup>[5]</sup> concernant les cellules spumeuses: les molécules de LDL-cholestérol oxydées contribueraient à l'athérogénèse en facilitant le recrutement de monocytes circulants dans les espaces intimaux, en inhibant la capacité des macrophages à quitter l'espace intima, en augmentant le taux de captation de lipoprotéines menant à la formation de cellules spumeuses, et en étant cytotoxiques sur l'endothélium vasculaire conduisant à la perte de l'intégrité membranaire <sup>[6]</sup>.

### **2) Les dyslipidémies :**

Les dyslipidémies sont définies comme une anomalie du métabolisme des lipides conduisant à une élévation durable des triglycérides et/ou du cholestérol total. On distingue les dyslipidémies primaires et secondaires. Les lipides circulants sont représentés essentiellement

par le cholestérol (libre et estérifié), les triglycérides, les phospholipides et les acides gras libres<sup>171</sup>.

L'hypercholestérolémie est définie par un taux de LDL plasmatiques > 4,1 mmol/L (1,6g/L).

On parle d'hypertriglycéridémie pour un taux de triglycérides plasmatiques >1,7 mmol/L (1,50 g/L).

### **3) Classification des dyslipidémies :**

#### **3.1) Primaire (classification de Fredrickson) :**

La classification des dyslipidémies primitives repose sur la classification de Fredrickson ,Elle est basée sur les données de l'électrophorèse des lipoprotéines sériques<sup>131</sup>

##### **3.1.1) Type I : Hypertriglycéridémie exogène :**

Elle se manifeste par une augmentation des chylomicrons. Elle est très rare, 1 cas sur 1 million, influencée par les apports en lipides. Elle est peu athérogène. Elle est due à un déficit complet en lipoprotéine lipase (ApoCII) par mutation autosomale récessive.

##### **3.1.2) Type IIa : Hypercholestérolémie pure :**

Elle se manifeste par une élévation du LDL-cholestérol. On distingue :

- Hypercholestérolémie familiale : due à une diminution du taux ou de l'activité des récepteurs Apo B, transmise sur le mode autosomique dominant. Elle est très rare dans sa forme homozygote où la cholestérolémie, supérieure à 5g/L (12,4 mmol/L) est responsable d'une athérosclérose et mortalité coronaire très précoces (20-30 ans). La forme hétérozygote est moins rare (1/500), s'accompagne de taux de cholestérol plasmatique supérieur à 3g/L : elle est également très athérogène, s'accompagnant de complications cardio-vasculaires précoces, avant 50 ans.
- Hypercholestérolémie polygénique : non familiale, c'est l'une des formes les plus fréquentes des dyslipidémies. Elle est dépendante de facteurs génétiques et nutritionnels responsables d'une altération de l'activité du récepteur au LDL-cholestérol. Les taux de cholestérol plasmatique sont d'environ deux fois la normale.

### **3.1.3) Type IIb : Dyslipidémie mixte :**

On observe une augmentation des VLDL et du LDL-cholestérol plasmatiques, avec une hypertriglycéridémie > 2g/L et une hypercholestérolémie de 2 à 3g/L. Elle est athérogène.

### **3.1.4) Type III :**

Elle est en relation avec une augmentation des IDL. C'est une maladie très rare : 1 à 3% des dyslipidémies. Elle est due à une diminution du catabolisme des IDL. Elle s'accompagne d'une hypertriglycéridémie et d'une hypercholestérolémie supérieures à 3g/L.

### **3.1.5) Type IV : Hypertriglycéridémie endogène :**

C'est la forme la plus fréquente des hypertriglycéridémies. Son diagnostic repose sur une élévation des VLDL et un taux de triglycérides plasmatiques supérieur à 2g/L. Ses principales causes sont l'insulinorésistance, le syndrome métabolique, l'alcoolisme. Elle n'est pas influencée par les apports alimentaires en lipides.

### **3.1.6) Type V : Hypertriglycéridémie endo/exogène :**

Elle correspond à une élévation des chylomicrons et des VLDL. Elle regroupe les hypertriglycéridémies de type I et IV. C'est une maladie très rare.

## **3.2) Dyslipidémies secondaires :**

Les troubles du métabolisme des lipides compliquent un certain nombre de pathologies chroniques ou s'observent comme effets secondaires de traitements médicamenteux.

L'hypercholestérolémie s'observe dans la cholestase, l'hypothyroïdie, le syndrome néphrotique, les traitements par cyclosporine. L'hypertriglycéridémie est fréquente dans le diabète mal équilibré, l'alcoolisme, le syndrome néphrotique et peut compliquer les traitements par anti-protéases, œstrogènes, bêtabloquants. Les diurétiques, corticostéroïdes, rétinoïdes peuvent provoquer une augmentation concomitante des triglycérides et du cholestérol plasmatique.<sup>[7]</sup>

#### 4) Diagnostic :

La recherche d'une dyslipidémie est fondée sur les examens biologiques dits d'« exploration d'une anomalie lipidique » (ou EAL) comportant le dosage du cholestérol total (CT), du HDL-cholestérol (HDL-c) et des triglycérides (TG) .

##### 4.1) Modalités de réalisation et indications du bilan lipidique (d'après les recommandations AFSSAPS 2005) :

Tout bilan lipidique doit être pratiqué après 12 heures de jeûne, et à distance de toute affection aiguë.

-Le cholestérol total, le HDL-cholestérol et les triglycérides sont mesurés, tandis que le LDL cholestérol est calculé selon la formule de Friedwald, valable uniquement si les triglycérides sont inférieurs à 3.4 g/L en France, contre 4g/L aux Etats-Unis et au RoyaumeUni:

$$\text{LDL-c (g/l)} = \text{Cholestérol total (g/l)} - \text{HDL-c (g/l)} - \text{Triglycérides/5 (g/L)}$$

Ou

$$\text{LDL-c (mmol/l)} = \text{Cholestérol total (mmol/l)} - \text{HDL-c (mmol/l)} - \text{Triglycérides/2,2}$$

Si les Triglycérides sont  $\geq 3.4\text{g/l}$ , quel que soit le niveau du cholestérol total, le LDL-c ne peut être rendu par le biologiste : on est alors en présence d'une hypertriglycéridémie ou d'une hyperlipidémie mixte. <sup>[8]</sup>

Entre 3.4 et 6 g/L de triglycérides, un dosage direct du LDL-cholestérol est possible, et au-dessus de 6 g/L le dosage direct du LDL-cholestérol ne peut plus être utilisé. <sup>[9]</sup>

-En l'absence de facteurs de risque (FDR) cardiovasculaire associés, le bilan est considéré comme anormal si LDL-c  $\geq 1.60\text{ g/l}$  (4.1 mmol/l) et/ou HDLc  $< 0.40\text{ g/l}$  (1 mmol/l) et/ou TG  $\geq 1.50\text{ g/l}$  (1,7 mmol/l) .

Un bilan lipidique complet, également désigné sous le terme d'EAL ou exploration d'une anomalie lipidique, doit être réalisé dans les cas suivants :

- chez les sujets à haut risque cardiovasculaire, en prévention secondaire ou dans le cadre d'une enquête familiale (dyslipidémie primitive, antécédent cardiovasculaire précoce chez un apparenté).

- chez les sujets présentant déjà un ou plusieurs facteurs de risque cardiovasculaire.
- chez des sujets présentant des stigmates cliniques d'hyperlipidémie.
- chez des sujets traités par un médicament pouvant induire une dyslipidémie.

**Le bilan lipidique est considéré comme normal en l'absence de facteurs de risques associés si le LDL-c est inférieur à 1,6 g/L, si les triglycérides sont inférieurs à 1,5g/L, et si le HDL-c est supérieur à 0,4 g/L.**

- En cas de normalité et en l'absence d'un risque cardiovasculaire élevé, un contrôle tous les 5 ans suffit.
- En cas d'anomalie, une confirmation par un deuxième dosage est nécessaire. Si les anomalies lipidiques sont mineures et ne justifient pas un traitement, un contrôle tous les trois ans suffit, sauf chez les diabétiques de type 2 pour lesquels un bilan annuel s'impose.
- En présence d'une maladie coronaire ou de plus de 2 autres facteurs de risque cardiovasculaire associés, les résultats biologiques doivent être interprétés en fonction d'objectifs thérapeutiques qui déterminent des valeurs de LDL-c cible comme la suite :

**En règle générale, la réalisation d'un bilan lipidique de dépistage au-delà de 80 ans n'est pas justifiée d'après les recommandations actuelles de l'AFSSAPS de mars 2005. Les raisons de cette décision ne sont pas explicitées dans ces recommandations.**

#### **4.2) Les éléments à rechercher à l'interrogatoire :**

- ❖ **Les antécédents familiaux de dyslipidémie** (en recueillant si possible l'âge de découverte), d'hypertension artérielle, de syndrome coronarien aigu et l'association à d'autres facteurs de risque ou maladies cardiovasculaires.
- ❖ **Les antécédents personnels**, en particulier les pathologies cardiovasculaires, pancréatites aiguës ou hépatopathies.
- ❖ **Les traitements en cours**, notamment ceux à l'origine de dyslipidémies iatrogènes.
- ❖ **Le mode de vie** en détaillant l'alimentation, l'activité physique, la consommation éthylo-tabagique.
- ❖ **La recherche de symptômes directement liés aux anomalies lipidiques** (douleur abdominale évocatrice de pancréatite, arthralgies, douleurs tendineuses) **ou de**

symptômes évocateurs d'une dyslipidémie secondaire (hypothyroïdie, choléstase, hypercorticisme).

### **4.3) Les examens complémentaires à réaliser :**

En cas de dyslipidémie avérée, un bilan minimal orienté par la clinique doit être réalisé pour éliminer une dyslipidémie secondaire et connaître les facteurs de risque associés.

#### **En pratique :**

- **une glycémie à jeun** à la recherche d'un diabète si supérieure à 1.26g/L, hyperglycémie modérée à jeun entre 1.10 et 1.26 g/L.
- **un dosage de l'HbA1c en cas de diabète connu**, utile pour apprécier l'importance du déséquilibre glycémique.
- **une créatininémie et une protéinurie ou bandelette urinaire** à la recherche d'un syndrome néphrotique ou d'une insuffisance rénale.
- **un bilan hépatique** avec transaminases, gamma-GT et phosphatases alcalines à la recherche d'une choléstase.
- **un dosage de la TSH-us** à la recherche d'une hypothyroïdie.
- **un ECG de repos**, permettant de rechercher des stigmates d'ischémie myocardique, est proposée par certains auteurs, bien que les recommandations de l'AFSSAPS précisent que les explorations systématiques (ECG, ECG d'effort, imagerie carotidienne, mesure de l'épaisseur intima-média) ne sont pas justifiées chez les patients dyslipidémiques asymptomatiques, même en présence de facteurs de risque cardiovasculaire, de même que les dosages de CRP, de Lp(a) et d'homocystéinémie.

Tableau 1 : Recommandations européennes (ESC/EAS) pour la cible du LDL-cholestérol

Risque CV total (SCORE) %	Valeurs LDL-C				
	< 70 mg/dl < 1,8 mmol/l	70 à < 100 mg/dl 1,8 à < 2,5 mmol/l	100 à < 155 mg/dl 2,5 à < 4,0 mmol/l	155 à < 190 mg/dl 4,0 à < 4,9 mmol/l	≥ 190 mg/dl ≥ 4,9 mmol/l
< 1	Aucune intervention sur les lipides	Aucune intervention sur les lipides	Intervention sur le style de vie	Intervention sur le style de vie	Intervention sur le style de vie, envisagez des médicaments si non contrôlés
Classe/niveau	I/C	I/C	I/C	I/C	Ia/A
1 à < 5	Intervention sur le style de vie	Intervention sur le style de vie	Intervention sur le style de vie, envisagez des médicaments si non contrôlés	Intervention sur le style de vie, envisagez des médicaments si non contrôlés	Intervention sur le style de vie, envisagez des médicaments si non contrôlés
Classe/niveau	I/C	I/C	IIa/A	IIa/A	IIA
5 à < 10 ou haut risque	Intervention sur le style de vie, envisagez des médicaments	Intervention sur le style de vie, envisagez des médicaments	Intervention sur le style de vie et par intervention médicamenteuse immédiate	Intervention sur le style de vie et par intervention médicamenteuse immédiate	Intervention sur le style de vie et par intervention médicamenteuse immédiate
Classe/niveau	IIa/A	IIa/A	IIa/A	IIA	IIA
10 ou risque très haut	Intervention sur le style de vie, envisagez des médicaments	Intervention sur le style de vie et par intervention médicamenteuse immédiate	Intervention sur le style de vie et par intervention médicamenteuse immédiate	Intervention sur le style de vie et par intervention médicamenteuse immédiate	Intervention sur le style de vie et par intervention médicamenteuse immédiate
Classe/niveau	IIa/A	IIa/A	IIA	IIA	IIA

## 5) Le traitement du patient dyslipidémique :

### La prise en charge nutritionnelle du patient dyslipidémique :

Le traitement diététique bien mené peut permettre d'éviter l'instauration d'un traitement médicamenteux dans de nombreux cas, mais nécessite une motivation suffisante du patient et du prescripteur. La modification du régime alimentaire a pour but essentiellement la diminution de la consommation des graisses d'origine animale et des acides gras saturés, et la correction pondérale.

### Quatre catégories de mesures peuvent être mises en place :

1. une limitation de l'apport en acides gras saturés (graisses d'origine animale), au profit des acides gras mono ou polyinsaturés.
2. une augmentation de la consommation en acides gras poly-insaturés oméga 3 (poissons).
3. une augmentation de la consommation de fibres et de micronutriments naturels (fruits, légumes et produits céréaliers).
4. une limitation du cholestérol alimentaire, voire l'utilisation d'aliments enrichis en stérols végétaux. A ces recommandations, s'ajoute la nécessité de limiter la consommation d'alcool, de contrôler le poids et de corriger une sédentarité excessive.



Le traitement diététique est proposé à tous les patients qui n'ont pas une concentration optimale, correspondant à l'objectif thérapeutique déterminé en fonction des facteurs de risque présents. Il sera poursuivi le plus longtemps possible. <sup>[10]</sup>

**CHAPITRE II :**

**LES STATINES**

**OU LES**

**INHIBITEURS DES HMG.CO.A**

**REDUCTASE**

## 1) Historique :

### 1.1) Avant l'avènement des statines :

Durant les années 1950-1960, plusieurs hypocholestérolémiants étaient au cœur des recherches cliniques avant l'avènement des statines :

- l'acide nicotinique.
- la choléstyramine
- le clofibrate
- la néomycine.
- les phytostérols,
- le triparanol.
- la D-thyroxine.

En réalité jusque dans les années 1970, aucune des molécules disponibles et testées ne pouvait être considérée comme un hypolipémiant idéal.

### 1.2) La découverte des statines :

La découverte et le développement des inhibiteurs de l'HMG-CoA réductase, ou statines, revient à deux chercheurs japonais, les docteurs Akira Endo et Masao Kuroda, dont les travaux ont été publiés en 1992 dans le Journal of Lipid Research pour le laboratoire Sankyo. <sup>[11]</sup> Cette découverte provient de la bactériologie fondamentale, partant du constat que le risque d'événement coronarien augmentait progressivement avec le taux sanguin de cholestérol, et particulièrement le LDL-cholestérol. Akira Endo a travaillé de 1966 à 1968 sur les antibiotiques que fabriquent les champignons pour détruire les bactéries. En effet, pour former leurs parois, les bactéries fabriquent du mévalonate, qui est chez l'homme le précurseur du cholestérol.

