HAL
open science

La levure de riz rouge : son impact sur le cholestérol et sa toxicité

Élodie Riquier

To cite this version:

Élodie Riquier. La levure de riz rouge : son impact sur le cholestérol et sa toxicité. Sciences pharmaceutiques. 2011. dumas-00683546

HAL Id: dumas-00683546

https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-00683546

Submitted on 3 Apr 2012

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.

U.F.R. DE MEDECINE ET DE PHARMACIE
DE ROUEN

Année 2011 N°

THESE POUR LE
DIPLÔME D'ETAT DE DOCTEUR
EN PHARMACIE

RIQUIER Elodie
Née le 25 Mars 1985, à Rouen

Présentée et soutenue publiquement le 7 Décembre 2011

LA LEVURE DE RIZ ROUGE,
SON IMPACT SUR LE CHOLESTEROL ET SA TOXICITE

	NOM	Prénom	Qualité
Président du jury :	Seguin	Elisabeth	Professeur
Membres de jury :	Corbière	Cécile	Maître de conférence
	Lalande	M-Hélène	Titulaire d'officine

ANNEE UNIVERSITAIRE 2010 - 2011

U.F.R. DE MEDECINE-PHARMACIE DE ROUEN

DOYEN :	Professeur Pierre FREGER
ASSESSEURS :	Professeur Michel GUERBET Professeur Benoit VEBER Professeur Pascal JOLY Professeur Bernard PROUST
DOYENS HONORAIRES :	Professeurs J. BORDE - Ph. LAURET - H. PIGUET – C. THUILLEZ
PROFESSEURS HONORAIRES :	MM. M-P AUGUSTIN - J.ANDRIEU-GUITRANCOURT - M.BENOZIO-J.BORDE - Ph. BRASSEUR - R. COLIN - E. COMOY - J. DALION -. DESHAYES - C. FESSARD – J.P FILLASTRE - P.FRIGOT -J. GARNIER - J. HEMET - B. HILLEMAND - G. HUMBERT - J.M. JOUANY - R. LAUMONIER – Ph. LAURET - M. LE FUR – J.P. LEMERCIER - J.P LEMOINE - Mle MAGARD - MM. B. MAITROT - M. MAISONNET - F. MATRAY - P.MITROFANOFF - Mme A. M. ORECCHIONI - P. PASQUIS - H.PIGUET - M.SAMSON – Mme SAMSON-DOLLFUS – J.C. SCHRUB - R.SOYER - B.TARDIF -.TESTART - J.M. THOMINE – C. THUILLEZ - P.TRON - C.WINCKLER - L.M.WOLF

I - MEDECINE

PROFESSEURS

M. Frédéric **ANSELME**	HCN	Cardiologie
M. Bruno **BACHY**	HCN	Chirurgie pédiatrique
M. Fabrice **BAUER**	HCN	Cardiologie
Mme Soumeya **BEKRI**	HCN	Biochimie et Biologie Moléculaire
M. Jacques **BENICHOU**	HCN	Biostatistiques et informatique médicale
M. Eric **BERCOFF**	HB	Médecine interne (gériatrie)
M. Jean-Paul **BESSOU**	HCN	Chirurgie thoracique et cardio-vasculaire
Mme Françoise **BEURET-BLANQUART**	CRMPR	Médecine physique et de réadaptation
M. Guy **BONMARCHAND**	HCN	Réanimation médicale
M. Olivier **BOYER**	UFR	Immunologie
M. Jean-François **CAILLARD**	HCN	Médecine et santé au Travail
M. François **CARON**	HCN	Maladies infectieuses et tropicales
M. Philippe **CHASSAGNE**	HB	Médecine interne (Gériatrie)
M. Alain **CRIBIER** (*Surnombre*)	HCN	Cardiologie
M. Antoine **CUVELIER**	HB	Pneumologie

M. Pierre **CZERNICHOW**	HCH	Epidémiologie, économie de la santé
M. Jean - Nicolas **DACHER**	HCN	Radiologie et Imagerie Médicale
M. Stéfan **DARMONI**	HCN	Informatique Médicale/Techniques de communication
M. Pierre **DECHELOTTE**	HCN	Nutrition
Mme Danièle **DEHESDIN**	HCN	Oto-Rhino-Laryngologie
M. Philippe **DENIS (Surnombre)**	HCN	Physiologie
M. Jean **DOUCET**	HB	Thérapeutique/Médecine – Interne - Gériatrie.
M. Bernard **DUBRAY**	CB	Radiothérapie
M. Philippe **DUCROTTE**	HCN	Hépato – Gastro - Entérologie
M. Frank **DUJARDIN**	HCN	Chirurgie Orthopédique - Traumatologique
M. Fabrice **DUPARC**	HCN	Anatomie - Chirurgie Orthopédique et Traumatologiqu
M. Bertrand **DUREUIL**	HCN	Anesthésiologie et réanimation chirurgicale
Mle Hélène **ELTCHANINOFF**	HCN	Cardiologie
M. Thierry **FREBOURG**	UFR	Génétique
M. Pierre **FREGER**	HCN	Anatomie/Neurochirurgie
M. Jean François **GEHANNO**	HCN	Médecine et Santé au Travail
Mme Priscille **GERARDIN**	HCN	Pédopsychiatrie
M. Michel **GODIN**	HB	Néphrologie
M. Philippe **GRISE**	HCN	Urologie
M. Didier **HANNEQUIN**	HCN	Neurologie
M. Philippe **HECKETSWEILER (surnombre)**	HCN	Hépato - Gastro/Policlinique
M. Fabrice **JARDIN**	CB	Hématologie
M. Luc-Marie **JOLY**	HCN	Médecine d'urgence
M. Pascal **JOLY**	HCN	Dermato - vénéréologie
M. Jean-Marc **KUHN**	HB	Endocrinologie et maladies métaboliques
Mme Annie **LAQUERRIERE**	HCN	Anatomie cytologie pathologiques
M. Vincent **LAUDENBACH**	HCN	Anesthésie et réanimation chirurgicale
M. Alain **LAVOINNE**	UFR	Biochimie et biologie moléculaire
M. Joël **LECHEVALLIER**	HCN	Chirurgie infantile
M. Patrick **LE DOSSEUR**	HCN	Radiopédiatrie
M. Hervé **LEFEBVRE**	HB	Endocrinologie et maladies métaboliques
M. Xavier **LE LOET**	HB	Rhumatologie
M. Jean-François **LEMELAND (Surnombre)**	HCN	Bactériologie
M. Eric **LEREBOURS**	HCN	Nutrition
Mle Anne-Marie **LEROI**	HCN	Physiologie

M. Hervé **LEVESQUE**	HB	Médecine interne
Mme Agnès **LIARD-ZMUDA**	HCN	Chirurgie Infantile
M. Bertrand **MACE**	HCN	Histologie, embryologie, cytogénétique
M. Eric **MALLET** *(Surnombre)*	HCN	Pédiatrie
M. Christophe **MARGUET**	HCN	Pédiatrie
Mle Isabelle **MARIE**	HB	Médecine Interne
M. Jean-Paul **MARIE**	HCN	ORL
M. Loïc **MARPEAU**	HCN	Gynécologie - obstétrique
M. Stéphane **MARRET**	HCN	Pédiatrie
M. Pierre **MICHEL**	HCN	Hépato - Gastro - Entérologie
M. Francis **MICHOT**	HCN	Chirurgie digestive
M. Bruno **MIHOUT**	HCN	Neurologie
M. Pierre-Yves **MILLIEZ**	HCN	Chirurgie plastique, reconstructrice et esthétique
M. Jean-François **MUIR**	HB	Pneumologie
M. Marc **MURAINE**	HCN	Ophtalmologie
M. Philippe **MUSETTE**	HCN	Dermatologie - Vénéréologie
M. Christophe **PEILLON**	HCN	Chirurgie générale
M. Jean-Marc **PERON**	HCN	Stomatologie et chirurgie maxillo-faciale
M. Christian **PFISTER**	HCN	Urologie
M. Jean-Christophe **PLANTIER**	HCN	Bactériologie - Virologie
M. Didier **PLISSONNIER**	HCN	Chirurgie vasculaire
M. Bernard **PROUST**	HCN	Médecine légale
M. François **PROUST**	HCN	Neurochirurgie
Mme Nathalie **RIVES**	HCN	Biologie et médecine du développement et de la reproduction
M. Jean-Christophe **RICHARD**	HCN	Réanimation Médicale, Médecine d'urgence
M. Jean-Christophe **SABOURIN**	HCN	Anatomie - Pathologie
M. Michel **SCOTTE**	HCN	Chirurgie digestive
Mme Fabienne **TAMION**	HCN	Thérapeutique
Mle Florence **THIBAUT**	HCN	Psychiatrie d'adultes
M. Luc **THIBERVILLE**	HCN	Pneumologie
M. Jacques **THIEBOT**	HCN	Radiologie et imagerie médicale
M. Christian **THUILLEZ**	HB	Pharmacologie
M. Hervé **TILLY**	CB	Hématologie et transfusion
M. François **TRON**	UFR	Immunologie

M. Jean-Jacques **TUECH**	HCN	Chirurgie digestive
M. Jean-Pierre **VANNIER**	HCN	Pédiatrie génétique
M. Benoît **VEBER**	HCN	Anesthésiologie Réanimation chirurgicale
M. Pierre **VERA**	C.B	Biophysique et traitement de l'image
M. Eric **VERSPYCK**	HCN	Gynécologie obstétrique
M. Olivier **VITTECOQ**	HB	Rhumatologie
M. Jacques **WEBER**	HCN	Physiologie

PROFESSEURS ASSOCIES A MI-TEMPS :

M. Jean-Loup **HERMIL**	UFR	Médecine générale
M. Alain **MERCIER**	UFR	Médecine générale
M. Philippe **NGUYEN THANH**	UFR	Médecine générale

MAITRES DE CONFERENCES

Mme Noëlle **BARBIER-FREBOURG**	HCN	Bactériologie – Virologie
M. Jeremy **BELLIEN**	HCN	Pharmacologie
Mme Carole **BRASSE LAGNEL**	HCN	Biochimie
Mme Mireille **CASTANET**	HCN	Pédiatrie
M. Gérard **BUCHONNET**	HCN	Hématologie
Mme Nathalie **CHASTAN**	HCN	Physiologie
Mme Sophie **CLAEYSSENS**	HCN	Biochimie et biologie moléculaire
M. Moïse **COEFFIER**	HCN	Nutrition
M. Vincent **COMPERE**	HCN	Anesthésiologie et réanimation chirurgicale
M. Manuel **ETIENNE**	HCN	Maladies infectieuses et tropicales
M. Guillaume **GOURCEROL**	HCN	Physiologie
Mme Catherine **HAAS-HUBSCHER**	HCN	Anesthésie - Réanimation chirurgicale
M. Serge **JACQUOT**	UFR	Immunologie
M. Joël **LADNER**	HCN	Epidémiologie, économie de la santé
M. Jean-Baptiste **LATOUCHE**	UFR	Biologie Cellulaire
Mme Lucie **MARECHAL-GUYANT**	HCN	Neurologie
M. Jean-François **MENARD**	HCN	Biophysique
Mme Muriel **QUILLARD**	HCN	Biochimie et Biologie moléculaire
M. Vincent **RICHARD**	UFR	Pharmacologie

M. Francis **ROUSSEL**	HCN	Histologie, embryologie, cytogénétique
Mme Pascale **SAUGIER-VEBER**	HCN	Génétique
Mme Anne-Claire **TOBENAS-DUJARDIN**	HCN	Anatomie
M. Eric **VERIN**	HCN	Physiologie

MAITRE DE CONFERENCES ASSOCIE A MI-TEMPS :

M. Pierre **FAINSILBER**	UFR	Médecine générale
M Emmanuel **LEFEBVRE**	UFR	Médecine générale
Mme Elisabeth **MAUVIARD**	UFR	Médecine générale

PROFESSEUR AGREGE OU CERTIFIE

Mme Dominique **LANIEZ**	UFR	Anglais
Mme Michèle **GUIGOT**	UFR	Sciences humaines - Techniques d'expression

II - PHARMACIE

'ROFESSEURS

M. Thierry **BESSON**	Chimie Thérapeutique
M. Jean-Jacques **BONNET**	Pharmacologie
M. Roland **CAPRON** (PU-PH)	Biophysique
M. Jean **COSTENTIN** (PU-PH)	Pharmacologie
Mme Isabelle **DUBUS**	Biochimie
M. Loïc **FAVENNEC** (PU-PH)	Parasitologie
M. Michel **GUERBET**	Toxicologie
M. Olivier **LAFONT**	Chimie organique
Mme Isabelle **LEROUX**	Physiologie
M. Jean-Louis **PONS** (PU-PH)	Microbiologie
Mme Elisabeth **SEGUIN**	Pharmacognosie
M. Marc **VASSE** (PU-PH)	Hématologie
M Jean-Marie **VAUGEOIS (Délégation CNRS)**	Pharmacologie
M. Philippe **VERITE**	Chimie analytique

MAITRES DE CONFERENCES

Mme Dominique **ANDRE**	Chimie analytique
Mle Cécile **BARBOT**	Chimie Générale et Minérale
Mme Dominique **BOUCHER**	Pharmacologie
M. Frédéric **BOUNOURE**	Pharmacie Galénique
Mme Martine **PESTEL-CARON**	Microbiologie
M. Abdeslam **CHAGRAOUI**	Physiologie
M. Jean **CHASTANG**	Biomathématiques
Mme Marie Catherine **CONCE-CHEMTOB**	Législation pharmaceutique et économie de la santé
Mme Elizabeth **CHOSSON (Délégation)**	Botanique
Mle Cécile **CORBIERE**	Biochimie
M. Eric **DITTMAR**	Biophysique
Mme Nathalie **DOURMAP**	Pharmacologie
Mle Isabelle **DUBUC**	Pharmacologie
Mme Roseline **DUCLOS**	Pharmacie Galénique

M. Abdelhakim **ELOMRI**	Pharmacognosie
M. François **ESTOUR**	Chimie Organique
M. Gilles **GARGALA** (MCU-PH)	Parasitologie
Mme Najla **GHARBI**	Chimie analytique
Mlle Marie-Laure **GROULT**	Botanique
M. Hervé **HUE**	Biophysique et Mathématiques
Mme Hong **LU**	Biologie
Mme Sabine **MENAGER**	Chimie organique
Mme Christelle **MONTEIL**	Toxicologie
M. Paul **MULDER**	Sciences du médicament
M. Mohamed **SKIBA**	Pharmacie Galénique
Mme Malika **SKIBA**	Pharmacie Galénique
Mme Christine **THARASSE**	Chimie thérapeutique
M. Rémi **VARIN** (MCU-PH)	Pharmacie Hospitalière
M. Frédéric **ZIEGLER**	Biochimie

PROFESSEUR ASSOCIE

M. Jean-Pierre **GOULLE**	Toxicologie

MAITRE DE CONFERENCE ASSOCIE

Mme Sandrine **PANCHOU**	Pharmacie Officinale

PROFESSEUR AGREGE OU CERTIFIE

Mme Anne-Marie **ANZELLOTTI**	Anglais

ATTACHE TEMPORAIRE D'ENSEIGNEMENT ET DE RECHERCHE

Mlle Virginie **SEGUIN**	Botanique
Mlle Sophie **RABEAU**	Chimie Générale et Minérale
Mlle Laetitia **LE GOFF**	Parasitologie

CHEF DES SERVICES ADMINISTRATIFS : Mme Véronique DELAFONTAINE

HCN - Hôpital Charles Nicolle

CB - Centre HENRI BECQUEREL

CRMPR - Centre Régional de Médecine Physique et de Réadaptation

HB - Hôpital de BOIS GUILLAUME

CHS - Centre Hospitalier Spécialisé du Rouvray

LISTE DES RESPONSABLES DE DISCIPLINE

Melle Cécile **BARBOT**	Chimie Générale et Minérale
M. Thierry **BESSON**	Chimie thérapeutique
M. Roland **CAPRON**	Biophysique
M Jean **CHASTANG**	Mathématiques
Mme Marie-Catherine **CONCE-CHEMTOB**	Législation, Economie de la Santé
Mle Elisabeth **CHOSSON**	Botanique
M. Jean **COSTENTIN**	Pharmacodynamie
Mme Isabelle **DUBUS**	Biochimie
M. Loïc **FAVENNEC**	Parasitologie
M. Michel **GUERBET**	Toxicologie
M. Olivier **LAFONT**	Chimie organique
M. Jean-Louis **PONS**	Microbiologie
Mme Elisabeth **SEGUIN**	Pharmacognosie
M. Mohamed **SKIBA**	Pharmacie Galénique
M. Marc **VASSE**	Hématologie
M. Philippe **VERITE**	Chimie analytique

ENSEIGNANTS MONO-APPARTENANTS

MAITRES DE CONFERENCES

M. Sahil **ADRIOUCH**	Biochimie et biologie moléculaire (Unité Inserm 905)
Mme Gaëlle **BOUGEARD-DENOYELLE**	Biochimie et biologie moléculaire (Unité Inserm 614)
M. Antoine **OUVRARD-PASCAUD**	Physiologie (Unité Inserm 644)

PROFESSEURS DES UNIVERSITES

M. Mario **TOSI**	Biochimie et biologie moléculaire (Unité Inserm 614)
M. Serguei **FETISSOV**	Physiologie (Groupe ADEN)

Par délibération en date du 03 Mars 1967, la faculté a arrêté que les opinions émises dans les dissertations qui lui seront présentées doivent être considérées comme propres à leurs auteurs et qu'elle n'entend leur donner aucune approbation ni improbation.

En préambule de cette thèse, je souhaitais adresser mes remerciements les plus sincères aux personnes qui m'ont apporté leur aide et qui ont contribué à l'élaboration de cette thèse, ainsi qu'à la réussite de mon parcours universitaire.

Je tiens à remercier sincèrement Mademoiselle Cécile Corbière, qui, en tant que Directeur de thèse, s'est toujours montré à l'écoute et très disponible tout au long de la réalisation de cette thèse, ainsi que pour l'aide et le temps qu'elle a bien voulu me consacrer et sans qui cette thèse n'aurait jamais vu le jour. Je tiens encore à exprimer ma reconnaissance envers vous pour avoir eu la gentillesse et le courage de lire et corriger ce travail.

Je tiens également à exprimer ma reconnaissance aux membres du jury qui ont eu l'aimabilité et me font l'honneur d'accepter de me juger.

Je n'oublie pas mes parents pour leur contribution, leur soutien et leur patience durant ces années.

Enfin, j'adresse mes plus sincères remerciements à tous mes proches et amis, qui m'ont toujours soutenus et encouragés au cours de la réalisation de cette thèse et tout au long de mes études.

Merci à tous.

Table des Matières

Liste des abréviations.....p17
Liste des figures.....p19
Liste des tableaux.....p20

1. Monographie de la levure de riz rouge

1. Mode de préparation.....p21

2. Constituants.....p22
   1. La famille des monacolines.....p23
   2. Les acides gras.....p25
   3. Les pigments.....p26
   4. Formulation de la levure de riz rouge chinoise.....p26

3. Législation.....p27

4. Préparations commercialisées en France.....p29
   1. Sur internet.....p29
   2. En officine.....p31

2. Effet de la levure de riz rouge sur la synthèse du cholestérol

1. Rappel sur le métabolisme du cholestérol.....p33
   1. Structure et propriétés biochimiques.....p33
   2. Biosynthèse du cholestérol.....p35
   3. Régulation de la synthèse du cholestérol.....p38
      1. Régulation de la synthèse.....p38
      2. Régulation du taux de cholestérol dans les tissus……p39
   4. Catabolisme du cholestérol.....p40

2. Mécanisme d'action de la levure de riz rouge sur la synthèse du cholestérol : rôle des monacolines.....p40

3. Analogie de structure et d'activité avec les statines.....p43
   1. Différence d'obtention.....p43
   2. Structure des statines.....p44
   3. Effets indésirables majeurs.....p45

4. Cholestérol et maladies cardiovasculaires.....p45

3. Levure de riz rouge et effet sur le cholestérol : revue de la littérature

1. Etude de l'action de la levure de riz rouge sur des modèles animaux p48
   1. Effets d'une administration à long terme de Cholestin® sur le taux de cholestérol des lapins d'élevage.....p48
   2. Etude chez le hamster : augmentation de l'excrétion des acides biliaires.....p51
   3. Conclusion générale sur les études animales.....p57

2. Etude chez l'Homme, intérêt de la levure de riz rouge chez des patients présentant une maladie cardio-vasculaire.....p57
   1. Effets du Xuezhikang® chez des patients présentant une maladie coronarienne.....p57
   2. Effets d'une administration à long terme de Xuezhikang® sur une population chinoise ayant des antécédents d'infarctus du myocarde.....p60
   3. Conclusion de l'efficacité de la levure de riz rouge chez des patients présentant une maladie cardiovasculaire.....p63

3. Effets de la levure de riz rouge chez des patients intolérants aux statines.....p63
   1. Efficacité sur le bilan lipidique.....p64
   2. Tolérance propre de la levure de riz rouge.....p67
   3. Conclusion des travaux.....p70

4. Levure de riz rouge et hyperlipidémie primaire.....p71
   1. Effets sur le cholestérol total.....p73
   2. Effets sur les triglycérides.....p74
   3. Effets sur le LDL-cholestérol.....p75
   4. Effets sur le HDL-cholestérol.....p76
   5. Synthèse et discussion.....p77

4. Toxicité et effets secondaires de la levure de riz rouge

1. Diminution de la production en coenzyme Q10.....p79
   1. Structure et rôles physiologiques.....p79
   2. Administration de levure de riz rouge chez l'animal : conséquences sur le coenzyme Q10.....p82

2. Myopathies et troubles musculaires.....p83
   1. Cas rapportés dans la littérature.....p84
   2. Rôle du coenzyme Q10 dans l'apparition des troubles musculaires.....p85

3. Propriétés toxicologiques de la citrinine.....p86

4. Effets secondaires divers.....p87

5. Conclusion générale sur la toxicité de la levure de riz rouge.....p88

Conclusion.....p90
Bibliographie.....p93
Résumé et mots-clé.....p97

Annexes : Monographie de Mévacor®.....p98

Liste des abréviations

CLHP : chromatographie liquide haute performance

MS : spectrométrie de masse

FDA : Food and Drug Administration

LDL : Low Density Lipoprotein

IDL : Intermediate Density Lipoprotein

HDL : High Density Lipoprotein

VLDL : Very Low Density Lipoprotein

CoA : coenzyme A

HMG-CoA : β-hydroxy-β-méthylglutaryl coenzyme A

IPPP : isopentényl pyrophosphate

DMPP : diméthylallyl pyrophosphate

PP : pyrophosphate

UV : rayons ultra-violets

ACAT : acylCoA cholestérol acyl transférase

NADPH : nicotinamide adénine dinucléotide phosphate

ARNm : acide ribonucléique messager

AG : acides gras

Lp(a) : lipoprotéine (a)

RAA : régime alimentaire athérogène

LRR : levure de riz rouge

TG : triglycérides

CH : cholestérol

CH-t : cholestérol total

Apo A1 ou B : apolipoprotéine A1 ou B

MDA : malondialdéhyde

SREBP-2 : Sterol Regulatory Element-Binding protein 2

LDLR : Low Density Lipoprotein Receptor

HMGR : HMG Receptor

LXR : Liver X Receptor

AMP : Adénosine Mono Phosphate

ADP : Adénosine Di Phosphate

ATP : Adénosine Tri Phosphate

CYP : cytochrome P

CV : cardiovasculaire

CRP : protéine C-réactive

AUC : aire sous la courbe

EC : écart-types

XRK ou X : Xuezhikang®

Z : Zhibituo®

mg : milligrammes

ALAT : alanine aminotransférase

ASAT : aspartate aminotransférase

OMS : Organisation Mondiale de la Santé

IC : intervalle de confiance

CoQ10 : coenzyme Q10

CK : créatine kinase

CPK : créatine phosphokinase

UI/L : unité internationale par litre

IgE : immunoglobuline E

CTN : citrinine

OTA : ochratoxine A

Liste des figures

Figure 1 : Capsules de levure de riz rouge
Figure 2 : Les formes lactones et hydroxyacides des monacolines
Figure 3 : Structures chimiques des 14 monacolines issues de la fermentation du riz rouge
Figure 4 : Structure chimique du cholestérol et sa numérotation
Figure 5 : Synthèse du cholestérol et sa régulation
Figure 6 : Structures chimiques comparées de la lovastatine et la HMG-CoA
Figure 7 : Structure chimique du coenzyme A
Figure 8 : Structures chimiques des statines commercialisées en France
Figure 9 : CLHP de la levure de riz rouge
Figure 10 : Profil Western-Blot des protéines plasmatiques hépatiques en présence de levure de riz rouge
Figure 11 : Proportion de patients sans évènements primaires
Figure 12 : Pourcentage de la diminution du LDL-CH selon le taux initial
Figure 13 : Scores des pics douloureux et tendance moyenne pour chaque groupe pendant le traitement
Figure 14 : Structures chimiques du coenzyme Q10
Figure 15 : Structure chimique de la citrinine

Liste des tableaux

Tableau 1 : Monacolines identifiées et proportions dans la levure de riz rouge
Tableau 2 : Composition de la levure de riz rouge chinoise
Tableau 3 : Quantification en monacolines dans 10 produits commercialisés
Tableau 4 : Effets de Cholestin® sur le bilan lipidique des lapins sous régime athérogène
Tableau 5 : Effets sur les apolipoprotéines A1 et B, et sur le MDA plasmatique des lapins après traitement
Tableau 6 : Effets hépatiques de la levure de riz rouge chez le hamster
Tableau 7 : Quantification fécale en stérols acides chez les hamsters après supplémentation en levure de riz rouge
Tableau 8 : Taux sanguins initiaux et après 6 semaines de traitement par Xuezhikang® ou par le placebo
Tableau 9 : Caractéristique et taux de base des deux groupes
Tableau 10 : Bilan lipidique sanguin avant et après utilisation de la levure de riz rouge
Tableau 11 : Bilan lipidique des deux groupes (LRR, pravastatine) au cours de l'étude
Tableau 12 : Analyse descriptive de la douleur musculaire et statistiques chez les deux groupes (LRR, pravastatine)
Tableau 13 : Composition des préparations à base de levure de riz rouge
Tableau 14 : Taux de cholestérol total après traitement : bilan des études
Tableau 15 : Taux de LDL-CH après traitement : bilan des études
Tableau 16 : Synthèse du bilan lipidique après traitement
Tableau 17 : Coenzyme Q10 dans l'alimentation

1 - Monographie de la levure de riz rouge.

