



HAL
open science

**Analyse d'une étude prospective sur les effets
indésirables des inhibiteurs de l'HMG-CoA reductase
réalisée dans une officine versus cas rapportés et revues
bibliographiques**

Hanane Acajjaoui

► **To cite this version:**

Hanane Acajjaoui. Analyse d'une étude prospective sur les effets indésirables des inhibiteurs de l'HMG-CoA reductase réalisée dans une officine versus cas rapportés et revues bibliographiques. Sciences pharmaceutiques. 2011. dumas-00628553

HAL Id: dumas-00628553

<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-00628553v1>

Submitted on 28 Oct 2011

HAL is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.

UNIVERSITE JOSEPH FOURIER
FACULTE DE PHARMACIE DE GRENOBLE
Domaine de la Merci – La Tronche

Année 2011

N°

Analyse d'une étude prospective sur les effets indésirables des
inhibiteurs de l'HMG CoA reductase réalisée dans une officine
versus cas rapportés et revues bibliographiques

THESE POUR L'OBTENTION DU TITRE DE DOCTEUR EN PHARMACIE
DIPLOME D'ETAT

Mlle ACAJJAOUI Hanane
née le 21 Janvier 1982 à Belfort (90)

**Thèse soutenue publiquement à la faculté de pharmacie de Grenoble
le 17 Juin 2011**

Président du jury : Calop Jean

Membre : Goypeiron Gwaldys
Seve Michel

UFR de Pharmacie de Grenoble

DOMAINE DE LA MERCI
38706 LA TRONCHE CEDEX – France
TEL : +33 (0)4 75 63 71 00
FAX : +33 (0)4 75 63 71 70

Doyen de la Faculté : **M. Christophe RIBUOT**

Vice-doyen et Directeur des Etudes : **Mme Delphine ALDEBERT**

Année 2010-2011

MAITRE DE CONFERENCES DE PHARMACIE (n = 34)

ALDEBERT	Delphine	Parasitologie-Mycologie (L.A.P.M)
ALLENET	Benoît	Pharmacie Clinique (ThEMAS TIMC-IMAG / MCU-PH)
BATANDIER	Cécile	Nutrition et Physiologie (L.B.F.A)
BRETON	Jean	Biologie Moléculaire / Biochimie (L.C.I.B – LAN)
BRIANCON-MARJOLLET	Anne	Physiologie Pharmacologie (HP2)
BUDAYOVA SPANO	Monika	Biophysique (I.B.S)
CAVAILLES	Pierre	Biologie Cellulaire et génétique (L.A.P.M)
CHOISNARD	Luc	Pharmacotechnie (D.P.M)
DELETRAZ-DELPORTE	Martine	Droit Pharmaceutique
DEMEILLIERS	Christine	Biochimie (L.B.F.A)
DURMORT-MEUNIER	Claire	Biotechnologies (I.B.S)
GEZE	Annabelle	Pharmacotechnie (D.P.M)
GERMI	Raphaëlle	Microbiologie (U.V.H.C.I / MCU-PH)
GILLY	Catherine	Chimie Thérapeutique (D.P.M)
GROSSET	Catherine	Chimie Analytique (D.P.M)
GUIEU	Valérie	Chimie Analytique (D.P.M)
HININGER-FAVIER	Isabelle	Biochimie (L.B.F.A)
JOYEUX-FAURE	Marie	Physiologie - Pharmacologie (HP2)
KHALEF	Nawel	Pharmacie Galénique (TIMC-IMAG)
KRIVOBOK	Serge	Biologie Végétale et Botanique (L.C.B.M)
MOUHAMADOU	Bello	Cryptogamie, Mycologie Générale (L.E.C.A)
MORAND	Jean-Marc	Chimie Thérapeutique (D.P.M)
MELO DELIMA	Christelle	Biostatistiques (L.E.C.A)
NICOLLE	Edwige	Chimie Thérapeutique (D.P.M)
PERES	Basile	Pharmacognosie (D.P.M)
PEUCHMAUR	Marine	Chimie Organique (D.P.M.)
PINEL	Claudine	Parasitologie - Mycologie Médicale (GIN / MCU-PH)
RACHIDI	Walid	Biochimie (L.C.I.B)
RAVEL	Anne	Chimie Analytique (D.P.M)
RAVELET	Corinne	Chimie Analytique (D.P.M)
SOUARD	Florence	Pharmacognosie (D.P.M)
TARBOURIECH	Nicolas	Biophysique (U.V.H.C.I.)
VANHAVERBEKE	Cécile	Chimie Organique (D.P.M.)
VILLET	Annick	Chimie Analytique (VP Form Adjoint UJF, D.P.M.)

Dernière mise à jour : 19/05/2011

Rédacteur : F. GIGLIOTTI ; Bureau de la Scolarité Pharmacie

DOMAINE DE LA MERCI – 38706 LA TRONCHE CEDEX – France - TEL : +33 (0)4 75 63 71 00 – FAX : +33 (0)4 75 63 71 70

UFR de Pharmacie de Grenoble

DOMAINE DE LA MERCI
38706 LA TRONCHE CEDEX – France
TEL : +33 (0)4 75 63 71 00
FAX : +33 (0)4 75 63 71 70

ATER : Attachés Temporaires d'Enseignement et de Recherches
CHU : Centre Hospitalier Universitaire
CIB : Centre d'Innovation en Biologie
DPM : Département de Pharmacochimie Moléculaire
HP2 : Hypoxie Physiopathologie Respiratoire et Cardiovasculaire
IAB : Institut Albert Bonniot, Centre de Recherche « Oncogenèse et Ontogenèse »
IBS : Institut de Biologie Structurale
JR : Jean Roget
LAPM : Laboratoire Adaptation et Pathogenèse des Microorganismes
LBFA : Laboratoire Bioénergétique Fondamentale et Appliquée
LCBM : Laboratoire Chimie et Biologie des Métaux
LCIB : Laboratoire de Chimie Inorganique et Biologie
LECA : Laboratoire d'Ecologie Alpine
LR : Laboratoire des Radio pharmaceutiques
PAST : Professeur Associé à Temps Partiel
PRAG : Professeur Agrégé
TMC-IMAG : Laboratoire Technique de l'Imagerie, de la Modélisation et de Cognition
UVHCI : Unit of Virus Host Cell Interactions

UFR de Pharmacie de Grenoble

DOMAINE DE LA MERCI
38706 LA TRONCHE CEDEX – France
TEL : +33 (0)4 75 63 71 00
FAX : +33 (0)4 75 63 71 70



Doyen de la Faculté : **M. Christophe RIBUOT**
Vice-doyen et Directeur des Etudes : **Mme Delphine ALDEBERT**

Année 2010-2011

PROFESSEURS A L'UFR DE PHARMACIE (n = 18)

BAKRI	Aziz	Pharmacie Gélénique et Industrielle, Formulation et Procédés Pharmaceutiques (TIMC-IMAG)
BOUMENDJEL	Ahcène	Chimie Organique (D.P.M.)
BURMEISTER	Wim	Biophysique (U.V.H.C.I)
CALOP	Jean	Pharmacie Clinique (TIMC-IMAG, PU-PH)
CORNET	Murielle	Parasitologie – Mycologie Médicale (LAPM, PU-PH)- <i>À partir du 1^{er} mai</i>
DANEL	Vincent	Toxicologie (SMUR SAMU / PU-PH)
DECOUT	Jean-Luc	Chimie Inorganique (D.P.M.)
DROUET	Christian	Immunologie Médicale (TIMC-IMAG)
DROUET	Emmanuel	Microbiologie (U.V.H.C.I) -
FAURE	Patrice	Biochimie (HP2/PU-PH)
GODIN-RIBUOT	Diane	Physiologie-Pharmacologie (HP2)
GRILLOT	René	Parasitologie – Mycologie Médicale (LAPM, PU-PH)
LENORMAND	Jean Luc	Ingénierie Cellulaire, Biothérapies (THEREX, TIMC, IMAG)
MOSSUZ	Pascal	Hématologie (PU-PH) - <i>À partir du 1^{er} mai</i>
PEYRIN	Eric	Chimie Analytique (D.P.M.)
SEVE	Michel	Biochimie – Biotechnologie (IAB, PU-PH)
RIBUOT	Christophe	Physiologie – Pharmacologie (HP2)
ROUSSEL	Anne-Marie	Biochimie Nutrition (L.B.F.A)
WOUESSIDJEW	Denis	Pharmacotechnie (D.P.M.)

ASSISTANTS HOSPITALO-UNIVERSITAIRES (AHU) (n=2)

BUSSER	Benoît	Biochimie (IAB, AHU-Biochimie)
MONNERET	Denis	Biochimie (HP2, AHU-Biochimie)

ENSEIGNANTS ANGLAIS (n=3)

COLLE	Pierre Emmanuel	Maître de conférence
FITE	Andrée	Professeur Certifié
GOUBIER	Laurence	professeur Certifié

Dernière mise à jour : 19/05/2011

Rédacteur : F. GIGLIOTTI : Bureau de la Scolarité Pharmacie

DOMAINE DE LA MERCI – 38706 LA TRONCHE CEDEX – France - TEL : +33 (0)4 75 63 71 00 – FAX : +33 (0)4 75 63 71 70

LCIB : Laboratoire de Chimie Inorganique et Biologie
LECA : Laboratoire d'Ecologie Alpine
LR : Laboratoire des Radio pharmaceutiques
PAST : Professeur Associé à Temps Partiel
PRAG : Professeur Agrégé
TIMC-IMAG : Laboratoire Technique de l'Imagerie, de la Modélisation et de Cognition
UVHCI : Unit of Virus Host Cell Interactions

Dernière mise à jour : 19/05/2011

Rédacteur : F. GIGLIOTTI : Bureau de la Scolarité Pharmacie

DOMAINE DE LA MERCI – 38706 LA TRONCHE CEDEX – France - TEL : +33 (0)4 75 63 71 00 – FAX : +33 (0)4 75 63 71 70

Remerciements

A **Monsieur Jean Calop**, qui a accepté avec toute sa gentillesse et bienveillance d'avoir fait l'honneur de présider cette thèse : soyez assuré de ma profonde reconnaissance et de mon respect.

Vos conseils avisés, votre accueil, et votre écoute tout au long de ce travail m'ont été précieux.

A **Monsieur Seve Michel**, qui a accepté avec plaisir de siéger à ce jury, je vous remercie d'avoir spontanément accepté de juger ce travail. Soyez assuré de toute ma reconnaissance. .

A **Mademoiselle Glwadys Goypeiron**, qui a spontanément accepté de juger ce travail, qu'elle trouve ici le témoignage et l'expression de ma gratitude.

A l'ensemble des professeurs rencontrés au cours de mon cursus, qu'ils trouvent ici l'expression de mes remerciements pour toutes les connaissances qu'ils ont su m'apporter. A la faculté de Pharmacie de Besançon, où j'ai débuté et accompli mes cinq premières années de pharmacie. Je remercie tout particulièrement Monsieur Xicluna, Monsieur Pellequer, Monsieur Ismaili et Monsieur Muyard. A la faculté de pharmacie de Grenoble, où j'ai complété et achevé avec enthousiasme mon cursus de pharmacie, je remercie Monsieur Toussaint, Monsieur Bakri et Monsieur Catherine.

Je remercie très sincèrement pour leur accompagnement, leur bienveillance Madame Mias et son mari pour leur générosité tout au long de mon stage de fin d'étude à la pharmacie Port et Plage. D'avoir accepté de m'encadrer lors de la réalisation de l'étude prospective, dans une équipe dynamique et attentive Anne, Corinne, Valérie et Fanette.

A toutes les personnes qui ont accepté de participer à l'étude: merci de l'attention que vous nous avez témoignée.

A mes parents, qui n'ont cessé de m'entourer avec tout leur amour et toute ma famille.

A mon frère Aziz, ma soeur Samira et à Mattias pour leur inconditionnel soutien ainsi que la famille Guijarro pour leur meilleure qualité. A une nouvelle venue, Sara, pour le bonheur de tous.

À toutes les personnes que j'ai rencontrées lors de mon cursus scolaire mais plus encore chaque jour à Gwladys, Marielle, Guillaume et Najim.

A tous mes amis qui ont réussi à me faire rire, m'ont apporté chacun un peu plus l'envie de voir l'ailleurs : Anne-sophie, Hélène, Mélanie, Manfred, Laurent, Jean-Louis, Alain, Yan et Vincent.

A tous ceux et celles qui m'ont apporté un peu plus qu'un instant de bienveillance tout le long de mes choix, je vous remercie.

ABRÉVIATION

acyl-CoA : acyl coenzyme A
ADN : acide desoxyribonucleique
ADP : adéosine di-phosphate
AFSSaPS : agence française de sécurité sanitaire des produits de santé
ALAT : alanine amino-transférerase
AMM : autorisation de mise sur le marché
AOMI : artériopathie oblitérante des membres inférieurs,
apo : apolipoprotéine
ASAT : aspartate amino-transferase
AUC : aire sous la courbe
AVC : accident vasculaire cérébrale
CETP : protéine de transfert des esters de cholestérol
Chol : cholestérol
CHU : centre hospitalo-universitaire
CPK : créatine phospho-kinase
CRP : C-reactive protéine
CYP : cytochrome
DHA : acide docosahexaénoïque
E.A.L : exploration d'une anomalie lipidique
EPA : acide eicosapentaénoïque
H F Ho : Hypercholestérolémie familiale homozygote
HDL : high density lipoprotein
HIV : virus de l'immunodéficience humaine
HMG COA : réductase3-hydro-3-méthylglutaryl-CoA réductase
IDL : Intermediair density lipoprotein
IDM : infarctus du myocarde
IgA : immunoglobine A
IMC : indice de masse corporelle
INR : International Normalized Ratio
IRM : imagerie par résonance magnétique
LCAT : lecithin-cholesterol acyl transferase
LDL: :low density lipoprotein

lp : lipoprotein

LTP : protéine de transfert lipidique

NO : monoxyde d'azote

OMS : organisation mondial de la santé

PPAR alpha : peroxisome proliferator activated receptor alpha

RCP : résumé des caractéristiques du produit

SOC : classification organs and systems

TG : triglycéride

VLDL very low density lipoprotein

**“Alle Ding sind Gift, und nichts ohn Gift ;
allein die Dosis macht, das ein Ding kein Gift ist”**

**Paracelsus,
Liber paragraphum, in sämtliche Werke,
Edition K. Sadhoff, t.IV, p1-4**

*“Rien n'est poison, tout est poison ;
seule la dose fait le poison”*

PLAN

INTRODUCTION	13
<u>I. Etude bibliographique : Physiopathologies des dyslipidémie</u>	14
1. Introduction	14
2. Les transporteurs lipidiques	14
<u>2.1 les chylomicrons et remnants</u>	16
<u>2.2 les VLDL – IDL</u>	16
<u>2.3 les LDL</u>	17
<u>2.4 les lipoprotéines (a)</u>	17
<u>2.5 les HDL</u>	18
3 Les lipides	18
<u>3.1 le cholestérol</u>	18
<u>3.2 les acides gras libres</u>	19
<u>3.3 les triglycérides</u>	19
<u>3.4 les phospholipides</u>	19
4. Les différentes formes d'hyperlipidémies	19
<u>4.1 Définition</u>	19
<u>4.2 origine des hyperlipidémies</u>	19
<u>4.3 classification des dyslipidémies</u>	20
4.3.1 Hypercholestérolémie	21
4.3.2 Hypertriglycéridémie	22
4.3.3 Hyperlipidémie mixte	22
<u>4.4 conséquences cliniques</u>	23
4.4.1 L'athérosclérose	23
4.4.2 La pancréatite aiguë	24
4.4.3 Les xanthomes	24
5. Prise en charge des patients dyslipidémiques	24
<u>5.1. Facteurs de risque de dyslipidémies.</u>	24
<u>5.2 Les facteurs de risque non modifiable</u>	25
<u>5.3 Les facteurs de risque modifiable</u>	25
<u>5.4 Le facteur protecteur</u>	27
<u>5.5. Règles hygiéno-diététique</u>	27
<u>5.6. Traitements pharmacologiques des dyslipidémies</u>	28
<u>5.7. Les statines : inhibiteur de l'HMG-CoA réductase</u>	28

5.7.1 Indications des statines	29
5.7.2 Pharmacodynamie, Pharmacocinétique	31
<u>5.8 Les fibrates</u>	32
5.8.1 Indications des fibrates	32
5.8.2 Pharmacodynamie, Pharmacocinétique	33
<u>5.9 La colestyramine</u>	34
5.9.1 Indication de la colestyramine	34
5.9.2 Pharmacodynamie et pharmacocinétique	34
<u>5.10 L'ézétimibe</u>	35
5.10.1 Indications de l'ézétimibe	35
5.10.2 Pharmacodynamie, pharmacocinétique	35
<u>5.11 L'acide nicotinique</u>	36
5.11.1 Indication de l'acide nicotinique	36
5.11.2 Pharmacodynamie, pharmacocinétique	36
<u>5.12 Autres hypolipémiants</u>	38
5.12.1 Indications des hypolipémiants	38
5.12.2 Pharmacodynamie, pharmacocinétique	38
6. Conclusion	39

II Matériel et Méthode : Etude prospective sur les effets indésirables des statines - Etude rétrospective des cas d'effets indésirables / secondaires issue de la littérature scientifique

1. Objectif de l'étude	41
2. Matériel et méthode	41
3. Étude bibliographique rétrospective des effets sous statines	42
<u>3.1 Information générale sur les effets indésirables / secondaires sous statines</u>	42
<u>3.2 Classification des effets en fonction de la classe "organe et système"</u>	43
3.2.1 Effet des statines sur le sang	43
3.2.2 Effet des statines sur les cheveux	43
3.2.3 Effet sur les reins	43
3.2.4 Effet sur la fonction cognitive	43
3.2.5 Effet sur le système nerveux central	44
3.2.6 Effet sur la fonction sexuelle	45
3.2.7 Effet sur le foie	45

3.2.8 Effet sur le pancréas	46
3.2.9 Effet sur le système immunologique	46
3.2.10 Effet sur la respiration	47
3.2.11 Effet sur la peau	47
3.2.12 Autres effets	48
3.2.13 Effet sur les muscles	48
4. Étude prospective des effets rencontrés chez des patients traités sous statine	51
<i>4.1 Objectif</i>	51
<i>4.2 Méthodologie</i>	51
<i>4.3 Recueil des données</i>	52
<i>4.3.1 Fiche d'identification patient</i>	52
<i>4.3.2 Méthode</i>	52
<i>4.3.3 Déroulement de l'étude</i>	52
<i>4.4 Bibliographie</i>	53
<i>4.5 Analyse des données statistiques</i>	53
<u>III. Résultats</u>	53
1 Description de la population totale	53
2 Analyse des données issues de l'étude prospective	54
3 Analyse des données issues de l'étude prospective versus donnée Thériaque[®]	59
4 Analyse des données issues de l'étude prospective versus donnée Stokley's[®]	60
<i>4.1 Interaction anticoagulants oraux et statines</i>	60
<i>4.2 Intéraction inhibiteurs calciques et statines</i>	60
<i>4.3 Intéraction colchicine et statines</i>	61
<i>4.4 Intéraction amiodarone et statines</i>	62
<i>4.5 Intéraction macrolide et statines</i>	62
<i>4.6 Intéraction colestyramine et statines</i>	62
<u>IV. Discussions</u>	63
1 Limite de l'étude	63
2 Objectif de l'étude	64
3 Bilan de l'analyse	64
4 Analyse des résultats de l'étude	65
<i>4.1 Résultats de l'étude prospective</i>	65
<i>4.2 Analyse statistique</i>	66
<i>4.3 Effet survenu sous pravastatine</i>	66
<i>4.4 Effet survenu sous fluvastatine</i>	68
<i>4.5 Effet survenu sous simvastatine</i>	68
<i>4.6 Effet survenu sous rosuvastatine</i>	69
<i>4.7 Effet survenu sous atorvastatine</i>	70
CONCLUSION	72

ABREVIATION	74
ANNEXE 1 : Fiche questionnaire étude	89
ANNEXE 2 : fiche thériaque 1	90
ANNEXE 3 : fiche thériaque 2	94
ANNEXE 4 : fiche thériaque 3	96
ANNEXE 5 : fiche thériaque 4	97
ANNEXE 6 : fiche thériaque 5	99
ANNEXE 7 : fiche thériaque 6	101

INTRODUCTION

Les maladies cardiovasculaires sont la première cause de mortalité dans le monde. Dans la recherche des étiologies relatives à la survenue d'événements cardiovasculaires les hyperlipidémies sont des facteurs favorisants.

Les hyperlipidémies classifiées en trois catégories sont responsables de la survenue d'athérosclérose, manifestation biologique la plus grave. Elles sont la manifestation d'un dysfonctionnement lié à un excès de LDL-cholestérol circulant qui engendre un phénomène inflammatoire responsable sur le plan clinique de maladie coronaire, d'accident vasculaire cérébral et d'artériopathie oblitérante des membres inférieurs, problèmes de santé publique.

Les hyperlipidémies et en particulier les hypercholestérolémies sont induites par des facteurs de risques non modifiables mais aussi et de plus en plus, par des facteurs de risque modifiables dont la proportion croît en France et dans le monde (sédentarité, tabagisme, obésité).

Les patients dyslipidémiques présentent sur le plan biologique une augmentation sérique du cholestérol circulant (et aussi des triglycérides) principalement des LDL circulants.

Les connaissances sur les complications des hyperlipidémies notamment sur le rôle des plaques athéromateuses dans la survenue de complications cardiovasculaires sont démontrées. Mais il est possible de limiter le processus athérogène, de nombreuses études épidémiologiques et essais cliniques l'ont démontrés. En effet, une prise en charge globale du patient doit s'effectuer avec des mesures hygiéno-diététiques, et une évaluation des facteurs de risques modifiables. Dans une mesure un traitement médicamenteux peut-être envisagé.

Les classes pharmacologiques impliquées dans la prise en charge du patient dyslipidémique sont denses et complémentaires. C'est dans cette perspective que le traitement par statine (inhibiteur de l'HMG-COA réductase) complète l'arsenal thérapeutique.

Cette classe thérapeutique largement prescrite et commercialisée depuis plus de 20 ans en France a montré un effet bénéfique sur le cholestérol total (jusqu'à 45%) et les LDL-cholestérol (jusqu'à 60%).

Cette large prescription des statines impose des interrogations. Notamment sur l'éventuelle innocuité et la survenue d'effets indésirables caractéristiques de cette classe pharmacologique? Dans quelle proportion les patients traités par statine présentent-ils des effets indésirables? Ces effets indésirables cliniques sont-ils significativement comparables à ceux recensés dans la littérature scientifique? Peut-on expliquer ces effets indésirables cliniques par rapport au mécanisme d'action des statines?

Le travail de recherche bibliographique, et l'étude prospective menée pendant trois mois dans une officine de bord de mer apportent des éléments de réponse à cette réflexion.

L'objectif du travail mené dans cette analyse est de corroborer (ou non) les résultats des essais cliniques et revues publiés dans la littérature scientifique. L'étude prospective menée tend à évaluer (de manière qualitative et quantitative) la survenue d'effet indésirable, dans un premier temps et si possible d'étayer les mécanismes mis en jeu lors de la présence d'un effet indésirable.

Des éléments de réponses aux questions que soulève la prescription largement établie des statines seront apportés, suite à l'analyse des données scientifiques et lors de la discussion.

I. Etude bibliographique : Physiopathologies des dyslipidémies

1. Introduction

les définitions concernant les dyslipidémies sont nombreuses mais assez similaires. Pour détailler cette pathologie deux définitions ont été choisies.

" la dyslipidémie correspond à une modification qualitative ou quantitative d'un ou plusieurs paramètres des lipides sériques. La dyslipidémie athérogène correspond à une ou plusieurs des anomalies suivantes : hypercholestérolémie, hypertriglycéridémie, diminution du HDL-Cholestérol, augmentation du LDL-Cholestérol."[1]

"Les patients dyslipidémiques sont définis par une augmentation des taux sériques du cholestérol et/ou des triglycérides. Ils ont de ce fait le plus souvent, un risque accru de développer une athérosclérose dont les complications chimiques posent de graves problèmes de santé, en particulier lorsque sa localisation est coronaire."[2]

L'approche exhaustive du traitement des dyslipidémies repose surtout sur la compréhension des mécanismes mis en jeu lors du transport, de la métabolisation et du stockage dans l'organisme des lipides.

Le transport des lipides (molécules hydrophobes) se fait dans le plasma sous forme de complexe macromoléculaire de grande taille appelé lipoprotéine. [4]

les lipoprotéines sont des transporteurs spécifiques des lipides présentant à leur surface des apolipoprotéines et leur noyau regroupe les lipides les plus apolaires [4]. Il en existe six types différents qui rentrent en jeu dans le transport des lipides en fonction des nécessités de l'organisme.

Des dysfonctionnements du transporteur ou des valeurs anormales de transporteurs dans le plasma sont corrélés aux maladies imputables aux dyslipidémies.

Les lipides sont transformés et stockés dans l'organisme via des mécanismes enzymatiques complexes. Des stratégies thérapeutiques reposent sur l'inhibition de synthèse ou sur l'augmentation de l'épuration plasmatique en lipides afin de normaliser les taux plasmatiques de lipides.

L'intérêt d'un traitement des dyslipidémies repose sur l'importance apportée à prévenir ou diminuer la formation de plaques athéromateuses. Les complications cliniques majeures des hyperlipoprotéïnémies sont la pancréatite aiguë et l'athérosclérose [5]. Les maladies induites par ces plaques athéromateuses ont notamment une incidence cardiaque, des accidents vasculaires cérébraux, et des artériopathies oblitérantes des membres inférieurs, principale cause de décès en France. [7]

2. Les transporteurs lipidiques

Dans l'organisme six classes de lipoprotéines jouent un rôle dans le transport des lipides. Elles sont caractérisées par leur taille, densité et leur apolipoprotéine principale :

- Chylomicron / remnant
- VLDL (very low density lipoprotein)
- IDL (Intermediair density lipoprotein)
- LDL (low density lipoprotein)
- HDL (high density lipoprotein)
- Lipoprotéine a

Elles sont caractérisées par un cœur hydrophobe qui contient principalement le cholestérol estérifié et les triglycérides. A sa surface, les lipides les plus polaires comme les phospholipides, le cholestérol libre s'associent avec les apolipoprotéines (caractéristique de chaque LP) pour former une monocouche de surface.

Historiquement, leur différenciation est fondée sur la détermination chimique des lipides et sur l'électrophorèse des lipoprotéines : c'est le schéma de Frédrickson.

Cette différenciation entraîne une discrimination des lipoprotéines en fonction de leur taille et de leur densité (voir tableau 1) [6].

Tableau 1. Séparation, caractérisation, dimension et composition des lipoprotéines plasmatiques humaines

Séparation par ultracentrifugation	Chylomicrons / remnants	VLDL	IDL	LDL	HDL	Lipoprotéine a
Séparation par électrophorèse	Reste à l'origine	pré-β	pré-β-lente	β	Ⓜ	pré-β-lente
Diamètre Å	1000-10 000	300-800	350-250	200-250	90-120	300
Contenu protéique (%)	1 à 2	5 à 10	20	25	50	
Composition lipidique (%)	Cholestérol: 6 TG : 90 PL : 4	Cholestérol: 25 TG : 55 PL : 20	Cholestérol : 50 TG : 5 PL : 45	Cholestérol: 60 TG : 30 PL : 10	Cholestérol: 35 TG : 5 PL : 60	
Athérogénicité	probable	Très probable	probable	assurée	anti-athérogène	?

Les lipoprotéines sont caractérisées par leurs apolipoprotéines majeures avec lesquelles elles sont liées de façon non covalente (à la surface de la macromolécule). Elles jouent un rôle dans la stabilité de la structure, servent aussi de ligands avec les récepteurs cellulaires et participent comme co-facteur d'enzyme lors du métabolisme des lipoprotéines. [4]

Tableau 2. Caractéristique en apolipoprotéines de chaque lipoprotéine

Classe des lipoprotéines	Apolipoprotéines majeures
chylomicrons / remnants	apoB-48, apoA-I, apoA-II, apoA-IV, apoC-II/ apoC-III, apoE
VLDL	ApoB-100, apoE, apoC-II/ apoC-III
IDL	ApoB-100, apoE, apoC-II/ apoC-III
LDL	ApoB-100
HDL	ApoA-I, apoA-II, apoC-II/ apoC-III
Lipoprotéine a	ApoB-100, apo(a)

La structure de chaque lipoprotéine dans le plasma doit être conservée afin de permettre un transport et une distribution des lipides dans l'organisme.

2.1 Les chylomicrons et remnants

Les chylomicrons sont les plus grandes lipoprotéines nécessaires au transport des lipides de l'intestin vers les tissus et notamment le foie. Elles sont caractérisées par leur apoB-48. Elles sont formées par l'entérocyte dans l'intestin pour le transport des triglycérides alimentaires, elles possèdent dans leurs noyaux des esters de cholestérol et des lécithines.

Les chylomicrons quittent l'intestin grêle par les canaux lymphatiques pour rejoindre la circulation générale via le canal thoracique. Les chylomicrons naissant reçoivent leur apoC provenant des HDL et leur apoE produit par différents tissus dont le foie.