Il pensait alors qu'un inhibiteur fongique de la synthèse du mévalonate par les bactéries devrait bloquer aussi celle du cholestérol. Il espérait que supprimer la synthèse de novo du cholestérol, en inhibant cette enzyme, pourrait réduire le taux plasmatique de cholestérol chez

l'homme. Durant plusieurs années, il a analysé 6000 souches de champignons et bactéries, et a isolé finalement en 1976 une molécule dérivée d'un champignon, le *Penicillium citrinum*, ayant contaminé un échantillon de riz d'un vendeur à la sauvette de Kyoto. Il baptise cette molécule la mévastatine (aussi appelée ML-236B ou compactine). Cette molécule multicyclique à 6 carbones, avec une chaîne latérale très proche du mévalonate, stoppe par compétition l'action de l'HMG-CoA réductase et la synthèse du mévalonate et de tous ses dérivés dont le cholestérol.

L'étude chez l'animal est d'abord un échec sur le rat, puis une réussite chez la poule, le chien et le singe. En 1977, les résultats chez l'homme montrent un effondrement des taux plasmatiques de cholestérol total et LDL-cholestérol chez 5 patients atteints d'hypercholestérolémies familiales. Mais la molécule provoque aussi des lymphomes chez le chien, et l'équipe est contrainte d'abandonner ses recherches, la molécule ne sera jamais commercialisée.

### **1.3) La course pharmaceutique aux nouvelles statines :**

Après cette découverte en 1976, la communauté scientifique internationale s'est agitée pour le développement d'analogues de la mévastatine, et trois molécules ont rapidement fait leur apparition :

- C'est d'abord le laboratoire Merck qui découvre la lovastatine en 1978, quasi identique à la mévastatine, isolée d'*Aspergillus terreus*. Elle sera approuvée par l'U.S. Food and Drug Administration (FDA) en 1987 après plusieurs essais cliniques américains dans l'hypercholestérolémie familiale.
- En 1988, le laboratoire MSD lance la simvastatine, très proche de la lovastatine.
- En 1989, le laboratoire Sankyo dérive alors de la mévastatine la pravastatine, qui sera rachetée par le laboratoire BMS.

Dans son article, Akira Endo publie l'effet de ces molécules sur la baisse du LDL-cholestérol, qui paraissait similaire pour la lovastatine et la pravastatine, et environ le double pour la simvastatine. La mévastatine paraissait moins active que la lovastatine et la pravastatine. Cependant, les effets de ces médicaments sur les taux de cholestérol et lipoprotéines sanguins semblaient similaires lorsque administrés à dose équivalente<sup>[11]</sup>. Les études réalisées

publiaient une baisse de 15 à 30% du cholestérol total, et 20 à 40% du LDL-cholestérol plasmatique <sup>[12]</sup>.

Les statines furent alors considérées comme agents hypolipémies surs, aucun effet secondaire majeur n'ayant été rapporté. Les études pour démontrer les effets bénéfiques des statines dans les accidents coronariens commençaient à apparaître, et les études de grande ampleur visant à démontrer un possible rôle en prévention primaire de l'athérogénèse coronarienne étaient lancées. <sup>[13]</sup>

### 2) Structure chimique :

On peut classer les statines en trois grandes familles en fonction de leur structure chimique et de leur origine <sup>[13][14]</sup> :




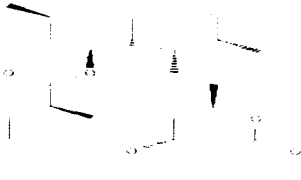
- Les statines de première génération issues de fermentation et semi synthétiques correspondent à la lovastatine, la simvastatine et la pravastatine : bien que la lovastatine soit un produit naturel, la simvastatine et la pravastatine sont semi-synthétiques. La simvastatine est l'analogue 2,2-diméthyl butyrate de la lovastatine. La pravastatine est produite par transformation microbienne de la mévastatine.
- La seconde génération qui comprend une seule statine de synthèse mais racémique, la fluvastatine; sa partie fluorophenyl indole ressemble au coenzyme A et sa chaîne latérale au mévalonate
- Les statines de troisième génération, synthétiques et correspondant à un énantiomère pur : ce sont l'atorvastatine, la cérivastatine et la rosuvastatine.

Toutes les statines possèdent un cycle lactone ouvert ou fermé qui est la partie directement active de la molécule. Les deux statines de première génération, qui ont un cycle lactone fermé (lovastatine et simvastatine), sont des pro drogues qui doivent être converties in vivo en forme ouverte pour être actives.

Ce cycle lactone ouvert est similaire à celui de l'hydroxy-méthyl-6-glutaryl Coenzyme A (HMG-CoA) substrat naturel de l'HMG-CoA réductase

Les statines de synthèse se différencient des statines de fermentation par la présence d'une chaîne latérale de structure hétérocyclique.

Tableau 2 : les différentes statines et leurs structures

La structure chimique	Le molécule
	<p><b>Atorvastatine</b>            Formule moléculaire :  <chem>C33H35FN2O5</chem>            Poids moléculaire : 558,639803 g/mol</p>
	<p><b>Cérivastatine</b>            Formule moléculaire :  <chem>C26H34FNO5</chem>            Poids moléculaire : 459,550263 g/mol</p>
	<p><b>Fluvastatine</b>            Formule moléculaire :  <chem>C24H26FNO4</chem>            Poids moléculaire : 411,465943 g/mol</p>
	<p><b>Lovastatine</b>            Formule moléculaire : <chem>C24H36O5</chem>            Poids moléculaire : 404,53964 g/mol</p>

### 3) La pharmacocinétique :

Les propriétés pharmacocinétiques des statines sont orchestrées par plusieurs facteurs incluant, leur forme active ou lactone, leur lipophile/hydrophile, leur absorption et leur métabolisme. Les statines sont administrées par voie orale en hydroxy-acides actifs, à l'exception de la lovastatine et de la simvastatine, qui sont administrées comme lactone pro-médicaments et ensuite hydrolysées sous forme d'hydroxy- $\alpha$ -acide. [15]

Les principales propriétés pharmacocinétiques des statines sont regroupées dans le tableau ci-dessous <sup>[16]</sup> :

**Tableau 3:** les propriétés pharmacocinétiques des statines.

Paramètres	Atorvastatine	Fluvastatine	Lovastatine	Pravastatine	Rosuvastatine	Simvastatine
Pro -drogue	Non	Non	Oui	Non	Non	Oui
Biodisponibilité (%)	12	24	5	18	20	5
Liaison (%) protéique	98	>98	>95	50	90	95-98
Demi-vie (h)	14	1.2	3	1.8	19	2
Métabolites actifs	Oui	Non	Oui	Non	Non	Oui
Isoenzymes CYP450	3A4	2C9	3A4	-	-	3A4
Elimination rénale (%)	<5	6	10	20	10	13

### 3.1) Absorption :

Lovastatine et simvastatine sont administrées sous forme de pro-drogues et sont hydrolysées in vivo. Les autres statines sont quant à elles administrées sous leur forme active. Après administration, l'absorption est très rapide avec un pic de concentration plasmatique atteint dans les 4 heures.

Contrairement à l'atorvastatine, l'horaire d'administration n'influe pas sur les propriétés pharmacocinétiques de la rosuvastatine. Cependant, pour ces deux molécules, les effets hypolipémiants sont équivalents que la prise ait lieu le matin ou le soir en raison de leur longue demi-vie d'élimination. A l'inverse, les autres statines, dont la demi-vie est de 3 heures voire moins, doivent être administrées préférentiellement le soir, quand le taux de synthèse endogène du cholestérol est au plus haut.

La prise alimentaire module l'absorption de certaines statines. En effet, la lovastatine est davantage absorbée si prise de manière concomitante avec le repas, alors que la biodisponibilité de l'Atorvastatine, la Fluvastatine et la pravastatine chute. Aucun effet n'a été mis en évidence pour la simvastatine et la rosuvastatine. Toutefois, l'effet hypocholestérolémiant ne semble pas affecté que la prise ait lieu au dîner ou au coucher.

### **3.2) Diffusion :**

Les statines sont fortement liées aux protéines plasmatiques, à l'exception de la pravastatine. Cette dernière présente ainsi une fraction libre élevée. Cependant, sa nature hydrophile limite sa diffusion tissulaire.

### **3.3) Métabolisme :**

Les statines subissent un effet important de premier passage hépatique, ce qui explique leur faible biodisponibilité.

Le métabolisme par la voie du cytochrome P450 (CYP) diffère selon les statines : l'isoenzyme majoritairement impliquée est l'isoenzyme CYP 3A4 pour l'atorvastatine, la lovastatine et la simvastatine, alors que la fluvastatine utilise principalement l'isoenzyme CYP 2C9. Pravastatine et rosuvastatine ont quant à elles peu de métabolisme par la voie du cytochrome P450.

Il est désormais reconnu que les statines métabolisées par le cytochrome P450 sont plus à même d'engendrer une myotoxicité, quand elles sont associées à des inhibiteurs du cytochrome P450, notamment l'isoenzyme 3A4. Il en résulte une augmentation du taux plasmatique des statines, avec comme corollaire un risque accru d'effets indésirables.

### **3.4) Élimination :**

La majorité des statines sont éliminées dans la bile après métabolisme hépatique. Elles doivent donc être prescrites avec prudence chez les patients atteints d'insuffisance hépatique, en raison d'un risque accru de myopathies. La pravastatine présente une élimination mixte hépatique et rénale, essentiellement sous forme inchangée. Il en est de même pour la rosuvastatine dont les propriétés pharmacocinétiques ne sont pas modifiées chez les sujets présentant une atteinte hépatique modérée.<sup>[17]</sup>

### **5) Le mécanisme d'action :**

L'alimentation apporte à l'organisme, approximativement 300 à 500 mg de cholestérol par jour alors que le foie en synthétise 700 à 900 mg. Comme les deux tiers du cholestérol contenu dans le corps humain sont d'origine endogène, il était logique qu'on ait recherché

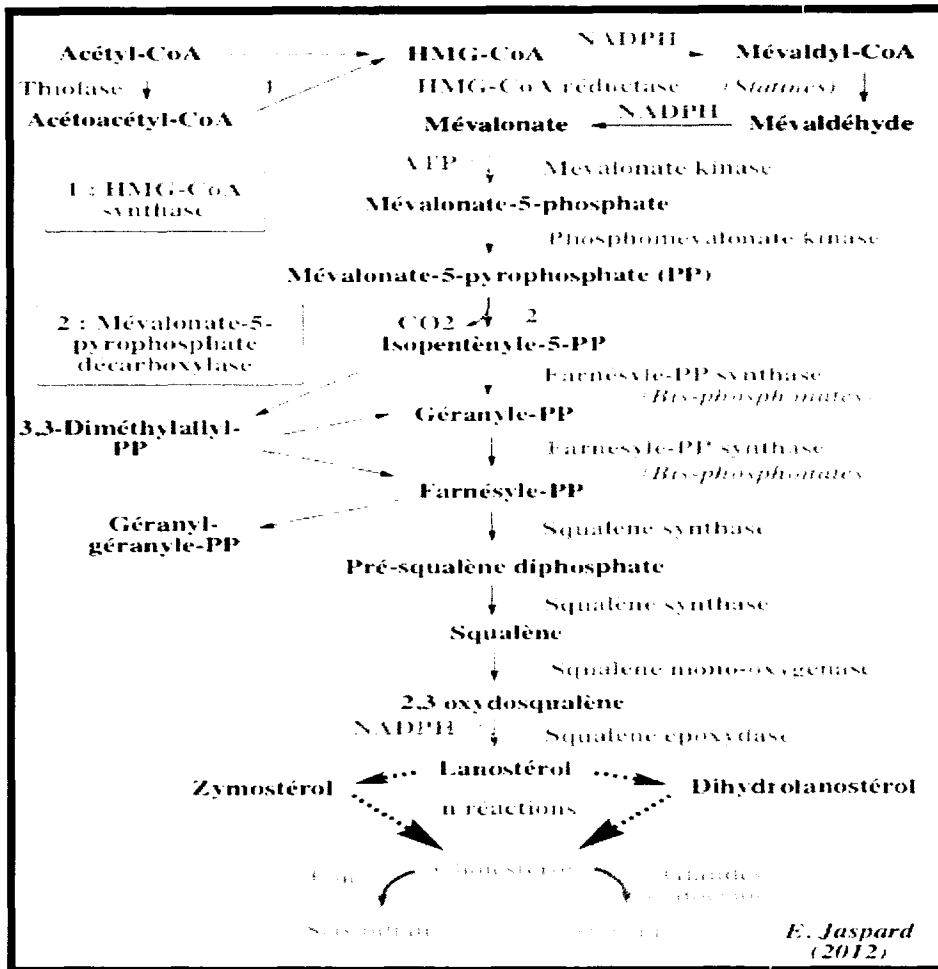


des molécules capables d'inhiber la synthèse du cholestérol par le foie pour avoir un effet hypocholestérolémiant. La cible de l'action des statines est donc la synthèse endogène du cholestérol, c'est pourquoi nous verrons dans un premier temps les étapes de cette synthèse. Nous expliquerons ensuite comment les statines interagissent et les conséquences de leur interaction sur le taux de cholestérol plasmatique.

### **1.5) Rappel sur la synthèse du cholestérol :**

Le cholestérol est formé au terme d'environ 25 réactions enzymatiques dont une étape limitante est la transformation de l'acide 3-hydroxy-3-méthyl-glutarique en acide mévalonique, par l'HMG-CoA réductase. La première étape de la synthèse du cholestérol consiste en la condensation de trois molécules d'acétyl CoA pour former une chaîne de six atomes de carbone qui correspondent à l'HMG-CoA. Cette condensation se fait sous l'action de l'HMG-CoA synthase. L'HMG-CoA est ensuite réduite de façon irréversible en mévalonate par l'HMG-CoA réductase. Le mécanisme de la réaction catalysée par l'HMG-CoA réductase est complexe. La réaction peut s'exprimer de la façon suivante :  $\text{HMG-CoA} + 2 \text{NADPH H}^+ - \text{mévalonate} + \text{CoA-SH} + 2 \text{NADP}^+$ . Cette réaction est une étape Limitante de la synthèse du cholestérol et va être la cible des statines.

Figure 2 : les étapes de synthèse de cholestérol.