En l'an 800 avant notre ère, les Chinois connaissaient déjà la levure de riz rouge. Dans l'ouvrage de la pharmacopée traditionnelle chinoise écrit de 1368 à 1644, le processus de fermentation du riz pour obtenir la levure rouge médicinale y est décrit de façon détaillée.

Elle est issue du produit de fermentation d'une levure rouge, *Monascus purpureus*, cultivée sur du riz, issu de l'agriculture chinoise. Elle y est utilisée depuis des centaines d'années dans la cuisine et la médecine afin d'améliorer la « circulation sanguine », de soulager l'indigestion et la diarrhée. Également connue sous les termes de *hung-chu* ou de *hong-qu (red Koji)*, elle est respectée pour ses propriétés stimulantes sur la santé.

En effet, dans les pays asiatiques, elle est considérée comme un élément diététique de base destinée à diverses utilisations : fabrication du vin rouge, agent parfumant, mais aussi pour préserver goût et couleur du poisson et de la viande.

1.1 Mode de préparation.

Le riz, *Oryzae sativa* L. Gramineae, est une herbe céréalière, base de l'alimentation dans de nombreux pays à travers le monde. Il est essentiellement cultivé dans des régions possédant un climat chaud, et en Chine considérée comme un des plus grands producteurs mondiaaux avec une production remontant à plus de 11 000 ans.

La levure de riz rouge est préparée selon des méthodes anciennes par fermentation d'une souche fongique, *Monascus purpureus*, sur un riz humide et stérile, favorisant ainsi la production d'un groupe de métabolites, la famille des monacolines (Ma *et al.*, 2000).

Aujourd'hui, plus de 30 espèces de *Monascus* ont été découvertes.

Figure 1 : Capsules de levure de riz rouge.

1.2 Constituants.

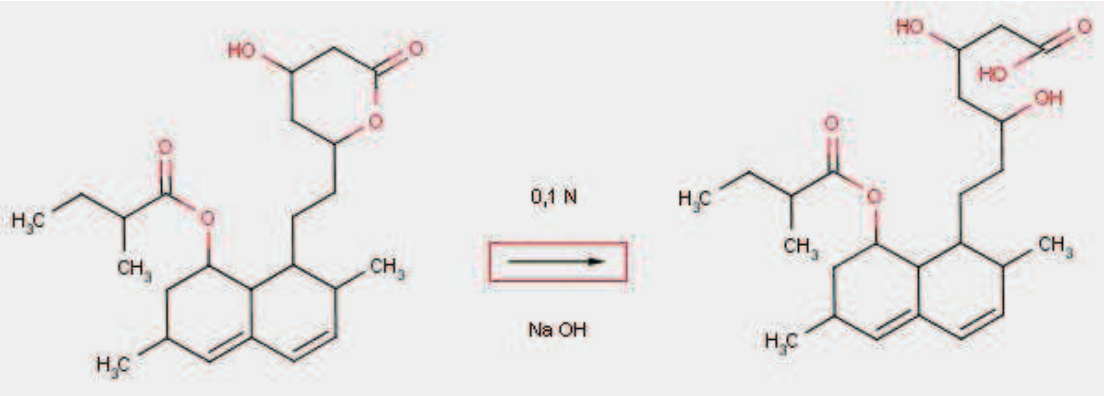
Selon des études réalisées en 2000 (Ma *et al.*, 2000) et 2004 (Li *et al.*, 2004) par des équipes chinoises sur les constituants de la levure de riz rouge, il est apparu que cette préparation contenait principalement les mêmes composants que le riz, supplémentée en produits de fermentation.
En effet, le plus abondant de ces ingrédients est le sucre avec l'amidon, représentant 73 % de la masse, puis les protéines avec approximativement 15 %, et enfin un nombre important d'autres ingrédients en faibles quantités, parmi lesquels le magnésium et le sodium, éléments minéraux les plus abondants. L'analyse, des métabolites secondaires produits par la fermentation, met en évidence la présence de polypeptides (les monacolines), d'acides gras et de pigments.

L'identification chimique des polypeptides est effectuée par extraction séparative de la levure de riz rouge, obtenue à partir d'une préparation commercialisée aux Etats-Unis jusqu'en 2001, Cholestin®. Cette procédure a ainsi permis d'obtenir deux phases :

- une phase aqueuse, dans le méthanol, où sont dénombrées 14 monacolines,
- une phase organique, dans le chloroforme, constituée principalement d'acides gras et de pigments (Li *et al.*, 2004).

1.2.1 La famille des monacolines.

La famille des monacolines est un groupe où co-existent deux structures chimiques à profils variables. La forme lactone est stable, très facilement purifiée et cristallisée, d'où une identification aisée ; et la forme hydroxyacide, structurellement instable, qui est, de ce fait, beaucoup moins fréquente dans les extraits purifiés (Figure 2).



Forme lactone Forme hydroxyacide

Figure 2 : Les formes lactone et hydroxyacide des monacolines.

Au total, 14 monacolines différentes ont, jusqu'à l'heure, été identifiées dans la levure de riz rouge, par calibration avec des extraits purifiés, et ceci au moyen de la chromatographie liquide haute performance (CLHP), associée à un détecteur photodiode et/ou à un spectromètre de masse (MS).

La figure 3 regroupe les structures chimiques, les poids moléculaires et les longueurs d'onde aux maximums d'absorption des différentes monacolines dénombrées.

Structure	Name	R	MW	UV (λ_{max})
	1. Monacolin K (MK)		404	230, 237, 246
	2. Monacolin J (MJ)	OH	320	230, 237, 247
	3. Monacolin L (ML)	H	304	230, 237, 247
	4. Monacolin X (MX)		418	230, 237, 247
	5. Monacolin M (MM)		406	**237**
	1a. MK acid form (MKA)		422	237
	2a. MJ acid form (MJA)	OH	338	237
	3a. ML acid form (MLA)	H	322	237
	4a. MX acid form (MXA)		436	237
	5a. MM acid form (MMA)		424	237
	6. Compactin (P1)		390	230, 237, 247
	7. Dehydromonacolin K (DMK)		386	237
	8. Dihydromonacolin L (DML)	H	306	237
	9. 3α-hydroxy-3,5-dihydromonacolin L (HDML)	H	340	237

Figure 3 : Structures chimiques des monacolines issues de la fermentation du riz rouge (Li *et al.*, 2004).

De plus, les spectres chromatographiques ont permis de mettre en évidence des différences quant aux teneurs en monacolines dans la levure de riz rouge

et dans les différents produits commercialisés, les profils étant, la plupart du temps, semblables. Cependant, leurs proportions peuvent être variables de l'une à l'autre, où la plus représentée est la monacoline K, aussi appelée mévinoline ou lovastatine avec 90 % de la fraction totale ; la monacoline K étant chimiquement identique à la lovastatine, molécule de synthèse (tableau 1).

Tableau 1 : Monacolines identifiées et proportions dans la levure de riz rouge (Ma *et al.*, 2000).

Monacoline	Poids %/ poids total du riz
Monacoline K	0,2
Monacoline K (forme hydroxy-acide)	0,1
Dihydromonacoline K	Trace
Dehydromonacoline K	0,03
Monacoline K (ester de méthyl de la forme hydroxy-acide)	0,02
Autres monacolines	0,02
Monacoline L (ester de méthyl de la forme hydroxy-acide)	0,01
Monacoline L	0,02
Total des monacolines	0,4

1. 2. 2 Les acides gras.

Dans la partie organique, deux groupes sont à dissocier, les acides gras saturés et insaturés. Leur formule chimique (Cx:y ω-z) est composée de la manière suivante : "Cx" pour le nombre d'atomes de carbone, "y" pour le nombre d'insaturation dans la structure et "ω-z" pour la position de la première insaturation en partant du côté opposé au groupe acide.

Les principaux constituants de ces deux groupes sont :

- pour les acides gras saturés : les acides palmitique (C16:0), stéarique (C18:0) et arachidique (C20:0),
- pour les acides gras insaturés, moins représentés : les acides oléique (C18:1 ω9), linoléique (C18:2 ω6), α-linolénique (C18:3 ω3) et

arachidonique (C20:4 ω6).
Il sera vu ultérieurement leur intérêt dans la prise en charge des hyperlipidémies.

1. 2. 3 Les pigments.

Dans cette même partie chloroformée, des pigments sont également détectés et isolés : monascidine A, ankaflavine, monascorubrine et monascorubramine. Peu d'études ont été réalisées sur ces isoflavones et phytostérols, à la différence d'un autre pigment, la citrinine.

En effet, la citrinine est un métabolite, plus précisément une mycotoxine, pigment microbiologique associé à quelques souches de *Monascus*. Dans tous les tests effectués sur la levure de riz rouge à partir de la préparation commerciale Cholestin®, aucun taux détectable de citrinine n'a été trouvé.
Cependant, en utilisant la CLHP couplée à un détecteur haute sensibilité de fluorescence, des traces de citrinine ont été retrouvées mais l'absence de toxicité du composé reste à établir (Ma *et al.*, 2000).
Ces pigments n'ont pas d'effets biologiques sur le bilan lipidique mais sont essentiellement responsables d'effets indésirables et de la toxicité potentielle de cette levure, point qui sera développée dans la troisième partie.

1. 2. 4 Formulation de la levure de riz rouge chinoise.

La composition totale et détaillée de la levure de riz rouge est reprise dans le tableau 2 ci-après.

Tableau 2 : Composition de la levure de riz rouge chinoise
(Heber *et al.*, 1999).

Composants	Pourcentage de la masse totale %
Amidon de riz	73,4
Fibres	0,8
Protéines	5,8
Humidité	3 à 6
Total des pigments naturels	< 0,33
Cendre	< 3
Phosphore (phosphore organique 0,02%)	0,44
Oligo-éléments*	Traces
Total inhibiteurs HMG-CoA réductase	0,4
Monacoline K	0,2
Monacoline K (forme hydroxy-acide)	0,1
Dihydromonacoline	< 0,01
Monacoline I	0,03
Monacoline II (forme hydroxy-acide)	< 0,01
Monacoline III	0,02
Monacoline IV	0,02
Monacoline V	0,02
Monacoline VI	0,01
Acides gras	
Saturés (palmitque et stéarique)	< 0,5
Mono- and polyinsaturatés comme oléique, linoléique, linolénique, et d'autres acides gras	<1,5

*Calcium, aluminum, fer, manganèse, magnésium, cuivre, and argent.

Ainsi, on remarque que l'amidon et les protéines constituent une part importante de la levure de riz et que les composants actifs sur le bilan lipidique (monacolines) ne représentent que 0,4% de la masse. Il est cependant intéressant de noter que les acides gras sont présents à hauteur de 2%, d'où la possibilité d'un intérêt certain de leur présence dans la prise en charge des hyperlipidémies.

1. 3 Législation.

Dans les années 1980, le produit Xuezhikang® a été mis au point et breveté en Chine par un professeur de l'Université de Pékin. En Asie, trois suppléments normalisés de levure de riz rouge sont disponibles en vente libre et sont approuvés par les autorités médicales chinoises, ce qui signifie qu'ils répondent à certains critères de fabrication, d'innocuité, d'étiquetage et de

suivi des effets indésirables. Ils sont commercialisés sous les noms de Xuezhikang® en Chine, et de Hypocol®, Lipascor® ou Liplysar® dans les autres pays asiatiques, mais aussi en Norvège et en Italie.

Aux Etats-Unis, une véritable saga judiciaire débute dans les années 1990. En effet, la compagnie Pharmanex lance le produit Cholestin® en Amérique du Nord. Cet extrait de levure de riz rouge affichait sa teneur normalisée en monacolines, soit au moins 4 %, dont 2 % de monacoline K. Il avait aussi fait l'objet de quelques essais cliniques concluant à son efficacité, essais non retrouvés dans la littérature scientifique.
Le produit a obtenu rapidement la faveur du public en raison de son efficacité et de son prix, beaucoup moins élevé que celui des statines de synthèse. Cependant, la Food and Drug Administration (FDA) américaine, chargée de réglementer la commercialisation des médicaments, considérait ce supplément comme un médicament non approuvé et a ordonné son retrait du marché.
À la suite de plusieurs batailles juridiques, Pharmanex a abandonné la production de son produit à base de levure de riz rouge en 2001. L'entreprise avait cependant conservé le nom de Cholestin®, sous lequel elle avait commercialisée un produit contenant un mélange de lipides marins et des extraits de fruits. Aujourd'hui, d'après le site internet du laboratoire, Cholestin® n'est plus commercialisé mais des compléments alimentaires à base «d'huile de poisson extra-pure, riche en oméga-3» sont disponibles.
A l'heure actuelle, la dénomination Cholestin® est encore utilisée par le laboratoire marocain Iberma pour la commercialisation de la simvastatine dans la prise en charge de l'hypercholestérolémie.

En France, les préparations commercialisées sur internet ne sont pas soumises à une autorisation de mise sur le marché donc non considérées comme des médicaments selon l'article L.5111-1 du CSP. En conséquence, les préparations à base de levure de riz rouge sont en ventes libres et considérées comme des compléments alimentaires.
Ainsi, selon la Directive 2002/46/CE du Parlement Européen et du Conseil du 10 juin 2002, « on entend par «compléments alimentaires», les denrées

alimentaires dont le but est de compléter le régime alimentaire normal et qui constituent une source concentrée de nutriments ou d'autres substances ayant un effet nutritionnel ou physiologique seuls ou combinés, commercialisés sous forme de doses, à savoir les formes de présentation telles que les gélules, les pastilles, les comprimés, les pilules et autres formes similaires, ainsi que les sachets de poudre, les ampoules de liquide, les flacons munis d'un compte-gouttes et les autres formes analogues de préparations liquides ou en poudre destinées à être prises en unités mesurées de faible quantité ».

1. 4 Préparations commercialisées en France.

1. 4. 1 Sur internet.

De nombreux sites de ventes en ligne proposent des compléments alimentaires parmi lesquels un grand nombre de préparations commercialisées sous la dénomination « Levure de riz rouge » (LRR). Cependant, toutes ne sont pas équivalentes puisque des différences quantitatives et qualitatives apparaissent entre les produits.

En effet, lors d'une étude sur l'identification et le profil chimique des monacolines dans la levure de riz rouge, une équipe chinoise a comparé un échantillon de poudre « référence » et dix produits finis commercialisés (Li *et al.*, 2004).

Le tableau 3, çi-dessous, fait apparaître que la proportion en monacolines dans ces différents produits est considérablement variable, que ce soit au niveau des composants individuels que de la quantité totale en monacolines.

Tableau 3 : Quantification en monacolines dans 10 produits commercialisés (Li *et al,* 2004).

Echantillons		MJA	MJ	MXA	MLA	MX	**MKA**	ML	P1	MMA	**MK**	MM	**DMK**	Total
Réf (poudre)	µg/g	7,08	12,64	3,64	15,36	4,74	**103,23**	23,32	12,14	0,72	**362,37**	5,19	**72,22**	622,65
CP1	µg/capsule	–	–	–	–	–	**3,57**	–	–	–	**302,48**	–	**1,03**	307,08
Cp2	µg/capsule	–	–	–	–	–	**2,81**	–	–	–	**93,65**	–	**1,74**	98,2
Cp3	µg/capsule	–	–	–	–	–	**6,9**	–	–	–	**112,76**	–	**22,68**	142,34
CP4	µg/capsule	–	–	–	–	–	**3,44**	–	–	–	**126,61**	–	**5,63**	135,68
CP5	µg/tablette	–	–	–	–	–	**6,75**	–	–	–	**10,52**	–	–	17,27
CP6	µg/tablette	1,11	–	–	–	–	**12,8**	–	–	–	–	–	–	13,91
CP7	µg/tablette	–	–	–	–	–	**19,60**	4,48	1,75	–	**112,00**	0,91	**15,05**	155,68
CP8	µg/capsule	–	–	–	–	--	**11,55**	–	–	–	**3,419**	–	**7,14**	18,69
CP9	µg/capsule	4,33	7,22	2,08	8,86	2,75	**63,48**	13,47	6,97	0,44	**198,65**	3,01	**46,5**	357,76
CP10	µg/tablette	5,62	8,56	3,12	9,23	2,94	**82,66**	18,46	8,23	0,52	**259,32**	3,22	**59,68**	461,56

– Non détectable ; MJA, monacoline J hydroxy acide ; MJ, monacoline J ; MXA, monacoline X hydroxy acide ; MLA, monacoline L hydroxy acide ; MX, monacoline X ; MKA, monacoline K hydroxy acide ; ML, monacoline L ; P1, compactine ; MMA, monacoline M hydroxy acide ; MK, monacoline K ; MM, monacoline M ; DMK, déhydroxymonacoline K, etc. Réf (poodre), poudre de levure de riz rouge; CP1–CP10, poduit commercial 1–10.

On note ainsi que la plupart des échantillons ne possèdent que certaines monacolines parmi lesquelles la monacoline K (MK), la forme hydroxyacide de la MK (MKA) et la déhydroxymonacoline K (DMK), monacolines les plus abondantes dans la levure de riz rouge. La disparité entre ces produits commercialisés peut être préjudiciable quant à l'efficacité de ces préparations sur le bilan lipidique et/ou sa tolérance.

Voici quelques exemples de laboratoires présentant des spécialités disponibles sur internet :

- Solaray® avec des capsules à 600 mg de LRR
- Diet Horizon™ avec des comprimés à 600 mg de LRR
- Nature's Plus avec des gélules à 600 mg de LRR dont un extrait de *Monascus purpureus* standardisé à 1,7 % de monacolines (10,2 mg)
- Phytaflor™ avec des gélules à 375 mg de poudre pure de LRR dont un extrait garantit à 0,4% de monacoline K
- Vit'all +® avec des comprimés dosés à 600 mg de LRR
- Ineldea où la valeur nutritionnelle moyenne pour deux gélules est de 450 mg de LRR dont 1,2 mg de monacoline
- Herbal Actives avec des gélules à 600 mg de LRR et un extrait de *Monascus purpureus* standardisé à 1,7 % de monacolines (10,2 mg)
- Bio vedas avec des gélules dosées à 200 mg de LRR avec 3 prises par jour

- Smith's vitamins and herbs avec des gélules à 600 mg de LRR
- …

Encore une fois, on remarque une grande disparité dans la teneur en principe actif entre ces produits.

1. 4. 2 En officine.

Peu de produits à base de levure de riz rouge sont disponibles dans les officines de ville. Les grossistes-répartiteurs ne possèdent qu'une seule référence de spécialité à base de cette levure : Arterin®. D'autres produits sont également disponibles en passant directement commande auprès du laboratoire fournisseur.

Voici quelques informations disponibles sur Arterin® d'après le site internet du laboratoire Pharco car malgré plusieurs demandes d'information par mail au laboratoire concernant le produit, aucune réponse favorable ne met parvenu.

¤ Indication : contrôle le taux de cholestérol sanguin

¤ Principe d'action : Arterin® contient de la poudre de riz fermentée par de la levure rouge

¤ Conseils d'utilisation : 1 comprimé par jour, pendant le repas

¤ Précautions d'emploi : ne pas donner aux jeunes de moins de 18 ans, aux femmes enceintes, aux personnes révélant une maladie hépatique ou rénale.

¤ Formule : poudre de riz fermenté par de la levure rouge.....335mg

Remarque : Au Canada, la levure de riz rouge est commercialisée sous la dénomination de Mévacor®, lovastatine (monacoline K) à 20 et 40 mg dans la prise en charge des hyperlipidémies et de la maladie coronarienne. Vous trouverez en annexe la monographie de ce produit.

2 - Effet de la levure de riz rouge sur la synthèse du cholestérol.

Les premières études sur l'action moléculaire de la levure rouge ont été publiées en 2002 (Man *et al*., 2002). Les résultats mettaient en évidence un effet anti-hyperlipémiant de la levure de riz rouge, conséquence d'une inhibition de la biosynthèse du cholestérol au niveau des cellules hépatiques. Il a été démontré que cet effet sur la baisse des taux lipidiques était uniquement dû à la présence de la monacoline K, même si les autres constituants parmi lesquels les autres monacolines, stérols et isoflavones contribuent eux aussi à cette action hypocholestérolémiante.

2. 1 Rappel sur le métabolisme du cholestérol.

La synthèse des membranes biologiques de toutes les cellules nécessite du cholestérol. Celui-ci peut être fourni par les lipoprotéines circulantes ou synthétisé dans le cytoplasme cellulaire par une voie métabolique utilisant l'acétyl-CoA.
Cette synthèse est principalement hépatique, mais peut se faire dans toutes les cellules de l'organisme. La voie de synthèse du cholestérol produit aussi en faibles quantités des radicaux prénoïdes : isopentényl, géranyl et farnésyl, et des dérivés de ces radicaux : ubiquinone, dolichols, etc...

2. 1. 1 Structure et propriétés biochimiques.

Au niveau de sa structure chimique, le cholestérol est un lipide amphiphile composé de 27 atomes de carbone dont un noyau cyclopentanoperhydrophénanthrène (cycle A, B, C et D). Il est ainsi constitué d'une partie apolaire (quasi-totalité de la molécule) et d'une tête polaire (hydroxyde alcoolique du carbone 3) (figure 4).