Les triglycérides des chylomicrons via l'action d'une lipoprotéine lipase activé par l'apoC-II (par son domaine carboxy-terminal) sont hydrolysés dans les tissus extra-hépatiques, cela induit une diminution de la taille de la lipoprotéine.

La dégradation des triglycérides entraîne la migration des apoA-I, apoA-II, apoC et des phospholipides qui se trouvent en excès vers les HDL.

L'action de la lipoprotéine lipase (sécrétée par les adipocytes, muscles squelettiques et cardiaques) agit en se fixant aux héparan-sulfates de la surface luminale des cellules endothéliales. Elle est active sous forme dimérique, c'est une sérine-estérase surtout active comme triacylglycérol hydrolase mais aussi comme phospholipase.

Le chylomicron "résiduel" est alors appelé remnant, il est transporté dans les hépatocytes via une endocytose par le biais d'un récepteur hépatique et de l'apoE.

Au niveau hépatique, est sécrétée aussi une lipase par les hépatocytes, elle catabolise les chylomicrons résiduels. [5]

2.2 Les VLDL – IDL

Les VLDL sont des lipoprotéines de très faible densité, elles participent aux transports des lipides (surtout les triglycérides) du foie vers les tissus périphériques. Elles sont formées au niveau des hépatocytes et sont caractérisées par leur apoB-100.

Elles contiennent dans leur noyau des lipides hydrophobes et sur leur surface les lipides les plus hydrophiles. Les VLDL sont les pourvoyeurs de triglycérides, d'acides gras libres aux tissus via la lipoprotéine-lipase endothéliale [4]. Lors de leur transfert dans la circulation systémique, leur cholestérol est estérifié, en position 3, via l'action d'une LCAT (lecithin-cholesterol acyl transferase) présente sur les HDL. [3]

Il y a donc un transfert de cholestérol libre des VLDL aux HDL et d'ester de cholestérol des HDL aux VLDL qui nécessite une protéine de transfert lipidique (LTP). Ces transferts d'esters de cholestérol dans les VLDL se font contre un gradient de concentration. Le cholestérol estérifié retourne aux VLDL, via les LTP en échange de triglycérides.

Comme pour les chylomicrons, le catabolisme se fait essentiellement par l'hydrolyse de leur contenu en triglycérides par la lipoprotéine lipase endothéliale dans la circulation systémique.

Les VLDL, par libération de triglycérides, et accumulation de cholestérol estérifié se transforment ainsi en IDL, lipoprotéine de densité intermédiaire. Elles contiennent toujours l'apoB-100 et l'apoE. Elles sont capturées par le foie par interaction des apolipoprotéines et d'un récepteur hépatique B/E. [3]

2.3 Les LDL

Les LDL sont des lipoprotéines de faible densité, c'est la principale lipoprotéine pourvoyeuse de cholestérol aux tissus. Elles ne contiennent plus que l'apoB comme lipoprotéine. Elles distribuent son cholestérol aux principaux organes qui requièrent comme le foie, les glandes endocrines et la peau.

Cette libération du cholestérol aux tissus est régulée par leur concentration en cholestérol libre dans les cellules. Cela permet l'expression au niveau de la membrane plasmique de récepteurs LDL mais aussi la synthèse de cholestérol intracellulaire. [3]

La durée de vie des LDL est plus longue car elle dépend des besoins en cholestérol des cellules, cette longévité des LDL petites et denses joue un rôle primordial dans l'athérogénèse.

Les LDL sont captés par le foie via les récepteurs aux LDL, puis internalisés, le cholestérol qu'elles contiennent peut être sécrété dans l'intestin, sous forme d'acide biliaire ou de cholestérol libre ou alors être réutilisé avec les triglycérides pour libérer des VLDL dans le sang. [6]

Les LDL circulants sont aussi captés par les macrophages via un récepteur de LDL-acétylés. Ce récepteur capte dans la circulation systémique les LDL-acétylés ou oxydés et conduit à la formation de cellules spumeuses responsables de la formation des plaques athéromateuses. [3]

Cette accumulation de LDL-oxydés dans les macrophages induit la formation de macrophages riches en cholestérol estérifié qui sont aussi appelés cellules spumeuses. Ces cellules deviennent très riches en cholestérol car il n'y a pas de rétro-contrôle négatif pour l'expression des récepteurs aux LDL-acétylés. Elles se déposent sur les parois artérielles pour former des plaques d'athéromes (notamment au niveau de parois artérielles oxydées) avec du collagène et de la fibrine.

Des calcifications de ces lésions sont possibles via des cellules originaires de la crête neurale.

L'amplification des dépôts de cellules spumeuses et la calcification des plaques d'athéromes, peuvent entraîner une obstruction complète du vaisseau.

Les signes cliniques d'une atteinte vasculaire par des plaques athéro-scléreuse sont provoqués par une rupture de l'endothélium recouvrant les plaques en formation et donc une activation des plaquettes qui induisent la formation d'un thrombi-occlusif. [5]

2.4 Les lipoprotéines (a)

La lipoprotéine (a) (Lp(a)), est formée par liaison disulfure d'une structure de type LDL et de la Lp(a).

La Lp(a) est très proche de la structure du plasminogène mais ne peut pas être activé par l'activateur tissulaire du plasminogène. [5]

Le rôle de la Lp(a) dans l'athérosclérose est supposé, car elle pourrait inhiber de façon compétitive la liaison du plasminogène à son récepteur et donc diminuer la formation de plasmine et la thrombolyse. La Lp(a) favorise le dépôt de particule de LDL car elle peut se lier fortement aux matrices extra-cellulaires. [4]

Elle est retrouvée aussi dans les plaques d'athéroscléroses, elle peut contribuer aux maladies cardiovasculaires en inhibant la thrombolyse. [5]

Elle serait donc potentiellement athérogène et thrombogène, ce qui tend à être démontré par plusieurs études. [6]

2.5 Les HDL

Les HDL sont des lipoprotéines de haute densité libérées par les hépatocytes et entérocytes. Les apolipoprotéines principales qui la constituent sont l'apoA-I (activateur de la LCAT) et l'apoA-II qui forment avec les phospholipides des accepteurs de cholestérol libre. Il existe plusieurs isoformes de cette lipoprotéine, cela est fonction de la répartition et de la proportion d'apoprotéine qui les constitue.

Les HDL transportent le cholestérol des tissus vers le foie, afin de réguler la quantité de cholestérol libre présent dans les tissus. Le cholestérol libre est capté par la lipoprotéine, puis est estérifié par action de la LCAT et migre ensuite dans le noyau de la HDL. Ce cholestérol estérifié peut, soit retourner au foie, soit être échangé aux autres lipoprotéines contre des triglycérides grâce à la protéine de transfert des esters de cholestérol (CETP). [4]

Les HDL sont la voie principale d'élimination du surplus de cholestérol via une excrétion biliaire. Le rôle de cette lipoprotéine est aussi de fournir les autres lipoprotéines (VLDL, chylomicron) en apolipoprotéines (apoE, apoC) afin de permettre leur catabolisme. [3]

Le catabolisme des HDL serait hépatique via l'action d'une triglycéride-lipase, plus efficace chez l'homme que chez la femme et donc responsable d'un taux plasmatique de HDL plus élevée chez la femme. [6]

L'action anti-athérogène des HDL s'explique surtout par son rôle dans l'élimination du cholestérol libre des cellules et de la paroi artérielle. [4]

3 Les lipides

3.1 Le cholestérol

Le cholestérol est un des constituants principaux des membranes cellulaires, il est aussi le précurseur des anions biliaires, des stéroïdes et de la vitamine D.

Sa présence dans l'organisme est issue de 2 voies principales:

- Une voie exogène, par son absorption lors du bol alimentaire.
- Une voie endogène, par synthèse de *novo* au niveau hépatique. Le substrat de cette synthèse est l'acétyl-CoA, afin d'obtenir du mévalonate réaction catalysée par la 3-hydro-3-méthylglutaryl-CoA réductase (enzyme limitante lors de la production endogène). Puis 19 étapes sont nécessaires pour conduire à la formation de cholestérol.

Dans l'organisme la demi-vie du cholestérol est d'environ quatre semaines ; son transport dans l'organisme est principalement assuré par les LDL, sous forme estérifié.

L'importance du cholestérol dans l'organisme est régulé par différents facteurs :

- La liaison aux LDL, par les récepteurs plasmatiques B/E. Cette liaison est régulée par l'expression de ces récepteurs à la surface de la cellule et fonction de la quantité de cholestérol libre dans la cellule.
- La liaison aux récepteurs qui permettent l'élimination des lipoprotéines riche en cholestérol.
- Les principales voies d'utilisation du cholestérol pour la synthèse de stéroïde, vitamine D, les membranes plasmiques.

La voie d'élimination du cholestérol est essentiellement biliaire (acide biliaire ou sous forme libre).

Malgré les cycles entéro-hépatique, 1 à 2 g de cholestérol total est éliminé par jour. [3]

3.2 Les acides gras libres

Ils présentent une chaîne aliphatique avec des doubles liaisons C=C, la longueur de la chaîne, le nombre et la position des doubles liaisons est variable. Ils sont utilisés dans l'organisme après activation sous forme acyl-CoA, ou estérifié avec le glycérol ou phosphoglycérol pour obtenir respectivement des triglycérides ou des phospholipides utilisables dans le métabolisme.

Comme pour le cholestérol, l'organisme peut synthétiser de *novo* d'acides gras ou utiliser ceux apportés par l'alimentation.

Ils constituent dans les tissus adipocytes une réserve énergétique importante stockée sous forme de triglycérides. [3]

3.3 Les triglycérides

Les triglycérides sont issus de l'apport alimentaire, ils sont dégradés sous forme d'acides gras libres, de mono ou di-glycérides pour être endocytés. Dans l'endocyte, il reforme des triglycérides captés par les chylomicrons.

Il y a aussi une synthèse de *novo* de triglycérides au niveau hépatique et adipocytaire à partir des acides gras libres. Cette synthèse est stimulée par les nutriments glucidiques et l'insuline.

Lors d'une période de jeûne, ou sous l'effet de catécholamines et du glucagon, une lipase hydrolyse les triglycérides pour libérer des acides gras libres et du glycérol, substrat énergétique tissulaire. [3]

3.4 Les phospholipides

Les phospholipides sont obtenus par estérification de phosphoglycérol ou d'acide gras, par une choline, sérine ou éthanolamine formant respectivement des molécules de phosphatidylcholine, phosphatidylsérine, phosphatidylethanolamine.

Les phospholipides sont amphiphiles, leur partie hydrophile interagit avec des molécules d'eau et leur partie hydrophobe avec des molécules apolaires (lipide). Cette double propriété explique leur intégration dans des membranes cellulaires. [3]

4. Les différentes formes d'hyperlipidémies

4.1 Définition

Les patients dyslipidémiques sont généralement caractérisés par une augmentation des concentrations sériques du cholestérol et/ou des triglycérides. On peut individualiser en pratique clinique courante, trois grands types de dyslipidémies : l'hypercholestérolémie, l'hypertriglycéridémie et l'hyperlipidémie mixte avec augmentation conjointe de la cholestérolémie et de la triglycéridémie. [8]

4.2 Origine des hyperlipidémies

Les hyperlipidémies peuvent provenir d'une modification du métabolisme des lipoprotéines qui peut conduire à des hypercholestérolémies (LDL) ou hypertriglycéridémies (VLDL, chylomicron) ou

d'une modification des deux métabolismes.

Elles peuvent aussi être secondaires à d'autres pathologies (voir tableau 3) ou à des médicaments.

Des affections mono ou polygéniques peuvent être à l'origine de désordres lipidiques entraînant des troubles dans la synthèse, le transport et catabolisme des lipoprotéines ou de leurs apolipoprotéines. [4]

Des facteurs environnementaux, les habitudes alimentaires sont aussi des facteurs favorisant des hyperlipidémies (l'excès pondéral, la population masculine, le tabagisme, l'origine ethnique...).

Ces connaissances sur l'origine des hyperlipidémies et leurs conséquences sur l'organisme (athérosclérose, xanthomes et pancréatites aiguës) entraînent nécessairement d'envisager des facteurs de risque et de prévention caractéristiques du profil lipidique du patient.

Cela passe par des mesures hygiéno-diététiques, sur le mode de vie du patient hyperlipidémique et si cela est insuffisant une stratégie thérapeutique. [3, 8]

Tableau 3 : formes communes d'hyperlipidémie secondaire

<u>Circonstances</u>	<u>Anomalies lipidiques</u>	<u>Anomalies lipoprotéiques</u>
Diabète sucré	↑ TG	↑ VLDL, ↓ HDL, (± chylomicron)
Syndrome néphrotique	↑ Chol (± ↑ TG)	↑ LDL, (± ↑ VLDL)
Urémie	↑ TG	↑ VLDL, ↓ HDL
Hypothyroïdisme	↑ Chol (± ↑ TG)	↑ LDL, (± ↑ VLDL)
Hépatopathie obstructive	↑ Chol	↑ Lp X (particule vésiculaire riche en cholestérol libre)
Alcoolisme	↑ TG	↑ VLDL, (± ↑ chylomicron)
Hypertension artérielle	↑ TG	↑ VLDL, ↓ HDL
Antagoniste β-adrénergique	↑ TG	↑ VLDL, ↓ HDL
Isotrétinoïne	↑ TG	↑ VLDL (± chylomicron), ↓ HDL

4.3 Classification des dyslipidémies

la classification des principales formes de dyslipidémie repose sur une migration des lipides sériques à l'électrophorèse, c'est la classification internationale de Frédrickson. [6]

Tableau 4. Classification des dyslipidémies.

Type	Concentration sérique du cholestérol et des triglycérides	Lipoprotéines affectées	Résultats biochimiques
I	cholestérol légèrement élevé ; triglycérides élevés	Chylomicrons VLDL augmentés, déficit en lipoprotéine lipase	- Sérum lactescent après centrifugation - Cholestérol normal et triglycérides augmentés
IIa	cholestérol > 2.50 g/l ; triglycérides normaux	LDL augmentées ; apoB, apoA1 élevés	- Sérum clair à jeun - Cholestérol augmenté - Triglycérides normaux
IIb	cholestérol et triglycérides élevés	LDL et VLDL élevés	- Sérum opalescent à jeun - Cholestérol et triglycérides augmentés
III	cholestérol élevé ; triglycérides très élevés	excès d'IDL	- Sérum opalescent à jeun - Cholestérol et triglycérides augmentés
IV	cholestérol normal ; triglycérides très élevés	VLDL augmentées	- Sérum trouble à jeun - Cholestérol normal ou modérément élevé et triglycérides augmentés
V	cholestérol un peu augmenté ; triglycérides très élevés	Chylomicrons élevé	- Sérum opalescent à jeun - Cholestérol et triglycérides augmentés

Les principales dyslipidémies touchant la population et nécessitant une prise en charge médicale sont les types IIa, IIb, III et IV.

4.3.1 Hypercholestérolémie

- Hypercholestérolémie d'origine primitive

L'hypercholestérolémie familiale fait suite à une transmission autosomique dominante qui entraîne une augmentation des LDL suite à un déficit en LDL-récepteur et un taux de cholestérol sérique élevé. Les conséquences sont une clairance des LDL et IDL diminuée qui se manifeste cliniquement par des plaques de xanthomes tendineux, une coronaropathie dans l'enfance et une précocité des plaques athéroscléroses. [4-5]

Le déficit en apolipoprotéine B-100 est aussi dû à une transmission autosomique dominante et entraîne sur le point biochimique et clinique les mêmes atteintes que l'hypercholestérolémie familiale.[4-5]

Les hypercholestérolémies polygéniques sont plus méconnues. Elles se manifestent par des plaques d'athéroscléroses précoces. [4]

- Hypercholestérolémie secondaire

La recherche de pathologies ou médicaments pouvant entraîner une hypercholestérolémie est nécessaire avant d'envisager un désordre lipidique d'origine génétique. Les principales affections à rechercher sont l'hypothyroïdie, un syndrome néphrotique débutant, une cholestase, l'hypopituitarisme, de l'anorexie mentale, un excès de corticostéroïde. [5]

4.3.2 Hypertriglycéridémie

- Hypertriglycéridémie d'origine primitive

Le déficit familial en lipoprotéine lipase est dû à une transmission autosomique récessive entraînant une augmentation des chylomicrons circulants. Le déficit en lipoprotéine lipase ou de l'un de ces cofacteurs induit une lipolyse des triglycérides diminuée. Sur le plan clinique, cela se traduit par des xanthomes éruptifs et des pancréatites aiguës répétées. [4-5]

L'hypertriglycéridémie familiale grave ou modérée est induite par une transmission autosomique dominante avec une augmentation des VLDL, plus rarement des chylomicrons circulants. Cette pathologie se traduit par une sécrétion augmentée de VLDL enrichie en triglycérides ou d'un trouble de l'élimination des lipoprotéines riches en triglycérides. Elle peut se manifester cliniquement par des xanthomes éruptifs, des rétinites lipémiques, des pancréatites aiguës mais surtout par des plaques d'athéroscléroses précoces. [4-5]

- Hypertriglycéridémie secondaire

Comme pour l'hypercholestérolémie, l'hypertriglycéridémie secondaire est consécutive à une affection. Les affections à rechercher sont un diabète sucré, un syndrome néphrotique important, de l'alcoolisme, une insuffisance rénale, un traitement par œstrogènes, un excès de corticostéroïde, l'acromégalie et une maladie du stockage de glycogène. [5]

4.3.3 Hyperlipidémie mixte

- Hyperlipidémie mixte d'origine primitive

L'hyperlipidémie mixte combinée est une atteinte d'origine autosomique dominante, qui entraîne une augmentation des VLDL et/ou des LDL avec une baisse des HDL circulants. Cette atteinte est dû à une sécrétion augmentée des VLDL qui entraîne la formation précoce de plaques d'athéroscléroses. [4]

Une dysbétalipoprotéïnémie familiale ou hyperlipidémie de type III est une atteinte d'origine autosomique récessive qui nécessite l'homozygotie pour les isoformes de l'apoE₂ ainsi que d'autres facteurs provoquant des hyperlipidémies. Elle se traduit sur le plan biochimique par une augmentation des IDL, chylomicrons et de VLDL et d'une diminution des LDL et HDL. Ces variations de lipoprotéines sont consécutives à un catabolisme freiné des lipoprotéines déficitaires en une isoforme de l'apoE₃ apoE₄. Cliniquement, cela se traduit par des xanthomes tubéro-éruptifs, palmaires et des plaques précoces d'athéroscléroses (si hyperlipidémie). [4]

- Hyperlipidémie mixte secondaire

Les causes d'hyperlipidémie mixte secondaire sont induites par une association de pathologies ou traitements médicamenteux affectant les deux types de dyslipidémie. L'atteinte des deux formes de dyslipidémie est causée notamment par un excès de corticostéroïdes et d'une hypothyroïdie, principalement. [5]

4.4 Conséquences cliniques

4.4.1 L'athérosclérose

L'athérosclérose est une atteinte au niveau de l'intima, caractérisée par des dépôts lipidiques et d'éléments de fibrose formant des plaques.

Ces dépôts lipidiques s'effectuent initialement, au niveau de lésions caractéristiques, sous forme de stries lipidiques visibles qui s'accroissent pour former des plaques puis de l'athérome. La précocité de ces dépôts s'observe dans les populations à risque présentant des maladies coronariennes ischémiques et d'athéroscléroses des artères périphériques.

L'accumulation dans l'intima artérielle des LDL est accélérée par l'acylation ou la peroxydation des phospholipides des lipoprotéines. Ces mécanismes biochimiques produisent des lysophospholipides et des aldéhydes qui accélèrent l'altération des apoB. Ceux-ci perdent leurs affinités avec les LDL-récepteur mais gardent une affinité plus forte pour les récepteurs présents à la surface des monocytes (surtout des macrophages). La capture et l'accumulation des LDL dans les macrophages ne sont pas régulées par un rétro-contrôle, cela provoque leur transformation en cellules spumeuses. La phagocytose des VLDL, par les macrophages, est aussi augmentée par la modification de l'apoB ; cela amplifie le nombre de cellules spumeuses riches en cholestérol estérifié.

Au niveau des stries lipidiques, l'accumulation de cellules spumeuses s'accompagne de phénomènes chimiotactiques qui concentrent les lymphocytes T et monocytes. Des cellules fibroblastiques se transforment après la capture de LDL, riche en cholestérol estérifié, en cellules à caractère contractile puis en cellules spumeuses.

Les stries lipidiques progressent et forment des plaques fibreuses d'athérome dans l'intima. Cette lésion de l'endothélium s'épaissit composée principalement de tissus conjonctifs, de cellules contractiles, de cellules spumeuse et de lymphocyte T qui donnent à cette lésion une composante inflammatoire et amplifient la dégénérescence de l'intima. L'endothélium libère des prostacyclines et du NO en quantité insuffisante pour limiter l'adhésion des plaquettes et des zones nécrotiques apparaissent avec une ulcération de l'endothélium. Ces lésions augmentent l'agrégation plaquettaire et la thrombogénèse est enclenchée.

Le thrombus est plus ou moins occlusif (entraînant des infarctus ou des accidents ischémiques) ou s'organise pour former une lésion fibrotique qui diminue le diamètre de l'artère.

Sur le plan clinique, l'ischémie se traduit au niveau cardiaque par de l'**angor**, lorsque le flux coronaire est diminué, par une **claudication intermittente** si l'occlusion est située sur les membres inférieurs.

Il y a aussi une **ischémie intestinale**, caractérisée par des douleurs abdominales aiguës lors de la digestion, car les plaques athéromateuses se sont déposées au niveau des artères entériques.

Au niveau cérébral, l'ischémie peut provoquer des **accidents vasculaires cérébraux**. Tous les organes peuvent être affectés par de l'athérosclérose, les artères rénales obstruées peuvent déclencher une **insuffisance fonctionnelle pré rénale**.

Enfin, le facteur de mortalité le plus important, suite aux hyperlipoprotéïnémies athérogènes est

l'infarctus du myocarde. [3]

4.4.2 La pancréatite aiguë

C'est une atteinte caractéristique des hypertriglycéridémies sévères (10 mmol/L ou plus) induit par des causes primaires ou secondaires. La clairance des triglycérides par la lipoprotéine lipase est saturée au delà de 8 g/L de triglycérides. Pour des concentrations supérieures, le risque de pancréatite aiguë est élevé. Le mécanisme qui déclenche ces pancréatites est encore mal connu, mais les crises récidivent si le taux de triglycérides n'est pas normalisé. Ces crises se manifestent par des douleurs abdominales plus ou moins violentes pouvant aller jusqu'à l'état de choc ou la mort par collapsus cardio-vasculaire. Si le taux de triglycérides n'est pas contrôlé et normalisé la récurrence de pancréatite peut conduire à une insuffisance exocrine et endocrine du pancréas. [3, 5]

4.4.3 Les xanthomes

Les lipoprotéines riches en cholestérol sont capturées par les macrophages (voir ci-dessus), ces concentrations anormalement élevées se logent particulièrement au niveau des tendons, des paupières et de la peau. Ces dépôts lipidiques peuvent provoquer des xanthomes tendineux, cutanés de type éruptifs ou tubéreux en fonction du site tissulaire ou s'organise le dépôt. [3]

5. Prise en charge des patients dyslipidémiques

Nb: Il ne sera détaillé ci-dessous que la prise en charge de patients dyslipidémiques ne présentant pas de pathologies associées, si nécessaire se référer [8]

5.1. Facteurs de risque de dyslipidémies.

La prise en charge du patient dyslipidémique se fait par un dosage des lipides sériques au minimum après 12 heures de jeûne.

En première intention, une E.A.L (exploration d'une anomalie lipidique) est suffisante pour évaluer le type de dyslipidémies. Cette méthode standardisée permet de déterminer les concentrations de cholestérol total, de triglycérides et du HDL-cholestérol.

La formule de Friedwald permet de déterminer la concentration de LDL-cholestérol (pour une concentration de triglycérides inférieurs à 4 g/l ou 4.6 mmol/l)

$$\text{LDL-cholesterol (g/l)} = \text{cholesterol total (g/l)} - \text{HDL-cholesterol (g/l)} - [\text{Triglycerides (g/l)/5}]$$

$$\text{LDL-cholestérol (mmol/l)} = \text{cholestérol total (mmol/l)} - \text{HDL-cholestérol (mmol/l)} - [\text{Triglycérides (mmol/l)/2.2}]$$

Pour une triglycéridémie ≥ 4 g/l (4,6 mmol/l), le LDL-cholestérol ne peut être calculé. Cela indépendamment du taux de cholestérol total (un dosage direct du LDL-cholestérol est cependant possible) : on est en présence d'une hypertriglycéridémie (plus rarement d'une hyperlipidémie mixte) devant faire l'objet d'une prise en charge adaptée.

Le bilan lipidique est normal, pour un sujet ne présentant pas de facteur de risque cardiovasculaire avec un LDL-cholestérol < 1,60 g/l (4,1 mmol/l), des triglycérides <1,50 g/l (1,7 mmol/l) et un HDL-cholestérol > 0,40 g/l (1,0 mmol/l).

Le bilan lipidique ne sera à renouveler que s'il y a apparition de facteurs de risque cardiovasculaire, modification des habitudes alimentaires, prise de traitements médicamenteux, actes chirurgicaux sinon tous les 5 ans.[4, 8]

5.2. Les facteurs de risque non modifiable

- L'âge, le sexe

L'incidence des maladies coronariennes augmente avec l'âge chez les deux sexes. Il y a un décalage d'environ 10 ans entre la femme et l'homme, en effet les risques de maladie coronarienne sont plus précoces chez l'homme. [8, 10]

L'âge est considéré comme facteur de risque à prendre en compte à partir de 50 ans chez l'homme et 60 ans chez la femme.

La ménopause (naturelle ou chirurgicale) chez la femme se manifeste aussi sur le plan biochimique par une augmentation des concentrations sériques du cholestérol total, du LDL-cholestérol et d'une baisse moins significative du HDL-cholestérol. Plus la ménopause s'opère précocement plus l'incidence des maladies coronariennes est élevée. [8, 11]

- Héréditaire

La présence de facteurs héréditaires prédomine aussi dans l'incidence des facteurs de maladie cardiovasculaire, les antécédents d'un parent de premier degré d'infarctus du myocarde augmente significativement le risque de coronaropathie. [8, 12, 13]

Comme il a été précisé ci dessus (cf 4.2) les hyperlipoprotéïnémies génétiques accélèrent les risques de survenue de complications cardiovasculaires, xanthomes et pancréatite surtout s'il s'agit d'hypercholestérolémie. [3, 8]

5.3. Les facteurs de risque modifiables

- Le tabagisme

L'interruption du tabac est l'acte majeur (en complément du traitement hypocholestérolémiant), pour la prise en charge du risque cardiovasculaire car c'est l'un des facteurs de risque de développement des plaques d'athéroscléroses. [3, 4, 8]

Un tiers des infarctus du myocarde est lié au tabac et cette proportion s'élève à 75% pour les patients avant 40 ans. Les études prospectives ont montré que le risque cardiovasculaire entre les ex-fumeurs et les non-fumeurs n'est pas augmenté. Après un an de sevrage tabagique le risque de mortalité coronarienne est diminué de 37% par rapport aux fumeurs.

La substitution nicotinique est une alternative au tabagisme car elle n'augmente ni le risque de rechute ni le risque d'infarctus du myocarde. De plus, deux études montrent qu'après 3 ans de sevrage tabagique le risque pathologies coronariennes n'est pas significativement différent entre les non fumeurs et les ex-fumeurs. [8, 14, 15]

Les recommandations d'aide contre le tabagisme publiées par l'AFSSaPS en 2003 explicitent les risques liés aux tabacs. [16]

- L'hypertension artérielle permanente

L'hypertension artérielle est un facteur de risque cardiovasculaire même après traitement. Ces deux pathologies sont liées notamment par les mesures hygiéno-diététiques et dans le mode de vie qu'elle nécessite auprès du patient.[3, 4]

Chez le patient hypertendu, il a été montré que le bénéfice du traitement était beaucoup plus important pour le risque cérébro-vasculaire que coronarien, mais dans tous les cas, des essais thérapeutiques montrent un nombre absolu plus important de coronaropathies évitées. [8, 12].

L'association dyslipidémie-hypertension artérielle augmente le risque de survenue d'atteinte cardiovasculaire, une surveillance annuelle est donc nécessaire de toutes les constantes lipidiques. [8]

- Diabète type 2

Le diabète de type 2 est considéré comme l'épidémie du XXI^{ème} siècle par l'OMS. D'autant plus que c'est un facteur de risque cardiovasculaire majeur qui touche préférentiellement les artères des membres inférieurs que les artères cardiaques ou coronaires. [18]

Les études épidémiologiques mondiales, diabétique versus non-diabétique, démontrent le risque majorée de morbi-mortalité cardiovasculaire. Le risque relatif est par contre plus élevé chez la femme que chez l'homme que ce soit pour des pathologies cardiovasculaires [19-22], des claudications intermittentes ou d'amputation [20].

Les résultats d'études prospectives et observationnelles ont démontré qu'une augmentation de 1% de l'hémoglobine glyquée augmente de 10% la mortalité cardiovasculaire sur 10 ans. [23-25]

L'hyperglycémie et les dyslipidémies augmentent la concentration des triglycérides, diminuent le HDL-cholestérol et augmentent les VLDL chez des populations à haut risque comme les femmes diabétiques, les migrants asiatiques et la population finlandaise [26, 27, 28].