## 5.2) Le Mécanisme d'action :

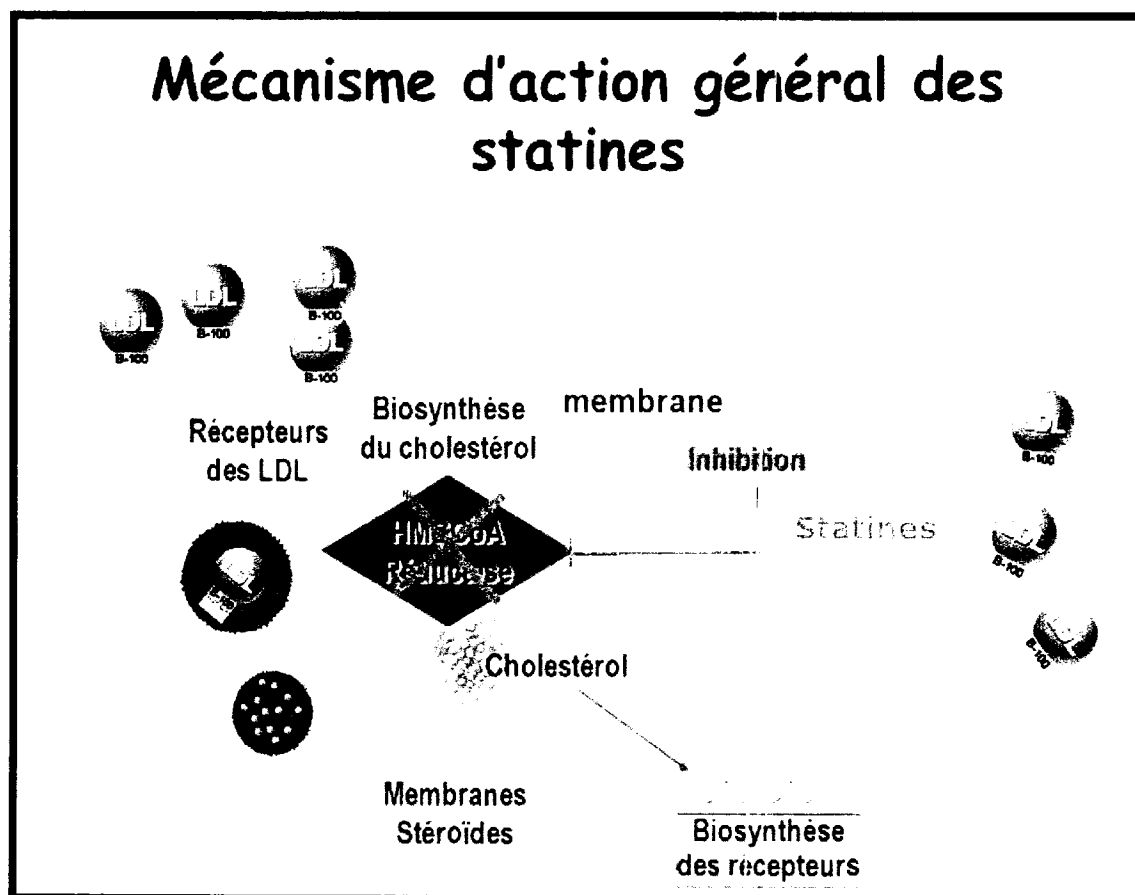
Les statines présentent toutes une analogie structurale avec l'HMG-CoA, et, grâce à ce motif chimique, inhibent de façon compétitive l'activité de l'HMG-CoA réductase en se substituant à son substrat naturel, l'HMG-CoA, au niveau du site catalytique de l'enzyme. L'inhibition de l'HMG-CoA réductases s'effectue dans toutes les cellules et particulièrement dans l'hépatocyte.

Les statines provoquent une diminution de la concentration intracellulaire de cholestérol libre en inhibant sa synthèse. Cette chute active les mécanismes moléculaires responsables de la surexpression du LDL L(B/E)-récepteur à la surface de la membrane cytoplasmique. Ce récepteur lie l'apolipoprotéine B des LDL et l'apolipoprotéine E des rémanents et des IDL et accroche ainsi ces lipoprotéines à la surface de la cellule. Le LDL (B/E)-récepteur permet donc aux hépatocytes de fixer puis d'internaliser et enfin de dégrader les lipoprotéines athérogènes.

Les statines augmentent ainsi la capture des LDL par les hépatocytes en stimulant l'expression des LDL (B/E)-récepteurs à la surface de leur membrane cytoplasmique. En inhibant la voie endogène d'apport de cholestérol aux cellules, les statines stimulent indirectement, par des mécanismes de rétrocontrôle biomoléculaires, l'expression des gènes qui codent pour certaines enzymes impliquées dans la synthèse intracellulaire de cholestérol (HMG-CoA synthase, HMG-CoA réductase), mais aussi l'expression du gène codant pour le LDL (B/E)-récepteur. [18]

Le blocage de l'HMG-CoA réductase provoque également une diminution de diverses substances dont le mévalonate, qui pourrait être impliqué dans la survenue de certaines manifestations indésirables. Le mode d'action des statines est résumé ci-dessous :

Figure 3 : Mécanisme d'action des statines.



### 5.3) Action des statines :

#### 5.3.1) Inhibition de l'HMG-CoA réductase :

Les statines présentent une analogie de conformation avec l'HMG-CoA et sont capables d'inhiber de façon compétitive l'activité de l'HMG-CoA réductase.

L'inhibition de l'HMG-CoA réductase s'effectue dans toutes les cellules et particulièrement dans l'hépatocyte. Comme nous l'avons vu lorsque nous avons parlé de la structure chimique des statines, toutes les statines ont un cycle lactone ouvert ou fermé qui est semblable à celui de l'HMG-CoA. C'est par ce cycle qu'elles vont pouvoir se lier à l'HMG-CoA réductase et rentrer ainsi en compétition avec l'HMG-CoA.<sup>[19] [20]</sup>

### 5.3.2) Conséquences sur les lipoprotéines :

L'inhibition de l'HMG-CoA réductase entraîne des diminutions locales de concentration de cholestérol intracellulaire qui déclenchent par un mécanisme de rétro-contrôle une augmentation de l'expression du LDL-récepteur.

En effet, la concentration intracellulaire de cholestérol régule l'expression des gènes chargés de coder pour les protéines qui permettent d'approvisionner les cellules en cholestérol. Les cellules disposent de deux voies d'enrichissement en cholestérol: une voie endogène permettant la synthèse de novo du cholestérol à partir de l'acétyl CoA et une voie exogène utilisant l'apport de cholestérol extracellulaire dans la cellule par la capture, l'internalisation et la dégradation des LDL.

En diminuant localement les concentrations de cholestérol intracellulaire, les statines entraînent l'augmentation de l'expression des gènes qui codent pour certaines enzymes responsables de la synthèse du cholestérol (HMG-CoA synthase, HMG-CoA réductase) mais aussi du gène codant pour le LDL-récepteur. La régulation de l'expression des gènes qui contrôlent l'approvisionnement des cellules en cholestérol dépend de facteurs de transcription attachés à la membrane du réticulum endoplasmique. Ces facteurs correspondent aux stérols regulatory element-binding proteins de type 1 et 2 (SREBP-1 et SREBP-2). Les extrémités terminales des SREBPs sont situées dans le compartiment cytoplasmique et sont séparées l'une de l'autre par deux séquences peptidiques qui traversent la membrane. Ces peptides sont reliés l'un à l'autre par une boucle située dans la lumière du réticulum endoplasmique. L'extrémité cytoplasmique COOH terminale des SREBPs peut former un complexe avec l'extrémité COOH terminale d'une autre protéine intrinsèque membranaire la SREBP cleavage-activity (SCAP). Les stérols et donc le cholestérol interagissent avec la SCAP au niveau de l'ancrage de cette protéine à la membrane. Lorsque la quantité de cholestérol intracellulaire est faible (par exemple sous l'action des statines), les extrémités COOH terminales de la SCAP et des SREBPs interagissent, déclenchant une activité protéolytique

et le clivage des SREBPs. La protéolyse des SREBPs entraîne la libération de leurs extrémités cytoplasmiques NH<sub>2</sub> terminales. Ces extrémités pénètrent alors dans les noyaux et se fixent à des éléments de réponse dénommés SRE-1 (sterol response element-1) présents dans les promoteurs des gènes dont l'expression est contrôlée par le cholestérol intracellulaire. SRE-1 est en particulier présent dans les gènes qui codent pour le LDL-récepteur et l'HMG-CoA réductase. La fixation des peptides NH<sub>2</sub> terminaux des SREBPs sur les SRE-1 entraîne l'augmentation de la transcription puis de la synthèse du LDL-récepteur et de l'HMG-CoA réductase. Le nombre des récepteurs des LDL augmente alors dans la membrane cytoplasmique, ce qui permet à la cellule hépatique d'internaliser un plus grand nombre de LDL et entraîne une réduction du nombre des LDL dans le plasma et une réduction du LDL-cholestérol. L'augmentation de la synthèse de l'HMG-CoA réductase n'entraîne pas obligatoirement in vivo l'accroissement de la synthèse du cholestérol puisque les statines bloquent l'activité catalytique de l'enzyme.

La diminution importante de la concentration plasmatique du LDL-cholestérol provoquée par un traitement par les statines dépend d'une augmentation de la capture puis de la dégradation des LDL circulantes par le foie. Cette dégradation hépatocytaire des LDL permet d'éliminer le cholestérol de l'organisme par la voie biliaire, soit sous sa forme inchangée, soit sous forme de sels biliaires. Un traitement par statine augmente donc l'épuration hépatique des LDL plasmatiques. Il diminue la durée de vie des LDL dans le plasma, réduisant ainsi le nombre de particules LDL en circulation et donc la concentration plasmatique du LDL-cholestérol.

Un autre mécanisme d'action cependant a été également proposé pour expliquer l'action des statines. En effet les statines seraient capables d'inhiber la sécrétion hépatique des lipoprotéines contenant l'apolipoprotéine B. En cas de déficit intracellulaire en cholestérol, il est observé une tendance à la dégradation de l'apo B et aussi une réduction de la sécrétion hépatique des VLDL et LDL. Ce mécanisme d'action a été bien documenté avec l'atorvastatine.<sup>[21]</sup>

### **6) Effets pléiotrope des statines :**

On entend par pléiotropes (littéralement « effets multiples ») des effets qui se manifestent indépendamment de leur mécanisme d'action principal. Dans le cas des statines, il s'agit donc d'effets indépendants de la baisse du LDL-cholestérol qui s'expliquent par le mode d'action moléculaire des inhibiteurs de l'HMG-CoA réductase et concernent pour l'essentiel

l'amélioration de la fonction de l'endothélium vasculaire. L'inhibition de l'HMG-CoA réductase entraîne aussi une réduction de tous les métabolites en aval qui sont des intermédiaires impliqués dans diverses activités métaboliques. Ceux-ci contribuent notamment à la formation de substances comme l'isopentenyl adénine de l'ARNt, l'ubiquinone, le dolichol, l'hème A.

Le farnesyl-pyrophosphate et le géranyl- géranyl-pyrophosphate jouent un rôle particulier dans l'ancrage des protéines G à la membrane cellulaire leur permettant d'exercer leur fonction régulatrice. L'altération de ces métabolites a donc souvent été invoquée pour expliquer les actions multiples des statines, au-delà des effets strictement reliés à la baisse du LDL- cholestérol. Certains effets pléiotropiques peuvent être la conséquence de l'abaissement du LDL- cholestérol mais plusieurs sont dus à l'action directe des statines. <sup>[22]</sup>

### **6.1) Effet sur la fonction endothéliale :**

La majorité des effets pléiotropes des statines est attribuable à leur action sur la fonction endothéliale. C'est une propriété commune à toutes les statines et directement dépendante de la baisse des LDL. L'effet est rapide et soutenu et serait dû au relargage de monoxyde d'azote, puissant vasodilatateur. En effet les statines bloquent de façon dose-dépendante, l'action inhibitrice des LDL oxydées sur la production de NO. De plus, l'inhibition de l'HMG-CoA réductase endothéliale par une statine permet d'augmenter l'expression de la NO-synthase. L'effet bénéfique des statines sur la fonction endothéliale et la perfusion du myocarde survient assez rapidement pour que l'on considère l'usage de ces molécules dans des situations aiguës telles que l'angine instable et le post-infarctus. Des études cliniques sont en cours afin de déterminer de façon définitive le bien-fondé de cette approche <sup>[22]</sup>.

### **6.2) Effet antioxydant et anti-inflammatoire:**

Une réduction de l'oxydation des particules LDL est observée chez les patients traités par statines. Cependant, il est difficile de savoir s'il s'agit d'un effet direct des statines, puisque toute réduction du LDL-cholestérol entraîne une diminution de l'oxydation des LDL <sup>[23]</sup>. Les statines ont plusieurs effets anti-inflammatoires au niveau vasculaire. En effet la pravastatine, la fluvastatine et la lovastatine sont capables d'inhiber la production de cytokines pro-inflammatoires (TNF- $\alpha$  et IL-6). La fluvastatine est aussi capable de réduire la production de métalloprotéases sécrétées par les macrophages. On note également une inhibition

de l'expression de la protéine favorisant l'attraction des monocytes (MCP-I)<sup>[22]</sup>. Le plus souvent les statines réduisent l'agrégation plaquettaire. C'est un effet bénéfique trouvé en particulier avec la pravastatine, la fluvastatine et la lovastatine.

La simvastatine est capable d'inhiber la production de thromboxane A2. Le mécanisme de réduction de l'agrégation plaquettaire par les statines peut être lié d'une part aux modifications du contenu en cholestérol des membranes des plaquettes et d'autre part à l'effet favorable sur les LDL oxydées qui ont un rôle direct d'activation plaquettaire. Cependant tous les mécanismes de l'effet anti-thrombotique des statines ne sont pas encore parfaitement élucidés et, par ailleurs, des résultats contradictoires ont été rapportés vis-à-vis des modifications du fibrinogène sous traitement par statine<sup>[24]</sup>.

### **6.3) effet sur la stabilisation de la plaque :**

On admet maintenant que l'athérosclérose est un processus inflammatoire chronique capable d'évoluer vers la rupture des plaques d'athérome initialement stables et cliniquement silencieuses et de provoquer ainsi des accidents cardiovasculaires aigus et mortels<sup>[11]</sup>. Les statines favorisent la stabilisation de la plaque d'athérome en diminuant au sein de cette dernière les lipides, le nombre de cellules inflammatoires, et la production des metalloprotéases, enzymes favorisant la rupture de plaque. Cependant, si des effets directs des statines sur la stabilisation de la plaque sont suspectés, il semble que celle-ci s'explique principalement par la réduction du cholestérol. En effet, une stabilisation de la plaque d'athérome est observée non seulement avec les statines, mais aussi lors de toute réduction du cholestérol au moyen de la diététique ou sous fibrates<sup>[23]</sup>.

### **6.4) Prolifération cellulaire et cancer :**

Les statines lipophiles sont connues pour leur capacité d'inhiber la prolifération in vitro et in vivo de toutes sortes de modèles expérimentaux, en particulier des cellules musculaires lisses. A ce jour, en se basant sur l'ensemble des grandes études cliniques de prévention primaire et secondaire et sur des études de population, on peut affirmer que les statines sont au moins neutres en ce qui a trait au cancer. Plusieurs mécanismes sont proposés pour expliquer des effets antinéoplasiques attribuables aux statines. En particulier, les statines peuvent bloquer la progression du cycle cellulaire causant un arrêt en phase G1. L'effet des statines sur le cancer est aussi attribué en partie à leur capacité à induire l'apoptose. Certaines statines auraient

la capacité d'influencer la cascade d'événements biologiques qui mène à l'apoptose, soit en augmentant l'expression de Bax, une molécule pro-apoptique, soit en diminuant celle de Bcl-2, une molécule antiapoptique. On s'interroge sur l'effet protecteur des statines contre certaines tumeurs dans des sous-groupes d'individus particuliers ou en combinaison avec d'autres médicaments. Des interactions médicamenteuses seraient capables d'augmenter l'effet anti-prolifératif et proapoptique des statines. Par exemple, l'association de la lovastatine au sulindac, anti-inflammatoire non stéroïdien, augmente ses effets dans le cancer du côlon <sup>[22]</sup>.