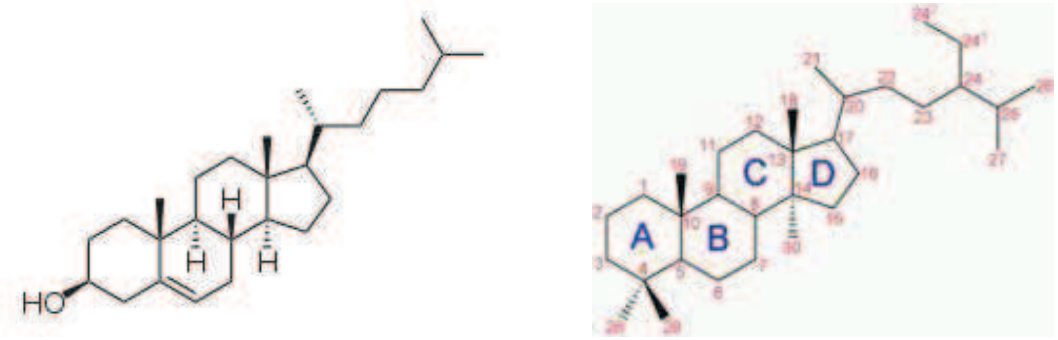


Figure 4 : Structure chimique du cholestérol et sa numérotation.

Le groupe hydroxyle sur le carbone 3, constituant la partie hydrophile du cholestérol, peut être estérifié par un acide gras, ce qui rend alors la molécule totalement insoluble dans l'eau. L'ester de cholestérol est la forme sous laquelle, le cholestérol est présent dans la plupart des tissus.

Au niveau biochimique, le cholestérol est le composant principal des membranes cellulaires, contribuant ainsi à leur stabilité et au maintien de leurs structures en s'intercalant entre les phospholipides afin de former la bicouche de la membrane. Cette dernière est nécessaire afin de diminuer la perméabilité membranaire aux molécules hydrosolubles. Dans les neurones, il permet également la synthèse des neurotransmetteurs par exocytose et donc la propagation de l'influx nerveux.

Ainsi, le cholestérol est présent dans la plupart des tissus de notre organisme et dans les lipoprotéines plasmatiques sanguines sous forme de cholestérol libre ou d'ester de cholestérol. Il est également le précurseur de tous les autres stéroïdes de l'organisme : corticostéroïdes (cortisone, cortisol et aldostérone) dans les surrénales, hormones sexuelles (progestérone, œstrogènes et testostérone), acides biliaires dans le foie et vitamine D (cholecalciférol) au niveau de la peau.

2. 1. 2 Biosynthèse du cholestérol.

La grande majorité du cholestérol de l'organisme est obtenue par la synthèse endogène soit environ 800 mg par jour ; le reste, c'est-à-dire au alentour de 200 mg par jour est fourni par la ration alimentaire moyenne.
La synthèse se fait principalement dans le cytoplasme des cellules du foie et de l'intestin, puis dans le réticulum endoplasmique et les peroxysomes. Il est à noter que le foie synthétise également les lipoprotéines, que sont les lipoprotéines de très basse densité (VLDL pour «Very Low Density Lipoprotein»), de basse densité (LDL pour «Low Density Lipoprotein») et de haute densité (HDL pour «High Density Lipoprotein»), nécessaires au transport sanguin du cholestérol.
L'acétyl CoA est la source de tous les atomes de carbone du cholestérol.

Remarque : Les acides gras à chaînes courtes (8 carbones), la leucine et les corps cétoniques sont aussi de bons substrats pour la synthèse du cholestérol.

Le processus de synthèse est divisé en 5 étapes (figure 5) :

- Étape 1 : Synthèse du mévalonate :
L'acétyl-CoA forme le β-hydroxy-β-méthylglutaryl-Coenzyme A (HMG-CoA) et le mévalonate. Pour ce faire, trois molécules d'acétyl CoA forment le mévalonate par une réaction importante, catalysée par la HMG-CoA synthase puis réductase.

Cette dernière étape est la réaction limitante, spécifique et irréversible dans la synthèse du cholestérol, c'est l'étape clé de cette biosynthèse ; en effet, elle régule la vitesse de toute la synthèse.

- Étape 2 : Conversion du mévalonate en 2 isoprènes activés :
Le mévalonate forme, par 3 phosphorylations successives, des unités isopréniques actives qui vont être converties en isopentényl pyrophosphate

(IPPP) ; ce dernier étant lui-même converti en diméthylallyl pyrophosphate (DMPP) par une isomérase.

Remarque : Dans le tissu nerveux, une voie mineure (cycle de Popjak) permet de resynthétiser l'HMG-CoA à partir du DMPP.

- Étape 3 : Condensation de 6 isoprènes activés :

Six unités isopréniques forment le squalène : il y a condensation d'IPPP avec le DMPP et formation de géranyl pyrophosphate (PP), puis condensation avec une molécule d'IPPP pour l'obtention de farnésyl PP. La condensation de deux molécules de farnésyl PP, suivie d'une réduction, donne le squalène.

Remarque : Les étapes intermédiaires de la voie conduisent également à la synthèse de radicaux isoprénoïdes (dolichols, ubiquinone et cytochromes).

- Étape 4 : Cyclisation du squalène :

Le squalène est transformé en squalène 2-3 époxyde par la squalène époxydase, puis vient alors la cyclisation qui est catalysée par la squalène oxydocyclase, avec formation du lanostérol.

- Étape 5 : Transformation du lanostérol en cholestérol :

Le lanostérol est transformé en cholestérol par des réactions au niveau du noyau stéroïde et dans la chaîne latérale : des hydroxylations catalysées par une chaîne respiratoire microsomique grâce au nicotinamide adénine dinucléotide phosphate (NADPH) et au cytochrome P450, des oxydations, et des réductions des liaisons éthyléniques restantes sur la chaîne latérale et le noyau.

Il est à noter que le 7-déhydrocholestérol est l'intermédiaire de synthèse commun entre le cholestérol et le cholecalciférol (vitamine D3).

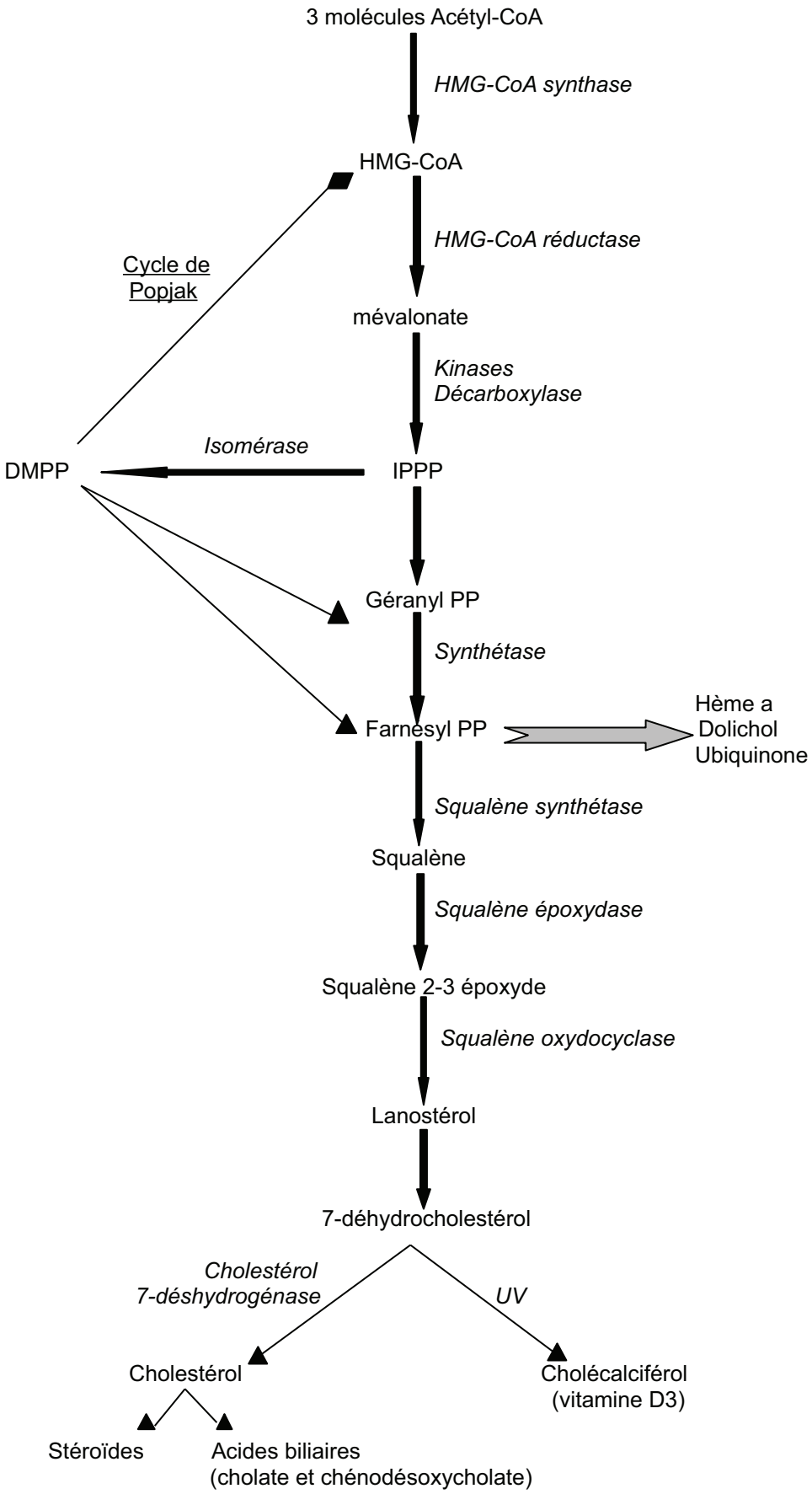


Figure 5 : Synthèse du cholestérol et sa régulation.

2. 1. 3 Régulation du taux de cholestérol.

La régulation du taux de cholestérol sanguin est essentielle et dépend de plusieurs paramètres : sa synthèse, son absorption digestive, son transport et son catabolisme.

2. 1. 3. 1 Régulation de la synthèse.

Le principal contrôle de la synthèse du cholestérol s'exerce au début de cette voie métabolique au niveau de la HMG-CoA réductase.

D'une part, la vitesse de synthèse de l'ARNm et la vitesse de traduction de l'ARNm peuvent être modulées. L'induction du gène de la HMG-CoA réductase dépend du facteur de transcription SREBP (pour « Sterol Regulatory Element Binding Protein ») qui est régulé par le taux de cholestérol. Un mécanisme rétroactif permet l'inhibition de l'HMG-CoA réductase hépatique par le cholestérol. Les oxystérols et le mévalonate répriment également la synthèse des gènes de cette voie métabolique.

D'autre part, la durée de vie de la protéine est courte (3h) et son taux est très variable dans les cellules

L'administration d'insuline ou d'hormone thyroïdienne augmente l'activité de l'HMG-CoA réductase par déphosphorylation de celle-ci, tandis que le glucagon ou les glucocorticoïdes la diminue.
En effet, la phosphorylation de l'HMG-CoA réductase par une kinase répondant à une augmentation du taux de 5'AMP (pour «Adénine MonoPhosphate») rend celle-ci inactive. Ainsi, si le niveau énergétique est faible, le taux en AMP cellulaire augmente, bloquant ainsi la synthèse du cholestérol.
De plus, on a diminution de cette enzyme au cours du jeûne avec pour conséquence une diminution de cette synthèse. L'activité de la réductase et la synthèse du cholestérol subissent donc une variation diurne.

Remarque : La synthèse du squalène étant plus lente que celle des dérivés farnésylés, le cholestérol inhibe l'HMG-CoA réductase tout en laissant une activité résiduelle de l'enzyme permettant la synthèse des dérivés isoprénoïdes.

D'autres enzymes ou protéines participant à la régulation du taux de cholestérol dans la cellule sont régulées. En effet, les promoteurs des gènes codant pour l'HMG-CoA synthase et le récepteur des LDL contiennent également un élément de réponse à la protéine SREBP.

2. 1. 3. 2 Régulation du taux de cholestérol dans les tissus.

Le cholestérol estérifié est la forme de stockage au niveau des lipoprotéines et de toutes les cellules de l'organisme, notamment le foie. Les LDL servent d'intermédiaire dans l'incorporation du cholestérol dans les divers tissus. Le cholestérol libre est enlevé des tissus par les HDL, et est transporté au foie pour être converti en acides biliaires.
L'estérification du cholestérol est réalisé par l'AcylCoA Cholestérol Acyl Transférase (ACAT), celle-ci fixe un groupement acyl sur le carbone 3. Cette réaction est réversible et l'ACAT est dépendante du taux de cholestérol puisque l'augmentation de cholestérol non estérifié entraîne une augmentation de l'ACAT.

Au niveau tissulaire, certains processus contrôlent l'équilibre du cholestérol dans les cellules :

- l'augmentation du cholestérol est causé par :
  - l'incorporation des lipoprotéines par les récepteurs cellulaires.
  - l'incorporation des lipoprotéines par une voie ne faisant pas appel à ces récepteurs.
  - l'incorporation dans les membranes cellulaires du cholestérol libre provenant des lipoprotéines riches en cholestérol.
  - la synthèse du cholestérol en elle-même.

- la diminution du cholestérol membranaire est assurée par :

• l'entrée du cholestérol membranaire dans les lipoprotéines ayant un faible potentiel de cholestérol c'est-à-dire les HDL.

• l'estérification du cholestérol par l'ACAT.

• l'utilisation du cholestérol pour la synthèse d'autres stéroïdes.

2. 1. 4 Catabolisme du cholestérol.

L'élimination du cholestérol se fait sous la forme de sels biliaires. Ce catabolisme est contrôlé par la 7α-hydroxylase et par le taux de réabsorption des sels biliaires par le cycle entérohépatique.
Les sels biliaires sont à la fois indispensable à l'absorption des lipides de l'alimentation, avec la formation de micelles mixtes amphiphiles, et à l'élimination du cholestérol.
Environ 20 grammes de sels biliaires sont synthétisés dans l'intestin chaque jour.

2. 2 Mécanisme d'action de la levure de riz rouge sur la synthèse du cholestérol : rôle des monacolines.

Le premier article sur l'action moléculaire de la levure de riz rouge a été publié en 2002 (Man *et al*., 2002). Les résultats de cette étude chinoise indiquaient une action anti-hyperlipémiante de plusieurs composants de cette levure, avec pour conséquence une inhibition de la biosynthèse hépatique du cholestérol liée à une inhibition de la HMG-CoA réductase.

Cette activité provient essentiellement d'une famille de 14 substances naturelles, appelées les monacolines, possédant toutes cette activité.
La monacoline K est chimiquement identique à la lovastatine, médicament de synthèse. C'est la monacoline présente en plus grande quantité dans la levure de riz rouge, et sa structure est proche du HMG-CoA (figure 6).

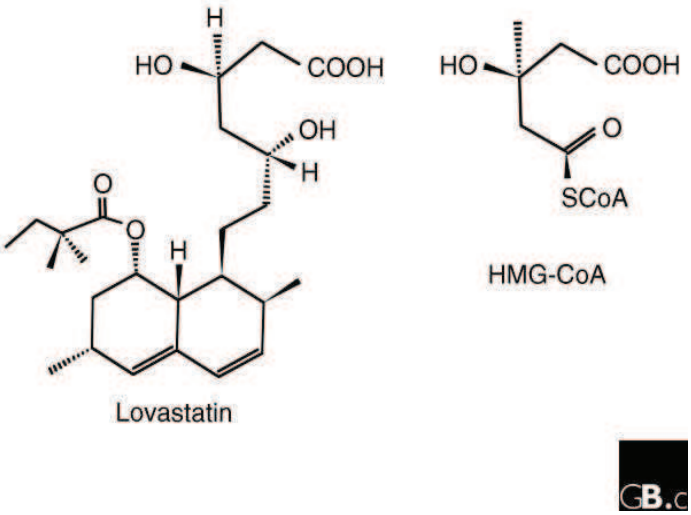


Figure 6 : Structures chimiques comparées de la lovastatine et de la HMG-CoA.

En effet, au niveau de la relation structure activité, il est possible de mettre en évidence une structure commune à ces deux molécules : la présence d'un cycle lactonique ouvert, mais différemment substitué.

L'HMG-CoA possède un cycle lactonique, hydroxy-méthyl-glutaryl, substitué par un groupement chimique, le coenzyme A (figure 7) permettant, l'activation de la réductase. Le coenzyme A est une molécule chimique permettant le transfert de groupement acyl. Ce complexe est très imposant puisque constitué de 5 éléments :

1/ nucléotide, avec une base purique (adénine)

2/ ADP (Adénosine DiPhosphate)

3/ acide pantoïque

4/ β-alanine

5/ cystéamine (cystéine légèrement modifiée)

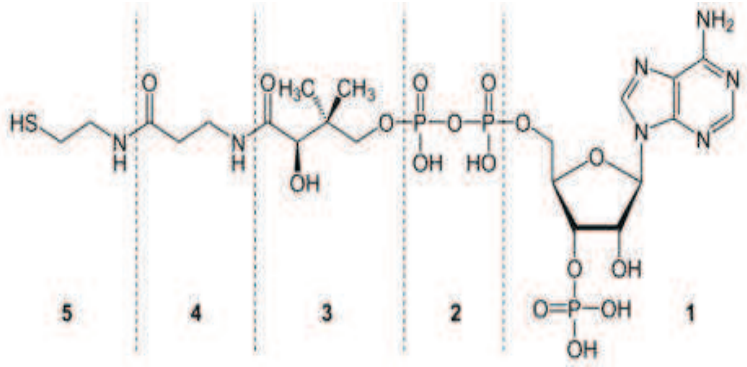


Figure 7 : Structure chimique du coenzyme A.

Au contraire, la lovastatine possède un cycle lactonique substitué par un groupement naphtalène heptanoïque acide donc beaucoup moin imposant que le coenzyme A.
L'analogie de structure entre ces deux molécules explique que la monacoline K se comporte comme un inhibiteur compétitif vis-à-vis de l'enzyme.

L'alimentation est une source importante d'acides gras (AG) ; un apport vital minimal et régulier nous est indispensable afin de fournir les AG essentiels, incluant les oméga-3 et oméga-6 (AG à 18 atomes de carbone et polyinsaturés), non synthétisés par les mammifères.
Comme nous l'avons vu précédemment, la LRR est également constituée d'environ 2 % acides gras, dont 1,5 % d'insaturés donc d'AG essentiels.
Les ω-6 sont retrouvés dans la plupart des huiles végétales, graines et céréales. Outre un apport énergétique, ils servent également de précurseurs pour un certains nombres de molécules de l'inflammation (prostaglandine E2, prostacycline...) ou de l'agrégation plaquettaire (thromboxane A2).
Les ω-3 sont présents en grande quantité dans certains poissons gras et dans certaines graines (lin, noix, colza, soja...). Il est aussi précurseur de nombreuses molécules dont le thromboxane A3, moins fortement thrombogène que le A2. Les ω-3 ont donc des effets favorables sur de nombreux processus biochimiques de l'organisme : régulation de la tension artérielle, de l'élasticité des vaisseaux, de l'agrégation plaquettaire,...
On sait que parmi les facteurs de risques cardio-vasculaires, l'hypercholestérolémie occupe une place importante. Ainsi, un régime pauvre

en ω-3 et riche en AG saturés peut être à l'origine d'une hypercholestérolémie secondaire. C'est pourquoi l'apport supplémentaire en AG insaturés dans la LRR est favorable sur le bilan lipidique.

Remarque : L'apport journalier recommandé en oméga-3 et -6 est de 2 grammes, alors que la consommation moyenne n'est que de 0,8 grammes.

Ainsi, l'effet hypocholestérolémiant de la LRR est le fruit d'une inhibition de la HMG-CoA réductase lors de la biosynthèse du cholestérol. Cependant, cette activité sur l'HMG-CoA réductase est identique à celle des statines.

2. 3 Analogie de structure et d'activité avec les statines.

Les statines appartiennent à la grande classe pharmacologique des hypolipémiants, médicaments modifiant les concentrations en lipides plasmatiques. La principale indication de prescription est la prise en charge de l'hypercholestérolémie isolée (type IIa) ou associée à une hypertriglycéridémie (types IIb ou III) en complément d'un régime adapté et assidu. Ils permettent ainsi de retarder l'apparition (prévention primaire) ou l'aggravation (prévention secondaire) des complications liées à l'athérosclérose et de réduire le risque cardiovasculaire.

2. 3. 1 Différence d'obtention.

Il existe six molécules appartenant à la famille des statines et leur mode d'obtention est variable de l'une à l'autre.
La lovastatine est extraite d'un champignon, *Aspergillus terreus*, donc obtenue par culture fermentaire. La simvastatine est un produit semi-synthétique dérivé de la lovastatine.
La pravastatine est un dérivé semi-synthétique de la compactine (ou mévastatine, molécule extraite d'une culture de *Penicillium citrinum*) obtenue par hydroxylation du noyau et ouverture du cycle lactone.

La fluvastatine, l'atorvastatine et la cérivastatine sont des dérivés totalement synthétisés.

2. 3. 2 Structure des statines.

Les statines commercialisées possèdent comme la lovastatine une analogie de structure avec l'HMG-CoA.
Le point commun entre toutes est le cycle lactonique. Chez les statines, le cycle lactone est ouvert ou fermé, puis vient une chaîne carbonée de deux atomes de carbone, un groupement lipophile, un substituant encombrant, et un substituant polaire (figure 8).

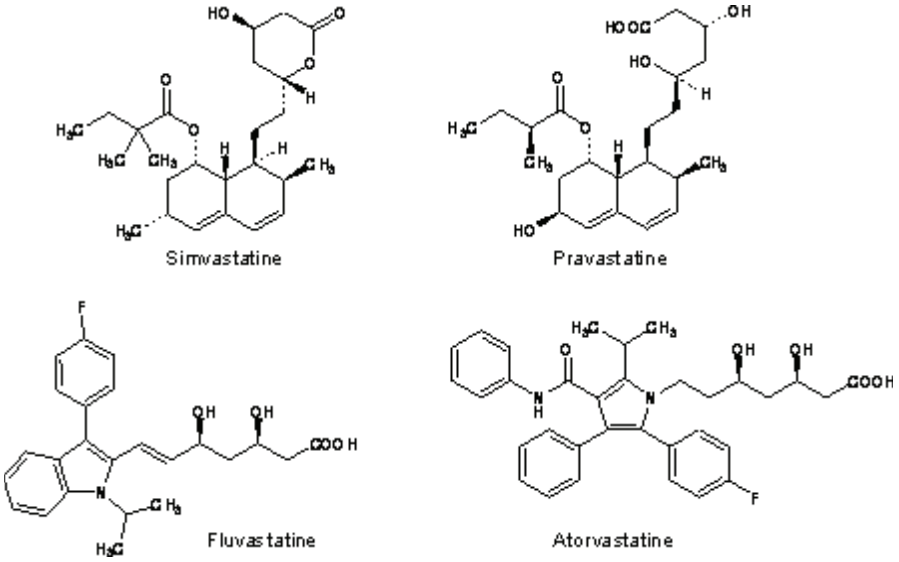


Figure 8 : Structures chimiques des statines commercialisées en France.

Ainsi, les statines possèdent la même structure chimique que la lovastatine d'où un mécanisme d'action identique sur l'HMG-CoA réductase. Dans cette famille, le cycle lactonique est substitué par un groupement beaucoup moins important que celui de l'HMG-CoA. Cette différence de substitution est le résultat de l'activité de ces molécules sur l'enzyme réductase du même nom.

Remarque : La lovastatine est aussi connu sous le nom de mévinoline et est commercialisée par le laboratoire Merck & Co, sous la dénomination

Mevacor® au Canada. Il est à préciser que la lovastatine n'est pas actuellement commercialisée en France.

2. 3. 3 Effets indésirables majeurs.

Comme toute famille médicamenteuse, celle des statines présente un certains nombre d'effets indésirables ; voici, les effets indésirables majeurs de cette famille :

¤ troubles digestifs à type de constipation, nausées, crampes abdominales, flatulence, diarrhée,

¤ myalgies et/ou douleurs aux insertions tendineuses, rhabdomyolyse dans les cas les plus graves,

¤ toxicité hépatique avec risque de cytolyse.

La prévention de ces risques médicamenteux nécessite une surveillance étroite de plusieurs paramètres sanguins comme la créatine phosphokinase (CPK) pour les troubles musculaires avec un arrêt du traitement si les CPK deviennent supérieures à cinq fois la valeur normale haute, ou une surveillance attentive des transaminases.

2. 4 Cholestérol et maladies cardiovasculaires.