L'hyperglycémie présente des caractéristiques athérogènes par quatre actions au niveau de la production majorée de VLDL et une glyco-oxydation des lipoprotéines [29]. Cette glyco-oxydation accélère la formation de plaques d'athérosclérose de la matrice extracellulaire [30], une diminution de NO libéré [31] et la thrombose qui survient. [32]

Enfin, l'hypertriglycéridémie peut être un facteur de risque cardiovasculaire indépendant chez le diabétique de type 2, mais il ne peut être corrélé seul, formellement à la survenue de maladie cardiovasculaire [8]. En effet, il est difficile d'associer seul, l'hypertriglycéridémie au risque cardiovasculaire, car une baisse des HDL-cholestérol est aussi un facteur prédictif des pathologies coronariennes. [33-34]

Pour le patient diabétique de type 2, il n'y a pas de facteur prédictif isolé qui permette d'établir une corrélation avec le risque cardiovasculaire. [8]

- L'obésité

L'obésité, caractérisée par l'indice de masse corporelle ($IMC = \text{poids}/\text{taille}^2$) est corrélée à la survenue de pathologies coronariennes. Ce facteur de risque n'est pas prépondérant par rapport aux autres (hypertension artérielle, diabète, tabac...) mais il y a une relation de causalité entre le poids et les autres facteurs de risque car il varie dans le temps de manière homogène (cholestérolémie, pression artérielle et poids évoluent de façon similaire). [8]

Les études à ce sujet sont assez discordantes, mais tendent à attribuer au poids un facteur de risque positif sur la survenue d'évènements cardiovasculaires.

En effet, certaines études présentent l'obésité ou la prise de poids comme des facteurs de risque non corrélés aux maladies coronariennes. [35-37]

Hors l'étude INTERHEART, étude intercontinentale (52 pays) portant sur plus de 15152 patients hospitalisés pour IDM aigü et 14820 sujets témoins (sans pathologie coronarienne) apporte des

éléments qui soulignent l'obésité comme un facteur de risque tout aussi significatif que le tabagisme, l'hypertension artérielle, ou le diabète de type 2. Cette étude précise aussi que le risque absolu d'IDM aigu est plus associé à une obésité abdominale qu'un tabagisme. [38]

L'obésité androïde est un élément du diagnostic en faveur de l'hyperlipidémie [39-41] de plus, ce type d'obésité est positivement corrélé aux pathologies coronariennes. [42,43].

Cependant, l'obésité est un facteur de risque qui, associé à l'hypertension ou à un diabète de type 2, majore des pathologies coronariennes car l'athérosclérose et la thrombogénèse sont accélérées et le HDL-cholestérol diminue. [8]

- Les autres facteurs de risque (l'uricémie, l'hyperhomocystéinémie, paramètre inflammatoire)

L'uricémie est à considérer plus comme un marqueur de l'altération métabolique et c'est ce dysfonctionnement qui induit des dyslipidémies et complications cardiovasculaires. Même si une étude retrouve une corrélation entre uricémie et pathologies coronariennes, cela s'est avéré seulement chez les femmes et non chez l'homme. [44]

L'importance de l'hyperhomocystéinémie, dans le développement de l'athérosclérose est discordante. Certaines études ont observé une relation dépendante entre le taux d'homocystéine et le risque d'IDM, mais ce risque n'est pas significatif car une supplémentation en Vit B12 ou folates ne prévient pas les maladies cardio-vasculaires. [45-47]

Dans les marqueurs du syndrome inflammatoire, on peut considérer seulement le fibrinogène comme facteur de risque des maladies coronariennes et/ou cérébro-vasculaire [48]. Même s'il existe une relation entre tous les marqueurs et les pathologies cardiovasculaires, aucun traitement ne peut diminuer sans risque le taux de fibrinogène. De plus, sa diminution n'entraîne pas de modification du risque cardiovasculaire. [8]

5.4. Le facteur protecteur

De nombreuses données sont en faveur du rôle anti-athérogénique du HDL-cholestérol et tend à considérer son taux élevé comme un facteur prédictif indépendant de protection de l'athérosclérose. [4]

Le seul facteur protecteur des dyslipidémies est une HDL-cholestérolémie élevée, supérieure ou égale à 0,60g/l (1,6mmol/l), il permet de soustraire un facteur de risque. [8]

5.5. Règles hygiéno-diététiques

Elles sont en première intention à instaurer chez les patients présentant une anomalie lors de l'E.A.L et peuvent éviter, si elles sont bien conduites l'instauration d'une thérapeutique médicamenteuse.

Lors de l'instauration, la relation prescripteur-patient doit souligner la motivation suffisante du patient pour une observance des règles hygiéno-diététiques et du nouveau régime alimentaire.

Le but essentiel de l'ajustement du régime est de corriger une éventuelle surcharge pondérale, diminuer l'apport de graisses saturées, au profit de graisses mono ou polyinsaturées et une augmentation de la consommation de fibres et de micronutriments naturels. [8]

- ➔ ↓ acides gras saturés, graisses d'origine animale et du cholestérol alimentaire (beurre, fromage, viande grasse, charcuterie)
- ➔ ↑ acides gras polyinsaturés oméga 3 (poissons) et oméga 6 (huile de tournesol, colza et d'olive).

→ ↑ fibres et micro-nutriments naturels (fruits, légumes et produits céréaliers).

Les apports lipidiques journaliers ne doivent pas dépasser 30% de la ration calorique, l'apport glucidique doit privilégier les glucides complexes aux sucres simples (50-55% de la ration calorique)

Il advient aussi de limiter la consommation d'alcool 10 à 30 g pour un homme et 10 à 20 g d'alcool pour une femme [49] et de prévenir toute sédentarité par la pratique d'une activité physique régulière de 30 min de marche quotidienne [50] et cela le plus longtemps possible.

Les fruits et légumes (riches en fibres et vitamines) sont à privilégier même si leur consommation n'a pas été formellement associée à une diminution du risque cardiovasculaire. [8]

5.6. Traitements pharmacologiques des dyslipidémies

Un traitement pharmacologique n'est à envisager, en prévention primaire que si l'objectif thérapeutique n'est pas atteint après 3 mois d'un régime adapté et bien conduit.

En prévention secondaire, un traitement pharmacologique est instauré, associé au régime alimentaire adapté et à la correction des facteurs de risque modifiables (surpoids, tabagisme...).

Les hypolipémiants agissent au niveau systémique en diminuant le cholestérol total, LDL-cholestérol et/ou les triglycérides et en augmentant le HDL-cholestérol.

Trois classes thérapeutiques sont évaluées et disponibles en France :

- les statines
- les fibrates
- la colestyramine

Avec un peu moins de recul, deux nouvelles classes sont disponibles en France pour compléter la stratégie thérapeutique :

- l'ézétimibe
- l'acide nicotinique

5.7. Les statines : inhibiteur de l'HMG-CoA réductase

L'HMG-CoA réductase (3-hydroxy-3--coenzyme A), est une enzyme qui intervient dans la première étape de la stéroïdogénèse [5], c'est l'enzyme limitante de la synthèse du cholestérol endogène. [3]

Les inhibiteurs de cette enzyme agissent de manière spécifique et réversible en diminuant la synthèse de cholestérol (surtout au niveau hépatocytaire) et stimulent la synthèse de récepteurs hépatiques des LDL (donc diminution des LDL circulant). [6,8]

5.7.1 Indications des statines

1. Atorvastatine: Tahor®

- Indications biologiques
 - Réduction des hypercholestérolémies pures (type IIa) ou mixtes (type IIb-III) en complément d'un régime adapté et assidu
 - Hypercholestérolémies familiales homozygotes en addition à d'autres traitements hypolipémiants (notamment LDL aphérèse) ou lorsque de tels traitements ne sont pas disponibles.
- Indications basées sur des études cliniques d'intervention
 - Réduction des événements coronaires chez des patients hypertendus traités avec 3 facteurs de risque en prévention primaire, avec ou sans hyperlipidémie associée.
 - Prévention des événements coronaires cérébraux vasculaires chez des patients diabétiques de type II avec un autre facteur de risque avec ou sans hyperlipidémie associée.

2. Fluvastatine : Fractal®, Fractal LP®, Lescol®, Lescol LP®

- Indications
 - Hypercholestérolémie: réduction des hypercholestérolémies pures (type IIa), mixtes (type IIb), en complément d'un régime adapté et assidu.
 - Après angioplastie coronaire, le traitement par fluvastatine permet une réduction du risque d'évènements coronaires graves. La poursuite d'un régime est toujours indispensable.
- Nota
 - Hypercholestérolémie familiale homozygote : chez ces patients, l'absence complète de récepteur des LDL ne permet guère d'atteindre un bénéfice de la fluvastatine.
 - Hypertriglycéridémie isolée (type I, IV, V) la fluvastatine n'est pas indiquée
- Forme LP (80 mg) : réduction des hypercholestérolémies sévères en cas d'échec des posologies plus faibles.

3. Pravastatine : Elisor®, Vasten®

- Indications
 - Hypercholestérolémie : traitement des hypercholestérolémies primaires ou des dyslipidémies mixtes, en complément d'un régime, quand la réponse au régime et aux autres traitements non pharmacologiques (par exemple exercice, perte de poids) est insuffisante.
 - Prévention primaire : réduction de la mortalité et de la morbidité cardiovasculaires chez les patients présentant une hypercholestérolémie modérée ou sévère et exposés à un risque élevé de premier événement cardiovasculaire, en complément d'un régime.
 - Prévention secondaire : réduction de la mortalité et de la morbidité cardiovasculaires chez les patients ayant un antécédent d'infarctus du myocarde ou d'angor instable et un taux de cholestérol normal ou élevé, en plus de la correction des autres facteurs de risque.
 - Post-transplantation : réduction des hyperlipidémies post-transplantation chez les patients recevant un traitement immunosuppresseur à la suite d'une transplantation d'organe.

4. Rosuvastatine : Crestor®

- Indications traitement des hypercholestérolémies

- Adulte, adolescents et enfants âgés de 10 ans ou plus avec hypercholestérolémies pures (type IIa incluant les hypercholestérolémies familiales hétérozygotes) ou dyslipidémies mixtes (type IIb), en complément d'un régime et d'autres traitements non pharmacologiques (exercice, perte de poids) n'est pas suffisant.

- Hypercholestérolémie familiale homozygote, en complément d'un régime et d'autres traitements hypolipémiants (notamment l'aphérèse des LDL) ou lorsque ces traitements ne sont pas appropriés.

- Prévention des événements cardiovasculaires

- Prévention des événements cardiovasculaires majeurs chez les patients estimés à haut risque de faire un premier événement cardiovasculaire, en complément de la correction des autres facteurs de risque.

5. Simvastatine : Lodales®, Zocor®

- Indications ; hypercholestérolémies

- Traitement des hypercholestérolémies primaires ou des dyslipidémies mixtes, en complément du régime, lorsque la réponse au régime et aux autres traitements non pharmacologiques (par exemple exercice physique, perte de poids) s'avère insuffisant.

- Traitement des hypercholestérolémies familiales homozygotes en complément du régime et des autres traitements hypolipémiants (par exemple aphérèse des LDL) ou si de tels traitements sont inappropriés.

- Prévention cardiovasculaire

- Réduction de la mortalité et de la morbidité cardiovasculaire chez les patients ayant une pathologie cardiovasculaire avérée d'origine athéroscléreuse ou un diabète, avec un cholestérol normal ou élevé en complément de l'effet de la correction des autres facteurs de risque et des autres traitements cardio-protecteurs.

L'atorvastatine, la rosuvastatine et la simvastatine sont indiquées dans le traitement des hypercholestérolémies familiales homozygotes.

Dans des études de morbi-mortalité toutes les statines ont démontré, lors d'essais contrôlés versus placebo en prévention secondaire ou primaire, une réduction significative de la morbi-mortalité coronaire et du risque d'accident vasculaire cérébral. Elles sont indiquées dans la prévention des complications cardiovasculaires. Les statines ne sont pas indiquées lors d'hypertriglycéridémie isolées.

5.7.2 Pharmacodynamie, Pharmacocinétique

La disponibilité et biodisponibilité des statines sous forme inchangée ou de son métabolite actif est assez faible (5% pour la simvastatine à 24% pour la fluvastatine) [9, 51, 52]

Les statines subissent un métabolisme hépatique notamment par le CYP2C9 et dans, une moindre mesure par les CYP 2C19, 3A4, 2D6 pour le rosuvastatine, le CYP3A4 pour la simvastatine et l'atorvastatine. La fluvastatine est aussi métabolisée par le CYP2C9.

L'atorvastatine est aussi un inhibiteur de la glycoprotéine P (qui métabolise en outre la digoxine).

La pravastatine n'est métabolisée ni par le CYP 450 ni la glycoprotéine P mais semble être métabolisée par des protéines de transport.

Au niveau plasmatique, elles ont une forte liaison supérieure à 95% sauf pour la pravastatine liée à 50%. [9]

Les statines agissent principalement au niveau hépatique en inhibant de façon spécifique et réversible l'HMG-CoA réductase, diminuant ainsi la synthèse de cholestérol au niveau hépatocytaire, stimulant la synthèse des LDL-récepteurs et prolongeant leurs activités, ce qui diminue le taux sérique de LDL circulants. Par leur action, elles diminuent de 20 à 50% le cholestérol total, 25 à 60% le LDL-cholestérol, et de 15 à 30% le taux de triglycérides, cet effet est dose-dépendant.

Les statines diminuent aussi l'apoB et augmentent le taux de HDL de 5 à 12%.

L'élimination et l'excrétion des statines se fait entre 60 et 95% par voie biliaire et se retrouve dans les fèces, une faible partie restante est éliminée via les urines. [8-9]

Compte tenu du métabolisme hépatique des statines, il est recommandé une surveillance particulière des taux sériques des transaminases hépatiques. Si leurs taux augmentent de manière significatives (3 fois la valeur normale) prolongés et inexplicables le traitement doit être interrompue ou chez tout patient présentant une affection hépatique évolutive.

La prise concomitante de traitement inducteur enzymatique doit faire l'objet d'une surveillance particulière voire de choisir une alternative.

De plus, les femmes enceintes et allaitantes ne doivent pas être traitées par statines. Les contre-indications sont plus restrictives concernant la rosuvastatine (insuffisance rénale sévère, myopathie, hypothyroïdie, et patients asiatiques entre-autres)

5.8 Les fibrates

5.8.1 Indications des fibrates

1. Bezafibrate befizal® / Ciprofibrate Lipanor®

- Indications

- Hypercholestérolémie (type IIa) et hypertriglycéridémies endogène de l'adulte, isolées (type IV) ou associées (type IIb, III) : lorsqu'un régime adapté assidu s'est avéré insuffisant, d'autant plus que la cholestérolémie après régime reste élevée et/ou qu'il existe des facteurs de risques associés.

La poursuite du régime est toujours indispensable. A l'heure actuelle, on ne dispose pas d'essais contrôlés à long terme, démontrant l'efficacité du bezafibrate dans la prévention primaire ou secondaire des complications de l'athérosclérose.

2. Fenofibrate Lipanthyl®

- Indications

- Hypercholestérolémie et hypertriglycéridémie isolée ou combinée (dyslipidémies de type IIa, IIb, IV de même que pour les dyslipidémies de type III et V) des patients ne répondant pas à un régime adapté et d'autres mesures thérapeutiques non médicamenteuses (par exemple diminution du poids corporel ou augmentation de l'activité physique), en particulier lorsqu'il existe des facteurs de risques associés, comme hypertension et tabagisme.

- Le traitement des hyperlipoprotéinémies secondaires est indiqué lorsque l'hyperlipoprotéinémie persiste, même en cas de traitement efficace d'une maladie sous-jacente (par exemple dyslipidémie chez le diabétique).

La poursuite d'un régime est indispensable.

3. Gemfibrozil Lipur®

- Indications

- En complément du régime et d'autres mesures non pharmacologiques (par exemple exercice, perte de poids) dans les cas suivants :

Traitement des dyslipidémies

- Dyslipidémies mixtes caractérisées par une hypertriglycéridémie et/ou un taux faible de HDL-cholestérol.

- Hypercholestérolémie primaire, notamment lorsqu'une statine est considérée comme inadéquate ou mal tolérée.

Prévention primaire

- Réduction de la morbidité cardiovasculaire chez les hommes présentant une élévation du cholestérol non HDL et à haut risque d'un premier événement cardiovasculaire, notamment lorsqu'une statine est considérée comme inadéquate ou mal tolérée.

Le ciprofibrate, bézafibrate sont indiqués pour les hypercholestérolémies et hypertriglycéridémies isolées ou associées de l'adulte en complément d'un régime assidu. Le fénofibrate est aussi indiqué dans le traitement des hyperlipoprotéinémies secondaires. Seul le gemfibrozil est indiqué dans la prévention du risque de morbi-mortalité cardiovasculaire.

5.8.2 Pharmacodynamie, Pharmacocinétique

Ciprofibrate et bezafibrate agissent par diminution ou inhibition de la biosynthèse du cholestérol et des triglycérides. Cela conduit à une diminution de la fraction athérogène des lipoprotéines VLDL et LDL et une augmentation de la fraction HDL-cholestérol.

Fénofibrate active les récepteurs de type PPAR alpha (peroxisome proliferator activated receptor alpha) ce qui active la lipolyse et la lipoprotéine lipase qui éliminent les lipoprotéines athérogènes du plasma, diminuent L'apoCIII et augmentent l'apo AI et l'apoAII.

Les effets conjoints sur la lipoprotéine lipase et les récepteurs PPAR alpha conduisent à une baisse de la fraction lipidique de faible densité (VLDL et LDL) dont la clairance est augmentée et une hausse du HDL-cholestérol de 10 À 30%. Le cholestérol total baisse de 20 à 25% et les triglycérides de 40 à 55%.

Le fénofibrate présente aussi un effet sur les taux élevés de fibrinogène et de Lp(a) ainsi que sur des marqueurs de l'inflammation (CRP). Il présente aussi un effet uricosurique d'environ 25% et un effet antiagrégant plaquettaire a été mis en évidence par un mécanisme intégrant l'ADP, l'acide arachidonique et l'épinéphrine.

Le mécanisme d'action du gemfibrozil n'est pas élucidé de manière formelle, cependant il a été mis en évidence une stimulation de la lipoprotéine lipase périphérique qui dégrade les lipoprotéines riches en triglycérides (VLDL et chylomicrons). Le gemfibrozil inhibe la synthèse hépatique des VLDL et augmente le HDL-cholestérol et les apoAI et apoAII.

La biodisponibilité du bézafibrate varie de 90% à 60% pour la forme à libération prolongée. Il est fortement lié aux protéines plasmatiques tout comme le ciprofibrate et le fénofibrate et leur élimination ne se fait pratiquement que par voie urinaire (d'où un ajustement de la posologie chez les patients présentant une insuffisance rénale) sous forme inchangée ou glucuronoconjugée.

La biodisponibilité du gemfibrozil avoisine les 100%, très lié aux protéines plasmatiques à près de 97% pour lui et son principal métabolite. La métabolisation enzymatique du gemfibrozil n'est pas clairement établie. Mais il présente de nombreuses interactions car il est inhibiteur de plusieurs iso enzymes (CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP1A2, UGTA1, UGTA3). Il est éliminé par voie urinaire (70%) et 6% dans les fèces.

La liaison des fibrates aux protéines plasmatiques est très forte et peut conduire à de nombreuses interactions à prendre en compte lors de l'instauration du traitement (surtout AVK, fibrates entre eux inhibiteurs HMG-CoA...). Le gemfibrozil est un inhibiteur de plusieurs isoenzymes, une attention particulière, sur d'éventuel signe clinique, doit être observée lors de l'administration concomitante de principe actif ayant un métabolisme par ces cytochromes. La métabolisation est principalement hépatique et l'élimination rénale. La surveillance des deux fonctions nécessite une surveillance stricte.

5.9 La colestyramine

5.9.1 Indication de la colestyramine

1. Colestyramine Questran®

- Indications

- Hypercholestérolémie essentielle (classification type II de Frédrickson) y compris xanthomatose : lorsqu'un régime adapté et assidu s'est avéré insuffisant ; lorsque la cholestérolémie après régime reste élevée et/ou qu'il existe des facteurs de risque associés.
La poursuite d'un régime est toujours indispensable.

- Prévention primaire : lors d'une étude contrôlée multicentrique menée sur une période de 7 ans chez des sujets masculins souffrant d'une hypercholestérolémie de type II (cholestérol supérieur à 2.65 g/l) et indemnes de signes cliniques de maladie coronarienne, il a été observé, par rapport au placebo, une réduction des événements coronaires, mortels ou non, sans réduction de la mortalité totale.

- Prurits des cholestases intra et extra-hépatiques incomplètes.

5.9.2 Pharmacodynamie et pharmacocinétique

La colestyramine est une résine basique échangeuse d'ions à forte affinité pour les acides biliaires. Dans le tractus digestif, la résine échange un ion chlore contre un acide biliaire. Sa liaison aux acides biliaires forme un complexe insoluble qui inhibe le cycle entéro-hépatique de recyclage du cholestérol au profit de son élimination dans les fèces. La synthèse hépatique du cholestérol est augmentée sous l'action de la colestyramine mais rapidement abaissée par l'élimination du cholestérol sous forme d'acide biliaire.

Comme la résine n'est pas absorbée, elle ne subit pas de métabolisation ni de distribution plasmatique, elle reste inchangée jusqu'à son élimination.

L'utilisation de cet hypolipémiant est indiquée sauf s'il y a une pathologie obstruant les voies biliaires qui peuvent provoquer ou aggraver une constipation et une insuffisance hépatique.

L'aspartame est un excipient à prendre en compte notamment lors de phenylcétonurie.

5.10 L'ézétimibe

5.10.1 Indications de l'ézétimibe

1. Ezétimibe Ezétrol®

- Indications

- Hypercholestérolémie primaire : Ezétrol® en association avec une statine (inhibiteur de l'HMG Co-A réductase) est indiqué comme traitement adjuvant au régime chez les patients ayant une hypercholestérolémie primaire (familiale hétérozygote et non familiale) et qui ne sont pas contrôlés de façon appropriée par une statine seule. Ezetrol® en monothérapie est indiqué comme traitement adjuvant au régime chez les patients ayant une hypercholestérolémie primaire (familiale hétérozygote et non familiale) pour lesquels un traitement par statine est inapproprié ou est mal toléré.

- Hypercholestérolémie familiale homozygote (H F Ho) : Ezetrol® en association avec une statine est indiqué comme traitement adjuvant au régime chez les patients ayant une H F Ho. Ces patients peuvent recevoir également des traitements adjuvants (exemple : aphérese des LDL).

- Sitostérolémie homozygote (phytostérolémie) : Ezetrol® est indiqué comme traitement adjuvant au régime chez les patients ayant une sitostérolémie familiale homozygote.

Des études démontrant l'efficacité Ezetrol® dans la prévention des complications de l'athérosclérose ne sont pas encore terminées.

5.10.2 Pharmacodynamie, pharmacocinétique

L'ézétimibe agit au niveau de la bordure en brosse de l'intestin grêle en inhibant le transporteur de stérols Niemann-Pick C1-like 1 (NPC1L1), responsable entre autres de l'absorption intestinale du cholestérol.

Cette inhibition du transporteur induit une diminution du cholestérol apportée au foie. Plusieurs études ont démontré que l'ézétimibe répond de manière sélective à l'inhibition intestinale du cholestérol car cette inhibition n'est pas active sur l'absorption des triglycérides, des acides gras, des acides biliaires, de la progestérone, de l'éthinylestradiol, ou des vitamines liposolubles A et D.

Après administration, l'ézétimibe est rapidement absorbé et subit une forte métabolisation intestinale (sous forme de composé glycuronide phénolique actif).

L'ézétimibe et son métabolite actif sont fortement liés aux protéines plasmatiques (99.7% et de 88 à 92% respectivement).

L'ézétimibe et son métabolite subissent un recyclage entéro-hépatique, ce qui prolonge la demi-vie plasmatique des deux composés (22h environ).

L'élimination de ces deux composés est lente, elle se fait principalement au niveau des fèces (78%) et une petite partie au niveau urinaire (11%)

Des études sont en cours pour évaluer l'efficacité de l'ézétimibe dans la prévention des complications cardiovasculaires, notamment de l'athérosclérose. Celles-ci (surtout si l'ézétimibe est associé à une statine) mettent l'effet bénéfique de l'ézétimibe sur les taux plasmatiques de LDL-cholestérol, cholestérol total, les apo B, les triglycérides dans l'hypercholestérolémie primaire.

Lors d'études menées sur la phytostérolémie, il a été démontré aussi une baisse significative de l'absorption des principaux stérols (sitostérol et le campestérol) par rapport aux valeurs initiales.

5.11 L'acide nicotinique

5.11.1 Indication de l'acide nicotinique

1. Acide nicotinique Niaspan LP®

- Indications

- Traitement des dyslipidémies, en particulier chez les patients atteints d'une dyslipidémie mixte ou combinée, caractérisée par des taux élevés de LDL-cholestérol, de triglycérides et de faibles taux de HDL-cholestérol, ainsi que chez les patients atteints d'hypercholestérolémie primaire.

- Niaspan LP® doit être utilisé chez ces patients en association avec un inhibiteur de l'HMG-CoA réductase (statine) lorsque l'effet sur l'abaissement du cholestérol par les inhibiteurs de l'HMG-CoA réductase en monothérapie n'est pas suffisant.

- Niaspan LP® peut être utilisé en monothérapie chez les patients présentant une intolérance aux inhibiteurs de l'HMG-CoA réductase.

Un régime alimentaire adapté et d'autres stratégies non pharmacologiques (par exemple exercice physique, perte de poids) doivent être poursuivis pendant le traitement par Niaspan LP®.

5.11.2 Pharmacodynamie, pharmacocinétique

L'acide nicotinique fait partie du complexe des vitamines hydrosolubles du groupe B, présent aussi dans l'alimentation mais pouvant aussi être synthétisé de manière endogène à partir du tryptophane.

Le mécanisme d'action de l'acide nicotinique n'est pas tout à fait élucidé. Cependant il apparaît inhiber la libération des acides gras présents dans les tissus adipeux. Cette inhibition entraîne en cascade une diminution des acides gras estérifiés nécessaires à la synthèse des triglycérides présents dans les VLDL et donc des LDL.

L'acide nicotinique active aussi la lipoprotéine lipase responsable entre autres de l'élimination des chylomicrons. Cela conduit, au niveau hépatique, à une baisse de la synthèse des VLDL et donc des LDL.

L'acide nicotinique est absorbé rapidement et en forte proportion (de 60 à 76% de la dose). L'acide nicotinique subit un premier passage hépatique important et plusieurs métabolisations qui conduisent à des métabolites se concentrant préférentiellement dans le foie, les tissus adipeux et le rein. Les concentrations plasmatiques d'acide nicotinique et de ses métabolites sont, de manière générale, plus élevées chez la femme que chez l'homme, même si l'élimination urinaire est identique chez les deux sexes. Cette différence de concentration serait probablement due à des vitesses de métabolisation et un volume de distribution différents.

Lors d'un traitement d'entretien l'acide nicotinique permet une diminution du rapport Cholestérol total sur HDL-cholestérol (de 17 à 27%), du LDL-cholestérol (de 8 à 16%), des triglycérides (de 14 à 35%), et une augmentation du HDL-cholestérol (de 16 à 26%). L'augmentation du HDL-cholestérol se fait au profit de l'isoforme HDL₂ qui possède l'effet protecteur du cholestérol le plus important.

L'acide nicotinique entraîne aussi une modification de la composition des lipoprotéines LDL petites

et denses (les plus athérogènes) en lipoprotéines LDL plus grandes (donc moins athérogènes). L'acide nicotinique modifie aussi les concentrations sériques des apolipoprotéines, avec une augmentation de l'apoA₁ caractéristique des HDL et une diminution de l'apo B₁₀₀ constituant des lipoprotéines LDL et VLDL (rôle dans l'athérogénèse important). Il a aussi été démontré une baisse significative de la Lp(a) lipoprotéine considérée comme un facteur de risque indépendant de l'athérosclérose.

L'acide nicotinique et ses métabolites sont éliminés dans les urines (60 à 76% de la dose administrée) rapidement.

5.12 Autres hypolipémiants

5.12.1 Indications des hypolipémiants

1. L'acide oméga-3 Omacor®

- Indications

- Post infarctus du myocarde : traitement adjuvant en prévention secondaire de l'infarctus du myocarde, en association aux traitements de référence (incluant les statines, les antiagrégants plaquettaires, les bêtabloquants et les inhibiteurs de l'enzyme de conversion de l'angiotensine).

- Hypertriglycéridémies : hypertriglycéridémies endogènes, en complément d'un régime dont la prescription seule s'est révélée insuffisante pour fournir une réponse adéquate ; type IV en monothérapie, type IIb/ III en association avec les statines, lorsque le contrôle des triglycérides est insuffisant.

2. Triglycérides d'acides oméga-3 Ysomega®

- Indication

- Hypertriglycéridémies endogènes, isolées ou prédominantes, chez des patients à risque coronarien et/ou pancréatite, en complément d'un régime adapté et assidu dont la prescription seule s'est révélée insuffisante pour fournir une réponse adéquate.