### **6.6) L'ostéoporose :**

Le traitement actuel de l'ostéoporose repose sur l'inhibition de la résorption osseuse par blocage de l'activité ostéoclastique par les biphosphonates. Les statines, elles, sont capables d'augmenter l'activité ostéoblastique. Ceci concerne la lovastatine, la simvastatine, la compactine et la fluvastatine en raison de leur lipophilie. La pravastatine n'aurait pas cet effet. Cette propriété s'explique par l'action des statines sur le promoteur du gène de la protéine osseuse morphogène 2 (BMP-2), et l'augmentation de la transcription de ce facteur de croissance in vitro. La BMP-2 stimule à la fois la prolifération et la différenciation des ostéoblastes <sup>[24]</sup>.

Les effets pléiotropes des statines sont donc de plus en plus documentés et nombreux. Ces effets non lipidiques participent très vraisemblablement à l'effet antiathérogène global de la famille des statines. Si certains travaux ont pu montrer qu'un effet particulier était plus spécifique d'une molécule par rapport à une autre, il est difficile de considérer, dans l'état actuel des connaissances, que telle ou telle statine apporte un avantage particulier concernant les effets pariétaux et anti thrombotiques, mais il est possible que des études futures apportent des réponses plus précises dans ce domaine.

Les statines représentent le premier choix lorsqu'un traitement hypocholestérolémiant est nécessaire. Elles sont utilisées depuis plus de 20 ans, l'utilisation qu'on en fait aujourd'hui est donc appuyée sur une large expérience à tout point de vue. Ces médicaments sont très pratiques : ils sont administrables par voie orale, plutôt efficaces pour diminuer le cholestérol, sont très bon marché. Ils sont tellement faciles à utiliser que 3 d'entre eux se retrouvaient dans le top 25 des principes actifs dans les dépenses du secteur ambulatoire de l'assurance soins de santé en 2018 en France.



**CHAPITRE III :**

**LA PRESCRIPTION**

**DES**

**STATINES A FORTE DOSE**

## 1) Quelle sont les statines à forte dose ?

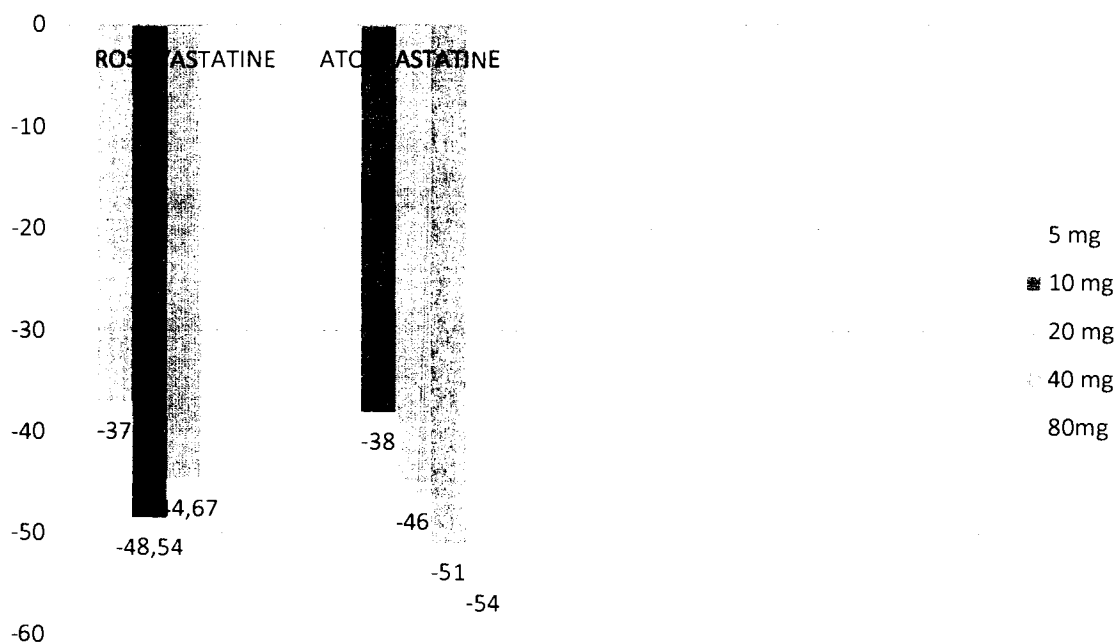
### 1.1) Atorvastatines ; (40 et 80 mg)

Selon la revue portant sur l'atorvastatine (Adams et coll. 2015), en reprenant les études utilisant des sous-groupes de patients atteints d'IC, avec une posologie standard d'atorvastatine de 40 mg par jour, il y avait une diminution moyenne de 51 % dans le taux de LDL-C. Lorsque la dose était doublée (80 mg par jour), cette diminution augmentait à 54 %.

### 1.2) Rosuvastatine : (10 et 20mg)

D'après la première revue (Adams et coll. 2014), portant sur la rosuvastatine, la concentration plasmatique en LDL-C diminuait en moyenne de 43% pour une dose de 10 mg par jour, et de 48 % pour une dose de 20 mg par jour et enfin de 55,70% pour une dose de 40 mg par jour. Selon d'autres essais (Cheng 2004, Olsson et coll. 2002, Stein et coll. 2003), les résultats suivants ont été observés : Une diminution en LDL-C plasmatique pouvant excéder les 50% (comme vu antérieurement), une augmentation du taux de HDL-C pouvant atteindre les 12 %, une diminution du cholestérol total maximale aux alentours de 50% et une diminution du taux de TG maximale 10 aux alentours de 25%<sup>[26]</sup>.

**Figure 4 :** Baisse du LDL-cholestérol suivant la statine utilisée et son dosage



## **2) Les indications des statines :**

Elles ont apporté la preuve, dans de nombreuses études contrôlées, tant en prévention primaire qu'en prévention secondaire, qu'elles sont capables de réduire la morbi-mortalité cardiovasculaire et cérébro-vasculaire <sup>[27]</sup>. Cette protection passe prioritairement par une réduction marquée, dose-dépendante, de la concentration du cholestérol total et du LDL-c. Cependant, l'inhibition par la statine de la 3-hydroxy-3-méthylglutaryl coenzyme A (HMG-CoA) réductase entraîne d'autres modifications biochimiques susceptibles d'exercer également certains effets spécifiques. Par ailleurs, de nombreux arguments expérimentaux et cliniques plaident pour l'existence d'effets dits pléiotrope des statines, susceptibles de contribuer, de façon importante, à l'effet protecteur cardiovasculaire <sup>[28][29]</sup>.

### **2.1) Les indications thérapeutiques actuelles des statines :**

- Les hypercholestérolémies isolées ou associées à une hypertriglycéridémie, en complément d'un régime adapté
- La prévention de l'infarctus du myocarde et réduction de la mortalité chez les sujets ayant une hypercholestérolémie modérée à sévère.
- La prévention des décès de cause coronaire et de récurrence d'IDM.
- Les hyperlipidémies après transplantation d'organe.
- L'Atorvastatine, la Rosuvastatine et la Simvastatine ont également l'AMM dans le traitement des hypercholestérolémies familiales homozygotes.

### **2.2) La prévention cardio-vasculaire :**

#### **2.2.1) Prévention primaire :**

En prévention primaire, il faut d'abord favoriser au maximum les règles hygiéno-diététiques avant de prescrire au long cours une thérapeutique pharmacologique potentiellement associée à des effets indésirables qui, on le sait, sera suivie de façon extrêmement variable (problème général de l'observance thérapeutique) et qui, dans tous les cas, nécessite une réévaluation régulière de la balance bénéfice/risque. Les statines sont recommandées par les sociétés savantes en prévention primaire en fonction des échelles de risque cardiovasculaire (SCORE, Framingham). Le premier essai publié de prévention primaire est l'essai WOSCOPS mené

chez des Écossais. L'étude CARDS a testé prospectivement le bénéfice d'un traitement par statine chez les patients avec un diabète de type 2 (LDL < 1.6 g/l et au moins un autre facteur de risque : albuminurie, rétinopathie, hypertension artérielle, tabagisme). La mortalité totale n'a pas été réduite de façon significative. On peut remarquer qu'en fin d'étude, les courbes de survie ont tendance à se rejoindre pour tous les critères de jugement.

### **2.2.2) Prévention secondaire :**

Elle vise à éviter les récurrences chez les patients qui ont déjà fait un accident cardio-vasculaire ou cérébro-vasculaire aigu. Tous les patients ayant déjà présenté une manifestation clinique de la maladie athéromateuse sont, par définition, à haut risque de récurrence. Les essais cliniques ont montré une efficacité chez des sujets ayant des taux de cholestérol total aussi bas que 135 mg/dl et des taux de cholestérol LDL voisins de 100 mg/dl. Il n'est donc guère utile d'imposer une mesure de cholestérolémie chez ces sujets pour décider de l'intervention pharmacologique qui devrait être instaurée chez tout un chacun, sauf peut-être chez les rares sujets qui auraient des taux de LDL cholestérol < 100 mg/dl. Il pourrait cependant sembler logique d'avoir une valeur de départ pour pouvoir suivre l'efficacité du traitement médicamenteux et éventuellement adapter la posologie en conséquence <sup>[30]</sup>.

## **3) Les interactions médicamenteuses possibles avec les statines :**

Avant de parler des interactions médicamenteuses des statines, nous allons faire un bref rappel sur le fondement de ces interactions.

### **3.1) Interactions de nature pharmacocinétique :**

Elles peuvent intervenir aux différentes étapes de l'absorption, du transport, du métabolisme et de l'élimination du médicament dans l'organisme : leur retentissement réel sur l'efficacité et la sécurité du traitement est variable suivant les circonstances, la nature du traitement et des facteurs individuels : interaction pharmacocinétique ne signifie pas toujours effet dangereux

#### **3.1.1) Interactions intervenant au niveau de l'étape d'absorption et de résorption :**

Un médicament ralentit ou diminue la résorption d'un autre (l'efficacité du traitement se trouve donc réduite) par l'un des mécanismes suivants :

➤ Adsorption du médicament actif par un autre produit inerte : présent en même temps que le médicament actif dans la lumière du tube digestif et rejeté dans les fèces: Les adsorbants les plus courants sont:

- Le charbon actif
- Les pansements gastriques
- Résines échangeuses d'ions : choléstyramine (QUESTRAN®)
- Huile de paraffine

Ce type d'interaction est particulièrement fréquent, souvent ignoré du médecin parce que concernant des produits d'automédication, volontiers trompeur parce que les prises peuvent être épisodiques.

➤ Formation de chélates insolubles : c'est le cas des tétracyclines qui forment avec les sels de calcium ou de fer des complexes insolubles non résorbés induisant un retard d'évacuation gastrique accroissant la dégradation gastrique d'un autre médicament (cas des morphiniques, des anticholinergiques...)

➤ Accélération excessive du transit intestinal (laxatifs) réduisant la résorption, particulièrement des médicaments à délitement entérique ralenti.

➤ Compétition pour la résorption entre deux substances requérant les mêmes mécanismes actifs et destruction de la flore intestinale et perturbation du cycle entéro-hépatique : c'est le cas des contraceptifs oraux stéroïdiens dont l'efficacité peut être réduite lors d'un traitement prolongé par antibiotiques à large spectre.

### **3.1.2) Interactions intervenant au niveau de l'étape de distribution :**

Le problème concerne essentiellement la variation de fixation protéique des médicaments au niveau plasmatique ou tissulaire. En effet, après leur résorption et avant de se distribuer dans l'organisme pour atteindre leur lieux d'action, les médicaments sont transportés à l'intérieur des milieux liquidiens de l'organisme. La plupart s'y trouvent fixés, en proportions variables, aux protéines plasmatiques <sup>[31] [32]</sup>.

**3.1.3) Interactions médicamenteuses au niveau du métabolisme hépatique :**

Des risques d'interactions surviennent au cours d'associations thérapeutiques. Elles sont causées soit par l'induction qui accélère le métabolisme des produits métabolisés par le CYP qui est induit, soit par inhibition compétitive (deux produits métabolisés par le même CYP), ou non compétitive (un inhibiteur puissant fixé dans le site actif) ou par répression de la synthèse du CYP (cytokines).<sup>[33] [34]</sup>

**3.2) Interactions médicamenteuses pharmacologiques :**

**3.2.1) Définition :**

Ces interactions sont les plus fréquentes ; mais elles mettent simplement en jeu les propriétés les plus usuelles des médicaments et, à ce titre, elles n'ont aucun caractère imprévisible, des connaissances suffisantes en pharmacologie devraient suffire à les éviter. On peut distinguer parmi les interactions de nature pharmacodynamiques, celles qui sont dues à une modification de l'équilibre ionique, et à des actions simultanées sur une même fonction physiologique ou les mêmes récepteurs.

**3.2.2) Les interactions dues aux effets secondaires des médicaments :**

Certaines associations médicamenteuses sont contre-indiquées du fait, non pas de l'addition de leurs effets pharmacologiques, mais de fait de l'existence d'un effet indésirable commun.<sup>[35]</sup>

**Tableau 4 :** tableau général de quelques interactions médicamenteuses des statines.

Statine	Interaction	Degré	Conséquence	Mécanisme
LOVASTATINE	Litraconazole Ketoconazol	Contre indiqué	Risque Majoré d'effets indésirables (Rhabdomyolyse)	Diminution du MTB hépatique de l'hypercholestérolémie
SIMAVASTATINE	Anti protéases	Contre indiqué	Risque Majoré d'effets indésirables (Rhabdomyolyse)	Diminution du MTB hépatique de l'hypercholestérolémie
ATORVASTATINE	Fibrates	Déconseillée pour la gemfibrozil avec cerivastatine	Risque Majoré d'effets indésirables (Rhabdomyolyse)	Addition des EI
CERIVASTATINE	Anticoagulants oraux	Précautions d'emploi	Augmentation de l'effet des anticoagulants et du risque hémorragique	
	Verapamil (diltiazem)	Précautions d'emploi	Risque Majoré d'effet indésirable (Rhabdomyolyses)	Diminution du MTB hépatique de l'hypercholestérolémie
	Erythromycine Clarithromycine	Précautions d'emploi	Risque Majoré d'effet indésirable (Rhabdomyolyses)	Diminution du MTB hépatique de l'hypercholestérolémie
	Amiodarone	Précautions d'emploi pour la simvastatine	Risque Majoré d'effet indésirable (Rhabdomyolyses)	Diminution du MTB hépatique de l'hypercholestérolémie
	Jus de pamplemousse	A prendre en compte déconseillée avec la simvastatine	Risque Majoré d'effet indésirable (Rhabdomyolyses)	Diminution du MTB hépatique de l'hypercholestérolémie

**CHAPITRE IV :**  
**EFFETS INDESIRABLES**  
**DES STATINES**



Les médicaments hypolipémiants sont utilisés au long cours. Il importe donc que leur sécurité d'emploi soit aussi satisfaisante que possible. Avec l'augmentation importante des prescriptions de statines, on a vu apparaître parallèlement une augmentation des notifications d'effets indésirables.