Les maladies cardiovasculaires (CV) concernent le coeur et la circulation sanguine. Dans les pays occidentaux, la forme la plus courante est la maladie coronaire, responsable de l'angine de poitrine ou encore de l'infarctus du myocarde.
De nombreuses autres maladies CV existent comme celles se rapportant au muscle cardiaque (insuffisance cardiaque ou cardiomyopathie), aux valves, au péricarde, au rythme ou à la conduction, ou encore aux vaisseaux (anévrisme, artérite oblitérante des membres inférieurs...).

Toutes ces maladies résultent d'une accumulation de facteurs de risque qui

entraînent des altérations du code génétique et du métabolisme des graisses dans l'organisme. Ces facteurs de risques sont nombreux : certains sont héréditaires ou irréversibles (âge et sexe), d'autres en revanche ne sont pas héréditaires et plus facilement domptables, ce sont l'hypercholestérolémie, l'hypertension artérielle, le diabète, l'excès de poids ou encore le tabagisme.
Tous ces facteurs sont susceptibles d'accélérer le phénomène d'artériosclérose (vieillissement physiologique des vaisseaux), en entraînant un remaniement de la paroi des artères, conduisant au problème d'athérome et d'athérosclérose.

L'athérosclérose est une maladie inflammatoire chronique caractérisée par un remodelage de la paroi artérielle en réponse à des agents d'agression. Cette maladie est divisée en plusieurs stades, avec une évolution variable dans le temps, de quelques jours à années :

¤ initiation : macrophage spumeux dans l'intima (tunique interne endothéliale de l'artère)

¤ strie lipidique : dépôts lipidiques extracellulaires

¤ plaque jeune : athérome intimal

¤ plaque d'athérome fibro-lipidique

¤ plaque sténosante, calcifiée

¤ plaque compliquée : présence de thrombus

Au niveau physiopathologique, la théorie inflammatoire est la plus satisfaisante et permet d'y unifier les théories métabolique et infectieuse. La première étape de ce processus est le dysfonctionnement endothélial où les facteurs en cause sont l'augmentation des LDL oxydées, le diabète, la présence de radicaux libres ou des facteurs infectieux (cytomégalovirus...). Les conséquences de cette inflammation sont l'accumulation de lymphocytes T et macrophages dans la paroi artérielle, la formation de cellules spumeuses et des modifications de la perméabilité endothéliale.

Ainsi, l'action hypocholestérolémie de la LRR serait bénéfique dans la prévention primaire et secondaire de l'apparition d'une maladie CV. En effet, elle agit sur un facteur de risque et donc diminue la probabilité de survenue de ce genre de pathologie.

Remarque : Il existe de nombreux marqueurs du risque CV et donc de celui d'athérosclérose ; on peut retrouver ceux de l'inflammation avec la CRP, ceux des lipoprotéines avec les LDL ou la lipoprotéine (a) (Lp(a)) ou ceux de l'hémostase avec le fibrinogène (protéine de la phase aigüe de l'inflammation), les D-dimères (marqueurs de l'activation de la coagulation et de la formation de fibrine), les facteurs de la coagulation...

A titre d'exemple, voici les valeurs usuelles normales du bilan lipidique d'après les valeurs biologiques usuelles de l'Internat en Pharmacie :

- cholestérol : 1,6 – 2 g/L (4,1 – 5,2 mmol/L)
- triglycérides : 0,35 – 1,5 g/L (0,4 – 1,7 mmol/L)
- HDL-cholestérol : >0,4 g/L (>1 mmol/L)
- LDL-cholestérol : < 1,6 g/L (<4,1 mmol/L) en l'absence de facteur de risque cardiovasculaire.

Il est à noter que les objectifs thérapeutiques du LDL-cholestérol sont variables selon le nombre de facteur de risque retrouvé ou en cas d'antécédent cardiovasculaire.

3 - Levure de riz rouge et effet sur le cholestérol : revue de la littérature.

3. 1 Étude de l'action de la levure de riz rouge sur des modèles animaux.

Un certain nombre d'études a été publié sur l'action hypolipémiante de cette levure chez les animaux, parmi lesquels on retrouve le lapin, la caille et le poulet. Ces études chinoises montrent, à différent stade, l'action hypocholestérolémiante de la levure de riz rouge. Deux études ont été sélectionnées et présentées ici.
Dans ces deux études, les paramètres étudiés sont les taux en cholestérol total, LDL-cholestérol, HDL-cholestérol ou encore celui en triglycérides. En effet, l'un des principaux facteurs de risque associé à la maladie coronarienne est un taux plasmatique élevé du cholestérol total et/ou du LDL-cholestérol.

3. 1. 1 Effets d'une administration à long terme de Cholestin® sur le taux de cholestérol des lapins d'élevage.

En 2003, une équipe chinoise analyse l'efficacité de Cholestin®, préparation à base de riz rouge fermenté par la souche *Monascus purpureus* et contenant environ 0,4% de monacolines (dont 0,2% de monacoline K) (Wei *et al.*, 2003). Ce produit était commercialisé, en Chine et aux Etats-Unis. De plus, une comparaison directe avec la lovastatine est décrite.

Cette étude décrit à long terme, c'est-à-dire sur 200 jours, les effets hypolipémiants et anti-athéromateux de la levure de riz rouge, par réduction du stress oxydant chez les lapins.
Les lapins sont répartis en 5 groupes de dix avec des traitements différents :

- groupe contrôle avec un régime alimentaire normal
- groupe contrôle avec un régime alimentaire athérogène (RAA) donc hyperlipidique

- groupe avec un RAA additionné de 0,4 g levure de riz rouge (LRR)/kg/jour soit approximativement 0,8 mg/kg/jour de monacoline K
- groupe avec un RAA additionné de 1,35 g LRR/kg/jour soit approximativement 2,7 mg/kg/jour de monacoline K
- groupe avec un RAA additionné de lovastatine, à la dose de 2,36 mg/kg/jour.

Les animaux sont pesés et le traitement est ajusté chaque semaine. Un recueil sanguin est effectué régulièrement afin de contrôler dans le sérum le cholestérol total, les taux de LDL et HDL-cholestérol, et de triglycérides (TG). De plus, la concentration en apolipoprotéines A et B est déterminée .

Les apoprotéines ou apolipoprotéines sont des protéines présentes à la surface des lipoprotéines, leurs taux reflètent donc la proportion sanguine en lipides : les apolipoprotéines A1 (Apo A1) sont situées dans les particules comme les HDL, tandis que les apolipoprotéines B (Apo B) sont dans les LDL, VLDL et les chylomicrons.

Dans cette étude, les auteurs évaluent également un marqueur du stress oxydant, le malondialdéhyde (MDA). En effet, le régime athérogène induit une augmentation plasmatique du MDA, conséquence d'un déséquilibre entre la production de radicaux libres et les défenses anti-oxydantes. C'est sur cette hypothèse que la réduction d'un stress oxydant peut en partie prévenir le processus athérogène (Wei *et al.*, 2003).

Au niveau des taux sanguins, des différences significatives sont observées pour tous les paramètres ($p \leq 0,05$) (tableau 4).
Le taux de cholestérol a été réduit de 47% en moyenne sous lovastatine, contre 25 et 40% pour les groupes sous 0,4 et 1,35 g/kg/jour de Cholestin®. De plus, les taux en LDL-CH ont également été réduit, de 44 % pour la lovastatine et, de respectivement 6,5 et 24 % pour les groupes sous 0,4 et 1,35 g/kg/jour de Cholestin®. Pour les triglycérides (TG), une diminution significative sous les trois traitements est également observée.

Remarque : Les résultats sont exprimés sous forme de moyenne ± écart-type standard de la moyenne.

Tableau 4 : Effets de Cholestin® sur le bilan lipidique des lapins sous régime athérogène (Wei *et al*., 2003).

	Normal	RAA	Cholestin® faible dose	Cholestin® haute dose	lovastatine
Nombre	7	7	6	9	8
Dose (g/kg/j)	_	_	0,4	1,35	0,0024
CH-total (mmol/L)	**1,29 ± 0,21**	**18,01 ± 0,11**	**13,50 ± 2,24**	**10,75 ± 0,80**	**9,54 ± 1,26**
LDL-CH	**1,04 ± 0,21**	**9,06 ± 1,43**	**8,47 ± 1,34**	**6,85 ± 0,54**	**5,11 ± 0,58**
TG (mmol/L)	1,10 ± 0,18	3,50 ± 0,36	1,74 ± 0,23	1,41 ± 0,19	1,09 ± 0,10

En ce qui concerne les apolipoprotéines, des changements sont observés avec une augmentation de l' Apo A1 et une réduction de l'Apo B dans tous les groupes, comparativement au groupe contrôle (tableau 5).

Tableau 5 : Effets sur les apolipoprotéines A1 et B, et sur le MDA plasmatique des lapins après traitement (Wei *et al*., 2003).

	n	dosage (g/kg/j)	Apo A1 (mmol/L)	ApoB (mmol/L)	MDA plasma (nmol/L)
Normal	7	_	0,45 ± 0,05	0,38 ± 0,07	4,62 ± 0,34
RAA	7	_	1,69 ± 0,14	1,44 ± 0,03	8,62 ± 0,34
Cholestin® faible dose	6	0,4	1,79 ± 0,12	1,30 ± 0,06	7,16 ± 0,27
Cholestin® haute dose	9	1,35	1,75 ± 0,06	1,03 ± 0,06	6,11 ± 0,27
Lovastatine	8	0,0024	2,05 ± 0,07	0,97 ± 0,06	5,8 ± 0,26

Après traitement, les concentrations plasmatiques en MDA du groupe présentant la plus forte dose en Cholestin® et du groupe traité par lovastatine, sont largement inférieures au groupe contrôle avec un RAA seul (tableau 5). Ces résultats suggèrent que Cholestin® diminue le stress oxydant, impliqué dans la physiopathologie de l'athérosclérose.

A la fin de l'étude, il est mis en évidence à partir des biopsies hépatiques et aortiques qu'une faible dose de Cholestin® réduit significativement les risques d'athérosclérose, et donc d'apparition de plaque d'athérome, par rapport au groupe contrôle sous régime athérogène.

Pour ce qui est des autres résultats, il n'y a pas de différence en terme de gain de poids dans les différents groupes que ce soit au niveau de la charge pondérale que de la masse hépatique.

En conclusion, cette étude permet de mettre en évidence que les administrations de Cholestin® et de lovastatine, sous régime athérogène, sont efficaces sur la baisse des taux de CH-total, LDL-CH. Cependant, des différences ont été mises en évidence entre Cholestin® et la lovastatine, pouvant être expliquées par l'inégalité de composition entre le produit pur, la lovastatine, et le produit commercialisé, Cholestin®, environ 0,2 % seulement de monacoline K. Ainsi, il aurait été intéressant d'avoir dans un premier temps une étude comparative entre les deux produits afin de connaître la proportion exacte en lovastatine dans Cholestin®. D'autres substances présentent dans Cholestin® peuvent également être responsables de ces observations.
Dans cette étude, les résultats ne laissent apparaître que peu de données statistiques, et nous pouvons souligner le faible nombre d'animaux utilisés dans chaque groupe ainsi que la disparité entre les groupes.

3. 1. 2 Étude chez les hamsters : augmentation de l'excrétion des acides biliaires.

Cette étude de 2009 a eu pour but de quantifier les taux plasmatiques en lipoprotéines, les activités enzymatiques et les acides biliaires avant et après traitement par de la LRR (Ma *et al*, 2009).
Pour ce faire, trois groupes de 13 hamsters sont constitués avec trois régimes différents : un groupe contrôle avec un régime alimentaire normal, un groupe avec un régime normal additionné de 0,1 % de LRR et un troisième avec 0,3 % de LRR.

L'analyse en CLHP de la levure de riz rouge utilisée met en évidence six pics correspondants à six monacolines différentes. Les pics 1, 4, 5 et 6 dérivent tous de la monacoline K et représentent 17,35 mg/g de LRR, alors que les autres pics dérivant de la monacoline L sont très minoritaires, avec une

quantité totale de 0,41 mg/g de LRR (figure 9). Cette observation confirme ainsi que la monacoline K et ses dérivés sont largement majoritaires dans la LRR.

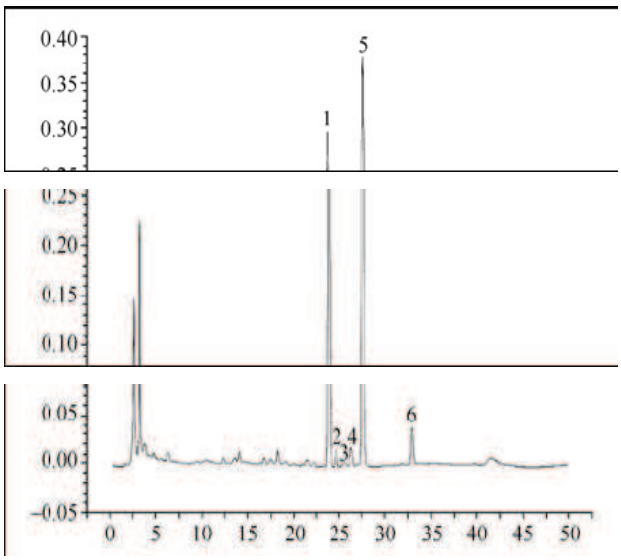


Figure 9 : CLHP de la levure de riz rouge
(Ma *et al*., 2009)

Identifications des pics : 1, forme hydroxy acide de la monacoline K (7,02 mg/g) ; 2, forme ester de méthyl de hydroxy acide de la monacoline L (0,35 mg/g) ; 3, monacoline L (0,06 mg/g) ; 4, forme hydroxy acide de la déhydromonacoline K (0,48 mg/g) ; 5, monacoline K (8,81 mg/g) ; 6, déhydromonacoline K (1,04 mg/g).

Des prélèvements sanguins sont effectués au début de l'expérience puis à la fin des semaines 3 et 6. Après la dernière ponction, les animaux sont sacrifiés et le foie, les reins, le cœur et des tissus adipeux sont prélevés pour être analysés.

Au terme de l'étude, il n'y a pas de différence significative au niveau de la masse pondérale des différents organes ou tissus prélevés entre les trois groupes. Cependant, la masse pondérale totale du groupe ayant reçu 0,3 % de LRR est significativement inférieure à celle des deux autres, et il en est de même pour le tissu adipeux périrénal ($p<0,05$).

De plus, au début de l'expérimentation, il n'y a pas de différence entre les trois groupes au niveau des profils lipidiques plasmatiques.

A la fin de la troisième semaine, les deux groupes traités ont des taux en CH-

total et non HDL-CH (calculé par déduction du HDL-CH au CH-total donc représente le LDL-CH et le VLDL-CH) quasi-identiques au groupe contrôle.
Au bout de six semaines, l'activité hypocholestérolémiante de la LRR apparaît être dose-dépendante car les deux groupes expérimentaux montrent des différences significatives en terme de concentrations plasmatiques en CH-total, non HDL-CH ou HDL-CH, à la fois par rapport au groupe contrôle, et entre eux (tableau 6).

Tableau 6 : Effets hépatiques de la LRR chez le hamster ($p<0,05$).

		Contrôle	0,1 % LRR	0,3 % LRR
Semaine 3	CH total (mg/ml)	253,51 ± 22,15	234,47 ± 25,43	233,13 ± 26,89
	HDL-CH (mg/ml)	92,04 ± 11,09	98,93 ± 20,49	100,94 ± 15,88
	Non HDL-CH (mg/ml)	161,47 ± 29,37	135,54 ± 34,97	132,18 ± 29,65
	Non HDL-CH/HDL-CH	1,80 ± 0,45	1,46 ± 0,51	1,35 ± 0,39
	TG (mg/ml)	253,33 ± 67,19	248,78 ± 53,85	195,19 ± 61,28
Semaine 6	CH total (mg/ml)	278,51 ± 42,46	245,74 ± 22,74	227,61 ± 33,68
	HDL-CH (mg/ml)	95,08 ± 26,42	93,75 ± 10,62	91,94 ± 18,58
	Non HDL-CH (mg/ml)	183,44 ± 38,23	158,79 ± 26,44	143,45 ± 52,49
	Non HDL-CH/HDL-CH	2,08 ± 0,75	1,88 ± 0,44	1,68 ± 0,84
	TG (mg/ml)	253,14 ± 82,53	244,81 ± 80,74	191,79 ± 68,33
	Cholestérol hépatique (mg/g)	46,55 ± 5,12	40,98 ± 7,26	41,03 ± 7,29
	Activité HMG-CoA réductase (pmole/min/mg protéine)	18,86 ± 4,45	18,60 ± 5,03	21,24 ± 6,62

Pour être plus précis, la LRR entraîne la diminution du cholestérol total de 12 % dans le groupe à 0,1 % et de 18 % dans le groupe à 0,3 % comparativement au groupe témoin. Similairement, les triglycérides diminuent respectivement de 11 et 24 % dans les deux groupes (tableau 6).

De plus, cette étude permet de mettre en évidence qu'il y a une différence significative entre le groupe contrôle et les deux groupes traités au niveau de la quantité en cholestérol hépatique, ce qui n'est pas le cas entre les deux groupes traités.
Concernant l'activité enzymatique de la HMG-CoA réductase, aucune différence significative n'est observée entre les groupes ($p>0,05$) (tableau 6).

Au niveau de la sécrétion biliaire, le régime à base de LRR n'a pas d'effet sur l'excrétion fécale des stérols neutres (coprostanol, CH, dihydroCH ou camperstérol). A l'inverse, cette supplémentation permet de multiplier significativement l'excrétion en stérols acides : par 3 dans le groupe supplémenté par 0,1 % de LRR et par 4 dans celui supplémenté à hauteur de 0,3 % ($p<0,05$) (tableau 7).

Tableau 7 : Quantification fécale en stérols acides chez les hamsters après supplémentation en LRR (Ma *et al*., 2009).

	Contrôle	0,1 % LLR	0,3 % LLR
Acide lithocholique(mg)	0,47 ± 0,56	1,24 ± 0,34	2,22 ± 0,82
Acide déoxycholique (mg)	0,14 ± 0,06	0,89 ± 0,50	0,68 ± 0,52
Ac. chénodéoxycholique (mg)	0,15 ± 0,05	0,57 ± 0,36	0,52 ± 0,15
Acide cholique(mg)	0,09 ± 0,04	0,57 ± 0,44	0,55 ± 0,22
Acide ursodéoxycholique (mg)	0,34 ± 0,20	0,37 ± 0,08	0,60 ± 0,14
Total en stérols acides (mg)	**1,03 ± 0,65**	**3,15 ± 0,58**	**4,44 ± 2,43**

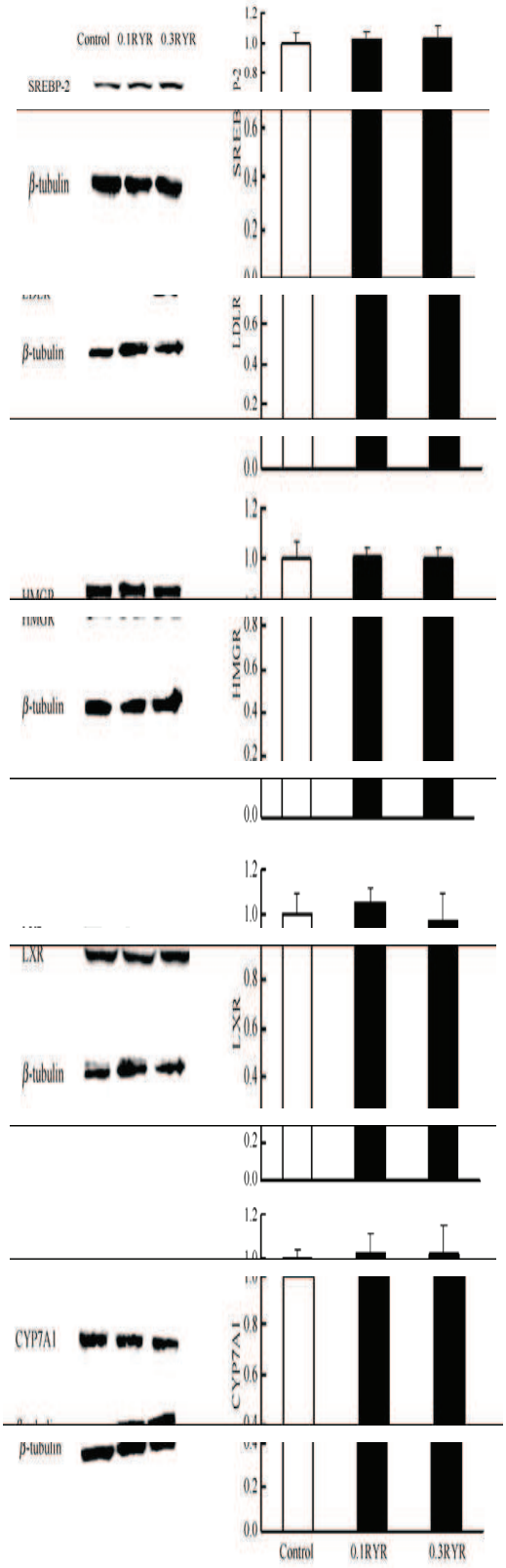
Enfin, les auteurs se sont intéressés à différentes protéines impliquées dans la régulation du taux de cholestérol. En effet, l'homéostasie du cholestérol est gouvernée selon le taux de deux facteurs de transcription protéiques, que sont SREBP-2 (pour «Sterol Regulatory element-binding protein 2») et LXR (pour «Liver X receptor»). SREBP-2 régule la transcription de deux protéines: HMGR (pour «HMG receptor») et LDLR (pour «Low Density Lipoprotein Receptor»). Le HMGR agit comme facteur limitant sur l'enzyme nécessaire à la synthèse du cholestérol et le LDLR est, quant à lui, responsable des transferts du LDL-CH depuis la circulation sanguine vers le foie. LXR active la transcription d'un gène codant pour la cholestérol-7α-hydroxylase (CYP 7A1), laquelle est une enzyme limitante de la conversion du cholestérol en acides biliaires au niveau hépatique.

L'analyse en Western-blot des protéines SREBP-2, LDLR, HMGR, LXR et CYP7A1 n'a pas permis de mettre en évidence de différence d'expression parmi les trois groupes. La figure 10, qui suit, fait apparaître les cinq profils

Western-blot et pour chacun, le profil du groupe contrôle est identique aux deux groupes traités par 0,1 % et 0,3 % de LRR. De ce fait, il est possible de conclure que la LRR n'a pas d'influence sur l'abondance de ces protéines.

En conclusion, cette étude a permis de montrer que la supplémentation en levure de riz rouge augmente l'élimination fécale des acides biliaires, suggérant que l'amélioration de ce phénomène d'excrétion est un mécanisme additionnel à la décroissance plasmatique du cholestérol dont cette levure est à l'origine. De plus, l'effet hypocholestérolémiant est certes observé à partir de la sixième semaine de traitement mais sans interférer sur l'activité de l'HMG-CoA réductase, ce qui est problématique puisque la LRR est censée l'inhiber.
Il est également intéressant de voir que la LRR a bien un impact sur la synthèse du cholestérol et sur sa régulation, mais qu'elle ne module pas l'expression des récepteurs de l'HMG ou des LDL, ou l'expression du facteur de transcription SREBP. De manière plus étonnante, les auteurs n'ont pas retrouvé d'effet inhibiteur de la LRR sur l'activité de la HMG-CoA réductase. Le mécanisme d'action reste à clarifier pour expliquer les résultats observés chez ces animaux.

Figure 10 : Profil Western-Blot des protéines hépatiques en présence de LRR.
(Ma *et al*., 2009).



3. 1. 3 Conclusion générale sur les études animales.

Au regard de ces premiers résultats, il est possible d'affirmer que la LRR est efficace sur la diminution des taux sanguins en CH-total, LDL-CH et en TG, observation confirmée par les taux en Apo A1 et B, et par l'augmentation de l'élimination fécale des stérols acides.
De plus, on sait que le CH est un facteur de risque de survenue d'athérome et donc de maladie CV. Or avec la LRR, on observe un moindre déséquilibre entre la production de radicaux libres et les défenses anti-oxydantes, et donc une diminution du processus athérogène.
Cependant, ces études soulèvent de nombreuses questions, que ce soit au niveau du mécanisme d'action, absence d'inhibition de la HMG-CoA réductase, ou au niveau des différences de composition et d'efficacité des différents produits commercialisés.