5.12.2 Pharmacodynamie, pharmacocinétique

1. Ysoméga®

Les triglycérides d'acides d'oméga-3 sont obtenus à partir des huiles de poissons (minimum 60%) principalement avec de l'acide eicosapentaénoïque (EPA) et de l'acide docosahexaénoïque (DHA).

Des études ont démontré que l'apport d'acide oméga-3 quotidien réduisait de manière significative les concentrations plasmatiques des triglycérides et donc associés à cela une réduction du taux plasmatique de cholestérol et une augmentation du HDL-cholestérol.

Le mécanisme d'action n'est pas formellement élucidé mais l'hypothèse d'une inhibition de synthèse des VLDL serait probable.

L'absorption des deux principaux acides (EPA et DHA) est similaire à celle des acides gras, au niveau de la partie supérieure de l'intestin grêle. La proportion d'acide gras de la série oméga-3 plasmatique et d'acide gras libre augmente au détriment des acides gras de la série oméga-6.

L'EPA est comme l'acide arachidonique un précurseur des prostaglandines, mais il inhibe l'agrégation plaquettaire. Le DHA a une forte affinité pour des tissus comme la rétine, le cerveau et les lipides cardiaques contrairement à l'EPA.

2. Omacor®

Après leur absorption, les acides gras essentiels sont métabolisés selon trois voies :

- ils sont transportés au foie pour être intégrés à des lipoprotéines afin d'être acheminés dans des réserves lipidiques périphériques.
- ils remplacent les phospholipides membranaires et peuvent agir comme précurseurs de différentes eicosanoïdes.
- ils sont oxydés pour subvenir aux besoins énergétiques de l'organisme.

L'EPA et DHA diminuent la synthèse hépatique des triglycérides car ce sont de mauvais substrats, ils inhibent donc les enzymes estérifiant les acides gras.

Il y a une baisse du taux de triglycérides secondaires à une baisse des VLDL. Parallèlement, l'augmentation de la β -oxydation des acides gras au niveau hépatique, diminue la quantité d'acides gras pour la synthèse des triglycérides et donc conduit à une diminution des VLDL.

L'efficacité des acides oméga-3 sur le risque coronarien, par le biais d'une diminution du taux de triglycérides, n'a pas été prouvée formellement.

6. Conclusion

Le traitement de l'hypercholestérolémie repose d'abord sur des règles hygiéno-diététique qui doivent être proposées au patient dans une démarche convaincue, le plus longtemps possible. Cela permettra au patient, éventuellement de recouvrir un poids en cohérence avec la stratégie thérapeutique, par une alimentation ajustée, de l'exercice physique adapté et d'exclure tout facteur de risque modifiable (sédentarité, tabagisme...)

Le traitement médicamenteux peut être instauré, après trois mois de mesures hygiéno-diététiques assidues, si nécessaire pour arriver à l'objectif thérapeutique (concentration de LDL-cholestérol inférieure à la valeur normale définie en fonction du niveau de risque du patient) et le poursuivre au long cours.

La stratégie thérapeutique privilégiera dans un premier temps, un médicament, en monothérapie, dont l'indication de l'autorisation de mise sur le marché, les contre-indications permettent d'optimiser l'efficacité et diminuer le risque de morbi-mortalité cardiovasculaire.

Si l'objectif thérapeutique n'est pas atteint malgré une observance particulière et rigoureuse des règles hygiéno-diététiques, une augmentation de la posologie peut être envisagée ou une association de deux hypolipémiants (comme indiqué dans l'AMM).

L'association statine/ézétimibe, statine/résine, fibrate/résine est à privilégier dans un premier temps car l'association statine/fibrate est déconseillée (risque de myolyse accru). Cependant, elle peut être instaurée dans des cas précis de dyslipidémie sévère chez des patients à haut risque cardiovasculaire, non normalisée, avec une surveillance stricte des fonctions biologiques (CPK, ASAT, ALAT) et des signes cliniques.

L'association de deux médicaments issue de la même classe est à proscrire car le risque de survenue d'effet indésirable s'en voit accru.

La surveillance du traitement, lors de son instauration, peut débuter au moins un mois à maximum trois mois après (dosage LDL-cholestérol, cholestérol total et HDL-cholestérol), tout en surveillant tout signe clinique évocateur (myalgie, asthénie, ictère).

Lorsque l'objectif thérapeutique est atteint, le traitement doit être continué pour limiter le risque

cardiovasculaire. Un contrôle biochimique annuel (si besoin tous les 6 mois) est nécessaire pour évaluer l'observance et la tolérance du patient ainsi qu'une surveillance des paramètres biologiques (prise de poids, tension artérielle, diabète...)

L'évaluation du risque cardiovasculaire (et surtout des facteurs de risque associés) en prévention primaire privilégie dans un premier temps les règles hygiéno-diététiques. Alors qu'en prévention secondaire, les règles hygiéno-diététiques associées à un traitement médicamenteux sont à instaurer le plus tôt possible, car le risque cardiovasculaire est déjà élevé.

Une prise en charge globale du patient repose d'abord par sa connaissance de la maladie et surtout son assiduité stricte à la diététique et aux règles d'hygiène bénéfiques et efficaces.

Lors de l'instauration du traitement, il convient d'instaurer, en première intention, des médicaments ayant démontré une efficacité clinique (avec une prévention sur la survenue d'événements cardiovasculaires).

Les statines sont la classe à instaurer sauf cas particulier (patient avec antécédents coronaires, d'AVC, d'AOMI, ou diabète).

II Matériel et Méthode : Étude prospective sur les effets indésirables des statines **- Étude rétrospective des cas d'effets indésirables / secondaires issue de la littérature scientifique**

1. Objectif de l'étude

L'objectif de l'étude est de déterminer de manière qualitative le traitement par hypocholestérolémiant particulièrement des statines, la survenue d'effets indésirables et/ou secondaires, leurs classements en fonction des "Organs and Systems". Cette étude tend à optimiser le traitement du patient afin de limiter la survenue de ces effets et d'améliorer sa prise en charge.

Dans un premier temps, une recherche et analyse rétrospective des publications de cas rapportés et de revues littéraires a été effectuée dans plusieurs bases de données.

Les bases de données ont été révisées des publications initiales à 2010. Les bases concernées sont

- Pubmed
- Martindale
- Meyler's
- Stockley's

Les cas rapportés et les revues issues de la littérature seront analysés, en parallèle de l'étude prospective réalisée.

L'étude prospective a été réalisée dans une officine de bord de mer, constituée de résidents à l'année et de patients de passage. Plus de 219 patients ont été inclus dans cette étude, pour une durée de trois mois.

2. Matériel et méthode

L'étude prospective a été menée en parallèle d'une analyse rétrospective des publications dans la littérature scientifique (revues et cas rapportés) jusqu'à 2010.

L'étude prospective a été réalisée pendant trois mois incluant 219 patients qui sont traités sous statines (atorvastatine, fluvastatine, pravastatine, rosuvastatine et simvastatine) depuis au moins un mois.

L'analyse de certains facteurs de risque (âge, sexe et traitements concomitants) a été considérée car ils peuvent être objectivés dans la discussion des résultats, ce qui n'a pas été le cas d'autres facteurs de risque notamment le poids et les antécédents d'accidents cardiovasculaires.

L'anamnèse du patient portait d'abord sur sa connaissance du traitement et de l'attention qu'il lui apportait, ceci dans l'intérêt de la prévention de risque cardiovasculaire. La question concernant l'étude épidémiologique de survenue d'effet indésirable et/ou secondaire a été posée systématiquement à la fin de l'entretien après avoir demandé au patient son accord pour l'utilisation de ces données de manière anonyme.

L'analyse rétrospective des publications issue de la littérature scientifique a porté sur la recherche des revues ou cas rapportés de survenue d'effet indésirable et/ou secondaire.

Seuls les cas ou revues portant sur une des statines commercialisées en France ont été considérés. Les effets survenus ont été classés en fonction de la classification "Organs and Systems" et selon leur incidence de survenue dans les publications.

Les bases de données consultées pour la recherche bibliographique ont été citées ci-dessus, les mots clés utilisés sont "inhibitor hydroxy-methyl glutaryl Coenzyme A reductase", "statin", "adverse effect", "side effect".

Les revues et cas rapportés ont été répertoriés pour une analyse qui permettra de discuter les résultats obtenus dans l'étude prospective.

3. Étude bibliographique rétrospective des effets sous statines

3.1 Information générale sur les effets indésirables / secondaires sous statines

Les études publiées sur la survenue d'effet versus placebo n'ont pas permis de mettre en évidence un accroissement des événements chez les patients traités par pravastatine [53]. Cependant, l'effet indésirable dont la survenue a été majorée par la prise de pravastatine est le rash cutané (4% versus 1.1%). La survenue de myopathie sous pravastatine a été observée seulement une fois, et une augmentation de l'activité créatine kinase, chez les patients sous pravastatine, n'est pas significativement différente du groupe contrôle sans survenue de cas d'hépatite. Il n'a pas été démontré que la pravastatine passe la barrière cérébro-spinale donc ces effets sur le système nerveux central sont faibles. Ces effets sur le système musculaire sont plus faibles que les autres statines. [54-55]

La fluvastatine sur le plan pharmacocinétique ne présente pas de métabolites actifs dans la circulation systémique. De plus, elle est largement excrétée au niveau biliaire ce qui peut suggérer une faible incidence d'effets indésirables. Les données issues d'essais cliniques ont mis en évidence un accroissement des cas d'effets gastro-intestinaux par rapport au placebo (14% versus 9%), d'autres effets sont survenus plus souvent chez les patients traités par fluvastatine entre 0.5 et 5% incluant des cas d'insomnie, de sinusite, d'hyperesthésie, trouble de la dentition et des infections du tractus urinaire. L'arrêt du traitement suite à la prise de fluvastatine en monothérapie est significativement identique à celui des patients placebo (3.5% versus 3.2%). [56-57]

Des essais cliniques menés sur l'atorvastatine ont démontré que la constipation, flatulence dyspepsie, douleur abdominale, céphalée et myalgie sont les effets indésirables cliniques qui sont survenus chez 1-3% des patients. Les cas d'effets indésirables sérieux ont été constatés : chez un patient une pancréatite et chez un autre, une cholestase [58]. La survenue d'effets indésirables cliniques dans une étude randomisée pendant 52 semaines n'a pas démontré de différence significative entre les patients sous simvastatine et les patients sous atorvastatine. [59-60]

L'effet indésirable le plus sérieux constaté sous simvastatine est la rhabdomyolyse qui peut être amplifié par des inhibiteurs du CYP3A4. [61-62]

Les effets indésirables des inhibiteurs de HMG CoA reductase sont principalement gastro-intestinaux, puis on peut considérer aussi la survenue de céphalée, rash cutané, vertige, trouble de la vision, insomnie, et dysgueusie sur le plan clinique.

Sur le plan biologique, une élévation réversible des transaminases peut être observée, ce qui nécessite avant l'instauration du traitement une surveillance de la fonction hépatique et un contrôle régulier des valeurs biologiques. Des cas d'hépatite et de pancréatite ont été rapportés ainsi que des réactions d'hypersensibilité. La prise concomitante d'inhibiteur de CYP450 peut accroître la survenue d'effet musculaire tel que des myopathies caractérisées par des myalgies et une augmentation des créatines phosphokinases. Cependant, de rares cas de rhabdomyolyses et d'insuffisance rénale sont rapportés. [63]

3.2 Classification des effets en fonction de la classe "organe et system"

3.2.1 Effet des statines sur le sang

De rares cas de thrombocytopénie ont été rapportés sous statines qui disparaissent à l'arrêt du traitement, bien que le mécanisme ne soit clairement établi [64]. Chez un patient, un purpura thrombocytopénique thrombotique est survenu vingt quatre heures après la deuxième prise de simvastatine nouvellement initié [65-66]. Plusieurs autres cas de thrombocytopénie ont été rapportés sous traitement par simvastatine [62]. Il a aussi été rapporté un cas de thrombocytopénie immunitaire, induite par atorvastatine [67]. Un cas de thrombocytopénie a été observé chez un patient traité par rosuvastatine. [68]

3.2.2 Effet des statines sur les cheveux

Depuis la commercialisation des statines en Australie, seize cas d'alopécie on été rapportés lors de traitement par simvastatine [69]. La plupart des cas sont surtout une perte excessive de cheveux ou des cheveux plus fragiles, cet effet est apparu entre 3 jours à 15 mois après l'instauration du traitement. Cependant un cas de perte progressive de cheveux a été rapporté chez une femme traitée par atorvastatine après 6 semaines de traitement, l'arrêt de l'atorvastatine a entraîné une repousse du cheveu mais l'alopécie a repris lors de la réintroduction du traitement par atorvastatine, 5 mois plus tard. [70]

3.2.3 Effet sur les reins

Des cas de protéinurie ont été rapportés chez dix patients traités par simvastatine 40 mg/jour, la perte protéique est conséquente à une augmentation de la perméabilité glomérulaire. Chez deux patients, la protéinurie a disparu lors de l'arrêt de la simvastatine et réapparu lors de la réintroduction. [71]

Un cas de cystite hémorragique sous atorvastatine a été rapporté avec une rémission spontanée à l'arrêt du traitement. [72]

Cependant les atteintes rénales peuvent aussi être consécutives à une rhabdomyolyse.
--

3.2.4 Effet sur la fonction cognitive

Des cas d'apparition de symptôme dépressif ont été rapportés chez des patients traités par pravastatine [73] ou simvastatine [74]. Les symptômes apparaissent quelques semaines à quelques mois après l'instauration du traitement. Cependant des études [75-76] placebo versus pravastatine et placebo versus simvastatine n'ont pas mis en évidence la prise d'hypocholestérolémiant comme élément affectant le bien-être du patient.

Un cas de symptôme d'anxiété et de paranoïa a été rapporté chez une patiente de 79 ans, deux semaines après l'instauration d'un traitement par atorvastatine 10 mg/jour, les symptômes ont disparu à l'arrêt du traitement. Cet effet a été considéré comme probable (*Naranjo adverse drug reaction probability scale*) d'où l'importance de la surveillance, chez les personnes âgées en particulier de tou symptôme évocateur. [77]

Des troubles de la mémoire ont aussi été associés à la prise de rosuvastatine en monothérapie chez un patient, troubles qui ont disparu à l'arrêt du traitement [78]. Deux autres patientes traitées par atorvastatine et simvastatine ont développé des troubles cognitifs. [79]

Des effets sur la qualité du sommeil ont aussi été rapportés sous simvastatine et non sous pravastatine. Cet effet peut s'expliquer par le profil plus hydrophile de la pravastatine qui ne pénètre pas facilement au niveau cérébral [94]. Cet effet est controversé car d'autres études concernant la simvastatine [95-97] et la pravastatine [96] ne démontre pas d'effet sur le sommeil.

De plus en plus de données cliniques sont en faveur de l'utilisation des hypocholestérolémiants pour la prévention de la maladie d'Alzheimer. C'est dans cette perspective que le risque d'effet cognitif doit être plus étroitement surveillé.

3.2.5 Effet sur le système nerveux central

Les premiers cas d'effets indésirables neurologiques sous statine, apparaissent en 1994 et sont assez rares. Ces neuropathies étaient principalement des polyneuropathies axonales surtout sensorielles, d'abord distales puis symétriques, d'intensité subaiguë ou chronique.

De nombreux cas d'effets indésirables associent la prise de statine au développement d'effets neuropathiques périphériques [80]. Le comité consultatif australien des réactions indésirables des médicaments a recensé jusqu'à 1993. Vingt-deux cas de paresthésie associée à la simvastatine. Les symptômes étaient plus fréquemment localisés au niveau du visage (langue, cuir chevelu) et des membres allant de sensations d'hypoesthésie à de l'hyperesthésie et quatre cas sont des effets indésirables plus sérieux. Les effets indésirables se sont développés immédiatement ou plus d'un an après la première prise et ont disparu dès l'arrêt du traitement. Cinq cas se sont révélés positive lors de la réintroduction du traitement [81]. Plusieurs cas de neuropathie sensitive ou motrice ont été rapporté sous simvastatine [82-83], fluvastatine [83] et pravastatine [83-84]. Dans la plupart des cas, les symptômes se sont améliorés à l'arrêt du traitement ; cependant certaines réactions ont été irréversibles. [83]

Le cas d'une patiente de 51 ans, présentant progressivement une paresthésie distale asymétrique avec des troubles de la marche à l'instauration d'un traitement par pravastatine, les symptômes s'améliorent à l'arrêt du traitement par pravastatine et s'intensifient à la réintroduction du médicament [85]. Un cas similaire d'effet indésirable est rapporté chez un patient de 63 ans, dont l'état s'est amélioré à l'arrêt du traitement par simvastatine à haute dose. [86]

Il est à remarquer des effets indésirables associant une neuropathie à une rhabdomyolyse chez deux patients. Une surveillance stricte et étroite des effets musculaires/neuropathiques se voit donc justifiée chez les patients présentant un haut risque avec une neuropathie préexistante et qui sont traités par statine. [87]

Les statines sont de plus en plus prescrites, ce qui augmente le risque de survenue d'effets indésirables cliniques tels que les neuropathies. Les complications neuropathiques sont particulièrement concernées car elles peuvent entraîner des risques de rhabdomyolyse et de mort. Cet effet doit donc être étroitement surveillé lors du suivi du patient sous statines. [88]

3.2.6 Effet sur la fonction sexuelle

Des cas d'impuissance ont été rapportés chez des hommes traités par statine. Cinq hommes traités par simvastatine ont développé cet effet, qui a disparu chez quatre d'entre eux à l'arrêt du traitement [89]. Le comité consultatif australien des réactions indésirables des médicaments rapporte vingt-huit cas d'impuissance associés à un traitement par simvastatine, qui s'est déclenchée à nouveau, à la réintroduction de simvastatine chez quatre patients [90]. D'autres publications [91] suggèrent que la simvastatine ne peut probablement pas entraîner une impuissance notamment dans l'étude 4S [92]. Des cas de gynécomasties sont rapportés dans la littérature sous statines. Un patient traité par pravastatine 20 mg/jour depuis trois mois a développé ce symptôme, qui a régressé à l'arrêt du médicament [125]. Il est rapporté aussi un cas de gynécomastie chez un patient de 52 ans, six mois après que son traitement par simvastatine, qui a été remplacé par de l'atorvastatine. Ces symptômes disparaissent lors de la substitution de son traitement par l'atorvastatine. Le mécanisme théorique de cet événement serait que l'atorvastatine par son action sur l'inhibition de synthèse du cholestérol supprimerait la production des hormones stéroïdes sexuelles [126]. Un cas similaire est décrit dans la littérature, chez une patiente de 52 ans, qui développa une gynécomastie bilatérale deux mois après l'instauration d'un traitement par rosuvastatine. Ces symptômes s'améliorèrent un mois après, lors du remplacement de cette statine par une autre, l'atorvastatine. Le même mécanisme d'inhibition de synthèse par la rosuvastatine fut évoqué. [127]

Cette sensibilité aux statines n'est pas propre à une molécule particulièrement, mais serait à considérer dans la globalité du traitement du patient (autres traitements associés qui peut induire une gynécomastie, interactions, facteurs environnementaux...). Mais le mécanisme d'inhibition de synthèse des hormones sexuelles est à considérer comme vraisemblable.

Une revue systématique des publications en faveur de cet effet conclut que les statines pourraient causer des dysfonctionnements érectiles [93].

3.2.7 Effet sur le foie

Il est rapporté un cas d'hépatite aiguë, six semaines après avoir débuté un traitement par fluvastatine 20 mg/jour, aucun marqueur viral ou auto immunitaire n'a été détecté, mais le taux de métabolite de fluvastatine dans le sérum était élevé, ce qui peut évoquer une anomalie du métabolisme. Toutes les fonctions hépatiques sont revenues à la normale huit semaines après l'arrêt de la fluvastatine [98]. Une patiente de 64 ans, traitée par pravastatine, développa une cholestase associée à une insuffisance hépatocellulaire minime à deux reprises lors de l'instauration du traitement [99]. Les hépatocytes se lient de manière plus sélective et plus efficace à rosuvastatine qu'aux autres statines cela peut expliquer son potentiel hépatotoxique [100]. Un cas d'hépatite aiguë réversible à l'instauration du traitement par rosuvastatine a été rapporté à ce sujet [101]. Des cas d'hépatite aiguë avec des symptômes de cholestase ont aussi été rapportés avec un retour de la fonction à la normale à l'arrêt du traitement par atorvastatine chez plus de dix patients [102]. Ces cas de cholestases hépatiques aiguës se sont révélés à nouveau lors de la réintroduction du traitement par atorvastatine, chez deux patientes dont une de 72 ans qui s'est rétablie à l'arrêt de celui-ci. [103,104]

Il est constaté une augmentation transitoire et réversible des transaminases et de la créatine kinase chez les patients traités par des statines. Une surveillance de la fonction hépatique est recommandée avant, pendant et après le traitement et plus particulièrement chez les personnes à risque.

3.2.8 Effets sur le pancréas

Des revues évaluant le développement de pancréatite chez des patients traités par statine ont permis de mettre en évidence que les patients ayant été exposés aux statines ont un risque accru de développer une pancréatite aiguë. Pour les patients sous traitement, les pancréatites se développent plus souvent après quelques mois de traitement (rarement avant), indépendamment de la dose administrée, de plus il n'apparaît pas d'effet dose-cumulative ni que le facteur âge soit à prendre en compte. [105]

Un patient de 58 ans a développé une pancréatite aiguë quatre mois après l'instauration de son traitement par simvastatine, effet qui a disparu à l'arrêt du traitement mais qui est réapparu lors de la réintroduction de celui-ci [106]. D'autres cas de pancréatite sont rapportés dans la littérature [107-110].

Il est rapporté aussi un cas de pancréatite aiguë chez un patient de 36 ans traité par fluvastatine, effet qui a récidivé à la réintroduction du traitement. [111]

Un cas de pancréatite aiguë chez un patient de 77 ans, traité par rosuvastatine, guéri à l'arrêt du traitement est réapparu lors de l'initiation d'un traitement par atorvastatine quelques années plus tard. Ces événements n'ont pas trouvé d'étiologies malgré des investigations importantes. [112]

3.2.9 Effet sur le système immunologique

Une revue des cas rapportés d'effets indésirables de patients traités sous statines entre 1966 et septembre 2005 a permis d'identifier vingt-huit cas de réactions auto immunes principalement des cas de lupus érythémateux et de myosites chez des patients traités en moyenne depuis 12-18 mois. Ces effets ont cédé à l'administration d'immunosuppresseur mais deux patients ont succombé. La plupart de ces cas présentaient des anticorps antinucléaires plusieurs mois après leur rétablissement. [113]

Un cas hypersensibilité est rapporté chez un patient de 26 ans traité par atorvastatine qui développa des anticorps antinucléaires et anti-histone. Il ne présentait pas de symptômes caractéristiques d'un lupus mais de faibles céphalées et des symptômes constitutionnels. Quelques mois après l'arrêt de l'atorvastatine, il est redevenu asymptomatique et séronégatif. [114]

Une patiente de 58 ans présenta six semaines après l'instauration d'un traitement par atorvastatine un état fébrile avec un rash cutané et un œdème facial associé à des lésions polymorphiques disséminées et des symptômes systémiques (fièvre, douleur abdominale, diarrhée, polyarthralgie et adénomégalie). Les examens sanguins révélèrent une hyperéosinophilie, un syndrome inflammatoire avec une cholestase anictérique sans cytolyse, la sérologie virale était négative. Le diagnostic de DRESS syndrome induit par l'atorvastatine fut suspecté car la patiente se rétablit à l'arrêt du médicament. [115]

Des cas de syndrome de lupus ont été associés à l'administration de simvastatine avec des anticorps anti-double brin d'ADN dans le sérum [116]. Un lupus érythémateux induit par la simvastatine a été suspecté chez un patient de 79 ans, après trois mois de traitement, il présentait aussi des signes de pleuropéricardite qui ont cessé deux semaines après l'arrêt du traitement [117]

Il est aussi rapporté dans la littérature un cas de troubles comparable à un syndrome Guillain-Barré à l'initiation d'un traitement par simvastatine chez un patient de 58 ans. Ce patient présenta le même épisode lors de l'instauration d'un traitement par pravastatine six mois plus tôt. Ce cas présente l'éventuel effet indésirable très rare mais sérieux des statines sur les polyneuropathies, ces réactions d'hypersensibilité sont possibles et induites par des processus immuno-médiés. [118].

Une semaine après l'instauration d'un traitement par fluvastatine 20 mg/jour une femme de 67 ans présenta une réaction fatale de syndrome type lupus associée à de l'arthralgie, myalgie, un rash maculopapuleux et des troubles respiratoires. [119]

D'autres cas de syndromes de lupus érythémateux associés à d'autres symptômes sont rapportés

dans la littérature notamment celui d'une femme de 67 ans, une semaine après l'instauration d'un traitement par fluvastatine 20 mg/jour [119] et celui associé à des anticorps anti Ro/SSa positif. [120]

L'administration au long court de statines peut être associée au développement de lupus ou d'autres réactions immunologiques malgré un arrêt rapide du médicament et l'association d'un traitement immunosuppresseur. [113]

3.2.10 Effet sur la respiration

Des cas d'atteintes pulmonaires inexplicables, notamment d'épanchement pleural et de pathologies pulmonaires interstitielles ont été rapportés. Elles se sont développées six mois après l'instauration d'un traitement par simvastatine avec une résolution favorable (normalisation des éosinophiles) quelques jours après l'arrêt du traitement. [121]

Un cas de possible pneumonie induite par simvastatine est rapporté chez une patiente de 59 ans traitée depuis cinq mois environ. Elle présentait une fatigue générale, toux et dyspnée, et une hyperéosinophilie. À l'arrêt du médicament les symptômes s'améliorèrent. [122]

Deux cas d'atteinte pulmonaire sont associés avec la prise de pravastatine dans la littérature. Un homme de 41 ans, développa une pneumopathie immunologique avec une hyperéosinophilie qui s'améliora à l'arrêt du médicament [123]. Ainsi que le cas d'un patient qui développa un épanchement pleural bilatéral, lors d'un traitement par pravastatine. [124]

3.2.11 Effet sur la peau

Les effets cutanés des statines sont constatés notamment chez des patients traités par atorvastatine. Un patient de 59 ans développa un urticaire lors de la prise d'atorvastatine, les tests cutanés ne se sont révélés positifs seulement pour ce médicament ; l'arrêt de l'atorvastatine induit la résolution des symptômes dix jours après [128]. Des dermatoses bulleuses avec IgA et des dermatographies ont été décrites chez des patients traités par atorvastatine. [129-130]

Un cas de lichénoïde sous pravastatine est rapporté, l'arrêt du médicament améliore les symptômes qui réapparaissent au rechallenge du traitement [131]. Deux cas de chéilites sont rapportés lors de l'instauration d'un traitement par simvastatine, le rash a été guéri lors de l'arrêt du médicament. [132]

La synthèse du cholestérol au niveau cutané est primordiale pour conserver les fonctions protectrices de la barrière cutanée. L'inhibition de l'HMG CoA, par les statines, peut être supposée de manière analogue au niveau dermatologique.

3.2.12 Autres effets

- Effet cardiaque

Un cas de fibrillation auriculaire est rapporté chez un patient de 61 ans traité depuis deux semaines par simvastatine 5 mg/ jour. Le rythme sinusal du patient est revenu à la normal trois jours après l'arrêt du traitement. Cet effet a été considéré comme étroitement corrélé à l'administration de la statine. [133]

- Effet métabolique

Un cas de rhabdomyolyse associée à une hépatite et une augmentation sérologique des lactates lors de l'administration, chez un patient de 53 ans de simvastatine 40 mg/jour. Cet effet appuie l'opinion que la toxicité des statines interfère avec la chaîne respiratoire mitochondriale. [134]

3.2.13 Effet sur les muscles

Les statines ont surtout eu sur les muscles, des effets indésirables cliniques les plus fréquents. Myopathie, rhabdomyolyse, myasthénie sont les effets les plus rapportés dans la littérature. Une étude particulière de chaque effet permettra de mieux définir le mécanisme et de le limiter.

A. Introduction

Les revues publiées dans la littérature concernant les cas d'effet musculaire chez des patients traités par statines confirment l'importance de survenue d'effet musculaire sous statine versus placebo et souligne l'importance des conditions de prescription du médicament.

En effet, toute interaction médicamenteuse (notamment avec des inducteurs enzymatiques), la posologie, les prédispositions génétiques, le mécanisme d'action de la statine elle-même et d'éventuels facteurs de risque sont à prendre en compte pour limiter la survenue d'effet indésirable. La surveillance des premiers symptômes de myopathie (myalgie, crampes) et un dosage régulier des enzymes hépatiques et de créatine kinase peuvent permettre une prise en charge rapide de cet effet et éviter toute aggravation qui pourrait conduire à une rhabdomyolyse qui met en jeu le pronostic vital du patient.

Les statines, par leur action en tant qu'inhibiteur de l'hydroxyméthyl glutaryl CoA réductase ont des effets pleiotropiques qui seraient responsables des effets indésirables musculaires. Le mévalonate (produit issu de la réaction de l'HMG CoA réductase lors de la synthèse du cholestérol) est aussi le substrat pour la synthèse des isoprénoïdes non stéroïdiens (dont la coenzyme Q). Ces effets entraînent un défaut de prénylation des protéines et une carence en coenzyme Q nécessaire dans les mitochondries pour la chaîne de transport des électrons, et comme antioxydant [135].