Suite à la survenue de rhabdomyolyses d'évolution exceptionnellement fatale, la question de leurs effets indésirables a été posée. La prise en considération des risques s'impose en effet, même si ceux-ci sont très rares et si le bénéfice thérapeutique est tout à fait indiscutable dans la prévention cardiovasculaire secondaire ou primaire chez le patient à haut risque. Le but de ce chapitre est de définir les effets indésirables des différentes statines et de comparer leur profil de tolérance. Après une utilisation clinique de 15 ans sur des millions de patients, il a été démontré que le traitement par statine est sûr et bien toléré.<sup>[36] [37]</sup> Les effets secondaires associés aux statines sont en général transitoires et bénins. Dans les essais cliniques le degré de tolérabilité et le taux d'arrêt du traitement à cause des effets indésirables (0.3% à 4%) n'ont pas eu de différence significative dans le groupe sous statine par rapport au groupe de contrôle.<sup>[38]</sup> Le taux d'effets secondaires graves notifiés pour les statines est très faible « 1 %). Il comprend un faible risque d'augmentation des enzymes hépatiques et des myopathies.

### **1) Effets musculaires :**

Les effets musculaires des statines, correspondent aux effets les plus préoccupants de ces médicaments. Ils sont connus depuis les débuts de leur utilisation clinique et ont largement défrayé la chronique à l'occasion du retrait de la cérvastatine du marché mondial le 8 août 2001. Cette statine a été à l'origine de rhabdomyolyses sévères dont au moins une centaine de cas de par le monde, d'évolution fatale.<sup>[39]</sup>

#### **1.1) Les niveaux de gravité des effets musculaires :**

Il existe plusieurs niveaux de gravité des effets musculaires indésirables. On peut ainsi différencier trois stades

**Premier stade** : purement infra-clinique où les seules anomalies sont d'ordre biologique.

**Deuxième stade** : il existe en plus des anomalies biologiques, des signes cliniques (myasthénie, myalgie)

**Troisième stade** : rhabdomyolyses avec désordre biologique important accompagnant le tableau clinique suivant :

- **Myasthénie** : Elle est cliniquement caractérisée par une fatigabilité musculaire à la marche, à la montée d'escalier, à l'élévation des bras, accompagnée d'une faiblesse musculaire, d'une raideur des jambes et d'une modification de la démarche.
- **Myalgies diffuses** : Elles se manifestent par une sensibilité musculaire douloureuse (épaules, bras, mains, mollets), des crampes musculaires et des parésies touchant les 4 membres et la région lombaire. Ces douleurs sont exagérées à la palpation. Il n'y a encore à ce stade aucun dommage sévère du muscle ni problème rénal. Ces myopathies sont accompagnées d'une élévation marquée des enzymes musculaires (CPK) (2 à 800 fois la normale).<sup>[40]</sup>
- **Rhabdomyolyses** : C'est une destruction du muscle strié. L'altération membranaire de la cellule musculaire entraîne la libération de ses divers composants (enzymes, myoglobine, électrolytes) dans la circulation. Elle s'accompagne généralement de contractures douloureuses des masses musculaires, de myoglobinurie, et d'une élévation importante de l'activité sanguine des enzymes musculaires (CPK, Aldolases, LDH). En pratique, tout symptôme musculaire inexplicé apparaissant sous traitement doit faire pratiquer un dosage des CPK. Au-delà d'une élévation de 5 fois la normale, le traitement par statines doit être interrompu.<sup>[39]</sup>

### 1.2) **les caractéristiques des douleurs musculaires** :

- elles sont dose-dépendantes. Chez certains patients, des doses plus faibles que celles prescrites habituellement en début de traitement sont parfois bien tolérées (atorvastatine 10 mg 1 jour sur 2 et rosuvastatine 5 mg 1 jour sur 2, voire moins)
- elles ont une sémiologie particulière. L'expérience clinique montre que la sémiologie des douleurs rassemble le plus souvent les caractéristiques suivantes :

-il existe un lien chronologique (début dans les 2 mois qui suivent l'instauration du traitement et arrêt, ou amélioration dans les semaines qui suivent l'arrêt du traitement),

-- on retrouve des symptômes associant le plus souvent courbatures, crampes ou fatigabilité.

-Les mécanismes impliqués dans la myotoxicité des statines sont complexes et ne sont pas encore totalement élucidés. Néanmoins, différents processus pourraient être impliqués dans cette dysfonction et l'origine principale viendrait de la diminution du mévalonate et du farnesyl pyrophosphate, résultant de l'inhibition de l'HMG-CoA Réductase <sup>[41]</sup>.

En effet, cette inhibition pourrait :

- Modifier le métabolisme énergétique :
- Provoquer une dysfonction de la mitochondrie et de l'oxydation des lipides :
- Induire l'apoptose cellulaire et la lyse membranaire en apportant des modifications sur le cholestérol présent au niveau de la membrane des cellules musculaires :
- Perturber la synthèse des protéines musculaires en perturbant les différentes voies de signalisation :
- Être l'évènement déclencheur du processus auto-immun musculaire (Myopathie nécrosante à médiation auto-immune). <sup>[42]</sup>

Il existe différents facteurs pouvant aggraver ces troubles musculaires : une masse musculaire réduite (lié à un âge avancé, un handicap physique par exemple) provoquant l'accumulation de statines dans les muscles, des antécédents musculaires personnels ou familiaux, une poly médication ou une poly pathologie (hypothyroïdie, insuffisance rénale/hépatique, alcool) <sup>[43]</sup>.

Le risque de toxicité musculaire sous statine augmente en cas de Co-prescription avec des médicaments potentiellement myotoxiques. Ce risque est également dose-dépendant <sup>[44]</sup> et c'est la raison pour laquelle il est important de ne pas associer les statines (notamment celle métabolisée par les cytochromes P450 3A4 et 2C9) à des médicaments capables d'inhiber leur métabolisme et de ne pas prescrire de trop forte dose.

### **2) Effets hépatiques :**

Les médicaments qui sont métabolisés par le foie peuvent provoquer des troubles hépatiques, notamment des élévations des transaminases. Les inhibiteurs de l'HMG-Co A réductase

varient dans leur degré de concentration hépatique. Ceci s'explique par leur différence de lipophile et de coefficient de partition dans les tissus. Cependant, le degré de dysfonctionnement hépatique associé aux statines semble être similaire lorsqu'il est analysé dans différents essais cliniques et études de tolérance. Une toxicité hépatique est arbitrairement définie par une augmentation des ALAT (Alanine Amino-Transférase) et des ASAT (Aspartate Amino-Transférase) supérieures à 3 fois la normale sur deux mesures successives. [45]

Lors de la prescription de l'Atorvastatine l'élévation des transaminases au-dessus de trois fois la normale est dépendante de la dose d'atorvastatine et apparaît dans 0.2% des cas avec l'atorvastatine à 10 mg/j et dans 2.3% des cas à 80 mg/j. En général, ces effets toxiques hépatique apparaissent dans les trois premiers mois de traitement, sont asymptomatiques et se résolvent à l'arrêt du traitement. [46]

### **3) Effets indésirables gastro-intestinaux :**

Des manifestations fonctionnelles digestives à type de nausées, dyspepsie, douleurs abdominales, flatulence, diarrhée ou constipation peuvent survenir lors d'un traitement par statines. Toutefois, ces troubles étant modérés et transitoires, ils ne nécessitent pas l'arrêt du traitement. Plusieurs cas de pancréatites ont été rapportés dans la littérature. Une récente étude cas-témoins n'a cependant pas confirmé le lien entre le traitement par statines et la survenue de pancréatite.

### **4) Effets oculaires :**

Ce risque, suggéré par des données expérimentales rapportées lors du développement des statines, a fait craindre la possibilité de survenue de cataracte. Ces craintes n'ont jamais reçu de confirmation clinique. Ainsi, les recommandations initiales d'un suivi ophtalmologique systématique des patients sous statines ont été levées.

### **5) Effets sur le système nerveux central :**

Au début des années 90, des essais cliniques mirent en évidence une réduction significative de la mortalité cardiovasculaire, mais également une augmentation de la mortalité non cardiovasculaire, essentiellement liée à un accroissement des suicides et des morts violentes. Aucun effet indésirable sur le bien-être psychologique n'a été démontré. En dépit de ces

données, des cas de dépression, troubles du sommeil, insomnies et cauchemars ont été rapportés dans la littérature. Les céphalées sont l'effet indésirable le plus fréquemment retrouvé lors d'un traitement par statines, mais entraînent rarement l'arrêt de la thérapie.

### **6) Atteintes nerveuses périphériques :**

Des cas isolés de poly neuropathie ont été rapportés dans la littérature. Il s'agit d'atteintes sensitives ou sensitivomotrices qui se manifestent principalement par des paresthésies et des sensations d'engourdissement des membres inférieurs. L'évolution à l'arrêt de la statine s'est traduite, dans la majorité des cas, par l'amélioration nette de la symptomatologie.

### **7) Impuissance et baisse de la libido :**

Les patients sous statines présentent de nombreux facteurs de risque vasculaire et de ce fait ont un risque accru de dysfonction érectile. Le traitement hypocholestérolémiant pourrait cependant être mis en cause. Ainsi, dans une étude, il est rapporté que les patients traités par statines présentent plus souvent une dysfonction érectile que ceux qui ne le sont pas. Par ailleurs, le traitement par statines a été associé à une baisse de la libido <sup>[47]</sup>.

### **8) Effet diabétogène :**

Le développement du diabète, l'existence d'un sur risque de développer un diabète est apparue relativement tardivement dans le développement des statines. La première méta-analyse a été conduite chez 91 140 patients dans les essais comparant les statines avec des placebos ou des soins standards <sup>[48]</sup>. Une augmentation significative de 9 % du risque de développer un diabète était commune à toutes les statines, sans hétérogénéité entre les études. De façon similaire, une analyse de 3 études avec l'atorvastat ne confirme l'augmentation du risque de diabète et identifie les facteurs prédictifs de ce risque au cours du suivi de l'étude Il s'agit principalement d'une glycémie à jeun > 5.6 mmol/L ; un index de masse corporelle (IMC) > 30 kg/m<sup>2</sup> ; une augmentation des triglycérides ; une hypertension artérielle

Le mécanisme par lequel les statines augmentent le risque de diabète n'est pas connu, mais cet effet ne change en rien les recommandations d'utilisation des statines en pratique courante. <sup>[49]</sup>

**CHAPITRE V :**  
**FACTEURS DE RISQUE**  
**ET MODALITE DE**  
**SURVEILLANCE**

## **1) Facteurs de risques :**

### **1.1) Définition :**

L'excès de cholestérol transporté par les lipoprotéines de basse densité (LDL) est un facteur causal des maladies cardio-vasculaires. Les arguments en faveur de ce lien de causalité sont épidémiologiques, cliniques, physiopathologiques et thérapeutiques. Sur un plan épidémiologique, plusieurs types d'études ont démontré qu'une concentration de LDL-c élevée, quelle qu'en soit la cause, augmente le risque cardio-vasculaire<sup>[50]</sup>.

Lors de l'administration de statines, les médecins doivent tenir compte d'un certain nombre de facteurs susceptibles d'augmenter le risque d'évènements secondaires.

En 2005, l'Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé (Afssaps) distinguait les facteurs de risques à prendre en compte pour calculer le risque cardiovasculaire (CV) des patients et des facteurs de risque associés à une dyslipidémie :

- ✓ L'âge (50 ans et plus chez l'homme, 60 ans et plus chez la femme).
- ✓ Les antécédents familiaux de maladie coronaire précoce.
- ✓ Un tabagisme actuel ou arrêté depuis moins de 3 ans.
- ✓ Une hypertension artérielle (HTA) permanente traitée ou non.
- ✓ Un diabète de type 2 traité ou non.
- ✓ Un HDL-c inférieur ou égal à 0,4 g/l.
- ✓ Micro-albuminurie (> 30 mg/24 heures)<sup>[51]</sup>.

### **1.2) Évaluation du niveau de risque cardiovasculaire :**

- Faible : 1 seul FDR.
- Modéré : 2 FDR associés.
- Élevé (probabilité de survenue d'un événement cardiovasculaire  $\geq 20$  % sur 10 ans).

En pratique, ce risque est celui de patients présentant soit : une maladie cardiovasculaire avérée ; un diabète de type 2 associé à une maladie rénale ou à au moins 2 FDR cardiovasculaire ; une HTA avec PAS  $\geq$  à 180 mm Hg (HTA sévère) ; ou une insuffisance rénale ; 3 FDR ou davantage.

## **2) Les Modalités de surveillance :**

### **2.1) La surveillance du traitement à son début ou lors de sa modification :**

La surveillance de l'efficacité et de la tolérance commence entre le 1er et 3e mois après le début du traitement, par une vérification de la concentration de LDL-cholestérol et le dosage des enzymes hépatiques. Néanmoins, en cas de symptomatologie clinique évocatrice (myalgies, asthénie, ictère), les contrôles de tolérance peuvent être effectués avant ce délai : transaminases hépatiques et CPK d'origine musculaire. En fonction des résultats, la posologie pourra être réajustée.

La surveillance du traitement au long cours consiste en la réalisation d'un bilan lipidique annuel minimal : une fois l'objectif thérapeutique atteint, un contrôle biologique annuel semble suffisant bien qu'aucune étude ne permette d'appuyer cette prise de position. Un contrôle tous les 6 mois peut être une aide à la bonne observance chez certains patients. Il comporte la vérification de la concentration de LDL-cholestérol.

### **2.2) La surveillance des effets indésirables des statines :**

Si le profil de tolérance et de sécurité des statines est considéré comme bon, les manifestations indésirables le plus fréquemment rapportées sont des altérations des bilans hépatiques et les plaintes musculaires.