3. 2 Etude chez l'Homme, intérêt de la levure de riz rouge chez des patients présentant une maladie cardio-vasculaire.

Au cours de ces dernières années, de nombreuses études sur l'action de la LRR ont été publiées de part le monde, avec une prédominance nette des études réalisées par des chercheurs chinois. Globalement, toutes ces études arrivent aux mêmes conclusions et sont semblables dans leurs déroulements. C'est pourquoi une sélection a été faite afin de n'en présenter que quelques une.

3. 2. 1 Effets du Xuezhikang® chez des patients présentant une maladie coronarienne.

La maladie coronarienne est caractérisée par un rétrécissement d'une ou de plusieurs artères du coeur (les coronaires), sous l'action de dépôts graisseux de cholestérol (plaque athérome), et possiblement à l'origine

d'angine de poitrine ou d'infarctus du myocarde. De plus, le dysfonctionnement de l'endothélium semble jouer un rôle important et prépondérant dans la survenue des phénomènes de thromboses. En effet, après une hypertriglycéridémie post-prandiale, ce dysfonctionnement aigu apparaît et pas seulement chez des patients présentant une maladie cardiovasculaire (CV) mais également chez ceux en bonne santé. De plus, l'inflammation est étroitement liée à ce problème endothélial et à l'athérosclérose. Ainsi de récentes observations indiquent que le traitement de l'inflammation a une influence sur la diminution de la mortalité CV (Zhao *et al.*, 2004).

Ainsi dans cette étude, il a été montré que l'utilisation de Xuezhikang®, produit chinois à base de levure de riz rouge, avait des effets modulateurs sur l'hyperlipidémie primaire et la concentration en protéine C-réactive (CRP), médiateur aigu de l'inflammation.

Cette étude a donc été conduite chez 50 patients, présentant des antécédents de maladies CV, pendant six semaines. Il est à noter que tous les sujets ont été soumis à un régime hypercalorique avec 50 g de lipides, 28 g de protéines et 60 g de glucides, durant les quatre semaines précédents l'initiation de l'étude et que des échantillons sanguins ont été recueillis chez les patients à jeûn.
Les patients ont été divisés en deux groupes : un premier traité avec Xuezhikang®, soit l'équivalent de 300 mg de Cholestin® par capsule, et un second recevant un placebo, groupe témoin. De plus, tous ces sujets sont soumis à un contrôle diététique et sont traités par aspirine, métoprolol, fosinopril et des nitrates. A la fin des six semaines, chaque sujet subit une série d'examens nécessaires à la comparaison avec les échantillons initiaux.

A l'initiation de l'étude, il n'a pas été mis en évidence de différence entre les deux groupes que ce soient au regard de l'âge, de la proportion homme/femme, de l'indice de masse corporelle, de la pression sanguine, ou des traitements médicamenteux pris. De plus, il n'y a pas de différence significative au niveau des concentrations sanguines en CH-total, HDL-CH,

LDL-CH, TG, CRP et TG-AUC (aire sous la courbe) représentant le taux de triglycéride en période post-prandiale (tableau 8).

Tableau 8 : Taux sanguins initiaux et après 6 semaines de traitement par Xuezhikang® ou par le placebo (Zhao *et al*., 2004).

	Groupe Xuezhikang® (n=25)		Groupe Témoin (n=25)	
	taux de base	semaine 6	taux de base	semaine 6
CH-Total (mmol/L)	5,37 ± 0,51	4,36 ± 0,65	5,37 ± 0,46	5,30 ± 0,46
HDL-CH (mmol/L)	1,15 ± 0,20	1,35 ± 0,21	1,15 ± 0,23	1,15 ± 0,14
LDL-CH (mmol/L)	3,32 ± 0,38	2,38 ± 0,33	3,35 ± 0,35	3,26 ± 0,31
TG (mmol/L)	1,77 ± 0,48	1,22 ± 0,36	1,74 ± 0,35	1,68 ± 0,31
TG-AUC (mmol/L) (0,6h)	6,15 ± 2,78	3,15 ± 1,12	6,13 ± 2,27	6,02 ± 2,46
CRP (mg/L)	2,70	1,30	2,70	2,10

Au terme des six semaines d'étude, les résultats font apparaître une diminution sanguine notable des taux de cholestérol total, triglycérides et LDL-cholestérol, tandis que la concentration en HDL-cholestérol croît significativement en réponse à l'administration de Xuezhikang® ($p<0,001$). De plus, le taux de TG-AUC décroît dans le groupe traité (tableau 8).

En outre, les patients traités par la LRR présentent une réduction plus importante du taux de CRP que le groupe témoin (50 % contre 25,4 % avec $p<0,05$) (tableau 8). Les auteurs ont établi qu'il y avait une corrélation significative entre la concentration en CRP et TG-AUC chez le groupe traité par le Xuezhikang® ($r=0,441$, $p<0,001$), tandis qu'il n'y a pas de lien avec les autres paramètres lipidiques. De plus, on remarque que, chez les 50 patients, la décroissance du TG-AUC et l'amélioration post-prandiale des flux de médiateurs de la vasodilatation sont corrélés ($r=0,455$, $p<0,01$).
Au final, l'amélioration en période post-prandiale des flux de médiateurs de la vasodilatation est significativement corrélée avec la diminution du TG-AUC, de la CRP, du CH-total et avec l'augmentation du HDL-CH.

De ce fait, il est clairement démontré que le Xuezhikang® diminue de façon significative le taux de CRP et a une action favorable sur le bilan lipidique. De plus, la diminution des médiateurs de la vasodilatation durant la phase post-

prandiale, laisse suggérer que cette spécialité protège la fonction endothéliale des effets directs des TG, en diminuant le stress oxydant dans la circulation sanguine et les phénomènes inflammatoires.

Remarque :
Dans une étude similaire (Zhao *et al.*, 2003), un autre point a été contrôlé durant l'expérience, il s'agit des taux en apoprotéines A1 et B. En effet, il est apparu que la diminution des taux sanguins lipidiques était en corrélation avec une réduction de l'Apo B et une augmentation de l'Apo A1 ; ce qui laisse suggérer que le Xuezhikang® aurait également une influence sur la production et le catabolisme de ces apolipoprotéines.

3. 2. 2 Effets d'une administration à long terme de Xuezhikang® sur une population chinoise ayant des antécédents d'infarctus du myocarde.

Le but de cette étude est d'évaluer les effets à long terme du Xuezhikang® (XZK) sur la réduction du risque CV chez des patients présentant un taux moyen de LDL-cholestérol (Lu *et al.*, 2008).

Cette étude randomisée a été réalisée en double aveugle au moyen de deux groupes : un groupe témoin et un groupe contrôle, soit 4800 patients âgés de 18 à 70 ans, présentant chacun des antécédents d'infarctus du myocarde. L'entrée dans l'étude nécessitait de respecter quelques critères : CH entre 1,70 et 2,50 g/L, TG $\leq$ 4 g/L.

Des prélèvements sanguins lipidiques sont effectués après une période de quatre semaines de régime, et sont considérés comme les taux de base pour chacun des deux groupes, avec pour le premier une double dose journalière de XZK soit 600 mg (5 à 6,4 mg de monacoline K par jour), et un placebo pour le second. Une administration orale est réalisée pendant 4 ans et demi avec des contrôles et visites cliniques toutes les 6 à 8 semaines au début de

l'expérience puis deux fois par an par la suite.

Le tableau 9, çi-dessous, reprend toutes les données de base et ne fait apparaître aucune différence entre les deux groupes avant le début de l'expérimentation.

Tableau 9 : Caractéristiques et taux de base des deux groupes
(Lu *et al.*, 2008).

Variable	Placebo	XZK
Age (années)		
Hommes	58,0 ± 9,7	58,1 ± 9,9
Femmes	62,5 ± 7,4	62,9 ± 6,7
Hommes	82 %	82 %
Femmes	18 %	18 %
IMC (kg/m²)	24,7 ± 2,8	24,8 ± 2,9
Pression sanguine (mmHg)		
Systolic	129 ± 18	129 ± 17
Diastolic	80 ± 10	80 ± 10
Facteurs de risque CV		
Tabac	35 %	34 %
Hypertension	55 %	56 %
Diabètes	12 %	13 %
Médicaments utilisés		
Aspirine	95 %	95 %
β-bloquants	55 %	57 %
Inhibiteurs calciques	37 %	36 %
IEC	50 %	49 %
Nitrite	92 %	91 %
Taux plasmatiques lipidiques (mmol/L)		
CH-total	5,38 ± 0,83	5,35 ± 0,67
LDL-CH	3,34 ± 0,78	3,34 ± 0,65
HDL-CH	1,19 ± 0,36	1,19 ± 0,39
TG	1,85 ± 0,83	1,85 ± 0,86

Au cours de l'étude, des différences s'observent, surtout en ce qui concerne les évènements survenant pendant l'expérimentation. Ainsi, les patients traités avec le XZK présentent une diminution significative de la fréquence de survenue d'évènements coronariens majeurs (infarctus du myocarde...), avec 10,4 % pour le groupe placebo contre 5,7 % pour le groupe traité ($p<0,001$).

En effet, d'après la figure 11, on remarque que la proportion de patients ne présentant aucuns évènements cardiovasculaires diminue de façon très progressive durant l'essai, comparativement au groupe témoin pour lequel la décroissance est plus franche.

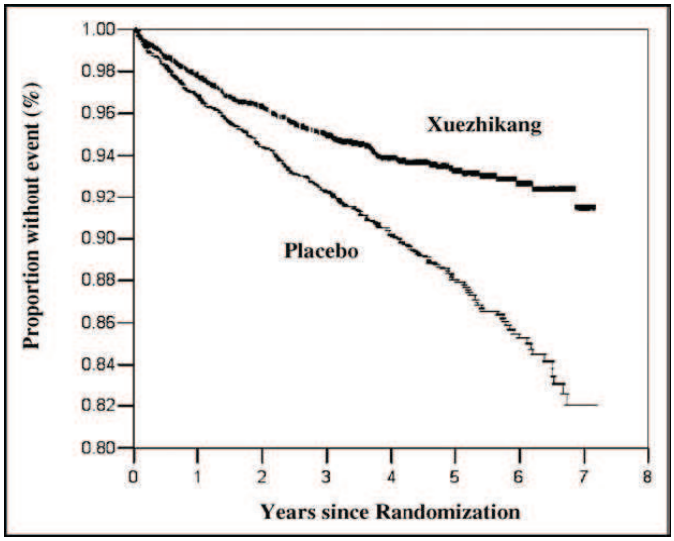


Figure 11 : Proportion de patients sans évènements primaires
(Lu *et al*., 2008).

Pour ce qui est des taux plasmatiques dosés chez les patients traités par XZH, là aussi des décroissances sont observées pour le CH-total, le LDL-CH et les TG, avec en parallèle l'augmentation du HDL-CH, le tout comparativement au groupe placebo.
Ces différences sont significatives dès les 6ème et 8ème semaines de traitement, et se maintiennent tout au long de l'étude.
En effet, le CH-total décroît de 13 % par rapport au taux de base pour le groupe traité contre 2 % chez le groupe placebo ($p<0,001$), le LDL-CH diminue de 20 % contre 3,5 % et le HDL-CH augmente de 4,2 % alors qu'aucun changement n'a été observé chez le groupe témoin ($p<0,01$).

En conclusion, cette étude montre que sur le long terme, le traitement à base de XZK permet de diminuer de façon significative la survenue d'évènements coronariens chez ces patients, donc présente un effet préventif sur la survenue de troubles CV. De plus, ce traitement diminue également de façon significative les taux plasmatiques en lipides avec une bonne tolérance chez ces participants.

3. 2. 3 Conclusion de l'efficacité de la levure de riz rouge chez des patients présentant une maladie cardiovasculaire.

Ces études, effectuées chez des patients présentant des antécédents CV, permettent de confirmer les premières affirmations établies chez l'animal. En effet, on note une nette amélioration du bilan lipidique dès la 8ème semaine de traitement (diminution du CH-total, du LDL-CH et des TG) avec parallèlement une augmentation du HDL-CH non décrite chez les animaux.
De plus, d'autres diminutions sont observées : MDA (marqueurs de l'oxydation lipidique) CRP et taux de TG-AUC ; ces deux derniers paramètres sont par ailleurs corrélés. Dans ces études, d'autres paramètres ont été mis en corrélation : le taux de TG-AUC et la diminution du flux des médiateurs de la vasodilatation. Ce qui met en évidence une réduction du stress oxydant et des phénomènes inflammatoires, pouvant expliquer l'efficacité de la LRR.
La LRR est également bénéfique à long terme puisqu'elle permet de diminuer la fréquence de survenue d'évènements coronariens majeurs. De ce fait, il est possible de dire qu'elle peut, à la fois, être utilisée en prévention primaire comme secondaire.

3. 3 Effets de la levure de riz rouge chez des patients intolérants aux statines.

Comme nous l'avons déjà vu précédemment, les inhibiteurs de la HMG-CoA réductase, aussi appelés *statines*, sont le plus communément prescrits pour traiter des taux élevés en LDL-cholestérol. Cependant, environ 10 % des patients présentent des effets indésirables musculaires lors des études cliniques. Ces symptômes musculaires, associant des myalgies statine-dépendantes, sont souvent réversibles à l'arrêt du traitement, et si aucune autre drogue de cette famille n'est initiée.
En chine, la LRR chinoise est considérée comme un complément alimentaire. Cette levure produit une famille de substances appelées les monacolines, capables elles aussi d'inhiber la HMG-CoA réductase lors de la synthèse du cholestérol. Elle contient également d'autres composés dont des acides gras

insaturés, tout aussi capable d'avoir un rôle hypolipémiant.
Dans cette partie, on cherche à savoir si la LRR a une action bénéfique sur le bilan lipidique de patients connus pour être intolérants aux statines et si cette intolérance est également présente sous LRR et plus particulièrement sous lovastatine, molécule de structure et d'efficacité comparable aux statines hypolipémiantes.

Deux études intéressantes ont été effectuées sur le sujet :

- la première a permis d'établir l'impact de la LRR, vendue dans le commerce (1,2 grammes par jour), sur le bilan lipidique et sa tolérance chez 25 sujets présentant tous une intolérance aux statines (Venero *et al.*, 2010),
- la seconde a pour but de comparer également la tolérance à la LRR (2,4 g deux fois par jour soit 4 capsules de 600 mg) par rapport à la pravastatine (20 mg deux fois par jour) chez des patients tout aussi intolérants, mais avec des doses journalières doubles pour les deux produits (Halbert *et al.*, 2010).

3. 3. 1 Efficacité sur le bilan lipidique.

Pour la <u>première étude</u>, après 74 ± 39 jours de traitement et de prise quotidienne de 1,2 grammes de préparation à base de LRR achetée dans le commerce par le patient, l'évolution du bilan lipidique a été variable selon les paramètres étudiés.
Le tableau 10 met en évidence une décroissance significative de 15 % du CH-total, de 21 % du LDL-CH ($p<0,001$), donc une certaine efficacité sur ces paramètres. Cependant, dans le même temps, aucun effet significatif n'est observé sur le HDL-CH ($p=0,48$) ou les TG ($p=0,06$).

Tableau 10 : Bilan lipidique sanguin avant et après l'utilisation de la LRR (1,2 g/j) (Venero *et al*., 2010).

Variable	Avant traitement (mg/dL)	Après traitement (mg/dL)	Proportion (moyenne % ± écart-type)
CH-total	250 ± 39	214 ± 48	- 15 ± 10
LDL-CH	164 ± 35	129 ± 38	- 21 ± 14
HDL-CH	59 ± 21	58 ± 20	- 0,5 ± 12
TG	146 ± 68	134 ± 59	- 6 ± 21

De plus, on note une différence au niveau de la décroissance du taux de LDL-CH selon le titre initial des patients. En effet, ceux ayant le taux initial le plus élevé (198 ± 27 mg/dL) présentent une réduction de 18 % de ce même taux à la fin de l'étude ; ceux avec le taux intermédiaire (168 ± 18 mg/dL) une réduction de 30 % et ceux avec le taux le plus bas (123 ± 52 mg/dL) une diminution de 16 % (Figure 12).

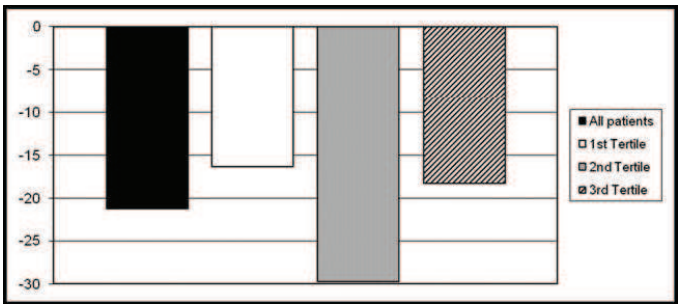


Figure 12 : Pourcentage de la diminution du LDL-CH selon le taux initial : « 1st tertile » (LDL-CH = 123 ± 52 mg/dL), « 2nd tertile » (LDL-CH = 168 ± 18 mg/dL), « 3rd tertile » (LDL-CH = 198 ± 27 mg/dL).

La décroissance globale du taux en LDL-CH est compréhensible. Cependant, cette différence de diminution selon le taux de base des patients n'est pas évidente par ces seules données. Ce dernier point mérite donc d'être approfondi.

Au final, parmi les 25 sujets, 56 % ont atteints le taux cible de LDL-cholestérol fixé par l'équipe médicale.

En conclusion, on remarque que dans cette étude, la LRR réduit modestement les taux du CH-total et du LDL-CH. Cependant, les différences

observées sur la diminution du LDL-CH peuvent être le résultat de l'utilisation de différentes préparations à base de LRR par les patients. Ce qui laisse supposer des différences de concentrations en monacolines et de composition totale dans les différents produits disponibles dans le commerce.

Dans la seconde étude, 43 patients avec des antécédents de myalgies statine dépendantes ont participé à l'étude durant trois mois. Deux groupes ont été définis, un recevant de la LRR (4,8 g/j) et l'autre de la pravastatine (40mg/j), avec des caractéristiques similaires pour les patients quelque soit le groupe. Les caractéristiques ayant permis de constituer les groupes sont les suivantes : âge moyen, sexe et proportion, statine non tolérée, antécédents familiaux, historique médicamenteux, pression sanguine moyenne, poids moyens…

Le tableau 11, ci-dessous, reprend les moyennes et les EC (écart-types) avec un intervalle de confiance de 95 % pour les bilans lipidiques initiaux puis douze semaines après le début de l'étude ; les résultats étant significatifs pour $p \leq 0,05$.

Tableau 11 : Bilan lipidique des deux groupes (LRR, pravastatine) au cours de l'étude (Halbert *et al*., 2010).

	Levure de riz rouge (4,8 g/j)		Pravastatine (40 mg/j)	
	patients(n)	moyenne ± EC	patients(n)	moyenne ± EC
LDL-CH (mg/dL)				
Taux de base	21	181,2 ± 38,9	22	163,6 ± 32,7
Semaine 12	17	126,1 ± 37,6	22	120,3 ± 38,7
% moyen		- 30,2 ± 10,5		- 27,0 ± 15,4
CH total (mg/dL)				
Taux de base	21	260,7 ± 41,5	22	253,4 ± 40,4
Semaine 12	17	200,9 ± 41,7	22	198,6 ± 44,9
% moyen		- 23,0 ± 7,3		- 19,6 ± 11,0
HDL-CH (mg/dL)				
Taux de base	21	51,1 ± 16,6	22	53,1 ± 16,7
Semaine 12	17	50,8 ± 14,7	22	53,0 ± 16,9
% moyen		- 3,8 ± 9,0		0,2 ± 8,7
TG (mg/dL)				
Taux de base	21	142,2 ± 78,9	22	148,4 ± 65,0
Semaine 12	17	120,9 ± 68,4	22	126,1 ± 45,4
% moyen		- 7,8 ± 30,5		- 7,0 ± 32,2

On note une régression linéaire de ces paramètres par rapport aux taux de base et donc une efficacité des deux produits. Cependant, aucune différence significative n'a été observée entre les deux traitements que ce soit pour le LDL-CH (p=0,194), le CH-total (p=0,23), les TG (p=0,96) ou le HDL-CH (p=0,114).

Ainsi, pravastatine et LRR ont des effets biologiques similaires sur la réduction de ces taux biologiques chez une population connue pour être intolérante aux statines.

3. 3. 2 Tolérance propre de la levure de riz rouge.

Dans ces deux études, la tolérance des patients envers ces préparations de riz rouge est également étudiée. Ainsi, on cherche à savoir si les effets musculaires observés avec les statines existent également avec la LRR, et quelles sont leurs importances.

Dans la <u>première étude</u>, on note que chez les 25 patients traités avec la LRR (1,2 g/j), 68 % avaient déjà eu des myalgies, 16 % une intolérance gastro-intestinale et pour 8 % un taux élevé en ALAT, lorsqu'ils étaient traités par une statine. Parmi les 17 patients ayant eu des myalgies, aucun n'avait connu d'intolérance à la seule utilisation quotidienne d'une statine, mais 53 % étaient sensibles à la prise journalière combinée avec de l'ézetimibe (hypolipémiant inhibant l'absorption intestinale du cholestérol).
Cette étude a ainsi permis de montrer que la LRR chinoise est bien tolérée par 92 % de la population, incluant 89 % de patients présentant des antécédents de troubles musculaires. Seul un patient a rapporté des myalgies et un autre des ballonnements intestinaux. De plus, chez deux patients, l'ALAT était initialement élevée et cette observation a persisté pendant les tests mais avec une valeur inférieure à deux fois la normale supérieure.

Ainsi, la présence d'une faible dose de « statine-like » dans la LRR peut expliquer cette décroissance sur l'incidence des troubles musculaires et donc

sur les myopathies.

Dans la seconde étude, l'incidence sur l'arrêt de l'expérience pour cause de myalgie est de 5 % (1 sur 21) chez le groupe traité par la LRR (4,8 g/j) et de 9 % (2 sur 22) chez celui traité par la pravastatine (40 mg/j), donc non significatif pour ce qui est de la comparaison entre les deux groupes (p=0,99). De même, 67 % (14 sur 21 sujets traités par la LRR) et 68 % (15 sur 22 sujets traités par la pravastatine) des sujets rapportent des accès douloureux durant l'étude.

La figure 13 expose les scores maximums de la douleur pour chaque patient et la tendance moyenne pour chaque traitement.

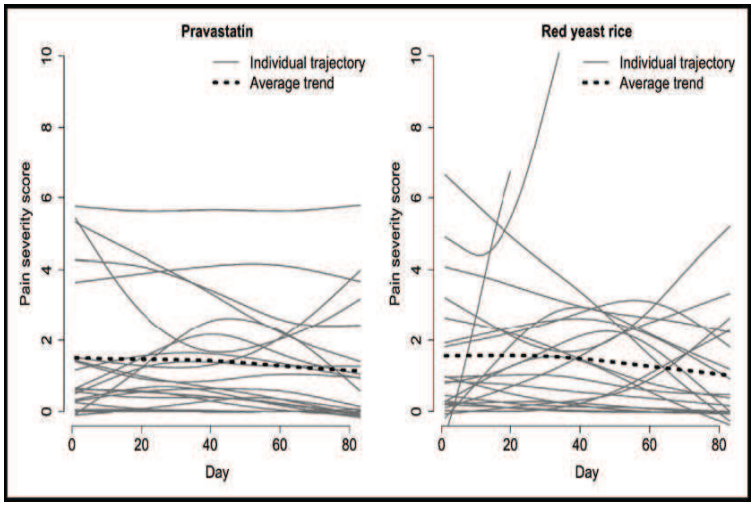


Figure 13 : Scores des pics douloureux et tendance moyenne pour chaque groupe pendant le traitement (Halbert *et al.*, 2010).

D'après ces graphiques, on remarque que la tendance moyenne du pic douloureux est identique chez les deux groupes traités, les auteurs mentionnent que cette moyenne régresse légèrement dès le quarantième jour de traitement.