Les déficiences mitochondriales conduisent à un manque en calcium qui interfère avec la régulation du cycle calcique dans le réticulum sarcoplasmique (sans exclure un rôle direct des statines). L'effet mitochondrial et le manque de calcium peuvent être responsables des processus d'apoptose, du stress oxydatif et de la dégénérescence des muscles, ce qui a été largement rapporté pour expliquer la toxicité musculaire des statines. [136]

Le métabolisme musculaire serait impacté par la prise de statine, dans l'oxydation des acides gras, la

possible diminution de biosynthèse de coenzyme Q₁₀, mais aussi via l'activité de l'atrogine-1 et la voie de l'ubiquitine-protéasome qui augmentent la protéolyse musculaire. Les statines pourraient aussi activer de nombreux phénomènes autoimmuns qui entraîneraient des lésions musculaires. [137]

Le mécanisme de lésion musculaire induite par la prise de statines n'est pas totalement élucidé, mais les hypothèses semblent de plus en plus éclaircir l'impact des statines sur le métabolisme musculaire.

B. Effet sur les muscles squelettiques

Il est rapporté trois cas de patients présentant des douleurs musculaires suite à un traitement par statine. Deux des cas présentaient des douleurs musculaires, l'un à la hanche, l'autre au niveau de la cuisse. L'autre cas présentait aussi une myosite (avec augmentation du taux de créatine kinase) et des symptômes de lupus. Les symptômes sont apparus de manière unilatérale chez deux patients mais ils ont cessé dès l'arrêt du traitement par statine chez les trois patients. [138]

Chez un autre patient, il est rapporté un effet de myosite unilatéral au niveau de la hanche diagnostiqué par IRM. L'effet induit par la prise de statine a été considéré comme probable et toute autre étiologie a été écartée. [139]

Des cas de dermatomyosites sont aussi rapportés chez une patiente traitée depuis cinq mois par pravastatine [140], et chez un patient traité par atorvastatine [141]. Dans une étude portant sur 133 patients traités par atorvastatine, 3% d'entre eux présentaient des myalgies sans augmentation persistante de créatine kinase. [142]

Des cas de myasthénies ont été rapportés chez quatre patients traités par statine deux semaines après le début du traitement. Chez un patient la prise du médicament a exacerbé l'effet, alors que chez les trois autres patients l'apparition de novo d'anticorps semble être le plus probable. Chez tous les patients, l'effet a disparu à l'arrêt du traitement par statine [143].

C. Effet myopathique

Il est rapporté dans la littérature le cas d'une patiente traitée par simvastatine 30 mg/jour qui présentent des faiblesses musculaires, une myalgie avec augmentation des enzymes musculaires, après l'arrêt du médicament la patiente se rétablit en quelques semaines [144]. La prise de simvastatine a aussi causé chez un patient une myopathie fatale qui est apparue suite à la prise du médicament.[145]

<p>Les cas de myopathies rapportés dans la littérature sont souvent le fait d'une association concomitante avec des fibrates, de l'acide nicotinique et la ciclosporine. La ciclosporine peut augmenter jusqu'à 6 à 10 fois la concentration des statines et une augmentation modérée de la ciclosporinémie a été observée. Toute association doit être envisagée avec prudence, l'augmentation des doses doit être lente avec une surveillance biologique des CPK sérique et de la créatininémie. [63]</p>

D. Effet de rhabdomyolyse

Les rhabdomyolyses sont principalement consécutives à une aggravation de myopathies. Le mécanisme n'est pas totalement élucidé même si toutefois des voies métaboliques sont explicitées. Cependant, l'association de certaines classes médicamenteuses, des pathologies associées (notamment insuffisance rénale et hépatique) et des facteurs de risque peuvent favoriser l'apparition de cet effet secondaire.

Dans la littérature, de nombreux cas de rhabdomyolyse sont rapportés, mais souvent imputable à des associations de médicaments. C'est le cas chez cinq patients présentant aussi une insuffisance rénale lors de l'association de simvastatine avec de la colchicine [146] ou de la fluvastatine avec la colchicine [147]. Dans ces deux associations, les patients étaient traités depuis longtemps (plus d'un an) par la statine, et l'introduction de la colchicine a induit une rhabdomyolyse quelques semaines après.

L'association avec des macrolides qui est contre-indiquée avec les statines (simvastatine et atorvastatine) est aussi rapportée chez six patients. La rhabdomyolyse serait induite, lors de l'association, à une inhibition du cytochrome CYP3A4. [148]

L'association de l'atorvastatine et la ciclosporine chez une patiente de 40 ans qui suivait depuis deux mois ce traitement a développé une rhabdomyolyse réversible rapidement à l'arrêt de l'atorvastatine. [149]

Le cas d'un patient traité par rosuvastatine depuis cinq mois développa une rhabdomyolyse et l'arrêt du médicament a amélioré l'état cinq jours plus tard. La réintroduction de la rosuvastatine fit réapparaître les symptômes de rhabdomyolyse deux jours plus tard. La substitution de la rosuvastatine par la pravastatine a permis d'éviter la réapparition de cet effet tout en traitant son hyperlipidémie. Le cas de rhabdomyolyse induit par une saturation du cytochrome CYP2C9 est évoqué car le patient avait d'autres traitements [150].

L'association d'antirétroviraux avec la pravastatine (qui n'est pas métabolisé par le cytochrome) en fait un traitement de choix pour les patients traités par antirétroviraux. Un premier cas sévère de rhabdomyolyse a été rapporté chez un patient, quatre mois après lui avoir augmenté son traitement de pravastatine de 40 à 80 mg/jour. Les symptômes ont disparu 10 jours après l'arrêt des deux traitements. Ce cas est considéré comme possiblement induit par la prise de pravastatine chez un patient HIV positif [151].

Hormis les associations médicamenteuses, la rhabdomyolyse est un effet qui se développe chez des patients présentant des atteintes rénales ou des pathologies associées (hypertension artérielle ou diabète surtout) et dont l'issue est souvent fatale. C'est ce qui est rapporté chez un patient présentant de l'athérosclérose [152], un patient présentant un diabète [153], deux patients présentant une neuropathie [154] et deux patients présentant une insuffisance rénale. [155]

Des cas de rhabdomyolyse sont aussi rapportés dans la littérature, la rhabdomyolyse serait induite par la prise unique de la statine, c'est ce qui a été constaté chez un patient de 73 ans, transplanté depuis sept ans et traité par pravastatine depuis plusieurs années qui développa une rhabdomyolyse aiguë réversible trois jours après l'arrêt du médicament et dont le bilan biologique est ramené à la normale trois semaines plus tard. La pravastatine a été considérée comme possiblement responsable de cette rhabdomyolyse. [156]

Un cas de rhabdomyolyse détectée par scintigraphie chez un patient traité par atorvastatine est aussi rapporté. [157]

Il est rapporté un cas de rhabdomyolyse et d'insuffisance rénale aiguë chez un patient traité par fluvastatine dont l'effet a clairement été induit par la statine. [158]

4. Étude prospective des effets rencontrés chez des patients traités sous statine

4.1 Objectif

L'objectif de l'étude prospective non randomisé monocentrique est d'analyser par rapport aux publications scientifiques si les effets indésirables cliniques sont significativement comparables à ceux rencontrés dans notre population inclus.

L'étude s'est déroulée entre le 1^{er} juin 2010 et le 31 août 2010.

4.2 Méthodologie

Cette étude a été réalisée auprès de patients qui se présentaient à la pharmacie avec une ordonnance présentant au moins une statine et qui sont traités depuis au moins un mois. Leur accord sur les données nécessaires et sur l'anonymat a été formulé après chaque interrogatoire.

Le protocole d'inclusion des patients dans l'étude, précise que seuls les médicaments dont la statine est l'unique principe actif sont inclus, les princeps et génériques commercialisés des molécules suivantes:

- Elisor[®], Vasten[®], et Pravastatine Gé: 10 mg, 20 mg, ou 40 mg
- Lodales[®], Zocor[®] et Simvastatine Gé: 5 mg, 20 mg ou 40 mg
- Fractal[®], Lescol[®], Fractal LP[®], Lescol LP[®], Fluvastatine Gé: 20 mg, 40 mg, ou 80 mg
- Tahor[®]: 10 mg, 20 mg, 40 mg ou 80 mg
- Crestor[®]: 5 mg, 10 mg ou 20 mg

La distinction entre le princeps et le générique (générique de laboratoire inclus) a été réalisé, mais non utilisé, car les sources bibliographiques ne permettent pas de conclure significativement sur la notion d'imputabilité du générique.

Seuls les effets indésirables cliniques rencontrés par le patient pendant la période d'étude sont pris en compte, tous autres effets survenus préalablement sont considérés comme des antécédents.

Par conséquent, sont exclus de l'étude tout les patients traités depuis moins d'un mois, les patients non volontaires et ceux qui sont traités par statine en association à doses fixes:

- Inegy[®]: 10/20 ou 10/40 (association fixe de 10 mg d'ézétimibe à 20 ou 40 mg de simvastatine)
- Pravadual[®]: association fixe de 40 mg de pravastatine à 81 mg d'aspirine

4.3 Recueil des données

Le recueil des données a été prospectif, une fiche type des données recueillies est jointe en annexe 1, elle est complétée par une copie de l'ordonnance. Toutes les informations ont été anonymisées après l'analyse des données.

4.3.1 Fiche d'identification patient

La fiche descriptive des patients est divisée en cinq parties

1. Les informations d'identification du patient
2. Les éléments d'identification de la statine prescrite
3. Le(s) traitement(s) concomitant(s) à la statine
4. Antécédents
5. Les informations concernant l'effet indésirable clinique

Les informations sont coordonnées dans cet ordre précis. Suite aux informations rapportées par le patient, un protocole est suivi pour respecter une homogénéité dans l'étude.

4.3.2 Méthode

Chaque patient inclus dans l'étude, a répondu aux questions relatives à son traitement par statine à la fin de la dispensation de son ordonnance.

Après le détail des quatre premières parties, une question fermée est posée au patient afin de savoir s'il tolère bien son traitement (réponse par OUI ou NON nécessairement). Suite à cette question, toute réponse positive est complétée par une question ouverte afin de savoir quels effets survenus il peut signaler.

Au cours de l'étude prospective, lors de l'interrogation sur la survenue d'effet indésirable clinique n'ont été pris en compte comme effet indésirable clinique que les effets étant survenus pendant la période d'étude, c'est à dire du 1^{er} juin 2010 et le 31 août 2010.

De nombreux patients ont présenté des effets indésirables cliniques et des modifications de posologies ou de statines, en dehors de la période d'étude : ces modifications de traitements ont été recensées dans la partie "antécédents".

4.3.3 Déroulement de l'étude

L'équipe officinale a été préalablement informée de l'étude et me proposait d'inclure chaque patient dont le profil respecte les critères d'inclusion. Chaque patient, volontaire, était prévenu préalablement. A la fin de la dispensation de son ordonnance, je posais les questions relatives à son traitement par statine nécessaire à mon étude.

Une copie de l'ordonnance et le questionnaire d'inclusion de chaque patient était ensuite conservée pour l'analyse des données, après l'accord du patient.

Les questionnaires et ordonnance étaient nominatives, et anonymisées secondairement.

Les critères géographiques, sexe, âge, polymédication et statine prescrites peuvent être considérés comme objectivés. La durée du traitement, les antécédents d'effets indésirables et les conditions relative au recueil des données (patient disponible/attentif, bruit extérieur...) sont variables et à prendre en compte comme biais lors de l'analyse des données.

Les effets indésirables cliniques étaient décrits librement par le patient, tous effets indésirables rencontrés en dehors de la période d'étude étant considérés comme un antécédent.

4.4 Bibliographie

Les données recueillies auprès des patients sont analysées de deux méthodes distinctes.

- Chaque ordonnance de patients inclus est soumise à une analyse d'interactions médicamenteuses dans la base de données Thériaque[®]. Les interactions médicamenteuses sont considérées comme :

- non significatives
- significativement oui, mais non en relation avec une statine prescrite
- significativement oui, en relation avec une statine prescrite

- Chaque effet indésirable clinique signalé par le patient est corrélé aux effets indésirables recensés dans les bases de données utilisées pour la recherche bibliographique rétrospective :

- Pubmed
- Martindale
- Meyler's
- Stockley's

4.5 Analyse des données statistiques

Une analyse descriptive a été réalisée pour caractériser la population étudiée.

L'analyse statistique et les représentations graphiques sont réalisées avec les logiciels Excel.

Les résultats des variables à distribution normale (âge) sont exprimés en moyenne et écart type.

III. Résultats

1 Description de la population totale

219 patients ont été inclus dans l'étude entre le 1^{er} Juin et le 31 août 2010. L'âge moyen des patients est de 69,57 ans la population avec un écart type de 11,18 ans, les patients sont composés d'une répartition homogène entre les deux sexes (51.14% hommes versus 48.86 % femmes).

Près de 90% des ordonnances ont été réalisées par des médecins généralistes, les autres spécialistes sont principalement des cardiologues ou endocrinologues. Quatre patients inclus dans l'étude sont traités en monothérapie par une statine. Plus de 70% des patients sont traités par des statines depuis plus de cinq ans.

La répartition géographique des patients inclus dans l'étude, est majoritairement de la région Languedoc-Roussillon (65%), puis de l'Ile de France (11,8%) et de la région Rhône-Alpes (7,6%).

L'analyse dans la base de données Thériaque[®], des ordonnances de chaque patient inclus dans l'étude met en évidence

- 89 patients présentant des interactions non significatives.
- 103 patients présentant des interactions significatives, mais non en relation avec une statine prescrite.
- 27 patients présentant des interactions significatives, en relation avec une statine prescrite.

Pour les patients présentant des interactions significatives en relation avec une statine prescrite, une fiche descriptive de l'interaction est jointe en annexe 2 à 7.

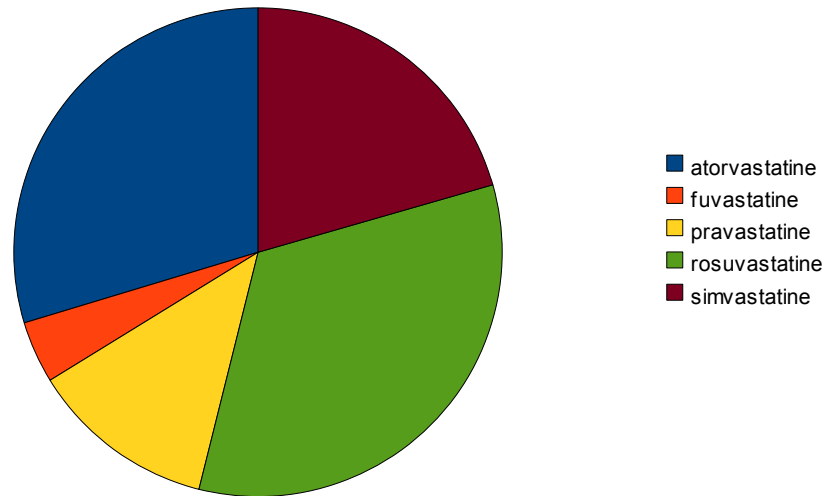
L'étude prospective a permis de recenser 26 cas d'effets indésirables cliniques chez 24 patients susceptibles d'être induits par la prise de statine. 13 des patients inclus dans l'étude présentent un traitement médical en relation avec cet effet. 2 patients présentaient un effet indésirable clinique qui a nécessité la modification de leurs traitements (les 2 patients traités par Tahor[®] ont vu leurs symptômes disparaître lors de l'instauration d'un traitement par Crestor[®]).

2 Analyse des données issues de l'étude prospective

Une répartition des patients inclus dans l'étude en fonction de la statine prescrite est réalisée.

Statine prescrite	Atorvastatine	fluvastatine	Pravastatine	Rosuvastatine	Simvastatine
Nombre de patients	65	9	27	73	45

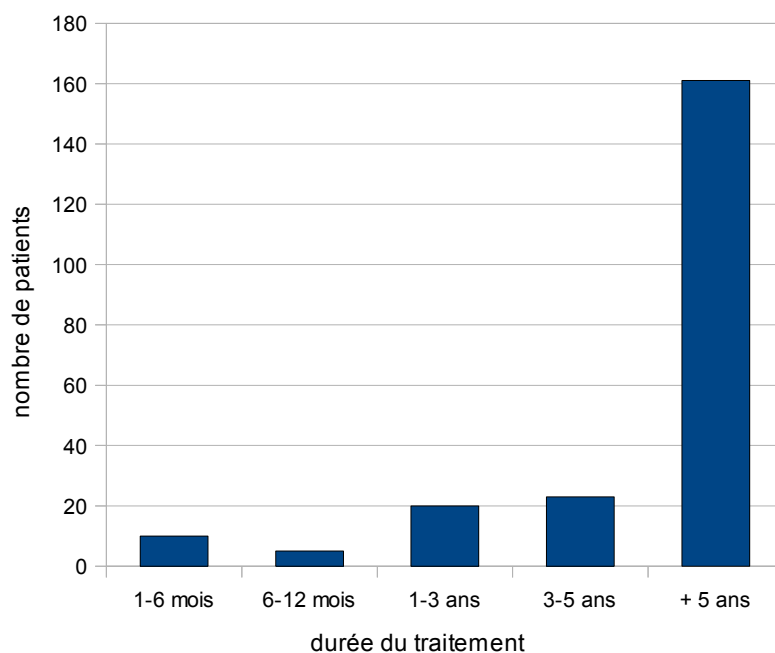
Répartition des patients en fonction de la statine prescrite



Il n'a pas été pris en compte la différence entre le princeps et le générique dispensé, car cette étude aurait été incomplète dans la mesure où le patient ne reçoit nécessairement pas toujours le même générique (variation des excipients en fonction des laboratoires du générique que le patient a eu).

La durée du traitement suivis par le patient a été classée selon des périodes définies. Elles sont de durée variable et ne sont pas à comparer avec la durée effective de prise d'un traitement mais avec la survenue éventuelle d'un effet indésirable.

Durée du traitement	1-6 mois	6-12 mois	1-3 ans	3-5 ans	+ 5 ans
Nombre de patients	10	5	20	23	161

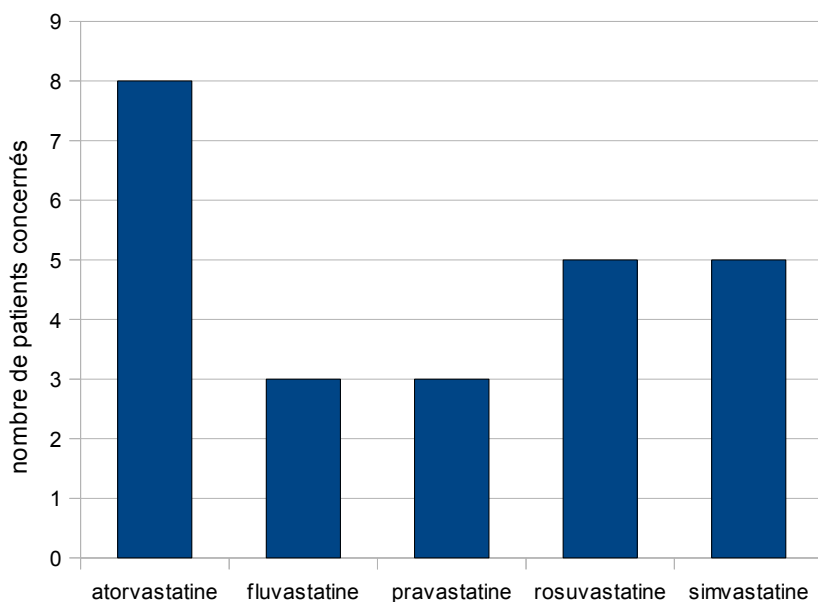


Parmi les 219 patients inclus dans l'étude, 24 patients ont présenté des effets indésirables cliniques dont deux patients qui ont nécessité une modification de traitement pendant l'étude. Le taux de survenue d'effet indésirable clinique est de 10,95% dans notre population donnée.

Patients ne signalant aucun EI	195
Patients signalant au moins un EI	24

La répartition des cas d'effet indésirable clinique en fonction de la statine considérée est présentée dans le tableau ci-dessous. Il y a une prédominance d'effets survenus sous atorvastatine, **de plus, il est à signaler que lors de l'étude, les deux cas qui ont nécessité une modification de statine par un spécialiste, suite à des crampes insupportables ont été constatés sous Tahor[®] au bénéfice de Crestor[®].**

Statine considérée	Atorvastatine	Fluvastatine	Pravastatine	Rosuvastatine	Simvastatine
Nombre de patients concernés	8	3	3	5	5



Parmi les patients signalant la survenue d'un effet indésirable clinique pendant la période d'étude, il y a deux patients qui présentent au moins deux effets indésirables cliniques associés à deux SOC différenciées.

Compte tenu des variations importantes (et non quantifiées de manière objective par les patients), les dosages des statines n'ont pas été prise en compte dans l'évaluation de la survenue d'effet, même si c'est un élément déterminant de survenue d'effet indésirable.

SOC considérée	Gastro-intestinales	Système nerveux central	Troubles musculaires, du tissu conjonctif et osseux
Nombre de patients	3	5	18
Répartition de l'effet sur la population	11.54%	19.23%	69.23%
Traitement associé contre l'effet constaté	Oui chez 1 patient, (33,3%)	Oui chez 4 patients, (80%)	Oui, chez 10 patients, (55%)

Les cas rapportés par les patients sont tous référencés dans le RCP des statines considérées.

- Les effets gastro-intestinaux sont considérés comme fréquents
- Les effets sur le système nerveux central sont considérés comme fréquents
- Les effets sur les troubles musculaires, du tissu conjonctif et osseux fréquents à rares

Sauf pour le patient 208, présentant une variation tensionnelle qui lui entraîne des vertiges suite à la prise de statine, cet effet peut être considéré comme biaisé car le patient présente aussi des pathologies associées, notamment une hypertension artérielle. Mais il est à prendre en considération car c'est un ancien médecin spécialiste à la retraite et qui est suivi par un cardiologue. Cet effet sera discuté dans l'analyse.

Parmi les cas recensés, deux patients présentent la survenue de crampes insupportables, constatées par un spécialiste et dont le changement seul de la statine (Tahor[®] remplacé par Crestor[®]) a suffi pour une rémission complète de l'effet (pas de traitement associé ni de pathologies ou d'antécédents associés). Un patient qui présentait des crampes sous Tahor[®] 80 mg ne présentait plus cet effet après un mois de traitement à Tahor[®] 40 mg.

Pour les 24 patients présentant au moins un effet indésirable clinique pendant l'étude prospective, la prise en charge thérapeutique est en moyenne de 58.33%.

3 Analyse des données issues de l'étude prospective versus donnée Thériaque®

L'analyse des ordonnances des 219 patients inclus dans l'étude met en évidence 26 interactions médicamenteuses en relation directe avec une statine prescrite chez 24 patients.

Seulement un patient a signalé la survenue d'un effet clinique (contractures musculaires non handicapante depuis le début de son traitement par une statine) dont la survenue est corroborée par l'analyse de son ordonnance dans la base de données Thériaque®.

Interaction médicamenteuses Thériaque®	non significative	significativement oui, mais non en relation avec une statine prescrite	significativement oui, en relation avec une statine prescrite
Patients concernés	89 patients (40.64%)	103 patients (47.03%)	27 patients (12.34%)

Les interactions médicamenteuses signalées par la base de données correspondent à des associations déconseillées ou à des précautions d'emplois. Les interactions médicamenteuses signalées, chez les 26 patients, en relation avec la statine prescrite sont classées en 6 catégories référencées ci-dessous. Deux patients présentent des interactions médicamenteuses en relation avec la statine prescrite :

Interactions médicamenteuses	Patients concernés	Patients présentant un effet indésirable
Anticoagulants oraux / Statines	8	Oui, un patient
Inhibiteur calcique / Statines	15	Oui, un patient
Colchicine / Statines	1	non
Amiodarone / Simvastatine	2	non
Erythromycine / Atorvastatine	1	non
Colestyramine / Pravastatine & Fluvastatine	1	non

La survenue d'une interaction médicamenteuse est souvent dose/dépendant elle sera prise en compte dans la discussion.

Un effet est survenu chez un patient présentant une interaction médicamenteuse significativement en relation avec la prise d'une statine. Ce patient présente des crampes depuis le début de son traitement par statine mais non traitées, à sa demande car elles ne sont pas invalidantes. L'interaction médicamenteuse en cause, inhibiteur calcique et statine, peut être considérée comme possible pour expliquer la survenue de crampes chez ce patient.

Un autre effet survenu chez un patient, dont le traitement présente une interaction médicamenteuse en relation avec la prise d'une statine a été constaté. La survenue de vertige ponctuel depuis le début de son traitement et non traité a été constatée chez un patient qui présente une interaction médicamenteuse de type anticoagulants oraux et statine. Le mécanisme d'action de l'interaction n'est pas clairement établi cependant l'effet à surveiller est un risque d'hémorragie avec une surveillance accrue de l'INR. L'interaction médicamenteuse en relation avec la statine prescrite peut être

considérée comme douteuse ; elle sera discutée dans sa globalité dans la discussion.

4 Analyse des données issues de l'étude prospective versus donnée Stokley's[®]

4.1 Interaction anticoagulants oraux et statines

Les études concernant les interactions entre les anticoagulants oraux et les statines suggèrent que fluvastatine et rosuvastatine peuvent augmenter le taux et/ou l'effet de la warfarine. D'autres études suggèrent que la pravastatine, simvastatine et l'atorvastatine n'altèrent pas de manière significative l'efficacité de la warfarine bien que des cas d'hémorragies ont été rapportés lors de l'association d'une statine avec une coumarine ou fluindione.

Le mécanisme d'action de ces interactions est assez mal connu et doit être envisagé dans sa globalité, notamment par les multiples voies de métabolisation de la warfarine (nombreuses iso enzymes). La fluvastatine exerce une inhibition faible du CYP2C9, ce qui peut laisser envisager une interaction médicamenteuse seulement à de fortes doses de fluvastatine. L'interaction entre la simvastatine et la warfarine sur le CYP2C9 apparaît moins probable ; par contre elle pourrait être possible sur d'autres iso enzymes nécessaires à la métabolisation de l'anticoagulant, c'est à ce niveau que l'inhibition compétitive apparaîtrait. [160]

Rosuvastatine a clairement démontré une corrélation entre la dose administrée et l'augmentation de l'effet de la warfarine, sans que cette augmentation ne soit due au forme isomère de la warfarine, le mécanisme d'action est actuellement non élucidé. [160-61]

Au niveau clinique, l'interaction fluvastatine-warfarine se manifeste par une augmentation du temps de prothrombine, ce qui nécessite à l'instauration du traitement une surveillance stricte de l'INR. La surveillance de l'INR est aussi nécessaire lors d'un traitement par rosuvastatine et simvastatine. Un contrôle de l'INR lors de l'instauration d'un anticoagulant oral est nécessaire pour l'atorvastatine même si aucune interaction avec la warfarine n'a été publiée. Il n'est pas mentionné de suivi particulier lors de l'instauration de la pravastatine [160]

L'interaction rapportée dans la base Stockley's n'est pas à corréliser avec les cas d'effets indésirables rapportés dans notre études

4.2 Interaction inhibiteurs calciques et statines

Une hausse marquée du taux de statine plasmatique a été constatée lorsque la simvastatine est administrée en association avec diltiazem et vérapamil. Des cas de rhabdomyolyse résulteraient de ces interactions. Cependant, globalement, les interactions consécutives à l'association entre les statines et les inhibiteurs calciques sont rares.

Des études lors d'association de statines (notamment l'atorvastatine) et d'antihypertenseurs notamment des inhibiteurs calciques n'ont pas montrés d'interactions cliniquement significatives [162]. Cependant, il faut rappeler que ces principes actifs sont métabolisés par le cytochrome CYP3A4 et donc il y a de potentielles interactions.

Une étude rétrospective de l'effet antihypertenseur sur l'efficacité de la fluvastatine montre que l'association concomitante n'a pas démontré d'effet significatif sur la sécurité ou l'efficacité de la fluvastatine sur la baisse du taux des lipides, bien qu'il y ait une tendance à la baisse du taux de triglycérides. [163]

Il n'a pas été signalé de modifications pharmacocinétiques ou cliniques lors de l'association de pravastatine avec diltiazem ou vérapamil. [164-5]

Les effets sont plus prononcés pour la simvastatine. Des études mettent en évidence une augmentation de l'AUC lors de l'administration de simvastatine en association avec diltiazem et vérapamil (à différents dosages). [166]

Cette interaction est consécutive à une inhibition de l'isoenzyme CYP3A4 du cytochrome P450 qui métabolise aussi la simvastatine et dans une certaine mesure à l'atorvastatine. L'association concomitante de ces principes actifs induit une augmentation du taux sérique de statine. Il apparaît que la paroi intestinale serait le site d'interaction pour le CYP3A4 car il n'est pas constaté d'interaction lors d'une administration intraveineuse du diltiazem. [166]

L'association d'une statine avec un inhibiteur calcique est normalement sans danger et les effets secondaires semblent être très rares. En effet, l'étude 4S (qui utilise la simvastatine à des doses maximales de 40 mg) n'a pas mis en évidence de relation entre l'association des inhibiteurs calciques et l'augmentation des risques de myopathies [167]. Lorsque l'association ne peut être évitée, il est suggéré que le traitement par statine chez un patient traité par diltiazem (et probablement vérapamil) soit débuté à la plus faible dose.