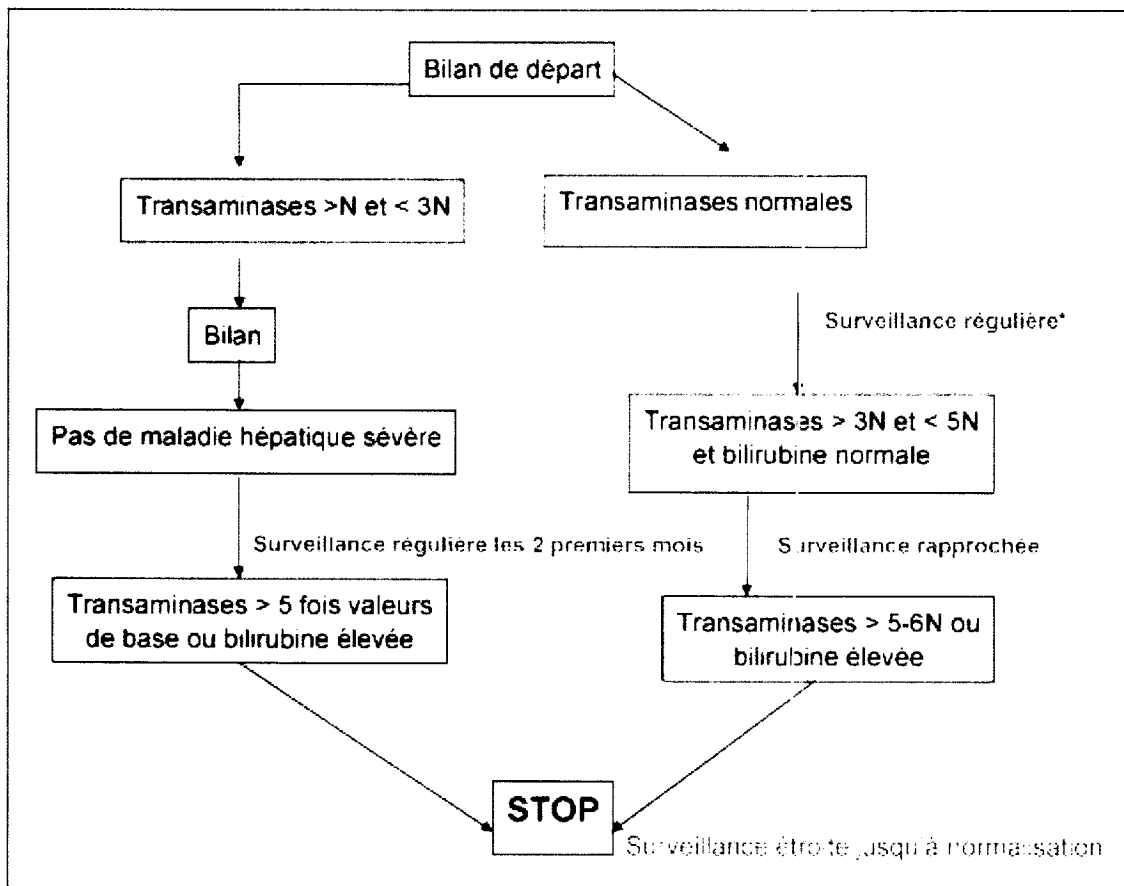
Elles sont dépendantes de la dose administrée, et peuvent être favorisées par des interactions médicamenteuses, des prédispositions génétiques et/ou des maladies associées.

#### **2.2.1) La surveillance hépatique transaminases :**

La surveillance des paramètres de tolérance biologique hépatique est particulièrement recommandée la première année, la majorité des manifestations d'intolérance clinique survenant au cours de celle-ci. L'augmentation des transaminases surviendrait chez moins de 5% des patients traités. L'arrêt du traitement est justifié en cas d'augmentation des ASAT ou ALAT supérieure à trois fois la normale de façon persistante, c'est à dire contrôlée à un mois.



Figure 5: schéma de surveillance des transaminases hépatiques.



### 2.2.2) La surveillance musculaire par CPK :

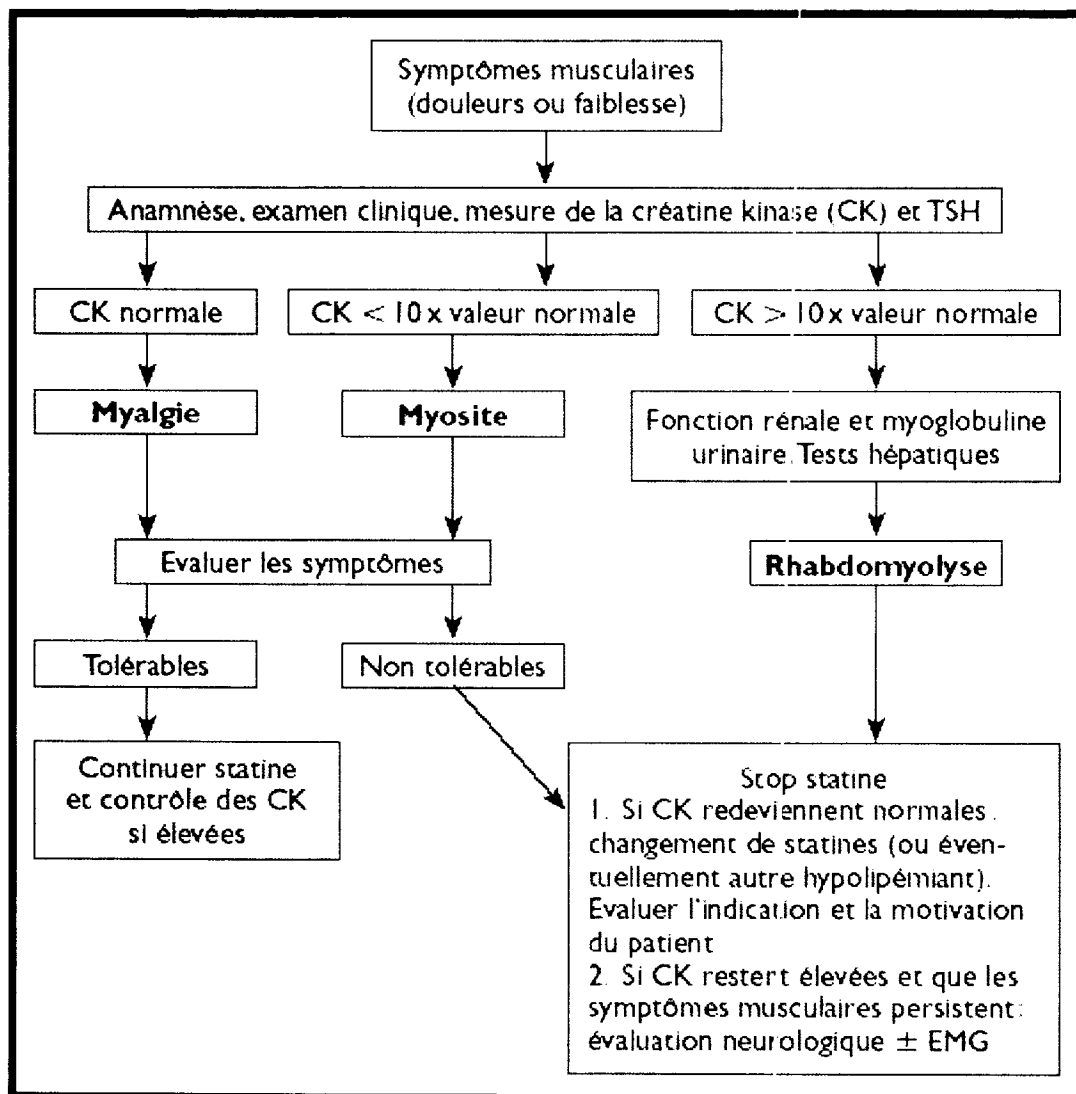
Les plaintes musculaires concerneraient 7 à 25% des patients. Elles comprennent myalgies, myopathies (élévation des CPK, un taux de cinq fois la limite supérieure doit faire interrompre le traitement), et exceptionnelles rhabdomyolyses (myoglobinurie avec insuffisance rénale). Le risque d'atteinte musculaire sous statines augmente avec la dose de statine prescrite <sup>[52]</sup>. Ainsi que lors d'interactions avec d'autres molécules utilisant la voie du cytochrome P450 <sup>[53]</sup>. Une consommation élevée d'alcool est un facteur d'atteinte musculaire chez les patients prenant une statine. Une étude rapporte également qu'il semble exister un terrain génétique à cette sensibilité musculaire, caractérisé par des mutations du gène SLCO1B1 codant pour une protéine intervenant dans le transport hépatique des statines. <sup>[54]</sup>

**Un dosage des CPK avant traitement est nécessaire dans les situations à risque suivantes :**

- insuffisance rénale.
- hypothyroïdie.
- antécédents personnels ou familiaux de maladie musculaire génétique
- abus d'alcool.
- antécédents personnels d'effets indésirables musculaires avec une statine ou un fibraté.
- âge supérieur à 70 ans d'autant plus s'il existe d'autres facteurs de risque musculaire.

Tout symptôme musculaire inexpliqué sous statine doit faire pratiquer un dosage des CPK. A l'inverse, en l'absence de signes cliniques, la surveillance systématique des CPK n'a pas d'intérêt démontré. [55]

Figure 6 : schéma la surveillance des CPK.



**PARTIE  
PRATIQUE :**

## **Etude statistique sur l'effet thérapeutique et les effets secondaires d'une primo-prescription de statines à forte dose en post syndrome coronaire aigu.**

La prescription et le renouvellement des statines fait partie de la pratique quotidienne du personnel médical. La prescription des statines en prévention secondaire, se fait en milieu hospitalier le plus souvent au décours d'un événement cardiovasculaire aigu. Le médecin traitant joue un rôle essentiel dans la surveillance et l'évaluation du bénéfice-risque des prescriptions au long court, et doit pour cela être au fait des indications, objectifs recherchés, effets secondaires et interactions médicamenteuses possibles pour chaque thérapeutique afin de garantir la sécurité de chaque patient.

### **1) Objectif de l'étude :**

- Evaluer l'efficacité et la tolérance des statines à forte dose en primo-prescription en prévention cardiovasculaire secondaire.
- Observer et surveiller les effets indésirables et leurs gravités développées par les patients coronariens aigus après 6 semaines de traitement par les statines.

### **2) Méthodologie :**

#### **2.1) Type et cadre de l'étude :**

Il s'agit d'une étude prospective menée entre le 15 Janvier 2021 et le 15 Avril 2021, au sein du service de Cardiologie et Médecine Interne du Centre Hospitalo-universitaire de Blida, unité Frantz Fanon.

#### **2.2) Population :**

Les patients coronariens aigus (syndrome coronaire sans sus décalage ST, et syndrome coronaire avec sus décalage ST) admis dans l'unité de soins intensifs cardiologiques (USIC) pendant la période du 15 Janvier au 15 Avril 2021.

##### ➤ Critères d'inclusion :

Etaient inclus, les patients qui ont les caractères ci-dessous :

- ✓ Adulte de plus de 18 ans.
- ✓ Diagnostic confirmé de syndrome coronaire sans sus-décalage ST, ou syndrome coronaire avec sus-décalage ST.
- ✓ Prescription des statines pour la première fois.
- ✓ Admission en USIC.

### **2.3) Réalisation :**

Après avoir obtenu l'accord d'accès à l'USIC, ainsi qu'à l'ensemble des dossiers médicaux, et de pouvoir établir un contact direct avec les patients, nous avons procédé à la réalisation des questionnaires pour obtenir les informations nécessaires pour établir les fiches de renseignements.

### **2.4) Méthode de travail :**

#### **2.4.1) Recueil des données :**

Une fiche d'exploitation (Annexe) préétablie, soigneusement élaborée, rassemblant les données suivantes :

- Caractéristiques sociodémographiques :
  - Age.
  - Taille.
  - Poids.
  - Sexe.
  
- Diagnostic à l'admission:
  - SCA avec sus-décalage du segment ST.
  - SCA sans sus-décalage du segment ST.

(Défini sur la base des résultats de l'ECG, et du dosage de la troponine)

- La primo-prescription des statines à forte dose.
- Facteurs de risqué cardiovasculaire:
  - Hypertension artérielle.
  - Diabète.
  - Tabac.

- Obésité.
- Les Co-morbidités :
  - Dysthyroïdie.
  - Cancer.
  - Insuffisance rénale.
  - Allergies.
  - Arthrose.
- Paramètres biologiques :
  - Cholestérol total.
  - LDL-cholestérol.
  - Triglycérides.
  - Les transaminases (ASAT/ALAT).
  - CPK.
  - Créatinine.

Ces renseignements sont été obtenus à partir des dossiers médicaux des malades, à la base recueillis par les médecins du service lors de l'interrogatoire et l'examen clinique. Tous les examens biologiques sont été réalisés au niveau du laboratoire central de l'hôpital.

### 2.3) Analyse statistique :

Les variables qualitatives sont présentées sous forme de nombres de cas ou de pourcentages. les variables quantitatives continues sont résumées par leurs moyennes. L'analyse statistique a été effectuée en utilisant le logiciel EXCEL.

## 3) Résultats :

### 3.1) Analyse descriptive :

#### 3.1.1) Population :

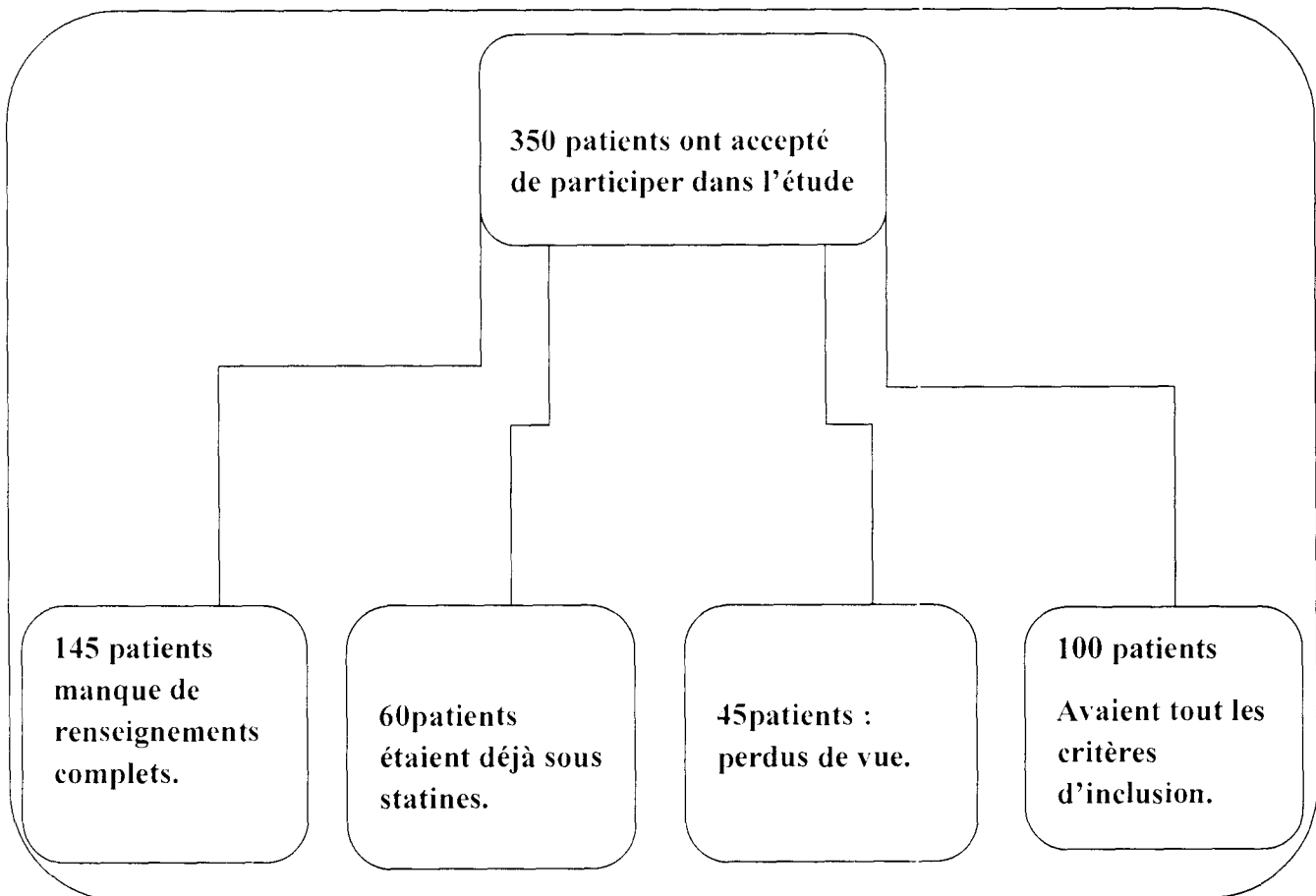
Durant la période d'étude (3mois) l'USIC a accueilli 350 patients pour syndromes coronaires aigus; seul 100 patients remplissaient tous les critères d'inclusion.