Dans un deuxième temps, la douleur musculaire a été analysée plus précisément. Pour ce faire, une analyse descriptive de cette douleur a été conduite sur plusieurs points : persistance seule ou persistance et intermittence de la myalgie, douleur généralisée, localisée ou combinée (tableau 12).

Tableau 12 : Analyse descriptive de la douleur musculaire et statistique chez les deux groupes (LRR, pravastatine) (Halbert *et al.*, 2010).

	LRR (n=21)	**Pravastatine** (n=22)	**Valeur p**
Persistance de la myalgie			
généralisée	0	3	0,23
localisée	2	1	0,60
combinée	2	4	0,66
Persistance et intermittence de la myalgie			
généralisée	1	6	0,10
localisée	4	3	0,70
combinée	5	8	0,51

Il semble ainsi, d'après ce tableau, que les cas de myalgies soient moins nombreux dans le groupe traité par la LRR, mais aucune différence significative entre les deux groupes n'a été observée, $p>0,05$ pour chaque paramètre étudié.

Ainsi, dans cette seconde étude, il apparaît que l'arrêt du traitement pour cause de myalgie soit légèrement supérieur avec les statines (plus 4 %), cependant l'implication de la LRR sur ce phénomène n'est pas clairement établie. De plus, la tendance moyenne des accès douloureux est identique chez les deux groupes et constante jusqu'au 40ème jour, où une légère diminution est observée. De plus, l'incidence de l'arrêt du traitement pour des effets secondaires divers, incluant les myalgies, est de 10 % (2 sur 21) pour le LRR et de 18 % (4 sur 22) pour le groupe avec la pravastatine, donc aucune différence significative entre les deux traitements ($p=0,66$).

Ces résultats nous montrent que la LRR est aussi bien tolérée que la pravastatine, chez les patients présentant de tels antécédents puisque

l'incidence d'apparition de myopathie est identique ; de plus, il n'a pas été mis en évidence de faiblesse musculaire.

3. 3. 3 Conclusion des travaux.

Ces deux articles montrent, d'une part, l'activité de la LRR sur le taux de cholestérol. Il est clairement établi que la LRR a une action favorable sur le bilan lipidique en diminuant le taux de LDL-CH notamment ; cependant, la concentration en molécule active, c'est-à-dire en monacolines est trop faible pour expliquer à elle seule ces résultats (0,4 % de la poudre de LRR). Cette observation laisse donc supposer une action synergique des autres constituants de cette levure sur le bilan lipidique. En effet, la LRR contient également 13 autres monacolines et des acides gras, qui peuvent jouer un rôle pour diminuer le LDL-cholestérol.

D'autre part, le risque de myalgies statine-dépendantes est connu pour augmenter avec de hautes doses de statine (Halbert *et al.*, 2010). Dans la deuxième étude, on remarque que la LRR est aussi bien tolérée que la pravastatine voire légèrement mieux ; cette amélioration de tolérance pourrait être due à l'écart de composition entre la LRR et la pravastatine, surtout pour ce qui est de la concentration en principe actif : 4,8 g de LRR soit environ 9,6 à 19,2 mg de lovastatine (0,2 à 0,4 % de la LRR) contre 40 mg de pravastatine.

Cependant, les conclusions des deux études diffèrent puisque la première met en évidence une décroissance de l'apparition des myopathies suite à l'ingestion de LRR, donc une meilleure tolérance par rapport à la pravastatine, alors que la seconde ne montre aucune différence significative entre les deux produits. La limite de ces études étant le faible nombre de sujets et la faible durée d'expérimentation, ce dernier point sur la tolérance doit donc encore être approfondi de façon à avoir des résultats plus cohérents.
De plus, on sait que toute manifestation musculaire sous statine contre-indique leur utilisation à vie. Ainsi, le changement de thérapeutique par de la

LRR et donc de la lovastatine, molécule à structure comparable, n'est pas à conseiller car ce serait potentiellement dangereux pour le patient.

3. 4 Levure de riz rouge et hyperlipidémie primaire.

En 2006, un article paru dans la presse médicale chinoise a comparé et regroupé 93 études cliniques, chez des participants adultes présentant tous une hyperlipidémie primaire (Liu *et al.*, 2006).

Remarque :
Il existe deux formes d'hyperlipidémie : primaire ou génétique, et celle secondaire c'est-à-dire induite par une maladie ou un agent pharmacologique (diabète sucré, hypothyroïdie, cholestase, syndrôme néphrotique, corticothérapie…). Le diagnostic des hyperlipidémies repose sur cinq données importantes : l'analyse des antécédents familiaux (dépistage des autres membres de la famille), l'interrogatoire afin de rechercher symptômes mais aussi les arguments pour une hyperlipidémie secondaire et d'éventuelles complications, l'examen clinique recherchant des dépôts intra et extravasculaires, le bilan biologique réalisé après 12 heures de jeûne et enfin la recherche d'une affection connue pouvant provoquer une dyslipidémie.

L'hyperlipidémie primitive est subdivisée en 5 classes selon les lipoprotéines mises en cause. Cette classification de l'OMS a été établie par Frederickson selon des critères électrophorétiques :

¤ type I : hypertriglycéridémie exogène avec excès des chylomicrons

¤ type IIa : hypercholestérolémie familiale avec excès des LDL

¤ type IIb : hypercholestérolémie mixte avec excès des LDL et VLDL

¤ type III : dysbêtalipoprotéinémie avec excès des IDL

¤ type IV : hypertriglycéridémie endogène avec excès des VLDL

¤ type V : hypertriglycéridémie mixte avec excès des chylomicrons et VLDL.

Ces différentes hyperlipidémies constituent l'un des facteurs de risque d'athérome vasculaire, d'où une nécessité importante de les prendre en charge.

Parmi toutes ces études, 91 ont été publiées par des auteurs chinois alors que seules 2 l'ont été par des anglophones. Elles permettent ainsi de comparer la LRR à :

- aucun autre traitement (2 études)
- un placebo (8 études)
- des statines (37 études)
- d'autres agents hypolipémiants (42 études)
- ou à différentes préparations à base de LRR (7 études)

On entend par « autres agents hypolipémiants » : le nicotinate d'inositol, le fénofibrate, le gemfibrozil, les huiles de poissons et les traitements à base d'œstrogènes pour les femmes ménopausées…

Trois préparations à base de LRR ont été inclues dans les différentes études : Cholestin®, LRR considérée comme complément alimentaire en Chine et retiré de la commercialisation aux Etats-Unis, Xuezhikang® et Zhibituo®, produits commercialisés respectivement en Chine et au Japon.
Le tableau 13, ci-dessous, met en évidence les différences de constitution et de dosages entre ces trois produits.

Tableau 13 : Composition des préparations à base de LRR
(Liu *et al.*, 2006).

Préparation	Composition (extraits fermentés de riz de.)	Dosage
Cholestin®	Monascus purpureus,	2,4 g/jour soit 5 mg de lovastatine
Xuezhikang®	Monascus purpureus, Fructus Crataegi, Radix Salviae miltiorrhizae…	1,2 g/jour soit 10 mg de lovastatine
Zhibituo®	Monascus purpureus, Fructus Crataegi, Rhizoma Atractylodis…	3,15 g/jour soit 9 mg de lovastatine

Chaque paramètre plasmatique du bilan lipidique est traité individuellement et une synthèse en est faite pour l'ensemble de ces études, le tout comparativement à la LRR et aux autres produits.

3. 4. 1 Effets sur le cholestérol total.

Les trois préparations commercialisées réduisent significativement le taux sérique en CH total et ces effets sont observés dès la quatrième semaine de traitement et maintenus stables jusqu'à la douzième semaine.
En effet, cette réduction varie d'un produit à l'autre et d'une étude à l'autre avec une diminution significative de 16 % pour Cholestin®, 19 à 44 % pour Xuezhikang® et 13 à 21 % pour Zhibituo® selon les différentes études (p<0,01) (Tableau 14 (1)).

Tableau 14 : Taux de cholestérol total après traitement : bilan des études.

Études	**nbre d'études**	**nbre participants**	**diff moy mmol/L (IC 95%)**
LRR vs. Placebo **(1)**			
Cholestin® vs placebo	1	83	-1,04 (-1,41 à -0,67)
X. vs placebo	4	323	-1,04 (-1,46 à -0,62)
Z. vs placebo	3	283	-0,80 (-1,03 à -0,57)
LRR vs. Statines			
X. vs simvastatine	15	1455	0,05 (-0,27 à 0,37)
X. vs pravastatine	7	594	-0,20 (-0,47 à 0,06)
X. vs lovastatine	3	174	-0,05 (-0,27 à 0,18)
X. vs atorvastatine	1	60	-0,16 (-0,58 à 0,26)
X. vs fluvastatine **(2)**	1	118	**0,48** (0,24 à 0,72)
Z. vs simvastatine	9	728	0,11 (-0,03 à 0,25)
Z. vs pravastatine	1	62	0,05 (-0,20 à 0,30)
Z. vs lovastatine	1	45	-0,11 (-0,48 à 0,26)

Xuezhikang® et Zhibituo® sont également comparés aux statines dans 37 études. Il a été mis en évidence l'absence de différence significative entre les taux en CH total obtenus chez les individus traités par des préparations à base de LRR ou par des statines (p>0,1), excepté pour une étude, dans laquelle le Xuezhikang® était moins efficace que la fluvastatine (p=0,0001) (tableau 14 (2)).

Comparativement aux autres agents hypolipémiants, Xuezhikang® est plus efficace dans la réduction du taux de CH total que le nicotinate d'inositol, les huiles de poisson, l'alginate de sodium diester et la conjugaison aux œstrogènes chez la femme ménopausée ($p<0,0001$). Cependant, il n'y a pas de différence significative entre Xuezhikang® et fénofibrate, ou gemfibrozil ($p>0,1$). De plus, il est aussi mis en évidence que Zhibituo® était moins performant que le fénofibrate (+0,33 mmol/L) ($p=0,02$), mais plus efficace que le nicotinate d'inositol et les huiles de poisson ($p<0,1$).

Ainsi, Xuezhikang® ne diffère pas significativement de Zhibituo® pour ses effets hypolipémiants sur le cholestérol total ($p=0,82$) car 7 études les ont opposées, et la différence moyenne s'est révélée être de 0,03 mmol/L (-0,25 à +0,20 IC 95%) après le traitement.

3. 4. 2 Effets sur les triglycérides.

Les résultats sur le taux en triglycérides (TG) sont les suivants :

¤ réduction du taux de TG : 13 à 44 % selon les études après traitement par Xuezhikang® ; de 27 à 38 % après traitement par Zhibituo® ; et de 7 % après traitement par Cholestin®. Ainsi, comparativement au placebo, ces trois préparations à base de LRR réduisent significativement le taux de TG, avec des effets similaires au cours du temps ($p<0,1$).

¤ pas de différence significative concernant la diminution du taux de TG entre les traitements par LRR (Cholestin®, Xuezhikang®, Zhibituo®) et statines ($p>0,1$).

¤ pas de différence significative entre les traitements par LRR et la plupart des agents hypolipémiants ; il semble toutefois que Xuezhikang® soit moins efficace que gemfibrozil (+0,41 mmol/L), mais plus efficace que les huiles de poisson (-0,71 mmol/L) ou les œstrogènes chez la femme ménopausée (-0,82 mmol/L) ($p\leq0,001$). Quant au traitement par Zhibituo®, il

paraît avoir un effet supérieur au nicotinate d'inositol (-0,39 mmol/L) (p=0,0008).

¤ enfin, il n'y a pas de différence significative entre Xuezhikang® et Zhibituo® sur la réduction du taux de TG plasmatique puisque l'écart est de 0,05 mmol/L entre ces deux produits après traitement (p=0,66).

3. 4. 3 Effets sur le LDL-Cholestérol.

Le tableau 15 reprend les résultats des études pour ce qui concerne les taux en LDL-CH après traitement.

Tableau 15 : Taux de LDL-CH après traitement : bilan des études.

Études	nbre d'étude	nbre participants	diff moy mmol/L (IC 95%)
LRR vs. Placebo **(1)**			
Cholestin® vs placebo	1	83	-1,04 (-1,38 à -0,70)
X. vs placebo	4	323	-0,74 (-0,93 à -0,55)
Z. vs placebo	1	205	-0,20 (-0,53 à 0,13)
LRR vs. Statines			
X. vs simvastatine	13	1238	0,14 (-0,05 à 0,33)
X. vs pravastatine	7	587	-0,09 (-0,20 à 0,02)
X. vs lovastatine	3	191	0,00 (-0,26 à 0,27)
X. vs atorvastatine	1	60	0,20 (-0,10 à 0,50)
X. vs fluvastatine	1	118	0,14 (-0,10 à 0,38)
Z. vs simvastatine **(2)**	8	601	**0,22** (0,04 à 0,39)
Z. vs pravastatine	1	62	-0,11 (-0,60 à 0,38)
Z. vs lovastatine	1	45	0,03 (-0,30 à 0,36)
LRR vs. Agents hypolipémiants			
X. vs nicotinate d'inositol	4	299	-0,63 (-0,96 à -0,30)
X. vs fénofibrate	3	220	-0,10 (-1,05 à 0,85)
X. vs gemfibrozil	3	152	-0,34 (-0,58 à -0,10)
X. vs huiles de poisson	1	95	-0,89 (-1,41 à -0,37)
X. vs œstrogènes	1	44	-0,10 (-0,43 à 0,23)
Z. vs huiles de poisson	5	489	-0,57 (-0,70 à -0,45)
Z. vs fénofibrate	1	90	0,31 (0,04 à 0,58)
LRR vs. LRR			
X. vs Zhibituo®	5	628	-0,08 (-0,18 à 0,02)

Ainsi, d'après ces résultats, il apparaît que le taux en LDL-CH diminue significativement de 22 % avec Cholestin®, 27 à 32 % avec Xuezhikang®

(p<0,01), mais de seulement 5 % avec Zhibituo®. Ce dernier semble donc avoir aucun effet sur la réduction du LDL-CH comparativement au placebo (p=0,24) (tableau 15 (1)).
Xuezhikang® ne diffère pas des statines pour ce qui est du taux en LDL-CH après traitement (p>0,1). Zhibituo® apparaît avoir la même efficacité que pravastatine ou lovastatine (p>0,1), mais semble être moins efficace que la simvastatine (+0,22 mmol/L) (tableau 15 (2)).
En ce qui concerne les agents hypolipémiants, les résultats varient. En effet, Xuezhikang® possède une action similaire au fénofibrate (p=0,84) et aux œstrogènes (p=0,55), mais son effet sur la diminution du taux de LDL-CH est significativement plus important que celui du nicotinate d'inositol, du gemfibrozil et des huiles de poisson (p<0,1). Zhibituo® est, quant à lui, plus efficace que les corps gras sur la réduction du taux de LDL-CH (-0,57 mmol/L), mais moins efficace que le fénofibrate (+0,31 mmol/L).

Enfin, aucune différence significative (p=0,66) entre Xuezhikang® et Zhibituo® n'a été trouvée ; la différence entre ces deux produits, sur 5 essais, s'est révélée être de -0,08 mmol/L donc quasiment inexistante.

3. 4. 4 Effets sur le HDL-Cholestérol.

Des résultats ont également été publiés sur le HDL-CH. Il est ainsi apparu que les trois préparations avaient un impact différent sur ce paramètre du bilan lipidique.

Cholestin® ne met en évidence aucune modification sur le taux de HDL-CH après traitement (p>0,1).

Zhibituo® entraîne une augmentation significative du taux de HDL-CH de 15 à 22 % selon les études, mais son action reste inférieure à la simvastatine (-0,07 mmol/L) (p=0,0009) et sans différence significative avec les autres statines ou le fénofibrate (p>0,1). Il est également précisé qu'il présente une

efficacité supérieure au nicotinate d'inositol (+0,18 mmol/L) et aux huiles de poisson (+0,14 mmol/L) ($p<0,1$).

Les résultats avec le Xuezhikang® sont très variables et difficiles à interpréter car 4 études notent une diminution de 15 % du taux en HDL-CH alors que les autres mettent en avant une augmentation variable de 2 à 17 % de ce même paramètre. Par comparaison avec les statines, seule celle avec la lovastatine pure est significative ($p=0,05$) puisque cette préparation augmente davantage le taux en HDL-CH. De plus, Xuezhikang® a une activité supérieure à celle des agents hypolipémiants ($p<0,1$) mais aucune différence significative n'a été mise en évidence comparé aux fibrates ou aux œstrogènes.

Au final, aucune différence n'a été trouvée entre Xuezhikang® et Zhibituo® concernant leur effet sur le taux en HDL-CH (+0,04 mmol/L) ($p=0,2$).

3. 4. 5 Synthèse et discussion.

Cet article est une synthèse de nombreuses études relatant les propriétés de la levure de riz rouge. Trois préparations y sont testées afin de démontrer les effets bénéfiques sur la réduction du cholestérol total, des triglycérides et du LDL-cholestérol, ainsi que sur l'augmentation du HDL-cholestérol, chez des patients atteints d'hyperlipidémie primaire. Ces études se sont déroulées sur 4 à 24 semaines et des effets sur le bilan lipidique ont été observés dès la quatrième semaine de traitement.

Tableau 16 : Synthèse du bilan lipidique après traitement (différence avant/après traitement).

	CH total	TG	LDL-CH	HDL-CH
Cholestin®	-16 %	-7 %	-22 %	pas d'effet
Xuezhikang®	-31,5 %	-28,5 %	-29,5 %	résultats contradictoires
Zhibituo®	-17 %	-32,5 %	-5 %	+18,5 %

Ainsi, le tableau 16 met en évidence une nette activité hypolipémiante des préparations à base de LRR, avec une supériorité pour le Xuezhikang®, préparation contenant la plus grande concentration en lovastatine soit 10 mg, ce qui semble cohérent.
En effet, ces variations peuvent être également le fruit de différences de composition ou de durée de traitement. Cholestin® est un extrait pur de LRR contenant une souche spéciale, produisant la monacoline K (lovastatine), alors que les deux autres préparations sont des produits contenant en plus de la LRR, d'autres herbes à visée potentiellement hypocholestérolémiante (Liu *et al.*, 2006).

De plus, il semble que globalement aucune différence significative ne soit mise en évidence avec les statines, que l'efficacité de ces préparations soit supérieure à celle des agents hypolipémiants sur le bilan lipidique et que la comparaison avec les fibrates soit variable selon les produits et les paramètres étudiés.

Ainsi, il est clairement démontré que les préparations à base de levure de riz rouge ont des effets bénéfiques à court terme sur les lipides. Cependant des études sur de longues périodes doivent être effectuées, afin d'évaluer l'efficacité et la tolérance de ces préparations, surtout si elles sont recommandées comme une alternative aux statines en traitement des hyperlipidémies primaires.

4 - Toxicité et effets secondaires de la levure de riz rouge.

Rares sont les molécules dénuées d'effets secondaires, et la lovastatine ne fait pas exception à cette règle. De structure comparable à la classe des « statines », des effets toxiques communs sont donc retrouvés. Les études sur la tolérance de la levure de riz rouge, proprement dite, sont peu nombreuses et ont été récemment publiées. Il est intéressant de noter que cette préparation agit de façon défavorable sur un coenzyme jouant un rôle majeur dans de nombreuses réactions biochimiques dans l'organisme, le coenzyme Q10.

4. 1 Diminution de la production en coenzyme Q10.

4. 1. 1 Structure et rôles physiologiques.

La monacoline K ou lovastatine est le composé actif majeur dans la LRR. Elle agit sur la synthèse du cholestérol par inhibition de la HMG-CoA réductase, enzyme clé de cette synthèse. Or, cette inhibition entraîne également la réduction, et même l'inhibition, de la production en coenzyme Q10 (CoQ10) ou ubiquinone 50, car cholestérol et CoQ10 ont un précurseur commun le farnésyl PP (Figure 5).

Le CoQ10 est une ubiquinone dont la formulation chimique est la 2,3-diméthoxy-5-méthyl-6-polyisoprène parabenzoquinone. C'est donc une chaîne composée de 10 unités isoprènes (pour un total de 50 atomes de carbones), ce qui la rend soluble dans les lipides, et qui présente de ce fait, des propriétés communes avec les vitamines liposolubles A, D, E et K. Sa structure est également composée d'un noyau aromatique dérivé de la tyrosine, constituant la partie hydrophile (Figure 14).

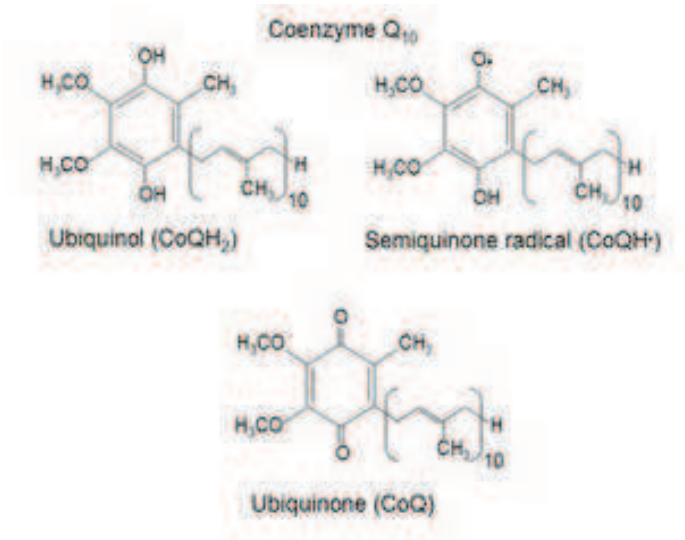


Figure 14 : Structures chimiques du coenzyme Q10.

Son rôle fondamental est le transport des électrons et protons pour la transduction de l'énergie cellulaire mitochondriale.
En effet, le CoQ10 est un point essentiel à la machinerie cellulaire, utilisée pour produire de l'ATP (Adénosine Tri Phosphate), énergie nécessaire à la contraction musculaire et aux autres fonctions cellulaires. La majeure partie de la production d'ATP a lieu au niveau de la membrane cellulaire interne de la mitochondrie, où le CoQ10 se trouve. Son unique fonction, à ce niveau, est donc le transfert des électrons depuis les premiers substrats du système d'oxydation ; dans le même temps, ce transfert est réalisé depuis la membrane mitochondriale externe, le tout étant le résultat d'un gradient de protons au travers de la membrane.

Le CoQ10 est aussi localisé dans les membranes cellulaires à proximité des chaînes insaturées lipidiques afin de procéder à un premier nettoyage des radicaux libres. Ainsi, il est nécessaire à la stabilisation des membranes cellulaires afin d'en préserver leur intégrité et bon fonctionnement.
Il participe également aux différentes étapes du processus d'oxydation et de réduction des signaux, d'origine et de transmission, intercellulaires. Il prévient donc des réactions de stress oxydant à l'encontre de l'ADN, des lipides, protéines et autres molécules de notre organisme (Bliznakov, 2000).

Il est naturellement synthétisé par le corps humain, sans nécessité d'un supplément vitaminique, et est essentiel au bon fonctionnement des cellules de l'organisme. Chez les personnes en bonne santé, le CoQ10 est synthétisé dans la mitochondrie et le réticulum endoplasmique à partir de deux éléments : la tyrosine (ou phénylalanine) et le mévalonate. Seuls quatre cas rares de déficits génétiques ont été rapportés, ainsi en cas de déplétion avérée, une supplémentation est nécessaire afin d'atteindre l'apport recommandé de 100 mg par jour (Crane, 2001).

Le tableau 17 permet d'avoir une idée précise des apports en CoQ10 de quelques aliments ; la disparité entre les produits y est importante d'où des difficultés à atteindre la supplémentation recommandée de 100 mg/jour.

Tableau 17 : Coenzyme Q10 dans l'alimentation
(Crane, 2001).

	Nourriture	**[CoQ10] µg/g**	**Portion g/jour**	**[CoQ10] par portion mg/jour**
Viande	coeur de porc	203	120	24
	cuisse de poulet	17	120	2,0
	coeur de boeuf	41	120	4,8
	foie de boeuf	19	120	2,3
	gigot d'agneau	2,9	120	3,5
	cuisse de grenouille	5	120	0,6
Poisson	hareng	27	26	0,7
	truite	11	100	1,1
Végétal	chou-fleur	0,6	200	0,12
	épinards	2,3	200	0,46
	pommes de terre	0,24	200	0,05
Fruit	orange	2,2	200	0,44

Ainsi, le CoQ10 n'est pas simplement un agent pour la transduction énergétique de la mitochondrie mais un élément nécessaire au bon fonctionnement de toutes les membranes cellulaires.