L'interaction rapportée dans la base Stockley's est à corréliser avec les cas d'effets indésirables rapportés dans notre étude.

4.3 Interaction colchicine et statines

Des interactions qui ont conduit à des cas de myopathies et de rhabdomyolyses sont rapportées dans la littérature. [169]

L'interaction entre la colchicine et les statines peut survenir car ces deux principes actifs sont métabolisés par le même cytochrome P450 CYP3A4 [170]. Cependant l'association concomitante de statines avec la colchicine semble peu probable pour être la seule explication. La glycoprotéine P a aussi été impliquée, car la colchicine seule est rarement responsable de myopathie. Cependant ces cas surviennent le plus souvent chez des patients traités à forte dose et depuis longtemps par colchicine ou chez des patients présentant une insuffisance rénale. Étant donné le risque de myopathie sous statine, l'addition ou un effet synergique lors d'une administration concomitante de colchicine semble possible.

Bien que l'interaction soit rare, elle est grave, compte tenu des éléments apportés, **il semble probable que cette interaction survienne avec toutes les statines, même si cela n'a pas été clairement démontré.** Il est donc important de prévenir les patients des symptômes de myopathie et de renforcer la surveillance lors d'une association avec la colchicine. [169]

4.4 Interaction amiodarone et statines

L'amiodarone est un inhibiteur de nombreux iso enzymes du cytochrome P450. Elle peut inhiber le métabolisme de la simvastatine et plus largement des autres statines et donc l'augmentation du risque de myotoxicité n'est pas connue à ce jour. L'amiodarone seul peut quelquefois causer des myopathies.

L'interaction n'est pas établie mais cependant de nombreuses autorités de santé (en Grande Bretagne et aux USA) limitent la dose journalière de la simvastatine en association avec l'amiodarone. Certains éléments rapportés dans la FDA mettent en évidence que l'administration concomitante de simvastatine et d'amiodarone est associée avec une incidence plus grande de myotoxicité que l'administration concomitante de pravastatine et d'amiodarone. [171]

Cependant, il y a quelques éléments qui corroborent une incidence plus grande des cas de myopathie lorsque l'amiodarone est associé avec de forte dose de simvastatine. [167]

4.5 Interaction macrolides et statines

Des interactions qui ont conduit à des cas de myopathie et de rhabdomyolyse sont rapportées dans la littérature. [172]

La plupart des molécules de la classe des macrolides induisent une inhibition de l'isoenzyme CYP3A4 du cytochrome P450, à l'exception de la pravastatine et de l'azythromycine qui n'interagissent pas avec ce cytochrome. L'utilisation concomitante de molécules de ces deux classes entraîne une augmentation du taux sérique de statine et peut donc conduire à une toxicité (notamment myopathie et rhabdomyolyse).

Les données concernant cette interaction sont limitées, mais il semble que les macrolides augmentent la concentration sérique des statines. Les autorités de santé (en France et aux USA) contre-indiquent ou déconseillent l'administration concomitante de molécules issues de ces classes pharmacologiques et de bien tenir compte du ratio bénéfice-risque lors d'une éventuelle association.

Cependant la fluvastatine et la pravastatine sont des molécules qui n'interagissent pas de façon significatives avec l'isoenzyme CYP3A4 du cytochrome P450, et des cas potentiels de myopathies ont été rapportés.

Dans la mesure où cette association ne peut être évitée, il convient de prévenir le patient des symptômes à surveiller de l'arrêt immédiat de la statine si les symptômes apparaissent. [171].

4.6 Interaction colestyramine et statines

Il apparaît, lors de l'administration concomitante des deux principes actifs, une baisse de la biodisponibilité des statines (notamment de la pravastatine et de la fluvastatine). Cependant, la baisse du taux de lipides est augmentée lors de cette association.

Les résines basiques synthétiques échangeuses d'ions interagissent avec l'absorption des statines au niveau intestinal et donc la biodisponibilité s'en trouve diminuée.

Même si cette interaction semble mineure et que l'association conduit à une baisse du taux de lipides totaux, il est conseillé d'administrer la colestyramine pendant le repas et d'espacer la prise de statine 1 à 2 heures avant le repas ou 4 heures après. [173]

IV. Discussions

1 Limite de l'étude

La réalisation de cette étude est monocentrique, de plus elle n'a pas été réalisée en aveugle.

Le recueil des informations est limité aux données subjectives du patient notamment sur les antécédents, les pathologies associées et la durée du traitement donc l'effet indésirable constaté par le patient ne peut être considéré globalement dans sa prise en charge thérapeutique. Il y a donc un biais dans le recrutement des patients qui ont été inclus dans l'étude.

Les fiches des patients n'ont pas toujours été complètes, malgré un protocole qui prend en compte au mieux les données objectives. Les données sur l'observance des patients n'ont pas été prises en compte car elles n'auraient pas raisonnablement été sincères. Il est à prendre en compte aussi un biais sur l'observance des patients au regard de leur traitement.

La prise en compte des données fournies par le patient inclus dans l'étude a été effectuée dans l'officine. Il y a donc aussi un biais à prendre en compte en fonction notamment de la disponibilité du patient, de l'ambiance lors du questionnaire (densité de population dans l'officine). Les réponses fournies par les patients ne peuvent être considérées comme exhaustives.

Malgré un protocole lors du questionnaire (question fermée puis question ouverte), certains patients inclus dans l'étude ont demandé des informations complémentaires pour orienter leurs réponses, celles-ci ont été considérées comme biaisées.

Le classement des effets indésirables renseignés par le patient a été considéré en fonction des SOC, (hors un SOC plusieurs effets indésirables).

La présence du patient lors de la dispensation de l'ordonnance n'a pas été toujours possible et donc un certain nombre de patients n'ont pu être inclus dans l'étude. Par contre, de nombreux doublons ont été identifiés, ce qui limite aussi les patients inclus. De plus, lors de l'étude, des patients traités par statine ont ensuite été traités par une association fixe. Ces patients ont donc été exclus de l'étude.

Aucun test n'a été réalisé pour mesurer la présence effective de ces effets, seule la constatation par le patient a été prise en compte, cependant certains patients présentaient lors de la dispensation de leur ordonnance des traitements qui pouvaient corroborer leur propos (présence de traitement contre les désordres musculo-squelettique, myorelaxant, antiacide...).

Lors de l'étude prospective, il n'a pas été pris en compte les données biologiques, surtout pour une raison de faisabilité. Donc aucune statistique ni résultat ne peuvent corroborer les effets survenus et constatés chez les patients.

Chaque patient inclus dans l'étude a donné son consentement oral et il lui a été précisé que toutes ces informations seront traitées de manière anonyme. Aucune exclusion de l'étude n'a été observée à ce sujet.

2 Objectif de l'étude

Dans un premier temps l'intérêt de l'étude est de signifier de manière qualitative et quantitative les effets indésirables cliniques survenus sous statine chez des patients traités depuis au moins un mois. Ces effets indésirables cliniques sont analysés en fonction de leur survenue (durée du traitement, type de statines, type d'effet indésirable...). L'analyse des ordonnances des patients inclus dans l'étude apportera des éléments complémentaires pour conclure sur une éventuelle imputabilité des effets indésirables cliniques rapportés.

Les données observées seront comparées aux cas publiés dans la littérature scientifique (cohérence et incidence des effets) et enfin les interactions médicamenteuses constatées seront étayées pour expliciter les phénomènes pharmacologiques mis en jeu.

Les données issues de l'étude prospective et des recherches bibliographiques seront à considérer afin de permettre une meilleure prise en charge des patients traités par inhibiteurs de l'HMG-CoA. Le traitement doit être vu dans sa globalité pour une maîtrise positive du ratio bénéfice/risque et de la qualité de vie.

Dans la mesure où les hypocholestérolémiants sont à envisager aussi, dans la prévention du risque cardio-vasculaire en traitement chronique. La perspective de "prévenir" des effets indésirables cliniques, lorsque la connaissance des mécanismes pharmacologiques et que les interactions médicamenteuses sont connues, peut être envisagée.

Un suivi des patients, un contrôle biologique, et un respect des règles hygiéno-diététiques peuvent permettre une amélioration de la qualité de vie du patient et une diminution de la survenue d'effets indésirables cliniques.

3 Bilan de l'analyse

Le biais lié aux patients inclus dans l'étude est à prendre en compte. Les facteurs de risque (tabagisme, maladies métaboliques associées, mode de vie, hérédité...) n'ont pas été pris en compte.

Cependant, on peut constater une proportion légèrement supérieure d'hommes dans les patients inclus dans l'étude et l'âge moyen entre les deux sexes est à remarquer, vis à vis des facteurs de risques. [8]

Hommes	Femmes
Âge moyen 71.42 ans	Âge moyen 67.81 ans
Écart-type 10.41 ans	Écart-type 11.64 ans

Un biais peut aussi être pris en compte notamment chez des patients dont la signification des effets indésirables cliniques est assez imprécise et qui ne présentent pas "significativement " de symptômes pouvant évoquer un effet indésirable clinique. Les déclarations (ou déclarations biaisées) des patients ont été considérées, selon un critère non objectif lié à mon appréciation.

En l'occurrence, mon appréciation peut aussi être considérée comme un biais (timidité du patient ou le contraire) à l'enregistrement des effets indésirables cliniques. Cependant, je considère un unique cas où les déclarations du patient ont semblé peu "crédibles".

Les comptes rendus des patients peuvent être considérés comme biaisés, car la disponibilité du patient, le ton et l'intention qui entourent les questions posées lors de l'interrogatoire peuvent être appréciés différemment selon le patient (recherche obstinée d'effet à déclarer pour faire "plaisir").

Le protocole a toujours été réalisé dans le même ordre chronologique, le biais lié à la consultation est donc à minorer.

Même si le lieu est toujours le même, il est à considérer comme un biais aux résultats fournis par le patient. En effet, sa disponibilité dépend de l'atmosphère globale (densité de monde, présence de bruit ou pas...). Le temps consacré à la consultation est assez homogène mais non identique, ce qui implique des réponses qui ne seront pas exhaustives pour chaque patient.

4 Analyse des résultats de l'étude

4.1 Résultats de l'étude prospective

- Une prescription de statines hétérogènes (33% des prescriptions pour le Crestor[®], 30% pour Tahor[®] et seulement 20.54 %, 12.3% et 4.1% respectivement pour simvastatine, pravastatine et fluvastatine)
- Un traitement par statine depuis plus de 5 ans chez 73.51% des patients avec une survenue d'effets indésirables cliniques chez 10.95% des patients inclus.
- Les trois principales SOC considérées par ces effets indésirables sont très hétérogènes mais en concordance avec les effets indésirables rapportés dans la littérature :

SOC considérée	Gastro-intestinales	Système nerveux central	Troubles musculaires, du tissu conjonctif et osseux
Nombre de patients	3	5	18
Répartition de l'effet sur la population	11.54%	19.23%	69.23%

- Les taux de survenue d'effet indésirable sont à corrélés avec les prescriptions des statines (33 % d'effet survenue sous Tahor[®], 20.83% sous Crestor[®], simvastatine et 12.5% sous fluvastatine et pravastatine)

4.2 Analyse statistique

Les effets indésirables cliniques constatés, par les patients inclus dans l'étude, vont être considérés en fonction de la durée du traitement des patients :

	Survenue d'un effet indésirable	Pas d'effet indésirable	total
Durée de traitement – de 5 ans	7	54	61
Durée de traitement + de 5 ans	17	140	157
total	24	195	219

1. Risque relatif

RR : risque d'avoir un effet indésirable si le traitement à moins de 5 ans / risque d'avoir un effet indésirable si le traitement a plus de 5 ans

$$RR = (7 \div 61) / (17 \div 157) = \mathbf{1.06}$$

2. Odds ratio et son intervalle de confiance

$$OR = (7 \times 140) / (17 \times 54) = \mathbf{1.07}$$

L'odds ratio est à peine supérieur à 1 cela évoque un effet peu favorisant de la durée du traitement sur l'apparition d'un effet indésirable.

La pertinence des résultats statistiques est limitée dans notre étude, nous allons l'étudier dans la discussion comparativement aux cas rapportés dans la littérature. Le traitement global des patients et le mode de vie expliquent la survenue de certains des effets indésirables cliniques.

4.3 Effet survenu sous pravastatine

Trois patients inclus traités par pravastatine présentent des effets indésirables cliniques depuis quelques semaines.

N° d'inclusion	statine	Effets constatés	Durée du traitement	Traitement associé avec l'effet constaté
185	Pravastatine 20 mg	douleurs musculaires depuis quelques semaines?	+ 5 ans	oui
208	Pravastatine 40 mg	variation de tension artérielle?	+ 5 ans	oui
209	Pravastatine 20 mg	douleur abdominale pendant une semaine	4 ans	Non mais arrêt de statine pendant une semaine la douleur a disparu.

Le patient 185 présente des douleurs musculaires depuis quelques semaines dont il n'explique pas la survenue. Après l'interrogatoire, il explique avoir repris, depuis quelques semaines, de longues randonnées, activité physique qu'il avait cessée depuis des dizaines d'années. Les crampes sont donc à considérer comme une conséquence de la reprise de l'activité sportive chez ce patient.

Le cas du patient 208 est assez similaire. Il a effectué une modification importante de son régime alimentaire l'ayant conduit à une perte significative de poids en association avec une reprise modérée de l'activité sportive. Cependant, ce patient traité en mono-thérapie par pravastatine 20 mg ne présentait plus de douleur abdominale (violente et sans étiologie recensée) après l'arrêt de son hypocholestérolémiant.

Le patient 209 présente un traitement antihypertenseur, il est suivi depuis plusieurs années par un spécialiste. Selon ses propos, il est convaincu que les variations de tension artérielle (qu'il constate par des vertiges) sont apparues lorsqu'il a commencé son traitement par pravastatine. Ce patient, ancien médecin spécialiste et qui est régulièrement suivi par son cardiologue ne ressentait pas ces vertiges avant.

Les variations de pression artérielle seront à corréliser avec l'hypotension orthostatique très largement décrite dans la littérature comme effets secondaires des patients traités pour de l'hypertension artérielle.

Les effets indésirables cliniques ne peuvent être imputés à la prise de pravastatine, à l'exception du patient n°208 qui a pu présenter de manière transitoire un effet indésirable clinique peu fréquent de la pravastatine.

4.4 Effet survenue sous fluvastatine

N° d'inclusion	statine	Effets constatés	Durée du traitement	Traitement associé avec l'effet constaté
57	Fluvastatine 80 mg	crampes depuis quelques mois	+ 5 ans	oui
100	Fluvastatine 20 mg	vertige depuis quelques jours	+ 5 ans	oui
190	Fluvastatine 80 mg	crampes en relation avec la prise de Lescol®?	+ 5 ans	oui

Les trois patients qui présentent des effets indésirables cliniques sous fluvastatine sont traités depuis plus de 5 ans.

Les patients 57 et 190 ont la posologie la plus importante pour cette statine. Tous trois se disent très observant de leur traitement et ne constate pas de modification significative de leur mode de vie.

Le vertige n'est pas référencé comme effet indésirable dans le RCP de fluvastatine par contre les crampes sont considérées comme effet indésirable rare.

Les trois patients ont discuté de cet effet avec leur médecin qui leur a proposé un traitement symptomatique.

Cependant la survenue de l'effet indésirable n'est pas en relation avec une modification de leur traitement par fluvastatine, de plus, le patient 190 s'interroge sur la survenue de crampes depuis quelques semaines et "pense fortement" qu'il n'y a pas de lien car il a toujours bien supporté son traitement.

Compte tenu du manque de données et de relation de causalité entre la prise de fluvastatine et la survenue de l'effet indésirable clinique, ceux-ci seront considérés comme douteux.

4.5 Effet survenue sous simvastatine

N° d'inclusion	statine	Effets constatés	Durée du traitement	Traitement associé avec l'effet constaté
20	Simvastatine 40 mg	trouble digestif aigreux acidité	5 ans	non
153	Simvastatine 40 mg	douleurs musculaires depuis quelques mois	+ 5 ans	oui
180	Simvastatine 20 mg	douleurs musculaires, dorsalgie, en relation?	+ 5 ans	oui
181	Simvastatine 10 mg	crampes musculaires?	+ 5 ans	oui
191	Simvastatine 20 mg	Ressent des crampes et vertiges, mais ne sait pas si il y a un lien, reste très évasif	+ 5 ans	oui

Tous les patients présentant des effets indésirables cliniques sous simvastatine sont traités depuis au moins 5 ans. Trois des cinq patients (patient 180, 181, 191) s'interrogent sur la survenue de cet effet et ne considèrent pas qu'il y ait un lien entre la prise de leur hypocholestérolémiant et la survenue de crampes.

Aucune modification de leurs traitement ou de posologie n'est à corrélérer avec la prise de simvastatine. Les effets constatés par les patients sont considérés comme rares selon le RCP.

Compte tenu du manque de données et de relation de causalité entre la prise de simvastatine et la survenue de l'effet indésirable cliniques, ceux-ci seront considérés comme douteux.

4.6 Effet survenue sous rosuvastatine

N° d'inclusion	statine	Effets constatés	Durée du traitement	Traitement associé avec l'effet constaté
8	CRESTOR® 5 mg	éventuellement dorsalgie depuis quelques semaines	+ 5 ans	oui
76	CRESTOR® 5 mg	douleurs musculaires depuis quelques jours	4 ans	oui
150	CRESTOR® 20 mg	douleur au coude depuis quelques mois, toujours persistante	1 ans	non
197	CRESTOR® 5 mg	crampes de temps en temps depuis quelques années	+ 5 ans	oui
201	CRESTOR® 5 mg	crampes et vertiges non handicapants depuis plusieurs mois	1 ans	oui

Les effets indésirables cliniques constatés (myalgies et vertiges) par les cinq patients sont considérés comme fréquents selon le RCP du Crestor®. Ces effets sont constatés par les patients sans qu'il n'y ait eu de modification de mode vie ou de traitement depuis leur apparition.

Le patient 150 qui présente une douleur au coude, ne mentionne pas de coup ou de choc à l'articulation cependant, on ne peut considérer cet effet comme étant imputable à la prise de rosuvastatine. Tous les autres patients ont fait constater par leur médecin l'apparition de ces symptômes, avec la mise en place d'un traitement palliatif. De plus, les patients 8, 76, 197 et 201 sont traités au dosage le plus faible.

Compte-tenu des données rapportées dans le RCP du Crestor®, de la fréquence de survenue des effets cliniques constatés, on peut considérer comme probable l'imputabilité du traitement par d'hypocholestérolémiant pour les patients 8, 76, 197, et 201 et douteuse pour le patient 150.

4.7 Effet survenue sous atorvastatine

N° d'inclusion	statine	Effets constatés	Durée du traitement	Traitement associé avec l'effet constaté
14	TAHOR [®] 40 mg	suite à des crampes aux jambes il était traité par Tahor [®] 80 mg depuis 4 ans dosage diminué ce mois ci	4 ans	non
16	TAHOR [®] 40 mg	présence de contractures musculaires depuis le début non handicapantes remontées gastriques depuis 3 ans	+ 5 ans	non pour crampes oui pour remontée acide
42	TAHOR [®] 10 mg	crampes quelquefois depuis toujours	+ 5 ans	non
81	TAHOR [®] 40 mg	semble constater des crampes	+ 5 ans	non
83	TAHOR [®] 40 mg	crampes de temps en temps depuis quelques années surtout quand il marche	+ 5 ans	non
84	TAHOR [®] 10 mg	vertiges quelquefois	3 ans	non
195	TAHOR [®] 80 mg	crampes importantes sous Tahor [®] plus de crampes sous Crestor [®]	1 mois	non mais constaté par praticien et modification de la statine
219	TAHOR [®] 80 mg	Oui, nombreuses crampes sous Tahor [®] 80 mg, changement de statines plus de crampes	1 mois	non

Tous les patients présentent un effet indésirable clinique similaire ; les crampes, (sauf la patiente 84) qui est caractérisé comme rare dans le RCP du Tahor[®].

La patiente 84 présente un effet indésirable clinique considéré comme fréquent selon le RCP du Tahor[®]. De plus, lors de l'analyse de son ordonnance dans la base de données Thériaque[®], une interaction médicamenteuse significativement en relation avec la prise de Tahor[®] a été mise en évidence.

Le patient 16 présente les mêmes caractéristiques que la patiente 84, lors de son analyse d'ordonnance dans la base de données Thériaque[®] ; cependant l'effet constaté est considéré comme rare dans le RCP du Tahor[®]. Les remontées gastriques constatées par le patient ne sont pas référencées dans le RCP du Tahor[®] et aucune modification de son traitement ne justifie l'apparition de ce symptôme.

Les patients 42, 81 et 83 signalent des crampes depuis l'instauration de leur traitement par Tahor[®], crampes non invalidantes auxquelles ils se sont "habitués" et qui ne nécessitent pas de traitement symptomatique.

Les patients 14, 195 et 219 présentent des crampes insupportables qui ont nécessité pour le patient 14 une diminution de sa posologie et pour les patients 195 et 219 une modification de la statine au profit du Crestor[®]. Il est à signaler que le patient 195 est inclus dans une étude sur les effets indésirables des inhibiteurs de l'HMG-CoA réductase mené par un CHU.

Ces crampes ont été constatées par leur praticien et ont cessé à la seule modification du traitement par Tahor[®], de plus, ces trois patients étaient traités au plus fort dosage (80 mg). Il est reconnu que l'atteinte musculo-squelettique est dose/dépendant chez les patients présentant des effets indésirables.

Compte tenu des données rapportées dans le RCP du Tahor [®] , de la fréquence de survenue des effets constatés, on peut considérer comme possible l'imputabilité du traitement par hypocholestérolémiant pour les patients 14, 84, 195 et 219, probable pour les patients 16 (uniquement pour les crampes), 42, 81 et 83 et douteuse pour le patient 16 concernant les remontées gastriques.

CONCLUSION

L'étude des effets indésirables cliniques sur des patients traités par des inhibiteurs de l'HMG-CoA reductase a été effectuée sur une période de douze semaines incluant 219 patients. Parmi ces 219 patients, 24 patients ont présentés 26 effets indésirables cliniques pendant la période d'étude.

Dans la majorité des cas rapportés, les patients étaient traités depuis plus de 5 ans et la plupart des effets indésirables cliniques sont répertoriés dans la même SOC (troubles musculaires du tissu conjonctif et osseux). Les effets indésirables cliniques recensés chez les patients sont en proportion gardée relative aux proportions de statines prescrites, sauf pour le Tahor[®] (plus importante). Cette proportion d'effets indésirables cliniques survenus de manière plus importante chez les patients traités par atorvastatine peut s'expliquer par la pharmacodynamie de cette molécule qui présente une réduction du taux de cholestérol total et de LDL-cholestérol plus importantes.

Seuls les patients traités par Tahor[®] ont présentés une imputabilité considérée comme possible vis à vis de l'effet constaté.

Cette étude comparativement aux études publiées sur les effets indésirables des statines, présente des résultats très probablement extrapolables.

Les effets indésirables cliniques recensés, dans l'étude sont tous référencés dans le RCP du médicament concerné, dont la fréquence est significative et ils semblent être dose/dépendant.

La prise de statine ne semble pas déclencher l'effet indésirable clinique mais plutôt favoriser leur apparition au bénéfice de certaines interactions médicamenteuses ou de posologie élevée.

Le mécanisme d'action de l'HMG CoA (et donc son inhibition) permet de donner une voie pour expliquer la survenue aussi fréquente de crampes/myalgies chez les patients traités par statine.

Même si l'apparition de l'effet indésirable clinique doit être considérée comme multifactoriel. Les statines ont aussi une action directe sur la respiration de la chaîne mitochondriale des cellules musculaires. Les dysfonctionnements consécutifs peuvent engendrer les phénomènes oxydatifs qui peuvent expliquer la toxicité musculaire des statines. [174]

Les effets indésirables cliniques ne pourront être un critère de choix d'une statine par rapport à une autre. Cependant, il convient d'être prudent lors de l'instauration d'un traitement par statine et de prévenir la survenue par un suivi régulier et une prise en charge globale du patient.

L'accroissement des patients nécessitant un traitement contre l'hypercholestérolémie type II et III et IV est de plus en plus forte. Notamment lors de la prévention du risque d'événements coronaires et cérébro-vasculaires chez les patients à risque, ce qui laisse présager un développement de l'utilisation des statines.

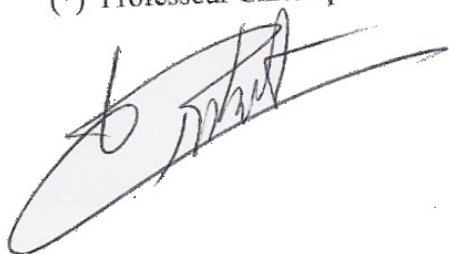
Mais il apparaît que la surveillance du traitement, le suivi du patient sont les éléments qui garantissent la préservation de la qualité de vie du patient. C'est dans cette perspective de suivi du patient que le rôle du pharmacien et de la pharmacie clinique sont nécessaires. Sa vigilance sur l'observance du patient, vis à vis de son traitement, de la survenue d'effet indésirable clinique et des règles de vie à conserver pour prévenir les interactions et le mésusage du médicament.

(*) VU ET PERMIS D'IMPRIMER
(*) Grenoble, le 10 Juin 2011

(*) LE DOYEN

Pr. Christophe RIBUOT
Directeur UFR Pharmacie
Université Joseph Fourier

(*) Professeur Christophe RIBUOT



(*) LE PRESIDENT DE LA THESE



BIBLIOGRAPHIE

1. ANAES. Modalite et dépistage et diagnostique biologique des dyslipidémies en prévention primaire. Octobre 2000.
2. Agence Française de Sécurité Sanitaire des Produits de Santé. Prise en charge thérapeutique du patient dyslipidémique. AFSSaPS. Septembre 2000.
3. Endocrinologie 1^{er} Edition. Georges Hennen. Edition De Boeck université, 2001 p 76-101
4. Joel G. Hardman, Lee E. Limbird. Mc Graw-Hill. Les bases pharmacologiques de l'utilisation des médicaments 9^{ème} Edition. International Ltd. 1998 p 881-900.
5. Bertram G. Katzung. Pharmacologie fondamentale et clinique 7^{ème} Edition. Piccin nuova libreria S.P.A. 2000 p 583-596.
6. Michel Schorderet et coll. Pharmacologie des concepts fondamentaux aux applications thérapeutiques. Edition Frisson-Roche. Paris, 1998 p 555-565
7. Haute Autorité de Santé. Efficacité et efficience des hypolipémiants : une analyse centrée sur les statines. Evaluation des technologies de santé analyse médico-économique. Juillet 2010
8. Agence Française de sécurité sanitaire des produits de santé. Prise en charge du patient dyslipidémique. Saint Denis La Reine. AFSSaPS. 2005
9. Vidal 2010. www.vidal.com
10. Cambou JP, Ferrieres J, Ruidavets JB, Ducimetiere P. Epidemiology according to the European and French scales of myocardial infarction. Data of the MONICA project. Arch Mal Coeur Vaiss 1996; 89 Spec No 3: 13-8.
11. Gordon T, Kannel WB, Hjortland MC, McNamara PM. Menopause and coronary heart disease. The Framingham Study. Ann Intern Med 1978; 89: 157-61.
12. Ciruzzi M, Schargrotsky H, Rozlosnik J, Pramparo P, Delmonte H, Rudich V, Piskorz D, Negri E, Soifer S, La Vecchia C. Frequency of family history of acute myocardial infarction in patients with acute myocardial infarction. Argentine FRICAS (Factores de Riesgo Coronario en America del Sur) Investigators. Am J Cardiol 1997; 80: 122-7.
13. Andresdottir MB, Sigurdsson G, Sigvaldason H, Gudnason V. Fifteen percent of myocardial infarctions and coronary revascularizations explained by family history unrelated to conventional risk factors. The Reykjavik Cohort Study. Eur Heart J 2002; 23: 1655-63.
14. Dobson AJ, Alexander HM, Heller RF, Lloyd DM. How soon after quitting smoking does risk of heart attack decline? J Clin Epidemiol 1991; 44: 1247-53.
15. McElduff P, Dobson A, Beaglehole R, Jackson R. Rapid reduction in coronary risk for those who quit cigarette smoking. Aust N Z J Public Health 1998; 22: 787-91.