Ont été exclus de l'étude analytique les cas suivants :

- 1) **145** patients : par manque de renseignements complets cliniques et biologiques.
- 2) **60** patients étaient déjà sous statines.
- 3) **45** patients : perdus de vue.

Au final, ont été inclus dans cette étude une population de 100 patients.

**Figure 1:** Constitution de la population étudiée.



**3.1.2) Données démographiques :**

**3.1.2.1) Répartition des patients en fonction du sexe :**

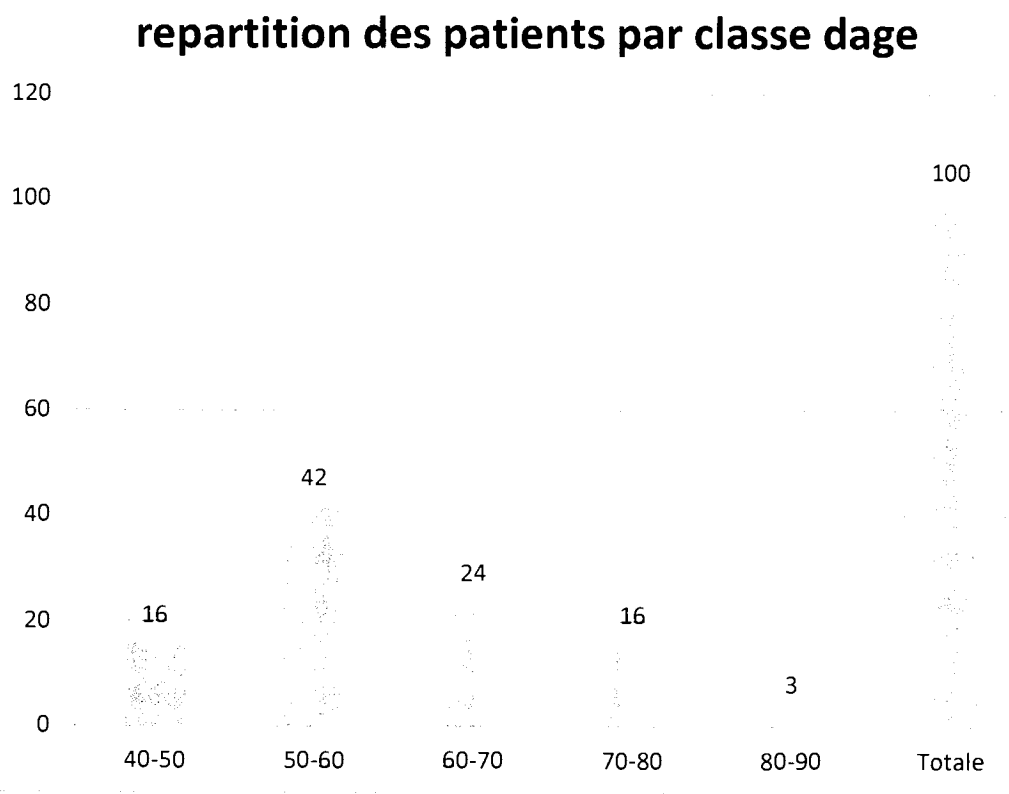
La répartition de la population selon le sexe (Tableau 01) montre une nette prédominance masculine. on comptait 73 hommes et 27 femmes. soit environ 2/3 de hommes et 1/3 de femmes avec un sexe ratio = 2 .7.

**Tableau 1**: répartition des patients selon le sexe.

	HOMMES	FAMMES	TOTAL
Pourcentage	73	27	100

**3.1.2.2) . Répartition des patients en fonction de l'âge :**

Dans notre série, l'âge des patients est compris entre 41 et 82 ans, La figure02 présente la répartition par classe d'âge. L'âge moyen des patients inclus dans l'étude était de 54ans.

**Figure 2**: répartition des patients par classe d'âge.**3.2) Données cliniques :****3.2.1) Les syndromes coronariens aigu (diagnostic) :**

La majorité de nos patients sont atteints d'un SCA ST+ (soit 55 %), alors que (45%) présentent un SCA ST-.

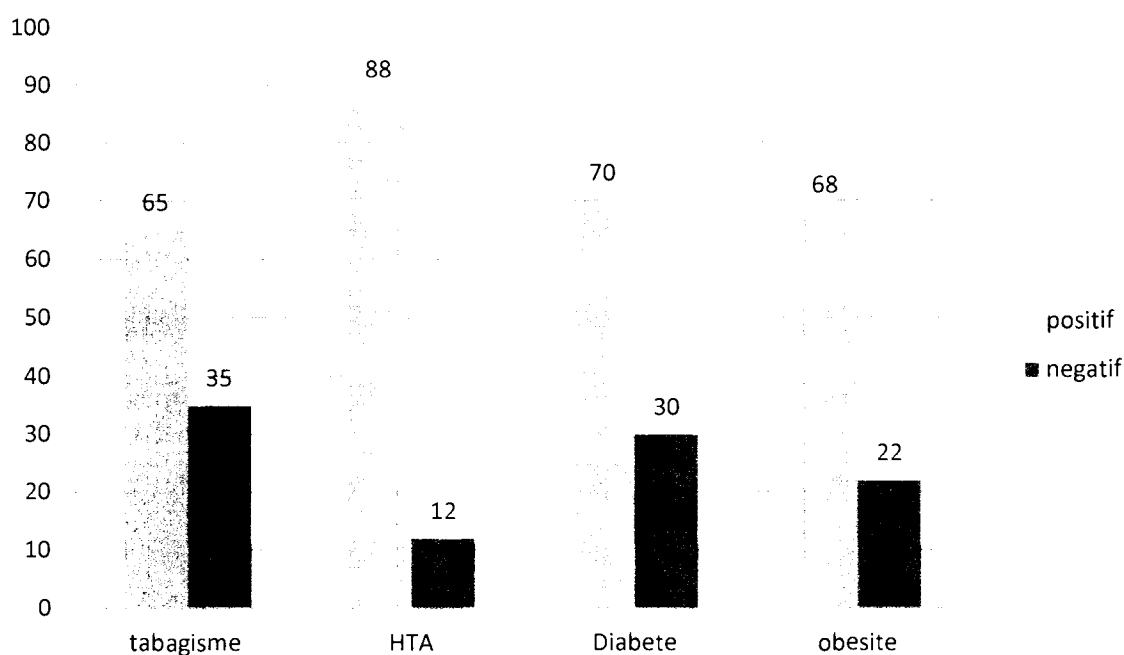


**Tableau 2:** Répartition des patients selon les types de SCA.

	SCA ST+	SCA ST-
<b>Pourcentage</b>	55%	45%

### 3.2.2) Facteurs de risque cardiovasculaire :

- Par ordre décroissants ont:
  - \* 88% des patients sont hypertendus.
  - \* 70% sont des diabétiques.
  - \* 68 % sont en surpoids.
  - \* 65% sont des fumeurs.

**Figure :3 :** la répartition des facteurs des risque dans la population étudiée.

### 3.3) Efficacité :

Le bénéfice des statines est lié directement à l'amplitude de la baisse du LDL-cholestérol. Ces résultats démontrent l'importance pour les cliniciens d'identifier le risque cardiovasculaire des patients et d'obtenir une diminution importante du LDL-cholestérol.

**Tableau 3 :** le bilan lipidique des patients après 6 semaines de traitement.

	Avant L'administration des statines			Après L'administration des statines (6Semaines)		
Bilan lipidique : g/l	CT>2	LDL-c>1.5	TG>2	CT<2	LDL-C<0.55	TG<2
Pourcentage des patients %	85%			95% (80 patients ont atteints la cible)		

**3.4) Tolérance :**

Les statines son généralement bien tolérées. Les effets secondaires les plus gênants sont une toxicité hépatique et surtout musculaire pouvant conduire à des rhabdomyolyses.

Dans notre étude on a trouvé les résultats résumés dans le tableau ci-dessous:

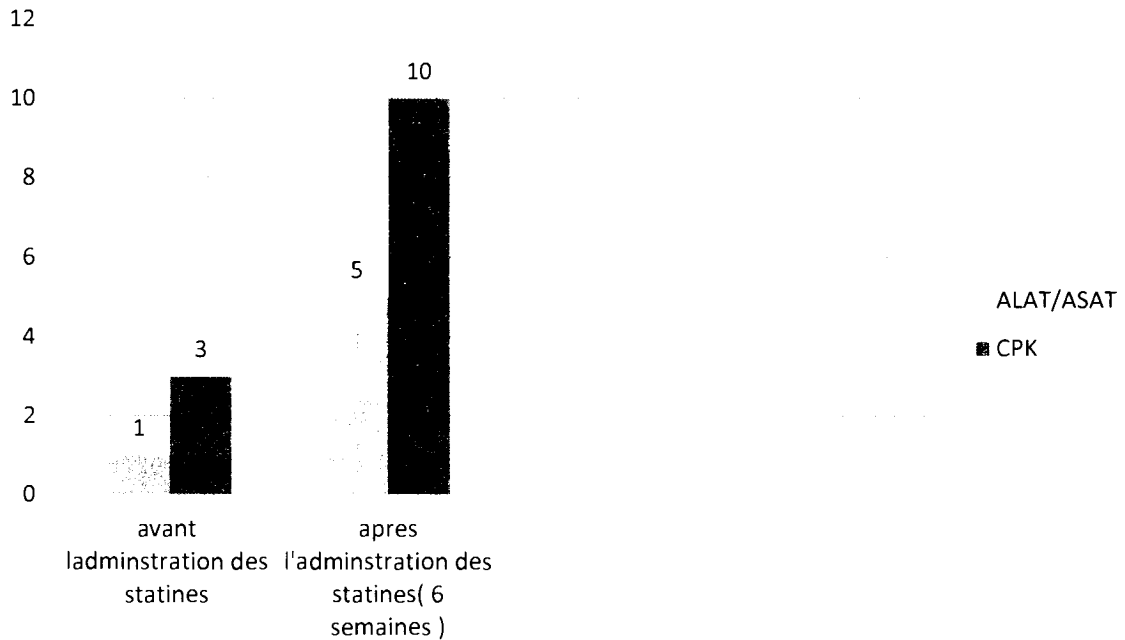
**Tableau 4 :** la surveillance des CPK et TRANSAMINASES après 6 semaines de traitement.

	Avant L'administration des statines		Après L'administration des statine( 6Semaine)	
Paramètres biologiques	Les transaminases (ASAT/ALAT) >VN	CPK >VN	Les transaminases (ASAT/ALAT) >VN (3N)	CPK >VN(5N)
% des patients	1%	5%	3%	10%

NB : \* la valeur normale des transaminases ( ASAT<39UI/L, ALAT<42UI/L)

\*La valeur des CPK ( F<170UI/L... H<190UI/L)

**Figure 4 :** les résultats des CPK et TRANSAMINASES avant et après l'administration des statines



### 3.5) la Co-morbidité :

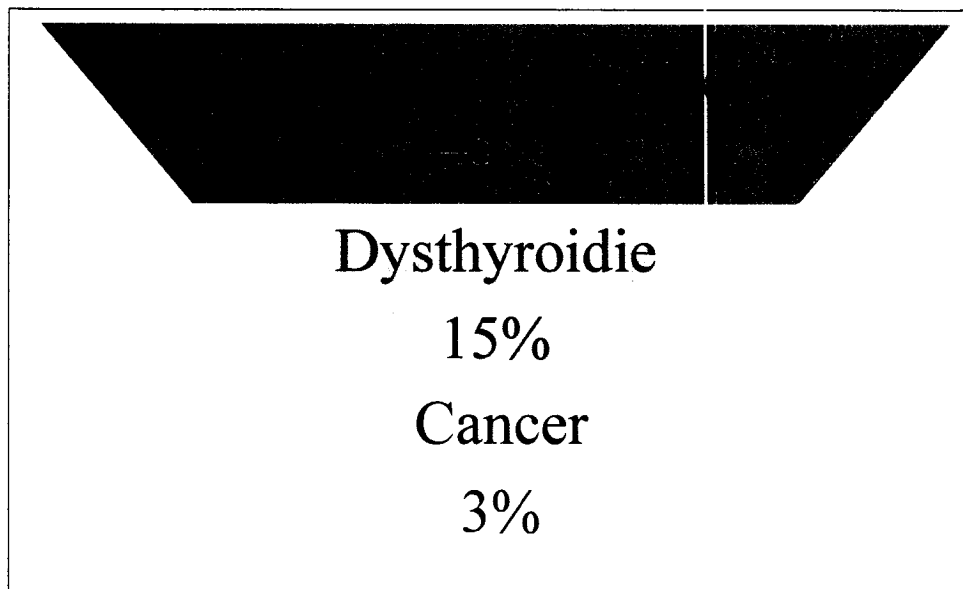
Le terme Co-morbidité désigne la présence d'une maladie et ou divers troubles aigus ou chroniques s'ajoutant à la maladie initiale.

Les Co-morbidités cardiovasculaires et non cardiovasculaires doivent être systématiquement recherchées par des interventions efficaces et sûres pour améliorer les symptômes, la qualité de vie et/ou le pronostic, Dans notre étude on a trouvé les Co-morbidités suivantes:

- Insuffisance rénale 45%
- Dysthyroïdie 15%
- Cancer 3%

Ces patients souffrant de ces Co-morbidités sont plus susceptibles que les autres, de subir des complications des effets secondaires liés au traitement par les statines.

**Figure 5** :types de Co-morbidité les plus courantes chez nos patients coronariens.



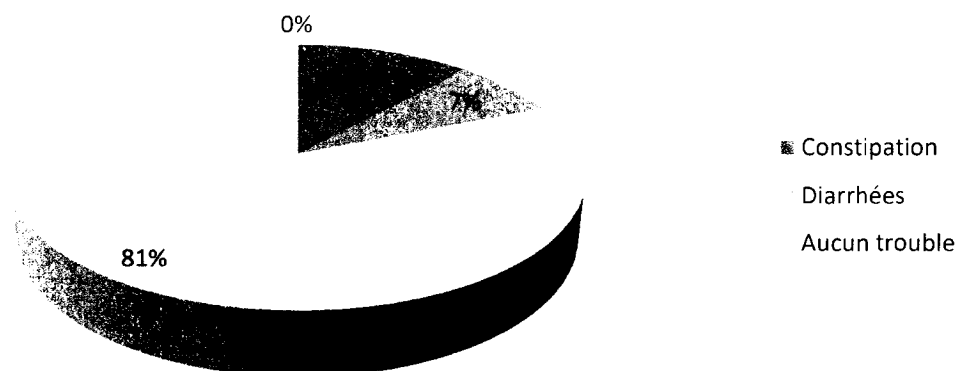
### 3.6 ) les troubles transitoires :

#### 3.6.1) troubles de transit :

On a trouvé que 25% des patients ont développé une constipation et 6% des diarrhées après l'administration des statines a forte dose à 6 semaines d'évaluation.