4. 1. 2 Administration de levure de riz rouge chez l'animal : conséquences sur le coenzyme Q10.

Dans un article publié en 2005, la LRR est suspectée d'entraîner la diminution du taux de CoQ10 et pourrait ainsi réduire le bon fonctionnement du muscle cardiaque, par diminution de la production du substrat énergétique, l'ATP. Une étude a donc été menée afin de démontrer que la lovastatine comme la pravastatine, en traitement de longue durée, avaient des conséquences négatives sur ce coenzyme (Yang *et al.*, 2005).

Cette étude a été effectuée sur 88 souris mâles, préalablement acclimatées dans le laboratoire avant le début de l'expérimentation. Trois groupes sont ainsi constitués : le groupe contrôle sans LRR, le groupe avec une faible dose de LRR soit 1 g/kg de poids corporel et le groupe avec une forte dose de LRR soit 5 g/kg de poids corporel. Après le traitement, le groupe contrôle est immédiatement sacrifié, et les deux autres groupes sont divisés puis sacrifiés à différents temps (30min, 1h, 1h30, 4h et 24h).

Au cours de l'expérience, des contrôles sur les animaux sont effectués que ce soient au niveau de leur poids, de la couleur de leur peau ou de leur apparence, afin d'évaluer d'éventuels effets toxiques.
Après le sacrifice des animaux, le cœur, le foie et les reins sont prélevés afin d'y déterminer les taux en CoQ10 et en monacoline K.

Au niveau hépatique, le taux en CoQ10 décline significativement dans les 30 minutes après l'administration de la LRR pour les deux groupes. Ce taux est au plus bas entre 30 et 60 minutes, puis revient au taux basal 240 minutes après l'administration et reste constant par la suite.
Au niveau cardiaque, la constatation pour le CoQ10 est identique à celle du foie mais la concentration initiale n'est jamais retrouvée même 24 heures après l'injection. De plus, le groupe ayant reçu une dose élevée a présenté une diminution plus importante de ce taux (-47%, $p<0,05$), que le groupe ayant reçu la dose la plus faible, ce qui semble cohérent (diminution proportionnelle à la dose injectée).

Il est également intéressant de noter, qu'aucune réponse du taux rénal en CoQ10 n'a été détectée après l'administration de la LRR. On peut donc supposer que le métabolisme de la LRR s'effectue au niveau hépatique et non rénal.

Pour ce qui concerne la monacoline K, sa concentration hépatique, 30 minutes après l'administration de la LRR, s'est élevée à 0,61 et 1,62 mg/g de foie pour les deux groupes respectivement. Cette concentration atteint son niveau le plus élevé 60 minutes après l'administration, puis commence lentement à décroître par la suite. Après 24h, le taux hépatique est encore égal au tiers du taux maximum pour le groupe présentant la forte dose. Ainsi, il est possible de conclure que la clairance hépatique de la monacoline K est maintenue mais avec une faible efficacité (33 % à 24 heures).
Les taux cardiaque et rénal en monacoline K n'ont pas été étudiés dans cet article, donc aucune conclusion ne peut être établie concernant la toxicité ou la pharmacocinétique vis-à-vis de ces organes.

Ainsi, dans cette étude, on remarque que l'administration de levure de riz rouge, entraîne une déplétion en CoQ10 dans le foie et le cœur, mais pas dans les reins. De plus, les taux hépatiques en monacoline K semblent être inversement proportionnels aux taux cardiaque et hépatique en CoQ10. En effet, la monacoline K intervient sur la biosynthèse du CH comme enzyme inhibitrice, empêchant ainsi la production du CH et de nombreuses molécules comme le CoQ10.
C'est pourquoi, lors de l'utilisation au long court de telles préparations, une supplémentation en coenzyme Q10 est conseillée.

4. 2 Myopathies et troubles musculaires.

De part sa structure et son mécanisme d'action similaires aux statines, la LRR, peut entraîner des troubles musculaires importants, souvent à l'origine de l'arrêt brutal du traitement.

4. 2. 1 Cas rapportés dans la littérature.

Dans une lettre de 2006, suite à un cas de fragilité musculaire généralisée chez un patient âgé de 76 ans, sous atorvastatine, puis sous LRR avec une créatine kinase (CK) à 3000 UI/L, les médecins ont suspecté cette classe pharmacologique et plus particulièrement les effets de la déplétion en CoQ10 faisant suite à cette administration. Le taux en CoQ10 avait alors été déterminé dans un homogénat de muscle ; la valeur obtenue était de 10,7 µg/g, pour une valeur normale de 25 ± 4,5µg/g. Finalement, trois mois après l'arrêt de tout traitement, les symptômes du patient avaient complètement disparus et la CK était tombée à 1000 UI/L (Vercelli *et al.*, 2006).

Un article de 2007, sur les alternatives médicinales et sur Cholestin®, a également mis en évidence des troubles musculaires suite à l'administration de LRR (Cartin-Ceba *et al.*, 2007).
Ici, un homme de 46 ans avec une hyperlipidémie a présenté des douleurs musculaires progressives et une faiblesse généralisée, six semaines après l'initiation de Cholestin®. Le laboratoire a étudié quelques paramètres biologiques dont les créatine phosphokinase (CPK) (ancienne dénomination de la créatine kinase) avec un taux à 866 UI/L (normal : 30-160 UI/L) , mais aussi l'aspartate aminotransférase (ASAT) avec un taux à 66 UI/L (normal : 10-35 UI/L), confirmant ainsi les troubles musculaires ; les autres paramètres sanguins étant normaux. Le traitement a été interrompu et après deux semaines d'arrêt, les CPK étaient dans les normes (43 UI/L) et une résolution des symptômes avaient été observée.

En 2008, un article, écrit par des médecins italiens, est paru, dans une revue britannique, et rapportait des myopathies, incluant les rhabdomyolyses, associées à la LRR (Lapi *et al.*, 2008).
Dans cette parution, des scientifiques ont recueilli 9 cas de désordres musculaires sur une période d'avril 2002 à décembre 2007. Parmi ces cas, 4 ont été attribués à la LRR où tous utilisés *Monascus purpureus* pour traiter l'hypercholestérolémie. Tous mettaient en évidence une augmentation de la

concentration sérique en créatine phosphokinase (CPK) (ancienne dénomination de la créatine kinase) avec une apparition du début des troubles entre 2 et 6 mois après l'initiation du traitement. De plus, un des patients était connu comme intolérant aux statines et sous LRR, il a présenté la plus importante élévation des CPK avec un taux à 401 UI/L, pour des valeurs normales comprises entre 24 et 195 UI/L. Chez ce dernier cas, on note une absence de résolution des symptômes après l'arrêt du traitement.

Ainsi, la LRR contient de la monacoline K, agent ayant une structure et une activité comparable à celles des statines, ce qui explique l'existence de cet effet indésirable commun. L'intolérance aux statines constitue un point critique à l'utilisation de la LRR et donc une contre-indication quasi-absolue à son l'utilisation par les personnes présentant cette intolérance.

4. 2. 2 Rôle du coenzyme Q10 dans l'apparition des troubles musculaires.

Dans le cas rapporté par Vercelli *et al*. en 2006, la fragilité musculaire généralisée qui a été développé chez le patient après traitement par atorvastatine, puis LRR a pu être expliqué par la déplétion en CoQ10 faisant suite à cette administration. En effet, le taux en CoQ10 avait alors été déterminé dans un homogénat de muscle ; la valeur obtenue était de 10,7 µg/g, pour une valeur normale de 25 ± 4,5 µg/g. Après arrêt du traitement, les symptômes du patient avaient complètement disparus.

Ainsi, on remarque que le taux en CoQ10 dans le muscle est très bas. Or, il est bien connu que la décroissance en CoQ10 joue un rôle important dans le dysfonctionnement de la chaîne respiratoire mitochondriale et donc dans le fonctionnement musculaire. Ceci tend à confirmer son rôle dans les dommages musculaires observées lors d'un traitement par LRR.

4. 3 Propriétés toxicologiques de la citrinine.

La citrinine (CTN) est un métabolite secondaire, issu du métabolisme fongique et isolé de diverses souches telles que *Penicillium, Aspergillus* ou *Monascus* (figure 15).

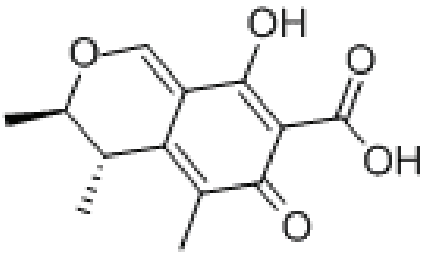


Figure 15 : Structure chimique de la citrinine.

En 1981, Wong et Koehler isole dans *Monascus purpureus*, un pigment jaune pâle, la monascidine A, qui sera déterminée quelques années après comme étant la CTN. Des analyses des produits traditionnellement commercialisés à base de LRR ont permis de déterminer la proportion en citrinine dans ces échantillons avec des résultats allant de 0,2 µg/g à 17,1 µg/g de produit, d'où une très grande variabilité entre les produits.

La citrinine possède des propriétés antibactériennes contre les germes à Gram positif, mais cette substance n'a jamais été utilisée comme telle du fait d'une haute néphrotoxicité. En effet, la CTN entraîne des désordres rénaux avec destruction de l'épithélium, d'où un élargissement considérable des tubules collecteurs et donc une excrétion urinaire 2,5 fois supérieure à la normale. Le rein est le principal organe cible de cette mycotoxine, mais d'autres organes peuvent également être touchés comme le foie et la moelle osseuse, entraînant une hépatotoxicité et une myélotoxicité.

De plus, elle est fréquemment associée à l'ochratoxine A (OTA), et ces deux mycotoxines sont suspectées d'être à l'origine d'une maladie rénale humaine, appelée la néphropathie endémique des Balkans. Cette pathologie regroupe

tous les critères d'une néphrite tubulo-interstitielle chronique avec les signes d'une insuffisance rénale chronique (protéinurie et acidose tubulaire) et radiologiquement, une diminution du volume des reins avec des images de nécrose papillaire. L'évolution de cette pathologie est insidieuse, sur 2 à 10 ans, et se termine, le plus souvent, par une insuffisance rénale terminale, sans hypertension artérielle.

Cependant, le mécanisme de cette toxicité est encore controversé, car la plupart des résultats ont été obtenus *in vitro* (Flajs *et al.,* 2009).

4. 4 Effets secondaires divers.

Divers effets secondaires bénins ont également été rapportés dont des maux de tête ou des troubles gastro-intestinaux. D'autres, en revanche sont plus gênants.

Ainsi, un cas d'hépatite aiguë a été rapporté dans un article de 2009 chez une femme soignée pour une hypercholestérolémie par une «alternative thérapeutique» (Grieco *et al*., 2009) ; cette femme avait des antécédents familiaux de maladie cardiaque ischémique.
Cette alternative médicale s'est révélée être de la lovastatine. Six mois après le début du traitement, une élévation du taux des transaminases est observée avec des valeurs équivalentes à 1,5 fois la normale supérieure. Le traitement est interrompu et trois mois après, les paramètres sanguins sont de nouveau normaux. Il est cependant important de préciser que, dans le cas décrit, la patiente a bénéficié d'une dose journalière de lovastatine de l'ordre de 60 à 120 mg pendant 6 mois, soit une dose journalière 3 à 4 fois supérieure à celle préconisée, c'est-à-dire 20 mg par jour de lovastatine. C'est à cette dose excessive que la patiente a présenté une hépatite aiguë, expliquant l'apparition de cette toxicité, réversible à l'arrêt du traitement.

Une réaction allergique a également été observée chez un patient de 26 ans, qui a présenté un choc anaphylactique suite à l'ingestion de levure fermentée

de *Monascus purpureus*. L'implication de la levure a été confirmée par des analyses sanguines avec un taux important en IgE et un prick-test (test d'exploration de la réaction allergique) positif à la levure (Wigger-Alberti *et al.*, 1999).
Des phénomènes allergiques doivent donc être également redoutés lors de l'utilisation de cette levure.

4. 5 Conclusion générale sur la toxicité de la levure de riz rouge.

A l'heure actuelle, on connaît les effets bénéfiques de la LRR sur le bilan lipidique mais peu d'études reflètent ses effets toxiques. Les quelques articles publiés sur le sujet abordent la déplétion en CoQ10, comme cause des effets toxiques de la levure. En effet, la diminution du taux en CoQ10 est retrouvée, principalement, dans trois organes : les muscles, le foie et le coeur, suite à l'inhibition de la HMG-CoA réductase par la lovastatine et donc à la production de farnésyl PP, précurseur commun à la synthèse du CH et du CoQ10. Cette déplétion entraine une toxicité avérée au niveau de ces organes.
La myotoxicité est l'effet secondaire le plus fréquent lors de l'utilisation de molécules de la famille des «statines». Cet effet indésirable était déjà connu pour les statines commercialisées, et il a également été retrouvé avec la lovastatine. Ainsi, des myopathies, réversibles à l'arrêt du traitement, ont été observées. Cependant, en cas d'intolérance connue aux statines, on note une absence de résolution des symptômes. C'est pourquoi, l'utilisation de la lovastatine semble contre-indiquée en cas d'antécédents de myotoxicité.
Une hépatotoxicité est également retrouvée suite à la diminution de la clairance hépatique de la lovastatine, avec une résolution des symptômes à l'arrêt du traitement.
D'autres toxicités sont aussi observées mais cette fois avec un métabolite secondaire de *Monascus*, la citrinine. Cette molécule est capable d'entraîner une destruction de l'épithélium rénal ainsi qu'un élargissement des tubules collecteurs, conduisant à une néphrotoxicité ; une hépatotoxicité et une myélotoxicité sont également possibles mais le mécanisme toxique de ce

métabolite reste encore ambigu.

Enfin, une réaction allergique suite à l'ingestion de la souche fongique n'est pas à exclure et doit être prise en compte dans toute décision de prise en charge thérapeutique par de la lovastatine.

Conclusion

La levure de riz rouge, dont le composant principal est l'amidon, possède des métabolites secondaires, pharmacologiquement intéressants, issus de la fermentation de *Monascus purpureus*, les monacolines.
De nombreuses monacolines ont jusqu'à l'heure été identifiées, cependant une seule est en proportion plus importante, la monacoline K ou lovastatine.
Comme nous l'avons vu, de nombreuses études mettent en évidence un effet hypolipémiant de cette levure. En effet, de part sa similitude structurale avec le HMG-CoA (cycle lactonique plus ou moins substitué), la monacoline K possède la même propriété inhibitrice que les statines sur la HMG-CoA réductase et donc sur la biosynthèse du cholestérol.

Chez les animaux, un effet bénéfique de la lovastatine sur le bilan lipidique est observé mais curieusement, aucune inhibition de la HMG-CoA réductase n'a été retrouvée. De plus, cette supplémentation entraîne l'augmentation de l'excrétion fécale en stérols acides et diminue, de ce fait, la rétention en cholestérol. L'effet bénéfique de la levure de riz rouge, chez les animaux, est donc avéré mais le mécanisme est encore a clarifié.

Chez les sujets présentant une maladie cardio-vasculaire, l'efficacité du Xuezhikang®, produit à base de LRR commercialisé en Chine, est démontrée avec une amélioration nette du bilan lipidique (cholestérol total, LDL-CH, HDL-CH, TG, TG en période post-prandiale). De plus, ce produit diminue le taux de la CRP (50 % contre 25 % avec le placebo), donc l'inflammation endothéliale pouvant en partie être à l'origine de phénomènes thrombotiques. De même, il est clairement démontré que la LRR a un impact direct sur les apolipoprotéines A1 et B, avec respectivement augmentation et diminution des taux. Cette observation est corrélée à une augmentation du taux en HDL-cholestérol et une diminution du LDL-cholestérol, sachant que ces apolipoprotéines sont situées à la surface de ces mêmes lipoprotéines. Le Xuezhikang® entraîne donc une diminution significative de la survenue d'évènements coronariens majeurs.

Chez les personnes connues pour être intolérantes aux statines, la LRR semble également être un bon compromis, avec un effet bénéfique sur le LDL-CH, principale cause des troubles cardio-vasculaires, et sur le reste du bilan lipidique. De plus, aucune différence significative sur le bilan sanguin n'est observée entre les statines et les produits à base de LRR commercialisés.

En ce qui concerne la tolérance, la LRR est aussi bien tolérée que les statines au niveau digestif. Cependant, pour ce qui est de l'apparition de phénomènes de myalgies et/ou de myopathies sous LRR, la conclusion est plus ambigüe, et diffère d'une étude à l'autre. On note, cependant, une légère diminution de l'apparition de troubles musculaires dans certaines études ; ce dernier point pouvant être expliqué par une faible concentration en lovastatine dans le riz rouge, comparativement aux concentrations en statines.

Ainsi, à efficacité comparable avec les statines, la tolérance est améliorée sous LRR de part sa plus faible concentration en principe actif, mais comment peut-on alors expliquer une efficacité comparable pour une tolérance améliorée ?
La réponse à cette question repose sur la composition de la LRR : celle-ci ne contient pas seulement de la lovastatine (monacoline K) mais 13 autres monacolines qui semblent, de ce fait, avoir une action positive et synergique avec la lovastatine dans son action hypolipémiante ; de plus, ce produit est également composé d'acides gras insaturés, saturés et de phytostérols, capables eux-aussi d'avoir un effet positif sur le métabolisme lipidique.

Les différents produits commercialisés semblent donc avoir une efficacité certaine sur le bilan lipidique, mais leurs dosages en principe actif, monacoline K, varient énormément. Il serait donc judicieux d'en établir une formulation afin de garantir efficacité et sécurité aux utilisateurs, sachant que les recommandations dans les différentes parutions préconisent 20 mg/jour de lovastatine.

Par ailleurs, une surveillance renforcée sur ce genre de produits en vente libre serait également bénéfique aux patients. En effet, rares sont les études portant sur les effets d'une utilisation sur le long court. Ceci est d'autant plus navrant que la lovastatine ou monacoline K présente une structure similaire aux autres statines actuellement commercialisées. Ainsi, aucune étude sur les intéractions médicamenteuses n'a, à l'heure actuelle, encore été publiée, ce qui pose un problème sachant que les statines doivent faire face à de nombreuses intéractions. Un tel «complément alimentaire» en vente libre est susceptible d'entraîner de graves effets indésirables chez le patient de part ses antécédents médicaux et thérapeutiques ; antécédents inconnus lors d'une vente sur internet ou dans une autre pharmacie que celle habiuellement cotoyée par le patient. Une réflexion sur la législation et la classification de ce produit semble donc nécessaire.

Bibliographie

- Bliznakov E-G. More on the Chinese red-yeast-rice supplement and its cholesterol-lowering effect. American Journal of Clinical. Nutrition, 2000, 71, 152-153.

- Cartin-Ceba R, Lu L-B and Kolpakchi A. A « natural » threat. The American Journal of Medecine, 2007, 120, (11), e3-e4.

- Crane F-L. Biochemical functions of coenzyme Q10. Journal of the American College of Nutrition. 2001, 20, (6), 591-598.

- Flajs D and Peraica M. Toxicological properties of citrinin. Archives of Industrial Hygiene and Toxicology, 2009, 60, 457-464.

- Gordon R-Y, Becker D-J. The role of red yeast rice for the physician. Current Atherosclerosis Reports. 2011, 13, (1), 73-80.

- Grieco A, Miele L, Pompili M, Biolato M, Vecchio F-M, Grattagliano I and Gasbarrini G. Acute hepatitis caused by a natural lipid-lowering products : when « alternative » medicine is no « alternative » at all. Journal of Hepatology, 2009, 50, 1273-1277.

- Halbert S-C, French B, Gordon R-Y, Farrar J-T, Schmitz K, Morris P-B, Thompson P-D, Rader D-J and Becker D-J. Tolerability of red yeast rice (2,400 mg twice daily) versus pravastatine (20 mg twice daily) in patients with previous statin intolerance. American Journal of Cardiology, 2010, 105, (2), 198-204.

- Heber D, Yip I, Ashley J, Elashoff D, Elashoff R and Go V. Cholesterol-lowering effects of a proprietary Chinese red-yeast-rice dietary supplement. American Journal of Clinical Nutrition, 1999, 69, 231–236.

- Lapi F, Gallo E, Bernasconi S, Vietri M, Menniti-Ippolito F, Raschetti R, Gori L, Firenzuoli F, Mugelli A and Vannacci A. Myopathies associated with red yeast rice and liquorice : spontaneous reports from the Italian Surveillance System of Natural Health Products. British Journal of Clinical Pharmacology, 2008, 66, (4), 572-574.

- Li Y, Zhang F, Wang Z and Hu Z. Identification and chemical profiling of monacolins in red yeast rice using high-performance liquid chromatography with photodiode array detector and mass spectrometry. Journal of Pharmaceutical and Biomedical Analysis, 2004, 35, 1101-1112.

- Liu J, Zhang J, Shi Y, Grimsgaard S, Alraek T and Fonnebo V. Chinese red yeast rice (*Monascus purpureus*) for primary hyperlipidemia : a meta-analysis of randomized controlled trials. Chinese Medicine, 2006, 1, (4), 1-13.

- Lu Z, Kou W, Du B, Wu Y, Zhao S, Brusco O-A, Morgan J-M and Capuzzi D-M. Effect of Xuezhikang, an extract from red yeast Chinese rice, on coronary events in a Chinese population with previous myocardial infarction. The American Journal of Cardiology, 2008, 101, (12), 1689-1693.

- Ma J, Li Y, Ye Q, Hua Y, Ju D, Zhang D, Cooper R and Chang M. Constituents of red yeast rice, a traditional Chinese Food and Medicine. Journal of Agricultural and Food Chemistry, 2000, 48, 5220-5225.

- Ma K-Y, Zhang Z-S, Zhao S-X, Chang Q, Wong Y-M, Yeung S, Huang Y and Chen Z-Y. Red yeast rice increases excretion of bile acids in hamsters. Biomedical and Environmental Sciences, 2009, 22, 269-277.

- Man R, Lynn E, Cheung F, Tsang P and Karmin O. Cholestin inhibits cholesterol synthesis and secretion in hepatique cells. Molecular and Cellular Biochemistry, 2002, 233, 153-158.

- Monascus purpureus monograph, Alternative Medicine Review. 2004, 9, (2), 208-210.

- Venero C-V, Venero J-V, Wortham D-C and Thompson P-D. Lipid-lowering efficacy of red yeast rice in a population intolerant to statins. American Journal of Cardiology, 2010, 105, (5), 664-666.

- Vercelli L, Mongini T, Olivero N, Rodolico C, Musumeci O and Palmucci L. Chinese red rice depletes muscle coenzyme Q10 and maintains muscle damage after discontinuation of statin treatment. Journal American of Geriatric Society. 2006, 54, (4), 718-719.

- Wei W, Li C, Wang Y, Su H, Zhu J and Kritchevsky D. Hypolipidemic and anti-atherogenic effects of long-term Cholestin (*Monascus purpureus*-fermented rice, red yeast rice) in cholesterol fed rabbits. Journal of Nutritional Biochemistry, 2003, 14, 314-318.

- Wigger-Alberti W, Bauer A, Hipler U-C and Elsner P. Anaphylaxis due to *Monascus purpureus*-fermented rice (red yeast rice). Allergy, 1999, 54, 1328-1329.

- Wong H-C and Koehler P-E. Production and isolation of an antibiotic from *Monascus purpureus* and its relationship to pigment production. Journal of Food Science, 1981, 46, 589-592.

- Yang H-T, Lin S-H, Huang S-Y and Chou H-J. Acute administration of red yeast rice (*Monascus purpureus*) depletes tissue coenzyme Q10 in ICR mice. British Journal of Nutrition, 2005, 93, 131-135.

- Zhao S-P, Liu L, Cheng Y-C and Li Y-L. Effect of Xuezhikang, a cholestin extract, on reflecting postprandial triglyceridemia after a high-fat meal in patients with coronary heart disease. Atherosclerosis, 2003, 168, 375-380.