16. Agence Française de Sécurité Sanitaire des Produits de Santé. Stratégies thérapeutiques médicamenteuses et non médicamenteuses de l'aide à l'arrêt du tabac. Recommandations de bonne pratique. Saint-Denis: Afssaps; mai 2003.
17. Agence Nationale d'Accréditation et d'Évaluation en Santé. Prise en charge des patients adultes atteints d'hypertension artérielle essentielle. Recommandations cliniques et données économiques. Paris: ANAES; avril 2000.
18. Grimaldi A, Heurtier A. Epidemiology of cardio-vascular complications of diabetes. *Diabetes Metab* 1999; 25 Suppl 3: 12-20.
19. Prevalence of unrecognized silent myocardial ischemia and its association with atherosclerotic risk factors in noninsulin-dependent diabetes mellitus. Milan Study on Atherosclerosis and Diabetes (MiSAD) Group. *Am J Cardiol* 1997; 79: 134-9.
20. Laakso M, Letho S. Epidemiology of macrovascular disease in diabetes. *Diabetes Rev* 1997; 5: 294-315.
21. Kannel WB, McGee DL. Diabetes and cardiovascular risk factors: the Framingham study. *Circulation* 1979; 59: 8-13.
22. Gu K, Cowie CC, Harris MI. Mortality in adults with and without diabetes in a national cohort of the U.S. Population, 1971-1993. *Diabetes Care* 1998; 21: 1138-45.
23. Klein R. Hyperglycemia and microvascular and macrovascular disease in diabetes. *Diabetes Care* 1995; 18: 258-68.
24. Rossing P, Hougaard P, Borch-Johnsen K, Parving HH. Predictors of mortality in insulin dependent diabetes: 10 year observational follow up study. *Bmj* 1996; 313: 779-84.
25. Turner RC, Millns H, Neil HA, Stratton IM, Manley SE, Matthews DR, Holman RR. Risk factors for coronary artery disease in non-insulin dependent diabetes mellitus: United Kingdom Prospective Diabetes Study (UKPDS: 23). *Bmj* 1998; 316: 823-8.
26. U.K. Prospective Diabetes Study 27. Plasma lipids and lipoproteins at diagnosis of NIDDM by age and sex. *Diabetes Care* 1997; 20: 1683-7.
27. Matsumoto T, Ohashi Y, Yamada N, Kikuchi M. Coronary heart disease mortality is actually low in diabetic Japanese by direct comparison with the Joslin cohort. *Diabetes Care* 1994; 17: 1062-3.
28. Niskanen L, Turpeinen A, Penttila I, Uusitupa MI. Hyperglycemia and compositional lipoprotein abnormalities as predictors of cardiovascular mortality in type 2 diabetes: a 15-year follow-up from the time of diagnosis. *Diabetes Care* 1998; 21: 1861-9.
29. Semenkovich CF, Heinecke JW. The mystery of diabetes and atherosclerosis: time for a new plot. *Diabetes* 1997; 46: 327-34.
30. Capron L. [Atherosclerosis and cardio-vascular complications of diabetes]. *Ann Endocrinol (Paris)* 1996; 57: 161-5.

31. Hsueh WA, Quinones MJ, Creager MA. Endothelium in insulin resistance and diabetes. *Diabetes Rev* 1997; 5: 343-53.
32. Jokl R, Colwell JA. Arterial thrombosis and atherosclerosis in diabetes. *Diabetes Rev* 1997; 5: 316-31.
33. Fontbonne A, Eschwege E, Cambien F, Richard JL, Ducimetiere P, Thibault N, Warnet JM, Claude JR, Rosselin GE. Hypertriglyceridaemia as a risk factor of coronary heart disease mortality in subjects with impaired glucose tolerance or diabetes. Results from the 11-year follow-up of the Paris Prospective Study. *Diabetologia* 1989; 32: 300-4.
34. Laakso M, Lehto S, Penttila I, Pyorala K. Lipids and lipoproteins predicting coronary heart disease mortality and morbidity in patients with non-insulin-dependent diabetes. *Circulation* 1993; 88: 1421-30.
35. Hubert HB, Feinleib M, McNamara PM, Castelli WP. Obesity as an independent risk factor for cardiovascular disease: a 26-year follow-up of participants in the Framingham Heart Study. *Circulation* 1983; 67: 968-77.
36. Lissner L, Odell PM, D'Agostino RB, Stokes J, 3rd, Kreger BE, Belanger AJ, Brownell KD. Variability of body weight and health outcomes in the Framingham population. *N Engl J Med* 1991; 324: 1839-44.
37. Rosengren A, Wedel H, Wilhelmsen L. Body weight and weight gain during adult life in men in relation to coronary heart disease and mortality. A prospective population study. *Eur Heart J* 1999; 20: 269-77.
38. Yusuf S, Hawken S, Ounpuu S, Dans T, Avezum A, Lanas F, McQueen M, Budaj A, Pais P, Varigos J, Lisheng L. Effect of potentially modifiable risk factors associated with myocardial infarction in 52 countries (the INTERHEART study): case-control study. *Lancet* 2004; 364: 937-52.
39. Reeder BA, Liu L, Horlick L. Selective screening for dyslipidemia in a Canadian population. *J Clin Epidemiol* 1996; 49: 217-22.
40. Grover SA, Coupal L, Hu XP. Identifying adults at increased risk of coronary disease. How well do the current cholesterol guidelines work? *Jama* 1995; 274: 801-6.
41. Grover SA, Levinton C, Paquet S. Identifying adults at low risk for significant hyperlipidemia: a validated clinical index. *J Clin Epidemiol* 1999; 52: 49-55.
42. Larsson B, Svardsudd K, Welin L, Wilhelmsen L, Bjorntorp P, Tibblin G. Abdominal adipose tissue distribution, obesity, and risk of cardiovascular disease and death: 13 year follow up of participants in the study of men born in 1913. *Br Med J (Clin Res Ed)* 1984; 288: 1401-4.
43. Lee IM, Manson JE, Hennekens CH, Paffenbarger RS, Jr. Body weight and mortality. A 27-year follow-up of middle- aged men. *Jama* 1993; 270: 2823-8.
44. Freedman DS, Williamson DF, Gunter EW, Byers T. Relation of serum uric acid to mortality and ischemic heart disease. The NHANES I Epidemiologic Follow-up Study. *Am J Epidemiol* 1995; 141: 637-44.

45. Stampfer MJ, Malinow MR, Willett WC, Newcomer LM, Upson B, Ullmann D, Tishler PV, Hennekens CH. A prospective study of plasma homocyst(e)ine and risk of myocardial infarction in US physicians. *Jama* 1992; 268: 877-81.
46. Arnesen E, Refsum H, Bonna KH, Ueland PM, Forde OH, Nordrehaug JE. Serum total homocysteine and coronary heart disease. *Int J Epidemiol* 1995; 24: 704-9.
47. Clark AB, Holt JM. Identifying and managing patients with hyperlipidemia. *Am J Manag Care* 1997; 3: 1211-9; quiz 1223-5.
48. Ernst E, Resch KL. Fibrinogen as a cardiovascular risk factor: a meta-analysis and review of the literature. *Ann Intern Med* 1993; 118: 956-63.
49. Rehm JT, Bondy SJ, Sempos CT, Vuong CV. Alcohol consumption and coronary heart disease morbidity and mortality. *Am J Epidemiol* 1997; 146: 495-501.
50. Klesges RC, Klesges LM, Haddock CK, Eck LH. A longitudinal analysis of the impact of dietary intake and physical activity on weight change in adults. *Am J Clin Nutr* 1992; 55: 818-22.
51. The complete drug reference. Martindale 34^{ème}Ed. Pharmaceutical Press edyted by Sean C. sweetmann. 2005
52. Scripture CD, Pieper JA. Clinical Pharmacokinetics of Fluvastatin. *Clin Pharmacokinet* 2001 ; 40:263-81.
53. Newman TJ, Kassler-TaubKB, Gelarden RT, et al. Safety of pravastatin in long term clinical trials conducted in united states. *J Drug Dev* 1990;3;275-280.
54. Jungnickel PW, Cantral KA, Maloley PA. Pravastatin a new drug for the treatment of hypercholesterolemia. *Clin Pharm* 1992;11(8):677-689.
55. Meyler's side effect of drugs The international Encyclopedia of adverse Drug reaction and Interaction. Elsevier 2006;2910-2911
56. Plosker GL, Wagstaff AJ. Fluvastatin: a review of its pharmacology and use in the management of hypercholesterolaemia. *Drugs* 1996;51(3):433-59
57. Meyler's side effect of drugs The international Encyclopedia of adverse Drug reaction and Interaction. Elsevier 2006;1428-1430
58. Yee HS, Fong NT. Atorvastatin in the treatment of primary hypercholesterolemia and mixed dyslipidemias. *Ann Pharmacother* 1998;32(10):1030-43
59. Dart A, Jerums G, Nicholson G, d'Emden M, Hamilton-Craig I, Tallis G, Best J, West M, Sullivan D, Bracs P, Black D. A multicenter, double-blind, one-year study comparing safety and efficacy of atorvastatin versus simvastatin in patients with hypercholesterolemia. *Am J Cardiol* 1997;80(1):39-44
60. Meyler's side effect of drugs The international Encyclopedia of adverse Drug reaction and

Interaction. Elsevier 2006;366-367

61. Kivisto KT, Kantola T, Neuvonen PJ. Different effects of itraconazole on the pharmacokinetics of fluvastatin and lovastatin. *Br J Clin Pharmacol* 1998;46(1):49-53

62. Meyler's side effect of drugs The international Encyclopedia of adverse Drug reaction and Interaction. Elsevier 2006;3146-3148.

63. Martindale 34 Ed the complete drug reference. Pharmaceutical Press Ed Sean C Sweetman 2005;997-1000

64. McCarthy LJ, Dlott JS, Orazi A, Waxman D, Miraglia CC, Danielson CF. Thrombotic thrombocytopenic purpura: yesterday, today, tomorrow. *Ther Apher Dial* 2004;8(2):80-6

65. Mc Carthy LJ, et al. Thrombotic thrombocytopenic purpura and simvastatin. *Lancet* 1998;352:1284-5

66. Ames PR. Simvastatin-induced thrombocytopaenia: a further case and a brief on its clinical relevance. 2008 Sep;87(9):773-4.

67. Gonzalez-Ponte ML et al. Atorvastatin-induced severe thrombocytopenia. *Lancet* 1998;52:1284

68. Vrettos I, Papageorgiou S, Economopoulou C, Pappa V, Tsigiotis P, Tountas N, Economopoulos T, Dervenoulas J. Rosuvastatin-induced thrombocytopenia. Second Department of Internal Medicine, Propaedeutic, University of Athens, Medical School, Attikon University General Hospital, Haidari, Athens, Greece. *South Med J*. 2010 Jul;103(7):676-8.

69. Anonymous. Simvastatin and alopecia. *Aust Adverse drug reacr Bull* 1993;12:7

70. Segal AS. Alopecia associated with atorvastatin. *Am J Med* 2002;113:171

71. Deslypere JP, et al. Proteinuria as complication of simvastatin treatment. *Lancet* 1990;336:1453

72. Martinez-Suarez HJ, Wang R, Faerber GJ. Atorvastatin-induced hemorrhagic cystitis: a case report. Department of Urology, University of Michigan Medical School, Ann Arbor, Michigan 48109-0330, USA. *Urology*. 2009 Mar;73(3):681.e5-6

73. Lechleitner M, et al. Depressive symptoms in hypercholesterolaemic patients treated with pravastatin, *Lancet* 1992; 340:910

74. Duits N, Bos FM. Depressive symptoms and cholesterol-lowering drugs. *Lancet* 1993; 341:114.

75. Wardle J, et al. Randomised placebo controlled trial of effect on mood of lowering cholesterol concentration. *BMJ* 1996; 313:75-8

76. Steward RA, et al. Long-term assessment of psychological well-being in a randomized placebo-controlled trial of cholesterol reduction with pravastatin. *Arch Intern Med* 2000; 160:3144-52

77. Peters JT, Garwood CL, Lepczyk M. Behavioral changes with paranoia in an elderly woman taking atorvastatin. Department of Pharmacy Practice, Wayne State University, Eugene Applebaum

College of Pharmacy and Health Sciences, Detroit, Michigan 48201, USA. *Am J Geriatr Pharmacother*. 2008 Mar;6(1):28-32

78. Galatti L, Polimeni G, Salvo F, Romani M, Sessa A, Spina E. Short-term memory loss associated with rosuvastatin. Department of Clinical and Experimental Medicine and Pharmacology, Section of Pharmacology, University of Messina, Messina, Italy. . *Pharmacotherapy*. 2006 Aug;26(8):1190-2.

79. King DS, Wilburn AJ, Wofford MR, Harrell TK, Lindley BJ, Jones DW. Cognitive impairment associated with atorvastatin and simvastatin. Department of Medicine, University of Mississippi Medical Center, Jackson, Mississippi 39216, USA. *Pharmacotherapy*. 2003 Dec;23(12):1663-7.

80. Backers JM, Howard PA, Association of HMG CoA reductase inhibitors with neuropathy. *Ann Pharmacother* 2003; 37: 274-7

81. Anonymous. Paresthesia and neuropathy with hypolipidaemia agents. *Aust Adverse Drug Reac Bull* 1993; 12:6

82. Phan T, et al. Peripheral neuropathy associated with simvastatin. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1995; 58: 625-8

83. Jeppesen U, et al. Statin and peripheral neuropathy. *Eur J Of Pharmacol* 1999; 54: 835-8

84. Jacobs MB. HMG CoA reductase inhibitor therapy and peripheral neuropathy. *Ann Intern Med* 1994, 120: 970

85. Abellán-Miralles I, Sánchez-Pérez RM, Pérez-Carmona N, Díaz-Marín C, Mallada-Frechín J. Multiple mononeuropathy associated to treatment with pravastatin. Unidad de Neurología, Hospital de la Marina Baixa, Partina Galandú s/n, E-03570 Villajoyosa, Alicante, Spain. *Rev Neurol*. 2006 Dec 1-15;43(11):659-61.

86. Scola RH, Trentin AP, Germiniani FM, Piovesan EJ, Werneck LC. Simvastatin-induced mononeuropathy multiplex: case report. Department of Medicine, Universidade Federal do Paraná, Curitiba PR, Brazil. *Arq Neuropsiquiatr*. 2004 Jun;62(2B):540-2.

87. Fadini GP, Manzato E, Crepaldi C, de Kreutzenberg S, Tiengo A, Avogaro A. Two cases of statin-induced rhabdomyolysis associated with mononeuropathy. Department of Clinical and Experimental Medicine, University of Padova, Medical School, Padova, Italy. *Clin Drug Investig*. 2010;30(5):347-50

88. Ahn SC. Neuromuscular complications of statins. Loyola University, 2160 South 1st Avenue, Maywood, IL 60153-5500, USA. *Phys Med Rehabil Clin N Am.* 2008 Feb;19(1):47-59.
89. Jackson G. Simvastatin and impotence. *BMJ* 1997; 315: 31
90. Australian Adverse Drug reaction Advisory committee. Simvastatin and adverse endocrine effect in men. *Aust Adverse Drugs Bull* 1995; 14:10
91. Perderson TR. Simvastatin seems unlikely to cause impotence., Faergeman O. *BMJ* 1999; 318: 192.
92. Randomised trial of cholesterol lowering in 4444 patients with coronary heart disease : the Scandinavian Simvastatin Survival Study (4S). *Lancet* 1994; 344
93. RizviK, et al. Do lipid-lowering drugs cause erectile dysfunction? A systemic review. *Fam Pract* 2002; 19: 95-8.
94. Barth JD, et al. Inhibitors of HMG CoA reductase for treating hypercholesterolemia. *BMJ* 1990; 301: 669
95. Black DM, et al. Sleep disturbances and HMG CoA reductase inhibitors. *JAMA* 1990; 264: 1105.
96. Eckernäs S-A, et al. The effects of simvastatin and pravastatin on objective and subjective measures of nocturnal sleep: a comparison of two structurally different HMG CoA reductase inhibitors in patients with primary moderate hypercholesterolemia. *Br J Clin Pharmacol.* 1993; 35: 284-9
97. Keech AC, et al. Absence of effects of prolonged simvastatin therapy on nocturnal sleep in a large randomized placebo-controlled study. *Br J Clin Pharmacol* 1996; 42: 483-90
98. Wachi K, Ishii K, Ikehara T, Shinohara M, Kawafune T, Sumino Y, Nonaka H. A case of acute cholestatic hepatitis associated with fluvastatin sodium. *J Med Soc Toho* 2001; 48: 153-8
99. Batey RG, Harvey M. Cholestasis associated with the use of pravastatin sodium. *Med J Aust* 2002; 176 (11): 561

100. Famularo G, Miele L, Minisola G, Grieco A. Liver toxicity of rosuvastatin therapy. Department of Internal Medicine, San Camillo Hospital, Circonvallazione Gianicolense, Rome 00152, Italy. *World J Gastroenterol*. 2007 Feb 28;13(8):1286-8.
101. Oteri A, Catania MA, Russo A, Salvo F, Giacci L, Caputi AP, Polimeni G. Reversible acute hepatitis induced by rosuvastatin. *South Med J*. 2008 Jul;101(7):768.
102. Rahier JF, Rahier J, Leclercq I, Geubel AP. Severe acute cholestatic hepatitis with prolonged cholestasis and bile-duct injury following atorvastatin therapy: a case report. Department of Gastroenterology, Cliniques universitaires St Luc, Université Catholique de Louvain, Bruxelles, Belgium. *Acta Gastroenterol Belg*. 2008 Jul-Sep;71(3):318-20.
103. De Castro ML, Hermo JA, Baz A, de Luaces C, Pérez R, Clofent J. Acute cholestatic hepatitis after atorvastatin reintroduction.. Servicio de Aparato Digestivo, Hospital Meixoeiro-CHUVI Vigo, Pontevedra, Spain. *Gastroenterol Hepatol*. 2006 Jan;29(1):21-4.
104. Ridruejo E, Mandó OG. Acute cholestatic hepatitis after reinitiating treatment with atorvastatin. *J Hepatol*. 2002 Jul;37(1):165-6.
105. Singh S, Loke YK. Statins and pancreatitis: a systematic review of observational studies and spontaneous case reports. Department of Internal Medicine, Section on General Internal Medicine, Wake Forest University Health Sciences, Winston Salem, North Carolina, USA. *Drug Saf*. 2006; 29(12):1123-32
106. Johnson JL, Loomis IB. A case of simvastatin-associated pancreatitis and review of statin-associated pancreatitis.. Department of Pharmacy: Clinical and Administrative Sciences, College of Pharmacy, University of Oklahoma Schusterman Center, Tulsa, Oklahoma 74135, USA. *Pharmacotherapy*. 2006 Mar; 26(3):414-22
107. Ramdani M, Schmitt AM, Liautard J, Duhamel O, Legroux P, Gilson J, Pariente EA, Agay D, Faure D. Pancréatite aigue à la simvastatine: 2 cas. *Gastroenterol Clin Biol* 1991; 15 (12): 986
108. Lons T, Chousterman M. La simvastatine: une nouvelle molécule responsable de pancréatite aigue ? *Gastroenterol Clin Bio* 1991; 15 (1): 93-4
109. Andersen V, Sonne J, Andersen M. Spontaneous reports on drug induced pancreatitis in denmark from 1968 to 1999. *Eur J Clin Pharmacol* 2001; 57 (6-7): 517-21
110. Pezzili R, Ceciliato R, Corinaldesi R, Barakat B. Acute pancreatitis due to simvastatin therapy:

increased severity after rechallenge. *Dig Liver Dis* 2004; 36 (9): 639-40

111. Tysk C, Al-Eryani AY, Shawabkeh AA. Acute pancreatitis induced by fluvastatin therapy. Department of Medicine, Al Hammadi Hospital, Riyadh, Saudi Arabia. *J Clin Gastroenterol*. 2002 Nov-Dec;35(5):406-8.

112. Singh S, Nautiyal A, Dolan JG. Recurrent acute pancreatitis possibly induced by atorvastatin and rosuvastatin. Is statin induced pancreatitis a class effect? Department of Internal Medicine, Unity Health System, Rochester, NY 14626, USA. *JOP*. 2004 Nov 10;5(6):502-4.

113. Noël B. Lupus erythematosus and other autoimmune diseases related to statin therapy: a systematic review. Department of Dermatology, Centre Hospitalier Universitaire Vaudois, Lausanne, Switzerland. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2007 Jan;21(1):17-24.

114. Jiménez-Alonso J, Jaimez L, Sabio JM, Hidalgo C, Leon L. Atorvastatin-induced reversible positive antinuclear antibodies.. *Am J Med*. 2002 Mar;112(4):329-30.

115. Gressier L, Pruvost-Balland C, Dubertret L, Viguier M. Atorvastatin-induced drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms (DRESS). Service de dermatologie, hôpital Saint-Louis, université Denis-Diderot Paris-VII, 1, avenue Claude-Vellefaux, 75475 Paris cedex 10, France. *Ann Dermatol Venereol*. 2009 Jan;136(1):50-3.

116. Noël B, Panizzon RG. Lupus-like syndrome associated with statin therapy. *Dermatology* 2004;208(3):276-7.

117. Khosla R, Butman AN, Hammer DF. Simvastatin induced lupus erythematosus. *South Med J* 1998;91(9):873-4.

118. Rajabally YA, Varakantam V, Abbott RJ. Disorder resembling Guillain-Barré syndrome on initiation of statin therapy. Department of Neurology, University Hospitals of Leicester, Royal Infirmary, Leicester LE1 5WW, United Kingdom. *Muscle Nerve*. 2004 Nov;30(5):663-6.

119. Sridhar MK, Abdulla A. Fatal lupus syndrome and ARDS induced by fluvastatin. *Lancet* 1998;352(9122):114

120. Suchak R, Benson K, Swale V. Statin-induced Ro/SSa-positive subacute cutaneous lupus erythematosus. *Clin Exp Dermatol*. 2007 Sep;32(5):589-91.

121. De Groot RE, Willems LN, Dijkman JH. Interstitial lung disease with pleural effusion caused by simvastatin. *J Intern Med*. 1996;239(4):361-3
122. Yoshioka S, Mukae H, Ishii H, Nakayama S, Hisatomi K, Ishimoto H, Kakugawa T, Sugiyama K, Ide M, Kohno S. A case of drug-induced pneumonia possibly associated with simvastatin. Second Department of Internal Medicine, Nagasaki University School of Medicine. *Nihon Kokyuki Gakkai Zasshi*. 2005 Oct;43(10):600-4.
123. Liscoët-Loheac N, André N, Couturaud F, Chenu E, Quiot JJ, Leroyer C. Hypersensitivity pneumonitis in a patient taking pravastatin. Département de Médecine interne et Pneumologie, CHRU de la Cavale Blanche, 29609, Brest Cedex, France. *Rev Mal Respir*. 2001 Sep;18(4 Pt 1):426-8.
124. Kalomenidis I, Papis S, Loukides S. Bilateral pleural effusions associated with pravastatin sodium treatment. *Eur Respir J*. 2007 Nov;30(5):1022.
125. Aerts J, Karmochkine M, Raguin G. Gynecomastia due to pravastatin. *Presse Med*. 1999 Apr 17;28(15):787.
126. Hammons KB, Edwards RF, Rice WY. Gynecomastia associated with atorvastatin therapy. Moses Cone Health System, Greensboro, North Carolina, USA. *Pharmacotherapy*. 2006 Aug;26(8):1165-8.
127. Oteri A, Catania MA, Travaglini R, Russo A, Giustini SE, Caputi AP, Polimeni G. Gynecomastia possibly induced by rosuvastatin. Department of Clinical and Experimental Medicine and Pharmacology, Section of Pharmacology, University of Messina, Messina, Italy. *Pharmacotherapy*. 2008 Apr;28(4):549-51.
128. Anliker MD, Wüthrich B. Chronic urticaria to atorvastatin. Allergy Unit, Department of Dermatology, University Hospital of Zurich, Gloriastrasse 31, 8091 Zurich, Switzerland. *Allergy*. 2002 Apr;57(4):366.
129. Koning C, Eickert A, Scharfetter-Kochanek K, Krieg T, Hunzelmann N. Linear IgA bullous dermatosis induced by atorvastatin. *J Am Acad Dermatol* 2001;44(4):689-92
130. Adcock BB, Hornsby LB, Jenkins K. J. Dermatographism: An adverse effect of atorvastatin. *Am Board Fam Pract* 2001;14(2):148-51
131. Keough GC, Richardson TT, Grabski WJ. Pravastatin-induced lichenoid drug eruption.

Department of Dermatology, Brooke Army Medical Center, Fort Sam Houston, Texas 78234-6200, USA. *Cutis*. 1998 Feb;61(2):98-100.

132. Mehregan DR, Mehregan DA, Pakideh S, Pinkus. Cheilitis due to treatment with simvastatin. Dermatopathology Laboratory, Monroe, Michigan 48161, USA. *Cutis*. 1998 Oct;62(4):197-8.

133. Akahane T, Mizushige K, Nishio H, Fukui H, Kuriyama S. Atrial fibrillation induced by simvastatin treatment in a 61-year-old man. Third Department of Internal Medicine, Nara Medical University, Nara, Japan. *Heart Vessels*. 2003 Jul;18(3):157-9.

134. Goli AK, Goli AS, Byrd RP Jr, Roy TM. Simvastatin induced lactic acidosis: a rare adverse reaction? *Clin Pharmacol Ther* 2002;72(4):461-4

135. Bełtowski J, Wójcicka G, Jamroz-Wiśniewska A. Adverse effects of statins - mechanisms and consequences. Department of Pathophysiology, Medical University, Lublin, Poland. *Curr Drug Saf*. 2009 Sep;4(3):209-28

136. Mercier J, Lacampagne A. New insights into mechanisms of statin-associated myotoxicity. Sirvent P, INSERM, ER I25, F-34295 Montpellier, France. *Curr Opin Pharmacol*. 2008 Jun;8(3):333-8.

137. Toth PP, Harper CR, Jacobson TA. Clinical characterization and molecular mechanisms of statin myopathy. Sterling Rock Falls Clinic, Ltd, 101 East Miller Road, Sterling, IL 61081, USA. *Expert Rev Cardiovasc Ther*. 2008 Aug;6(7):955-69

138. Kumar AJ, Wong SK, Andrew G. Statin-induced muscular symptoms: a report of 3 cases. Department of Trauma and Orthopaedics, North West Wales NHS Trust, Ysbyty Gwynedd, Bangor, United Kingdom. *Acta Orthop Belg*. 2008 Aug;74(4):569-72.

139. Asbach P, Paetsch I, Stawowy P, Sander B, Fleck E. Statin-associated focal myositis. *Int J Cardiol*. 2009 Mar 20;133(1):e33-4.

140. Schalke BB, et al. Pravastatin-associated inflammatory myopathy. *N Engl J Med*, 1992;327:649-50.

141. Noel B et al. Atorvastatin-induced dermatomyositis. *Am J Med* 2001; 110:670-1.

142. Lea AP, McTavish DA review of its pharmacology and therapeutic potential in the

management of hyperlipideamias. *Drug* 1997;53(5):828-47

143. Purvin V, Kawasaki A, Smith KH, Kesler A. Statin-associated myasthenia gravis: report of 4 cases and review of the literature. Midwest Eye Institute, Indianapolis, Indiana 46280, USA. *Medicine (Baltimore)*. 2006 Mar;85(2):82-5.

144. Martínez-García FA, Martín-Fernández J, Moltó JM, Villaverde R, Morales A, Fernández-Barreiro A. Myopathy caused by inhibitors of hydroxymethylglutaryl-coenzyme A reductase. Servicio de Neurología, Hospital Universitario Virgen de la Arrixaca, Murcia, España. *Rev Neurol*. 1997 Jun;25(142):869-71.

145. Boltan DD, Lachar W, Khetan A, Bouffard JP, Roberts WC. Fatal and widespread skeletal myopathy confirmed morphologically years after initiation of simvastatin therapy. Department of Internal Medicine, Baylor University Medical Center, Dallas, Texas 75205, USA. *Am J Cardiol*. 2007 Apr 15;99(8):1171-6.

146. Justiniano M, Dold S, Espinoza LR. Rapid onset of muscle weakness (rhabdomyolysis) associated with the combined use of simvastatin and colchicine. *J Clin Rheumatol*. Rheumatology Section, Department of Internal Medicine, LSU Health Sciences Center, 2020 Gravier Street, New Orleans, LA 70112, USA. 2007 Oct;13(5):266-8.

147. Atasoyu EM, Evrenkaya TR, Solmazgul E. Possible colchicine rhabdomyolysis in a fluvastatin-treated patient. *Ann Pharmacother*. 2005 Jul-Aug;39(7-8):1368-9.

148. Molden E, Andersson KS. Simvastatin-associated rhabdomyolysis after coadministration of macrolide antibiotics in two patients. Department of Pharmaceutical Biosciences, School of Pharmacy, University of Oslo, Oslo, Norway. *Pharmacotherapy*. 2007 Apr;27(4):603-7

149. Maltz HC, Balog DL, Cheigh JS. Rhabdomyolysis associated with concomitant use of atorvastatin and cyclosporine. College of Pharmacy and Allied Health Professions, St. John's University, Jamaica, NY 43210, USA. *Ann Pharmacother*. 1999 Nov;33(11):1176-9.

150. Gallelli L, Ferraro M, Spagnuolo V, Rende P, Mauro GF, De Sarro G. Rosuvastatin-induced rhabdomyolysis probably via CYP2C9 saturation. Department of Experimental and Clinical Medicine, Faculty of Medicine and Surgery, University Magna Graecia of Catanzaro, Catanzaro, Italy. luca_gallelli@gmail.com. *Drug Metabol Drug Interact*. 2009;24(1):83-7.

151. Mikhail N, Iskander E, Cope D. Rhabdomyolysis in an HIV-infected patient on anti-retroviral therapy precipitated by high-dose pravastatin. Department of Medicine, Olive View-UCLA Medical Center, 14445 Olive View Drive, Sylmar, CA 91342, USA. *Curr Drug Saf*. 2009 May;4(2):121-2.