**Figure 6**:Les pourcentages des troubles de transit observés après 6 semaines de traitement par les statines.

### Les pourcentages des troubles de transit observés après 6 semaines de traitement par les statines

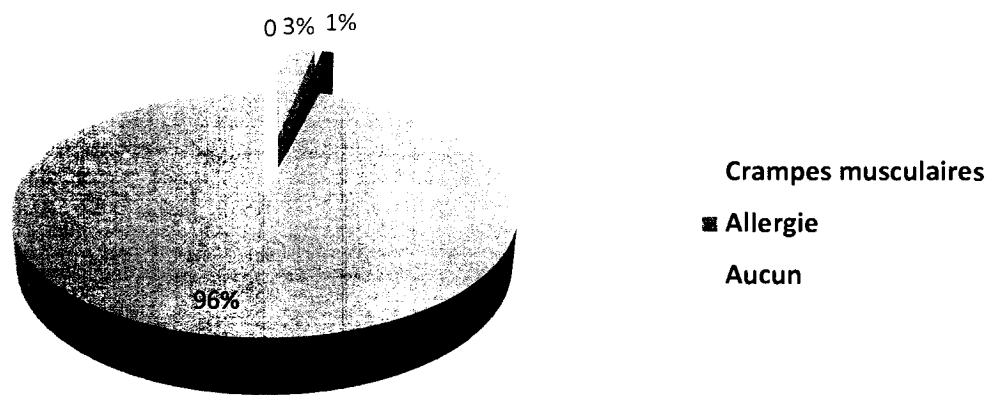


**3.6.2) crampes musculaires et Allergie :**

3% des patient qui font des crampes musculaires et seul 1 patient qui avait un allergie.

**Figure 7:** Les pourcentages des crampes musculaires et allergie observés après 6 semaines de traitement par les statines.

**les pourcentages des crampes musculaires et Allergie observés après 6 semaines de traitement par les statines**



**4) Discussion :**

Les statines représentent le traitement central de la prévention cardiovasculaire, qu'elle soit primaire ou secondaire. Afin de décider quand débiter un traitement par statine, quelle statine choisir et quelle dose choisir, il faudra d'abord évaluer le risque cardio-vasculaire du patient.

Dans cette étude, nous avons remarqué que la majorité des patients coronariens sont des hommes (73%) avec une moyenne d'âge assez jeune de 54 ans.

L'hypertension artérielle est le principal facteur de risque cardio-vasculaire qui dispose les malades au syndrome coronarien aigu.

Globalement les statines ont démontré leur excellente efficacité dans le traitement de l'hypercholestérolémie par la diminution du LDL- cholestérol (LDL-c cible atteint chez 95% des patients).

Dans notre série l'incidence des effets secondaires musculaires est relativement faible, malgré la forte dose de statine prescrite d'emblée; la plupart des effets secondaires sont légers et transitoire.

Pour l'intolérance hépatique est rare dans notre série également sans conséquence Clinique. Et on a trouvé que 3% qui ont développé des troubles hépatiques au début du traitement.

### **B/Limite de l'étude :**

Tout d'abord, les résultats de cette étude étaient limités par la faiblesse de son échantillon, limité à 100 personnes. et le nombre important de patients non inclus (250) pour plusieurs raisons. surtout l'impossibilité d'avoir des bilans biologiques complets. Ensuite les difficultés de communication avec beaucoup de patients qui ne sont pas motivés pour faire le contrôle biologique après 6 semaines. En rajoutant l'éloignement d'un nombre considérable de patients qui limite leurs déplacements.

### **5) Conclusion:**

Selon l'approche adoptée dans ce travail, le choix d'une thérapeutique médicamenteuse est un arbitrage entre: d'une part, le profil du patient (risque cardiovasculaire, LDL-c cible) ; et d'autre part, l'efficacité biologique et les effets indésirables la molécule prescrite.

L'efficacité des statines sur l'hypercholestérolémie est admise, et elle est dose dépendante.

Les effets secondaires sont généralement bénins et transitoires cependant, Il est nécessaire avant toute instauration de traitement d'identifier les personnes à plus grand risque de rhabdomyolyses (personnes âgées, insuffisants rénaux et hépatiques, hypothyroïdie,...).

Au moindre signe de toxicité musculaire et hépatique, il est nécessaire de réaliser un dosage des CPK et des transaminases (ASAT /ALAT).D'autre part, les élévations asymptomatiques de transaminases sont souvent spontanément résolutive et cèdent à l'arrêt du traitement ou à la diminution de posologie. Il faut veiller également au risque d'interactions médicamenteuses.

### **Conclusion :**

Les statines ont donc prouvé au cours de ces 15 dernières années qu'elles étaient des molécules sûres et efficaces sur la réduction du LDL-Cholestérol. Le traitement par ces molécules est efficace quel que soit le profil du patient. Son rapport bénéfice-risque est jugé favorable en prévention secondaire, et en prévention primaire pour les patients à haut risque cardiovasculaire.

Pour un patient qui débute un traitement, la statine la plus efficace en fonction de la baisse de LDL-c recherchée, devrait être privilégiée, sous réserve des caractéristiques individuelles du patient (contre-indications, interactions médicamenteuses, pathologies associées spécifiques...) et qu'un traitement médicamenteux soit nécessaire.

Les effets indésirables des statines à forte dose sont en général transitoires et bénins. Elles sont responsables dans environ 1 % des cas d'une toxicité hépatique mais celle-ci, avec une surveillance régulière des transaminases, peut très bien être contrôlée. Le plus grand risque est l'apparition d'effets indésirables musculaires pouvant conduire à des rhabdomyolyses parfois fatales. En effet, c'est une toxicité dose-dépendante et l'on sait que le plus grand facteur de risque est une augmentation des doses. Le risque attribué aux statines est donc bien plus faible que le bénéfice qu'elles apportent sur la réduction de la morbi-mortalité coronaire.

Les résultats de cette recherche encouragent le prescripteur à évaluer et réévaluer régulièrement le bénéfice-risque d'une prescription de statine.

## **Bibliographie :**

1. Le Bras M, Cariou B. Dyslipidémies. La Revue du Praticien 2011;61: 93-102.
2. Parhofer KG, Barrett PH. Thematic review series: patient-oriented research. What we have learned about VLDL and LDL metabolism from human kinetics studies. J Lipid Research 2006;47:1620-30.
3. Fernandez ML, Lin EC, McNamara DJ. Differential effects of saturated fatty acids on low density lipoprotein metabolism in the pig. J Lipid research 1992; 33:1833-42.
4. Steinberg D, Parthasarathy S, Carew TE, Khoo JC, Witztum JL. Beyond cholesterol. Modifications of low density lipoprotein that increase its atherogenicity. N Engl J Med 1989;320:915-24.
5. Quinn MT, Parthasarathy S, Steinberg D. Endothelial cell-derived chemotactic activity for mouse peritoneal macrophages and the effects of modified forms of low density lipoprotein. Proc Natl Acad Sci U S A 1985;82:5949-53.
6. Stocker R, Keaney JF, Jr. Role of oxidative modifications in atherosclerosis. Physiol Rev 2004;84:1381-478.
7. Avignon, A. and P. Barbe. Athérosclérose: les hyperlipoprotéïnémies. Cahiers de Nutrition et de Diététique, 2001, 36(Hors série 1): 2S101-2S106.
8. Prise en charge thérapeutique du patient dyslipidémique. Agence Française de Sécurité Sanitaire des Produits de Santé, mars 2005
9. Place des dosages des apolipoprotéines A& B dans le bilan lipidique. Rapport de l'HAS : septembre 2008
10. Stone NJ, Robinson J, Lichtenstein AH, et al. 2013 ACC/AHA guideline on the treatment of blood cholesterol to reduce atherosclerotic cardiovascular risk in adults: a report of the American College of Cardiology/ American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. Circulation 2013; 127:1161-1201
11. Endo A, et al. The discovery and development of HMG-CoA reductase inhibitors. Journal of Lipid Research 1992; 33: 1569-82.
12. Grundy, S. M. HMG-CoA reductase inhibitors for treatment of hypercholesterolemia. N. Engl. J. Med. 1988; 319:24-33.
13. CHRISTIANS u., JACOBSEN W., FLOREN I.e Metabolism and Drug Interactions of 3-Hydroxy-3-Methylglutaryl Coenzyme A Reductase Inhibitors in Transplant Patients: Are The Statins Mechanistically Similar ? Pharmacol. Ther., 1998, 80, 1,41-43.
14. FARNIER M. Place des différentes statines. Presse Med., 1999, 28, 36, 2002-2010.
15. Corsini A, Maggi FM, Catapano AL. Pharmacology of competitive inhibitors of HMG-CoA reductase. Pharmacol Res Off J Ital Pharmacol Soc, janv 1995;31(1):9-2
16. Delahaye, F., et al., Hypolipémiants, Cardiologie, Masson, Editor, 2008, 433-435.
17. Schachter, M., Chemical, pharmacokinetic and pharmacodynamic properties of statins: an update, Fundamental & clinical pharmacology, 2005, 19(1): 117-25.
18. Duriez, P., Mechanisms of actions of statins and fibrates. Therapie, 2003, 58(1): 5-14.



19. ISTVAN E.S., DEISENHOFER J. Structural Mechanism for Statin Inhibition of HMG-CoA Reductase. *Science*. 2001. 292.5519.1160-1164.
20. Mc TAGGART F., BUCKETT L., DAVIDSON R., HOLDGATE G., McCORMICK A., SCHNECKD., SMITH G., WARWICK M. Preclinical and clinical pharmacology ofrosuvastatin, a new 3-hydroxy-3-methylglutaryl coenzyme A reductase inhibitor. *Am. J. Cardiol.*, 2001. 87. 5A. 28B-32B.
21. FRUCHART. Jean-Charles Statines et Fibrates : modes d'action moléculaires et importance dans la prévention des maladies cardiovasculaires. Paris: John Libbey Eurotext, 2000.- 149p.
22. DAVIGNON J, MABILE L. Mécanismes d'action des statines et leurs effets pléiotropes. *Ann. Endocrinol. (Paris)*, 2001. 62. 101-112.
23. Verges B. Les effets pléiotropes des statines ont-ils un intérêt clinique ? *Arch Mal Coeur Vaiss*. 2004 ; 97:1231-5.
24. FARNIER M. Place des différentes statines. *Presse Med.*, 1999. 28. 36. 2002-2010.
25. -FRUCHART r.c. DURIEZ P. Données fondamentales sur l'athérosclérose. *Ann. Endocrinol. (Paris)*, 2001. 62. 93-100.
26. Gilliard. Quentin. Balance bénéfice risque des statines en comparaison des inhibiteurs de la proprotéine convertase subtilisine klexine de type 9 dans le cadre d'une hypercholestérolémie familiale. Faculté de pharmacie et sciences biomédicales. Université catholique de Louvain, 2020. Prom. : DOUXFILS. Jonathan. <http://hdl.handle.net/2078.1/thesis:25900>.
27. 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;326:1423-7.
28. Bonetti PO, Lerman LO, Napoli C, Lerman A. Statin effects beyond lipid lowering - are they clinically relevant ? *Eur Heart J* 2003;24:225-48.
29. Mason JC. Statins and their role in vascular protection. *Clin Sci* 2003;105:251-66
30. Sharing and independent clinical trial data » : pour une réanalyse des études de prévention cardiovasculaire par statines
31. 5- ALLAIN Pierre Les médicaments.-3e éd. Bouchemaine: CdM éd, 2000.- 501p
32. MOULIN M., COQUEREL A Pharmacologie.-2e éd. Paris: Masson, 2000.- 845p
33. HERMAN R J. Drug interactions and the statins. *CMAJ. Cano Med. Assoc. I.* 1999. 161. 10. 1281-1286.
34. Toxicologie: environnement. Législation.- 2e ed. Paris: Groupe Liaisons santé. 1999. 470p.- (Collection Le Moniteur Internat).
35. MOULIN M., COQUEREL A Pharmacologie.-2e éd. Paris: Masson, 2000.- 845p
36. BALLANTYNE c.M., CORSINI A, DAVIDSON M.H., HOLDAAS H., JACOBSON TA, LEITERSDORF E., MARZ W., RECKLESS IP.D., STEIN E. Risk for myopathywithstatintherapy in high-risk patients. *Arch. Intern. Med.*, 2003. 163.5.553-564
37. FARNIER M., DAVIGNON J. Current and future treatment of hyperlipidemia : the roleofstatins. *Am. JCardiol.*, 1998. 82. 4B. 3J-10J.
38. MALINOWSKI L.M. Atorvastatin : A hydroxymethylglutaryl-coenzyme A reductaseinhibitor. *Am. J. Health-Syst. Phann.*, 1998. 55. 21. 2253-67.

39. Afssaps. Risque musculaire des statines - Mise au point.
40. FICHET. Anne Rhabdomyolyses survenues lors d'un traitement par hypocholestérolémiants. Th. : Pharm. : Poitiers : 1993
41. Komajda M. Efficacité et effets indésirables des statines: évidences et polémiques. Bull Académie Natl Médecine 2018;202:817-35.
42. Khellil A, Azzouz M, Abtroun R, Reggabi M, Alamir B. Mécanismes d'action directs mis en jeu dans les myopathies toxiques. Ann Pharm Fr 2017;75:323-43.
43. Gallio A. Les effets secondaires musculaires des statines. Wwwecardio-Onlinefr 2019.
44. Verret L. Le point sur les statines. Pharmaetuel 2002;35:7.
45. Farmer et al. Comparative Tolerability of the HMG-CoA Reductase Inhibitors. Drug Saf., 2000, 23, 3, 197-213.
46. Malinowski et al. Atorvastatin: A hydroxy methyl glutaryl-coenzyme A reductase inhibitor. Am. J. Health-Syst. Pharm., 1998, 55, 21, 2.
47. Becquemont, L., Drug interactions with lipid lowering drugs. Thérapie, 2003, 58(1): 85-90.
48. Sattar N, Preiss D, Murray HM et al. Statins and risk of incident diabetes: a collaborative meta-analysis of randomized statin trials. Lancet 2010;375: 735-42.
49. Waters DD et al. Predictors of new-onset diabetes in patients treated with atorvastatin: results from 3 large randomized clinical trials. J Am Coll Cardiol 2011; 57:1535-45.
50. Nordestgaard BG, Chapman MJ, Humphries SE, Ginsberg HN, Masana L, Descamps OS, et al. : European Atherosclerosis Society Consensus Panel. Familial hypercholesterolaemia is underdiagnosed and undertreated in the general population: guidance for clinicians to prevent coronary heart disease: consensus statement of the European Atherosclerosis Society. Eur Heart J. 2013 ; 34:3478-90a
51. Prise en charge thérapeutique du patient dyslipidémique. Agence Française de Sécurité Sanitaire des Produits de Santé, mars 2005.
52. Thompson PD, Clarkson PM, Rosenson RS. An assessment of statin safety by muscle experts. American Journal of Cardiology, 2006;97:69-76.
53. Armitage J., The safety of statins in clinical practice. Lancet. 2007; 370:1781-1790.
54. The SEARCH Collaborative group. SLC01B1 variants and statin-induced myopathy: A genomewide study. New England Journal of Medicine. 2008;359:789-799. 32. F.
55. FDA Drug Safety Communication: Revised dose limitation for Zocor (simvastatin) when taken with amiodarone. 15/12/2011. <http://www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/ucm283137.html>