152. Gama MP, Pellegrinello S, Alonso SS, Coelho JF, Martins CF, Biagini GL. High doses statins administration causing rhabdomyolysis: case report. Departamento de Medicina Interna, Faculdade Evangélica do Paraná, Hospital Universitário Evangélico de Curitiba, Curitiba, RS. *Arq Bras Endocrinol Metabol*. 2005 Aug;49(4):604-9.
153. Fadini GP, Manzato E, Crepaldi C, de Kreutzenberg S, Tiengo A, Avogaro A. Rhabdomyolysis as a side effect of simvastatin treatment. Iskra B, Zivko M, Kes P. *Interni odjel, Opća bolnica Virovitica, Virovitica, Hrvatska. Acta Med Croatica*. 2005;59(4):325-8.
154. Fadini GP, Manzato E, Crepaldi C, de Kreutzenberg S, Tiengo A, Avogaro A. Two cases of statin-induced rhabdomyolysis associated with mononeuropathy. Department of Clinical and Experimental Medicine, University of Padova, Medical School, Padova, Italy. *Clin Drug Investig*. 2010;30(5):347-50
155. Borrego FJ, Liébana A, Borrego J, Pérez del Barrio P, Gil JM, García Cortés MJ, Sánchez Perales C, Serrano P, Pérez Bañasco V. Rhabdomyolysis and acute renal failure secondary to statins. Servicio de Nefrología, Hospital General de Especialidades Ciudad de Jaén, Jaén. *Nefrologia*. 2001 May-Jun;21(3):309-13.
156. Schindler C, Thorns M, Matschke K, Tugtekin SM, Kirch W. Asymptomatic statin-induced rhabdomyolysis after long-term therapy with the hydrophilic drug pravastatin. Institute of Clinical Pharmacology, Faculty of Medicine, Technical University of Dresden, Dresden, Germany. *Clin Ther*. 2007 Jan;29(1):172-6.
157. Rubí S, Duch J, Ortín J, Setoain X, Pons F. Rhabdomyolysis after treatment with atorvastatin detected by bone scintigraphy. Servicio de Medicina Nuclear, Hospital Clínic, Universidad de Barcelona. *Rev Esp Med Nucl*. 2006 Nov-Dec; 25(6):393.
158. Lado FL, Rodríguez Moreno C, Cinza Sajurjo S, Durán Parrondo C, Pazo Núñez M, Lois Pernas A, Masa Vázquez L. Statin-induced rhabdomyolysis and renal failure: also with fluvastatine. Servicio de Medicina Interna, Hospital Clínico Universitario, Santiago de Compostela, A Coruña, Spain. *An Med Interna*. 2004 May; 21(5):235-7.
159. Jamil S, Iqbal P. Rhabdomyolysis induced by a single dose of a statin. Medical Directorate, Chesterfield and North Derbyshire Royal Hospital NHS Calow, Chesterfield, UK. *Heart*. 2004 Jan; 90(1):e3.
160. Karen Baxter. *Stockley's Drug interaction*. 18 Ed. PhP 2008; 12:449-52.
161. Simonson SG and al. Effect of rosuvastatin on warfarin pharmacodynamics and pharmacokinetics. *J Clin Pharmacol* 2005; 45:927-34.

162. Pfizer Ltd. UK Summary of product characteristics Atorvastatin. September 2006.
163. Peter K, Jewitt-Harris J and al. Safety and tolerability of fluvastatin with concomitant use of antihypertensive agents. An analysis of a clinical trial database. *Am J Hypertens* 1993; 6:346S-352S.
164. Azie NE, Brater DC, and al. The interaction of diltiazem with lovastatin and pravastatin. *Clin Pharmacol Ther.* 1998; 64: 369-77
165. Comparative Pharmacokinetic interaction profiles of pravastatin, simvastatin, and atorvastatin, when co-administered with CYP450 inhibitors. *Am J Cardiol.* 2004; 94: 1140-6.
166. Karen Baxter. *Stockley's Drug interaction.* 18 Ed. PhP 2008; 30: 1096.
167. Gruer PKJ, Vega JM. Concomitant use of CYP450 3A4 inhibitors and simvastatin. *AM J Cardiol.* 1999; 84: 811-15.
168. Karen Baxter. *Stockley's Drug interaction.* 18 Ed. PhP 2008; 30: 1092.
169. Karen Baxter. *Stockley's Drug interaction.* 18 Ed. PhP 2008 ; 30: 1099.
170. Hsu W-C, Chen W-H, and al. Colchicine induced acute myopathy in a patient with concomitant use of simvastatin. *Clin Neuropharmacol.* 2002; 25: 226-8.
171. Alsheikh-Ali AA, Karas RH and al. Adverse events with concomitant amiodarone and statin therapy.. *Prev Cardiol.* 2005; 8: 95-7.
172. Karen Baxter. *Stockley's Drug interaction.* 18 Ed. PhP 2008; 30: 1104-5.
173. Karen Baxter. *Stockley's Drug interaction.* 18 Ed. PhP 2008; 30: 1095.
174. Sirvent, Mercier and Lacampagne. New insights into mechanisms of statin-associated myotoxicity. *Current Opinion in Pharmacology* 2008, 8:333–338

ETUDE STATINE : EFFETS INDESIRABLES SUSPECTES

Informations concernant le patient

patient	dept	Date de naissance			age	sexe	Survenue de l'effet		
---/--		jj	mm	aa		F/M	jj	mm	aa

Statine considérée

Statine considérée :
Dose quotidienne :
Début de traitement

Traitements concomitants

DCI	Début de traitement

Antécédents

Médicaments, chirurgicaux	date	Toujours en cours O/N

Effets indésirables constatés

Description	SOC Considérée	présent dans RCP
		O/N

FICHE THERIAQUE n°1

Précaution d'emploi : Anticoagulants oraux (acénocoumarol, fluindione, phenindione, tiocloमारol, warfarine) + atorvastatine, fluvastatine, rosuvastatine, simvastatine

Mécanisme de l'interaction : augmentation de l' effet et de la toxicité des anticoagulants oraux

Nature du risque et mécanisme d'action : Augmentation de l'effet de l'anticoagulant oral et du risque hémorragique

Niveau de contrainte :

- précaution d'emploi

Conduite à tenir : Contrôle plus fréquent de l'INR, adaptation éventuelle de la posologie de l'anticoagulant oral

Informations thériaque : le mécanisme de cette interaction n'est pas clairement établi mais ne semble pas univoque.

Références bibliographiques (par ordre chronologique)

- Light RT, Pan HY, Glaess SR, Bakry D. A report on the pharmacokinetic and pharmacodynamic interaction of pravastatin and warfarin in healthy male volunteers. Unpublished report on file of ER Squibb. Protocol 1988 ; 27 : 201-59.
- Walker JF. Simvastatin: the clinical profile. Am J Med 1989 ; 87 (suppl 4A) : 44-46S.
- Ahmad S. Lovastatin. Warfarin interactions. Arch Int Med 1990 ; 150 : 2407.
- Feely J, O'Connor P. Effects of HMG CoA reductase inhibitors on warfarin binding. Drug Invest 1991 ; 3 : 315-6.
- Gaw A, Wosornu D. Simvastatin during warfarin therapy in hyperlipo-proteinemia. Lancet 1992 ; 340 : 979-80.
- Transon C, Leeman T, Dayer P. Selective in vitro P450 inhibition profile by fluvastatin indicates its potential in vivo drug interaction. Clin Pharmacol Ther 1993 ; 53 : 188.
- O'Rangers EA. The effect of HMG CoA reductase inhibitors on the anticoagulant response to warfarin. Pharmacotherapy 1994 ; 14
- Grau E, Perella M, Pastor E. Simvastatin-oral anticoagulant interaction. Lancet 1996 ; 347 : 405-6. : 349.
- Trenque T, Choisy H, Germain ML. Pravastatin: interaction with oral anticoagulant BMJ 1996 ; 312 : 886.

Précaution d'emploi : Vérapamil + simvastatine

Mécanisme de l'interaction : Inhibition enzymatique, inhibition du cytochrome P, inhibition du cytochrome CYP 3A4 par le vérapamil. Diminution du métabolisme de la simvastatine, augmentation de la concentration plasmatique et de la toxicité de la simvastatine

Nature du risque et mécanisme d'action : Risque majoré d'effets indésirables (concentration-dépendants) à type de rhabdomyolyse, par diminution du métabolisme hépatique de l'hypocholestérolémiant.

Niveau de contrainte :

- précaution d'emploi

Conduite à tenir : ne pas dépasser la posologie de 20 mg/j de simvastatine. Si l'objectif thérapeutique n'est pas atteint à cette posologie, utiliser une autre statine non concernée par ce type d'interaction.

Informations thériaque : Le mécanisme de cette interaction est une inhibition enzymatique du métabolisme hépatique de l'hypocholestérolémiant – atorvastatine, (à marge thérapeutique étroite et métabolisé par l'isoenzyme CYP3A4 (1) du cytochrome P450) par le diltiazem ou le vérapamil (inhibiteur enzymatique de l'isoenzyme CYP3A4 (2) du cytochrome P450).

(1) Les principales substances actives connues à marge thérapeutique étroite et métabolisées par l'isoenzyme CYP3A4 sont : alcaloïdes de l'ergot de seigle (ergotamine, dihydroergotamine), antiarythmiques (amiodarone, disopyramide), benzodiazépines (midazolam, triazolam, zolpidem), cisapride, ifosfamide, immunosuppresseurs (ciclosporine, sirolimus, tacrolimus), morphiniques (alfentanyl, fentanyl, méthadone), pimozide, inhibiteurs de la phosphodiesterase de type 5 (sildénafil, tadalafil, vardénafil), statines (simvastatine, atorvastatine, cêrivastatine).

(2) Les principaux inhibiteurs de l'isoenzyme CYP3A4 connus (diminution de l'activité des CYP) sont : jus de pamplemousse, amiodarone, antagonistes des canaux calciques (diltiazem, vérapamil), antifongiques azolés (kétoconazole, itraconazole, fluconazole, miconazole, voriconazole), inhibiteurs de protéases (ritonavir, nelfinavir, amprénavir, indinavir, atazanavir, delavirdine), macrolides (érythromycine, clarithromycine, josamycine, télithromycine), association quinupristine + dalfopristine, cimétidine, imatinib, stiripentol. L'inhibition, à l'inverse de l'induction, s'exerce le plus souvent au niveau d'un seul CYP. L'inhibition, à l'inverse de l'induction, est rapide et répond schématiquement à deux mécanismes :

- une réelle inactivation du CYP par l'inhibiteur

- une compétition au niveau d'un même CYP entre deux substances administrées simultanément fixées et métabolisées par le même CYP.

Ce deuxième mécanisme, plus fréquemment impliqué, résulte d'une affinité de la substance inhibitrice pour le CYP considéré, qui est supérieure à celle de la substance inhibée. En fonction de leur degré d'affinité pour un CYP donné, certains médicaments peuvent, dans ces conditions, se comporter comme des inhibiteurs du métabolisme de médicaments moins affines, mais aussi voir leur métabolisme inhibé par d'autres médicaments plus affines. Une synthèse sur les interactions médicamenteuses et les cytochromes ainsi qu'une liste non exhaustive de médicaments (principes actifs) métabolisés préférentiellement par un CYP, et donnant lieu à des interactions cliniquement significatives, établie par l'afssaps (www.afssaps.sante.fr) est présentée dans la rubrique journal sur

Références bibliographiques (par ordre chronologique)

- Kantola T, Kivisto KT, Neuvonen PJ. Erythromycin and verapamil considerably increase serum simvastatin and simvastatin acid concentrations. Clin Pharmacol Ther. 1998 ; 64(2) : 177-82.
- Kusus M, Stapleton DD, Lertora JJ, Simon EE, Dreisbach AW Rhabdomyolysis and acute renal failure in a cardiac transplant recipient due to multiple drug interactions. Am J Med Sci. 2000 ; 320(6) : 394-7.
- Yeo KR, Yeo WW. Inhibitory effects of verapamil and diltiazem on simvastatin metabolism in human liver microsomes. Br J Clin Pharmacol. 2001 ; 51(5) : 461-70.
- Chiffolleau A, Trochu JN, Veyrac G, Petit T, Abadie P, Bourin M, Jolliet P. Rhabdomyolysis in cardiac transplant recipient due to verapamil interaction with simvastatin and cyclosporin treatment. Therapie. 2003 ; 58(2) : 168-70.
- Jacobson TA. Comparative pharmacokinetic interaction profiles of pravastatin, simvastatin, and atorvastatin when coadministered with cytochrome P450 inhibitors. Am J Cardiol. 2004 ; 94(9) : 1140-6.

Précaution d'emploi : amlodipine + simvastatine

Mécanisme de l'interaction : Inhibition enzymatique, inhibition du cytochrome P, inhibition du cytochrome CYP 3A4 par l'amlodipine. Augmentation du métabolisme de l'amlodipine. Diminution du métabolisme de la simvastatine, augmentation de la concentration plasmatique de l'efficacité et de la toxicité de la simvastatine

Nature du risque et mécanisme d'action : risque majoré d'effets indésirables (dose-dépendants) à type de rhabdomyolyse (diminution du métabolisme hépatique de l'hypocholestérolémiant).

Niveau de contrainte :

- précaution d'emploi

Conduite à tenir : ne pas dépasser la posologie de 40 mg/j de simvastatine ou utiliser une autre statine non concernée par ce type d'interaction.

Informations thériaque : Le mécanisme de cette interaction est une inhibition enzymatique du métabolisme hépatique de l'hypocholestérolémiant – atorvastatine, (à marge thérapeutique étroite et métabolisé par l'isoenzyme CYP3A4 (1) du cytochrome P450) par le diltiazem ou le vérapamil (inhibiteur enzymatique de l'isoenzyme CYP3A4 (2) du cytochrome P450).

(1) Les principales substances actives connues à marge thérapeutique étroite et métabolisées par l'isoenzyme CYP3A4 sont : alcaloïdes de l'ergot de seigle (ergotamine, dihydroergotamine), antiarythmiques (amiodarone, disopyramide), benzodiazépines (midazolam, triazolam, zolpidem), cisapride, ifosfamide, immunosuppresseurs (ciclosporine, sirolimus, tacrolimus), morphiniques (alfentanyl, fentanyl, méthadone), pimozide, inhibiteurs de la phosphodiesterase de type 5 (sildénafil, tadalafil, vardénafil), statines (simvastatine, atorvastatine, cérvastatine).

(2) Les principaux inhibiteurs de l'isoenzyme CYP3A4 connus (diminution de l'activité des CYP) sont : jus de pamplemousse, amiodarone, antagonistes des canaux calciques (diltiazem, vérapamil), antifongiques azolés (kétoconazole, itraconazole, fluconazole, miconazole, voriconazole), inhibiteurs de protéases (ritonavir, nelfinavir, amprénavir, indinavir, atazanavir, delavirdine), macrolides (érythromycine, clarithromycine, josamycine, télithromycine), association quinupristine + dalfopristine, cimétidine, imatinib, stiripentol. L'inhibition, à l'inverse de l'induction, s'exerce le plus souvent au niveau d'un seul CYP. L'inhibition, à l'inverse de l'induction, est rapide et répond schématiquement à deux mécanismes :

- une réelle inactivation du CYP par l'inhibiteur

- une compétition au niveau d'un même CYP entre deux substances administrées simultanément fixées et métabolisées par le même CYP.

Ce deuxième mécanisme, plus fréquemment impliqué, résulte d'une affinité de la substance inhibitrice pour le CYP considéré, qui est supérieure à celle de la substance inhibée. En fonction de leur degré d'affinité pour un CYP donné, certains médicaments peuvent, dans ces conditions, se comporter comme des inhibiteurs du métabolisme de médicaments moins affines, mais aussi voir leur métabolisme inhibé par d'autres médicaments plus affines. Une synthèse sur les interactions médicamenteuses et les cytochromes ainsi qu'une liste non exhaustive de médicaments (principes actifs) métabolisés préférentiellement par un CYP, et donnant lieu à des interactions cliniquement significatives, établie par l'afssaps (www.afssaps.sante.fr) est présentée dans la rubrique journal sur www.theriaque.org.

FICHE THERIAQUE n°2

Précaution d'emploi : Diltiazem, Vérapamil + atorvastatine

Mécanisme de l'interaction : Inhibition enzymatique, inhibition du cytochrome P, inhibition du cytochrome CYP 3A4 par diltiazem ou vérapamil. Diminution du métabolisme de l'atorvastatine, augmentation de la concentration plasmatique et de la toxicité de l'atorvastatine et la simvastatine

Nature du risque et mécanisme d'action : Risque majoré d'effets indésirables (concentration-dépendants) à type de rhabdomyolyse, par diminution du métabolisme hépatique de l'hypocholestérolémiant.

Niveau de contrainte :

- précaution d'emploi

Conduite à tenir : utiliser des doses plus faibles d'hypocholestérolémiant. Si l'objectif thérapeutique n'est pas atteint, utiliser une autre statine non concernée par ce type d'interaction.

Informations thériaque : Le mécanisme de cette interaction est une inhibition enzymatique du métabolisme hépatique de l'hypocholestérolémiant – atorvastatine, (à marge thérapeutique étroite et métabolisé par l'isoenzyme CYP3A4 (1) du cytochrome P450) par le diltiazem ou le vérapamil (inhibiteur enzymatique de l'isoenzyme CYP3A4 (2) du cytochrome P450).

(1) Les principales substances actives connues à marge thérapeutique étroite et métabolisées par l'isoenzyme CYP3A4 sont : alcaloïdes de l'ergot de seigle (ergotamine, dihydroergotamine), antiarythmiques (amiodarone, disopyramide), benzodiazépines (midazolam, triazolam, zolpidem), cisapride, ifosfamide, immunosuppresseurs (ciclosporine, sirolimus, tacrolimus), morphiniques (alfentanyl, fentanyl, méthadone), pimozide, inhibiteurs de la phosphodiesterase de type 5 (sildénafil, tadalafil, vardénafil), statines (simvastatine, atorvastatine, cérvastatine).

(2) Les principaux inhibiteurs de l'isoenzyme CYP3A4 connus (diminution de l'activité des CYP) sont : jus de pamplemousse, amiodarone, antagonistes des canaux calciques (diltiazem, vérapamil), antifongiques azolés (kétoconazole, itraconazole, fluconazole, miconazole, voriconazole), inhibiteurs de protéases (ritonavir, nelfinavir, amprénavir, indinavir, atazanavir, delavirdine), macrolides (érythromycine, clarithromycine, josamycine, télichromycine), association quinupristine + dalfopristine, cimétidine, imatinib, stiripentol. L'inhibition, à l'inverse de l'induction, s'exerce le plus souvent au niveau d'un seul CYP. L'inhibition, à l'inverse de l'induction, est rapide et répond schématiquement à deux mécanismes :

- une réelle inactivation du CYP par l'inhibiteur

- une compétition au niveau d'un même CYP entre deux substances administrées simultanément fixées et métabolisées par le même CYP.

Ce deuxième mécanisme, plus fréquemment impliqué, résulte d'une affinité de la substance inhibitrice pour le CYP considéré, qui est supérieure à celle de la substance inhibée. En fonction de leur degré d'affinité pour un CYP donné, certains médicaments peuvent, dans ces conditions, se

comporter comme des inhibiteurs du métabolisme de médicaments moins affines, mais aussi voir leur métabolisme inhibé par d'autres médicaments plus affines. Une synthèse sur les interactions médicamenteuses et les cytochromes ainsi qu'une liste non exhaustive de médicaments (principes actifs) métabolisés préférentiellement par un CYP, et donnant lieu à des interactions cliniquement significatives, établie par l'afssaps (www.afssaps.sante.fr) est présentée dans la rubrique journal sur www.theriaque.org.

Références bibliographiques (par ordre chronologique)

- Lewin JJ 3rd, Nappi JM, Taylor MH. Rhabdomyolysis with concurrent atorvastatin and diltiazem. *Ann Pharmacother.* 2002 ; 36(10) : 1546-9.
- Jacobson TA. Comparative pharmacokinetic interaction profiles of pravastatin, simvastatin, and atorvastatin when coadministered with cytochrome P450 inhibitors. *Am J Cardiol.* 2004 ; 94(9) : 1140-6.

FICHE THERIAQUE n°3

Précaution d'emploi : colchicine + atorvastatine, fluvastatine, pravastatine, rosuvastatine, simvastatine

Mécanisme de l'interaction : addition des effets et augmentation de la toxicité

Nature du risque et mécanisme d'action : risque de majoration des effets indésirables musculaires de ces substances, et notamment de rhabdomyolyse.

Niveau de contrainte :

- précaution d'emploi

Conduite à tenir : surveillance clinique et biologique, notamment au début de l'association.

FICHE THERIAQUE n°4

Précaution d'emploi : amiodarone + simvastatine

Mécanisme de l'interaction : Inhibition enzymatique, inhibition du cytochrome P, inhibition du cytochrome CYP 3A4 par l'amiodarone. Diminution du métabolisme de la simvastatine, augmentation de la concentration plasmatique et de la toxicité de la simvastatine.

Nature du risque et mécanisme d'action : risque majoré d'effets indésirables (concentration-dépendants) à type de rhabdomyolyse (diminution du métabolisme hépatique de la simvastatine).

Niveau de contrainte :

- précaution d'emploi

Conduite à tenir : ne pas dépasser la posologie de 20 mg/jour de simvastatine. Si l'objectif thérapeutique n'est pas atteint à cette posologie, utiliser une autre statine non concernée par ce type d'interaction.

Informations thériaque : Le mécanisme de cette interaction est une inhibition enzymatique du métabolisme hépatique de l'hypocholestérolémiant – atorvastatine, (à marge thérapeutique étroite et métabolisé par l'isoenzyme CYP3A4 (1) du cytochrome P450) par le diltiazem ou le vérapamil (inhibiteur enzymatique de l'isoenzyme CYP3A4 (2) du cytochrome P450).

(1) Les principales substances actives connues à marge thérapeutique étroite et métabolisées par l'isoenzyme CYP3A4 sont : alcaloïdes de l'ergot de seigle (ergotamine, dihydroergotamine), antiarythmiques (amiodarone, disopyramide), benzodiazépines (midazolam, triazolam, zolpidem), cisapride, ifosfamide, immunosuppresseurs (ciclosporine, sirolimus, tacrolimus), morphiniques (alfentanyl, fentanyl, méthadone), pimozide, inhibiteurs de la phosphodiesterase de type 5 (sildénafil, tadalafil, vardénafil), statines (simvastatine, atorvastatine, cêrivastatine).

(2) Les principaux inhibiteurs de l'isoenzyme CYP3A4 connus (diminution de l'activité des CYP) sont : jus de pamplemousse, amiodarone, antagonistes des canaux calciques (diltiazem, vérapamil), antifongiques azolés (kétoconazole, itraconazole, fluconazole, miconazole, voriconazole), inhibiteurs de protéases (ritonavir, nelfinavir, amprénavir, indinavir, atazanavir, delavirdine), macrolides (érythromycine, clarithromycine, josamycine, télithromycine), association quinupristine + dalfopriline, cimétidine, imatinib, stiripentol. L'inhibition, à l'inverse de l'induction, s'exerce le plus souvent au niveau d'un seul CYP. L'inhibition, à l'inverse de l'induction, est rapide et répond schématiquement à deux mécanismes :

- une réelle inactivation du CYP par l'inhibiteur

- une compétition au niveau d'un même CYP entre deux substances administrées simultanément fixées et métabolisées par le même CYP.

Ce deuxième mécanisme, plus fréquemment impliqué, résulte d'une affinité de la substance inhibitrice pour le CYP considéré, qui est supérieure à celle de la substance inhibée. En fonction de leur degré d'affinité pour un CYP donné, certains médicaments peuvent, dans ces conditions, se comporter comme des inhibiteurs du métabolisme de médicaments moins affines, mais aussi voir leur métabolisme inhibé par d'autres médicaments plus affines. Une synthèse sur les interactions

médicamenteuses et les cytochromes ainsi qu'une liste non exhaustive de médicaments (principes actifs) métabolisés préférentiellement par un CYP, et donnant lieu à des interactions cliniquement significatives, établie par l'afssaps (www.afssaps.sante.fr) est présentée dans la rubrique journal sur www.theriaque.org.

FICHE THERIAQUE n°5

Précaution d'emploi : érythromycine + atorvastatine

Mécanisme de l'interaction : Inhibition enzymatique, inhibition du cytochrome P, inhibition du cytochrome CYP 3A4 par l'érythromycine. Diminution du métabolisme de l'atorvastatine, augmentation de la concentration plasmatique et de la toxicité de l'atorvastatine.

Nature du risque et mécanisme d'action : risque majoré d'effets indésirables (concentration-dépendants) à type de rhabdomyolyse, par diminution du métabolisme hépatique de l'hypocholestérolémiant.

Niveau de contrainte :

- précaution d'emploi

Conduite à tenir : utiliser des doses plus faibles d'hypocholestérolémiant. Si l'objectif thérapeutique n'est pas atteint, utiliser une autre statine non concernée par ce type d'interaction.

Informations thériaque : Le mécanisme de cette interaction est une inhibition enzymatique du métabolisme hépatique de l'hypocholestérolémiant – atorvastatine, (à marge thérapeutique étroite et métabolisé par l'isoenzyme CYP3A4 (1) du cytochrome P450) par le diltiazem ou le vérapamil (inhibiteur enzymatique de l'isoenzyme CYP3A4 (2) du cytochrome P450).

(1) Les principales substances actives connues à marge thérapeutique étroite et métabolisées par l'isoenzyme CYP3A4 sont : alcaloïdes de l'ergot de seigle (ergotamine, dihydroergotamine), antiarythmiques (amiodarone, disopyramide), benzodiazépines (midazolam, triazolam, zolpidem), cisapride, ifosfamide, immunosuppresseurs (ciclosporine, sirolimus, tacrolimus), morphiniques (alfentanyl, fentanyl, méthadone), pimozide, inhibiteurs de la phosphodiesterase de type 5 (sildénafil, tadalafil, vardénafil), statines (simvastatine, atorvastatine, cêrivastatine).

(2) Les principaux inhibiteurs de l'isoenzyme CYP3A4 connus (diminution de l'activité des CYP) sont : jus de pamplemousse, amiodarone, antagonistes des canaux calciques (diltiazem, vérapamil), antifongiques azolés (kétoconazole, itraconazole, fluconazole, miconazole, voriconazole), inhibiteurs de protéases (ritonavir, nelfinavir, amprénavir, indinavir, atazanavir, delavirdine), macrolides (érythromycine, clarithromycine, josamycine, télithromycine), association quinupristine + dalfopriline, cimétidine, imatinib, stiripentol. L'inhibition, à l'inverse de l'induction, s'exerce le plus souvent au niveau d'un seul CYP. L'inhibition, à l'inverse de l'induction, est rapide et répond schématiquement à deux mécanismes :

- une réelle inactivation du CYP par l'inhibiteur

- une compétition au niveau d'un même CYP entre deux substances administrées simultanément fixées et métabolisées par le même CYP.

Ce deuxième mécanisme, plus fréquemment impliqué, résulte d'une affinité de la substance inhibitrice pour le CYP considéré, qui est supérieure à celle de la substance inhibée. En fonction de leur degré d'affinité pour un CYP donné, certains médicaments peuvent, dans ces conditions, se comporter comme des inhibiteurs du métabolisme de médicaments moins affines, mais aussi voir leur métabolisme inhibé par d'autres médicaments plus affines. Une synthèse sur les interactions

médicamenteuses et les cytochromes ainsi qu'une liste non exhaustive de médicaments (principes actifs) métabolisés préférentiellement par un CYP, et donnant lieu à des interactions cliniquement significatives, établie par l'afssaps (www.afssaps.sante.fr) est présentée dans la rubrique journal sur www.theriaque.org.

FICHE THERIAQUE n°6

Précaution d'emploi : colestyramine + fluvastatine, pravastatine

Mécanisme de l'interaction : Diminution de la biodisponibilité, de la concentration plasmatique et de l'efficacité de la fluvastatine et de la pravastatine

Nature du risque et mécanisme d'action : risque de baisse de l'efficacité de la statine, par diminution de son absorption intestinale.

Niveau de contrainte :

- précaution d'emploi

Conduite à tenir : prendre la résine à distance de la statine (plus de 2 heures, si possible).

*Faculté de Pharmacie,
Université Joseph Fourier Grenoble I.*



Serment de Galien



« Je jure en présence des Maîtres de la Faculté, des Conseillers de l'Ordre des Pharmaciens et de mes condisciples :

D'honorer ceux qui m'ont instruit(e) dans les préceptes de mon art et de leur témoigner ma reconnaissance en restant fidèle à leur enseignement.

D'exercer, dans l'intérêt de la santé publique, ma profession avec conscience et de respecter non seulement la législation en vigueur, mais aussi les règles de l'honneur, de la probité et du désintéressement.

De ne jamais oublier ma responsabilité et mes devoirs envers le malade et sa dignité humaine ; en aucun cas, je ne consentirai à utiliser mes connaissances et mon état pour corrompre les mœurs et favoriser des actes criminels.

Que les hommes m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses. Que je sois couvert(e) d'opprobre et méprisé(e) de mes confrères si j'y manque ».