- Zhao S-P, Liu L, Cheng Y-C, Shishehbor M, Liu M-H, Peng D-Q and Li Y-L. Xuezhikang, an extract of Cholestin, protects endothelial function through antiinflammatory and lipid-lowering mechanisms in patients with coronary heart disease. Circulation, 2004, 110, 915-920.

<u>Sites internet</u> :

www.passeportsanté.net

www.wikipedia.fr

Résumé

La levure de riz rouge est utilisée depuis des centaines d'années par le peuple chinois pour ses vertus sur la circulation sanguine. Depuis les années 80, des recherches ont été effectuées chez l'animal et chez l'homme, et il s'est avéré que cette levure possédait une propriété particulière, celle d'avoir une action bénéfique sur le bilan lipidique et notamment sur le taux de cholestérol. En effet, il a été montré que la molécule active, la monacoline K ou lovastatine, inhibait l'HMG-CoA réductase impliquée dans la synthèse de cholestérol. Elle présente une similitude de structure avec les statines, dont l'indication principale est l'hyperlipidémie. Même si la proportion en monacoline K est faible dans la levure de riz rouge, de l'ordre de 0,4 %, cette préparation entraîne une diminution nette du cholestérol plasmatique, au même titre que les statines. D'autres constituants de la levure de riz rouge comme les acides gras peuvent également contribuer à son effet hypolipémiant.

L'intolérance aux statines est fréquente de part l'apparition de troubles musculaires ; avec la levure de riz rouge, ces troubles sont également présents mais moins fréquents. Ce résultat pouvant être le fruit d'une faible concentration en principe actif. Plus rarement, des troubles hépatiques, rénaux ou des allergies peuvent survenir.

Malgré son efficacité et sa bonne tolérance, la levure de riz rouge doit être utilisée avec précaution en raison d'une absence de connaissance de son utilisation sur le long terme.

Mots-clés : levure de riz rouge, monacoline, cholestérol, HMG-CoA réductase, toxicité, effets indésirables, troubles musculaires, statines, hypolipémiant.

MONOGRAPHIE DE PRODUIT

MEVACOR®

comprimés de lovastatine

20 mg et 40 mg

USP

Régulateur du métabolisme lipidique

MERCK FROSST CANADA LTÉE
16711, autoroute Transcanadienne
Kirkland QC H9H 3L1
Canada
www.merckfrosst.com

Date de révision :
Le 27 octobre 2010

Numéro de la demande : 141026 et dépôt interne
10,10-b_141026

MEVACOR® est une marque déposée de Merck Sharp & Dohme Corp., filiale de **Merck & Co., Inc.**, utilisée sous licence.

Table des matières

PARTIE I : RENSEIGNEMENTS POUR LE PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ 3
RENSEIGNEMENTS SOMMAIRES SUR LE PRODUIT 3
INDICATIONS ET USAGE CLINIQUE.....3
CONTRE-INDICATIONS 5
MISE EN GARDE ET PRÉCAUTIONS.....5
EFFETS INDÉSIRABLES 12
INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES 15
POSOLOGIE ET ADMINISTRATION.....18
SURDOSAGE.....19
MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE 20
STABILITÉ ET ENTREPOSAGE 20
FORMES POLOSLOGIQUES, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT 20

PARTIE II : INFORMATION SCIENTIFIQUE 22
PRENSEIGNEMENTS HARMACEUTIQUES.....22
ÉTUDES CLINIQUES 23
PHARMACOLOGIE DÉTAILLÉE 27
TOXICOLOGIE 33
BIBLIOGRAPHIE.....37

PARTIE III : RENSEIGNEMENTS POUR LE CONSOMMATEUR 42

MEVACOR®

comprimés de lovastatine

PARTIE I : RENSEIGNEMENTS POUR LE PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ

RENSEIGNEMENTS SOMMAIRES SUR LE PRODUIT

Voie d'administration	Forme posologique / teneur	Tous les ingrédients non médicinaux
Orale	Comprimés à 20 mg et à 40 mg	Amidon prégélifié, butylhydroxyanisol, cellulose microcristalline, lactose et stéarate de magnésium. Le comprimé MEVACOR® à 20 mg renferme également de l'indigotine combinée à de l'alumine. Le comprimé MEVACOR® à 40 mg renferme de l'indigotine et du jaune de quinoléine combinés à de l'alumine.

INDICATIONS ET USAGE CLINIQUE

Hyperlipidémie

MEVACOR® (comprimés de lovastatine) est indiqué comme traitement d'appoint à un régime alimentaire, équivalant au moins à la phase 1 du régime de l'American Heart Association (AHA), pour abaisser les taux élevés de cholestérol total et de cholestérol lié aux lipoprotéines de basse densité (LDL-cholestérol) chez les patients atteints d'hypercholestérolémie primitive (types IIa et IIb)[12] (trouble du métabolisme des lipides caractérisé par un taux élevé de cholestérol sérique associé à un taux de triglycérides normal [Type IIa] ou élevé [Type IIb]), lorsque la réponse au traitement diététique et aux autres mesures non pharmacologiques est insuffisante.

Après avoir établi que l'élévation des lipides plasmatiques est primitive et non pas secondaire à des affections sous-jacentes telles qu'un diabète mal équilibré, une hypothyroïdie, un syndrome néphrotique, une maladie hépatique ou des dysprotéinémies, il faudrait s'assurer, chez les patients pour qui l'on envisage un traitement, que le taux élevé de cholestérol sérique total résulte d'un taux élevé de LDL-cholestérol. Cette précaution est particulièrement importante chez les patients dont le taux de triglycérides totaux est supérieur à 4,52 mmol/L (400 mg/dL) ou qui présentent des concentrations anormalement élevées de cholestérol lié aux lipoprotéines

de haute densité (HDL-cholestérol); dans ce cas, les fractions lipoprotéiniques autres que les LDL peuvent contribuer de façon significative à la hausse du taux de cholestérol total, sans qu'il y ait augmentation notable des risques de maladie cardiovasculaire. En général, on détermine la valeur du LDL-cholestérol à l'aide de l'équation suivante[8] :

LDL-cholestérol (mmol/L) = Cholestérol total - [(0,37 x triglycérides) + HDL-cholestérol]

LDL-cholestérol (mg/dL) = Cholestérol total - [(0,16 x triglycérides) + HDL-cholestérol]

Lorsque le taux de triglycérides totaux est supérieur à 4,52 mmol/L (400 mg/dL), cette équation n'est pas applicable. Chez ces patients, la mesure du LDL-cholestérol peut s'effectuer au moyen de l'ultracentrifugation.

Maladie coronarienne

Il a aussi été démontré que MEVACOR®, utilisé chez des patients atteints de maladie coronarienne dans le cadre d'un traitement visant à abaisser les taux de cholestérol total et de LDL-C aux valeurs souhaitées, entraîne un ralentissement de la progression de l'athérosclérose coronarienne. Lors de deux études menées chez des patients de ce type[4,7,49], c'est-à-dire deux essais de prévention secondaire, il a été démontré, au moyen de la coronarographie numérique, qu'une monothérapie avec MEVACOR® freine la progression de l'athérosclérose coronarienne. Au cours de ces études d'une durée de 2 à 2,5 ans, cet effet ne s'est cependant pas traduit par une amélioration des paramètres cliniques (décès, infarctus du myocarde fatal et non fatal, hospitalisation en raison d'un angor instable et intervention de revascularisation coronarienne [angioplastie coronarienne transluminale percutanée et pontage aorto-coronarien]). Ces études, toutefois, n'avaient pas été conçues pour évaluer la réduction du risque de morbidité et de mortalité d'origine coronarienne.

L'effet de la lovastatine sur la progression de l'athérosclérose coronarienne a été corroboré par des résultats similaires obtenus dans les carotides. En effet, dans l'étude ACAPS (Asymptomatic Carotid Artery Progression Study) menée auprès de patients hyperlipidémiques présentant des lésions carotidiennes asymptomatiques précoces sans maladie coronarienne établie, l'effet du traitement avec la lovastatine sur l'athérosclérose carotidienne a été évalué au moyen de l'échographie bidimensionnelle. On a observé une régression significative des lésions carotidiennes chez les patients recevant la lovastatine seule par rapport aux patients recevant le placebo. Toutefois, la valeur prédictive des changements constatés dans les carotides en ce qui concerne la survenue des accidents vasculaires cérébraux n'a pas encore été établie. Dans le groupe lovastatine, on a observé, comparativement au groupe placebo, une réduction significative du nombre de patients ayant présenté un événement cardiovasculaire grave (5 contre 14) et une réduction significative de la mortalité toutes causes (1 contre 8); cette étude n'avait toutefois pas la puissance statistique nécessaire pour mettre en évidence une réduction du risque de morbidité et de mortalité d'origine coronarienne. Cet essai vient corroborer les données des essais précités (voir ÉTUDES CLINIQUES).

CONTRE-INDICATIONS

- Patients présentant une hypersensibilité à ce médicament ou à l'un des composants du produit. Voir la section Formes posologiques, composition et conditionnement pour connaître la liste complète des ingrédients.
- Affection hépatique évolutive ou élévation persistante et inexpliquée des transaminases sériques.
- Femmes enceintes et femmes qui allaitent. Le cholestérol et les autres produits de la biosynthèse du cholestérol sont des substances essentielles au développement du fœtus (y compris la synthèse des stéroïdes et des membranes cellulaires). MEVACOR® ne devrait être administré aux femmes en âge de procréer que dans les cas où le risque de devenir enceinte est hautement improbable et que les patientes ont été avisées des dangers potentiels. Si la patiente devient enceinte pendant le traitement avec MEVACOR®, il importe de cesser immédiatement la prise du médicament et d'avertir la patiente des effets nuisibles possibles pour le fœtus. L'athérosclérose étant un processus chronique, l'interruption temporaire d'un traitement régulateur du métabolisme lipidique durant la grossesse ne devrait normalement avoir que peu de répercussions sur les résultats d'un traitement à long terme de l'hypercholestérolémie primitive (voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Populations particulières, Femmes enceintes et Femmes qui allaitent).

MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS

Généralités

Avant d'entreprendre un traitement avec MEVACOR®, on doit tenter d'abaisser le taux de cholestérol sérique par un régime alimentaire et des exercices appropriés, par une perte de poids chez les personnes qui font de l'embonpoint et chez les obèses, et par le traitement de toute affection sous-jacente qui puisse provoquer l'hypercholestérolémie (voir INDICATIONS ET USAGE CLINIQUE). On doit recommander aux patients d'informer les médecins qu'ils consulteront ultérieurement d'un traitement antérieur avec MEVACOR® ou avec tout autre régulateur du métabolisme lipidique.

On n'a pas évalué l'effet des changements attribuables à la lovastatine, à l'égard des taux de lipoprotéines, telle la réduction du cholestérol sérique, sur la morbidité et la mortalité cardiovasculaires ainsi que sur la mortalité générale.

Utilisation dans l'hypercholestérolémie familiale homozygote : MEVACOR® n'est pas efficace ou est moins efficace chez les patients atteints de la forme rare d'hypercholestérolémie familiale homozygote.

(Pour l'hypercholestérolémie familiale de forme hétérozygote, voir ÉTUDES CLINIQUES.)

Patients atteints d'hypercholestérolémie grave : L'administration de doses élevées de lovastatine (80 mg/jour) requises pour certains patients atteints d'hypercholestérolémie grave a été associée à des taux plasmatiques élevés de lovastatine.

Il faut user de prudence lorsque des patients atteints d'hypercholestérolémie grave présentent aussi une insuffisance rénale importante, sont âgés ou reçoivent conjointement un inhibiteur du cytochrome P_{450} (voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Myopathie/rhabdomyolyse et INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES).

Fonction endocrinienne et métabolisme

Fonction endocrinienne : Les inhibiteurs de l'HMG-CoA réductase diminuent la synthèse du cholestérol et, comme tel, peuvent théoriquement entraver l'élaboration des hormones stéroïdes surrénaliennes et sexuelles. Les résultats d'études cliniques ont démontré que la lovastatine ne réduit pas les concentrations plasmatiques du cortisol, n'altère pas la réserve surrénalienne et n'abaisse pas la concentration plasmatique basale de testostérone. Toutefois, les effets des inhibiteurs de l'HMG-CoA réductase sur la fertilité des hommes n'ont pas été évalués chez un nombre suffisant de patients. Les effets, s'il y a lieu, sur l'axe hypophyso-gonadique sont inconnus chez la femme non ménopausée.

Il faut évaluer soigneusement les patients traités à la lovastatine qui présentent des signes cliniques de dysfonctionnement endocrinien. Il faut user de prudence lorsqu'un inhibiteur de l'HMG-CoA réductase ou un autre agent indiqué pour abaisser la cholestérolémie sont administrés à des patients recevant d'autres médicaments (par exemple le kétoconazole, la spironolactone ou la cimétidine) pouvant diminuer le taux des hormones stéroïdes endogènes (voir INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES, Inhibiteurs du cytochrome P_{450} [CYP3A4]).

Effet sur les lipoprotéines (a) [Lp(a)] : Chez certains patients, l'effet bénéfique attribuable à la réduction des taux de cholestérol total et de LDL-C peut être partiellement atténué par une hausse concomitante du taux de lipoprotéines (a) [Lp(a)]. Par conséquent, tant que l'on ne disposera pas de nouvelles données provenant d'études cliniques contrôlées, on propose de mesurer, si possible, les taux sériques de Lp(a) chez les patients traités avec MEVACOR®.

Effet sur les taux de CoQ_{10} (ubiquinone) : Les résultats d'études cliniques à court terme ont démontré une diminution importante des concentrations plasmatiques de CoQ_{10} chez les patients traités avec MEVACOR® et d'autres inhibiteurs de l'HMG-CoA réductase (statines). L'importance clinique d'une carence éventuelle en CoQ_{10} provoquée à long terme par les composés de cette classe n'a toutefois pas été établie (voir BIBLIOGRAPHIE).

Fonctions hépatique/biliaire/pancréatique

Lors des études cliniques contrôlées initiales englobant 695 patients, on a observé une augmentation marquée et persistante des transaminases sériques (jusqu'à plus de 3 fois la limite supérieure de la normale) chez 1,6 % des patients adultes qui avaient reçu MEVACOR® pendant au moins un an (voir EFFETS INDÉSIRABLES, Analyses de laboratoire). À l'interruption du traitement, les taux de transaminases sont revenus lentement à leurs valeurs initiales. Ces augmentations sont apparues généralement 3 à 12 mois après le début du traitement avec MEVACOR® et, dans la plupart des cas, elles n'étaient pas associées à un ictère ou à d'autres signes ou symptômes cliniques (voir INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES et EFFETS INDÉSIRABLES, Effets indésirables rapportés après la commercialisation du produit).

Selon les résultats de l'étude EXCEL menée durant 48 semaines chez 8 245 patients atteints d'hypercholestérolémie modérée, le pourcentage de patients ayant présenté une hausse marquée (plus de 3 fois la limite supérieure de la normale) des transaminases sériques lors de mesures successives a été de 0,1 % chez les patients recevant un placebo, 0,1 % chez les patients recevant 20 mg par jour de lovastatine, 0,9 % chez les patients recevant 40 mg par jour de lovastatine et 1,5 % chez les patients recevant 80 mg par jour de lovastatine (voir ÉTUDES CLINIQUES).

On recommande de procéder à des examens de la fonction hépatique chez tous les patients au début du traitement et périodiquement par la suite. On doit surveiller plus particulièrement les patients chez qui l'on constate une élévation du taux de transaminases sériques et ceux chez qui l'on augmente la dose à 40 mg par jour ou plus. Dans ces cas, on devra refaire les mesures le plus tôt possible, puis les répéter à des intervalles plus rapprochés.

Si les taux de transaminases ont tendance à augmenter, notamment s'ils atteignent des valeurs équivalant à 3 fois la limite supérieure de la normale et s'y maintiennent, il faut interrompre la prise du médicament.

Comme les autres inhibiteurs de l'HMG-CoA réductase, MEVACOR® devrait être administré avec prudence aux patients qui consomment des quantités importantes d'alcool ou qui ont des antécédents de maladie hépatique, ou qui présentent ces deux caractéristiques à la fois. Une affection hépatique évolutive ou une élévation inexpliquée des transaminases sériques sont des contre-indications à l'administration de MEVACOR®; si l'un de ces troubles survient au cours du traitement, on doit interrompre la prise du médicament.

Des élévations modérées des transaminases sériques (moins de trois fois la limite supérieure de la normale) ont été rapportées après un traitement avec MEVACOR® (voir EFFETS INDÉSIRABLES). Ces anomalies n'étaient pas spécifiques à l'administration de MEVACOR® et ont été également observées avec d'autres régulateurs du métabolisme lipidique comparables. Apparaissant généralement au cours des 3 premiers mois de traitement, elles ont été de nature transitoire et n'ont été accompagnées d'aucun autre symptôme. En outre, elles n'ont pas nécessité l'interruption du traitement.

Effets sur les muscles

Myopathie/rhabdomyolyse
On a rapporté des effets indésirables sur les muscles squelettiques, comme la myalgie, la myopathie et, rarement la rhabdomyolyse, chez des patients traités avec MEVACOR®.

De rares cas de rhabdomyolyse, accompagnée d'une insuffisance rénale aiguë consécutive à une myoglobinurie, ont été rapportés avec MEVACOR® et les autres inhibiteurs de l'HMG-CoA réductase.

On doit soupçonner une myopathie, définie comme une douleur ou une faiblesse musculaire associée à une élévation de la créatine kinase dépassant dix fois la limite supérieure de la normale, chez les patients qui présentent une myalgie diffuse, une sensibilité ou une faiblesse musculaire ou une élévation marquée des taux de créatine kinase. Les patients doivent être avisés de signaler rapidement à leur médecin toute douleur, sensibilité ou faiblesse musculaire inexpliquée, en particulier si de tels symptômes sont associés à des malaises généraux ou à de la fièvre. On devrait procéder au dosage du taux de créatine kinase chez les patients qui présentent des signes ou symptômes évocateurs d'une myopathie. Le traitement avec MEVACOR® devrait être interrompu immédiatement lors d'une élévation marquée de la créatine kinase ou lorsqu'une myopathie est diagnostiquée ou soupçonnée. La myopathie évolue parfois vers une rhabdomyolyse, une affection qui a rarement entraîné la mort, accompagnée ou non d'une insuffisance rénale aiguë consécutive à une myoglobinurie. Un taux plasmatique élevé d'inhibiteurs de l'HMG-CoA réductase augmente le risque de myopathie.

Facteurs prédisposant à la myopathie/rhabdomyolyse : On doit faire preuve de prudence lorsqu'on prescrit MEVACOR®, comme les autres inhibiteurs de l'HMG-CoA réductase, chez les patients qui présentent certains facteurs prédisposant à la myopathie/rhabdomyolyse parmi les suivants :

- Antécédents personnels ou familiaux de troubles musculaires héréditaires
- Antécédents de toxicité musculaire observée avec un autre inhibiteur de l'HMG-CoA réductase
- Utilisation concomitante de fibrate ou de niacine
- Hypothyroïdie
- Consommation excessive d'alcool
- Exercices physiques intenses
- Âge > 70 ans
- Insuffisance rénale
- Insuffisance hépatique
- Diabète accompagné de stéatose hépatique
- Interventions chirurgicales et traumatisme
- Constitution fragile
- Situations pouvant entraîner une élévation du taux plasmatique de l'ingrédient actif (voir INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES, Interactions médicament-médicament)

On doit cesser ou interrompre temporairement le traitement avec MEVACOR® chez les patients présentant des troubles graves et aigus évocateurs d'une myopathie ou favorisant le développement d'une rhabdomyolyse (p. ex. septicémie, hypotension, intervention chirurgicale majeure, traumatisme, trouble grave du métabolisme endocrinien et de l'équilibre électrolytique et convulsions réfractaires).

Myopathie/rhabdomyolyse causée par une interaction médicamenteuse
Interactions pharmacocinétiques : Une myopathie grave, y compris une rhabdomyolyse, a été associée à l'utilisation des inhibiteurs de l'HMG-CoA réductase. Cette réaction survient plus

fréquemment lorsque ces médicaments sont administrés conjointement avec des médicaments qui inhibent le système enzymatique cytochrome P_{450}. La lovastatine est métabolisée par l'isoforme 3A4 du cytochrome P_{450} et peut, par conséquent, interagir avec des médicaments qui inhibent cette enzyme (voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Myopathie/rhabdomyolyse et INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES, Inhibiteurs du cytochrome P_{450} [CYP3A4]).

Le risque de myopathie et de rhabdomyolyse augmente lorsque la lovastatine est administrée conjointement avec les médicaments suivants :

- **Inhibiteurs puissants de l'isoenzyme 3A4 du cytochrome P_{450} (CYP3A4), p. ex. les antifongiques de type azole tels que l'itraconazole et le kétoconazole, les antibiotiques tels que l'érythromycine, la clarithromycine et la télithromycine, les inhibiteurs de la protéase du VIH et la néfazodone, un antidépresseur, en particulier lorsqu'ils sont administrés conjointement avec des doses élevées de lovastatine** (voir INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES, Inhibiteurs du cytochrome P_{450} [CYP3A4] et PHARMACOLOGIE DÉTAILLÉE, Pharmacocinétique).

Autres médicaments :

- **Hypolipidémiants pouvant causer une myopathie lorsqu'ils sont administrés seuls : le gemfibrozil et d'autres fibrates, et la niacine utilisée à des doses hypolipidémiantes (≥ 1 g/jour), en particulier lorsqu'ils sont administrés conjointement avec des doses élevées de lovastatine** (voir INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES, Gemfibrozil, autres fibrates et niacine [acide nicotinique] utilisée à des doses hypolipidémiantes [≥ 1 g/jour]).

- **Cyclosporine et danazol, en particulier lorsqu'ils sont administrés conjointement avec des doses élevées de lovastatine** (voir INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES et PHARMACOLOGIE DÉTAILLÉE, Pharmacocinétique).

- **Amiodarone et vérapamil, lorsqu'ils sont administrés conjointement avec des doses élevées d'un inhibiteur de l'HMG-CoA réductase étroitement apparenté** (voir INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES).

- **Acide fusidique (par voie orale ou intraveineuse) :** Les patients qui prennent de l'acide fusidique (par voie orale ou intraveineuse) conjointement avec la lovastatine peuvent présenter un risque plus élevé de myopathie (voir INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES, Interactions médicament-médicament).

Le risque de myopathie et de rhabdomyolyse est lié à la dose. Dans l'étude clinique EXCEL, (Expanded Clinical Evaluation of Lovastatin) où les patients ont fait l'objet d'une surveillance attentive et où certains médicaments pouvant causer une interaction ont été exclus, on a observé un cas de myopathie chez 4 933 patients choisis au hasard pour recevoir la lovastatine à raison de 20-40 mg par jour pendant 48 semaines et 4 cas chez 1 649 patients choisis au hasard pour recevoir la dose de 80 mg par jour.

Réduction du risque de myopathie/rhabdomyolyse
1. Mesures d'ordre général
Il faut informer tous les patients qui amorcent un traitement à la lovastatine ou chez qui la dose de ce médicament est augmentée du risque de myopathie et les aviser de rapporter immédiatement toute douleur, sensibilité ou faiblesse musculaires inexpliquées. On doit interrompre immédiatement le traitement à la lovastatine lorsqu'une myopathie est diagnostiquée ou soupçonnée. La présence de ces symptômes ou un taux de créatine kinase (CK) dépassant 10 fois la limite supérieure de la normale, ou ces deux éléments à la fois, sont les signes d'une myopathie. Dans la plupart des cas, lorsque les patients interrompent le traitement sans tarder, les symptômes musculaires disparaissent et le taux de CK revient à la normale. On devrait procéder au dosage périodique de la CK chez les patients qui amorcent un traitement avec la lovastatine ou chez qui la dose de ce médicament est augmentée, en sachant que cette mesure ne permet pas toujours de prévenir la survenue d'une myopathie.

Parmi les patients chez qui la rhabdomyolyse est apparue lors d'un traitement avec la lovastatine, un grand nombre présentaient des antécédents médicaux complexes, notamment une insuffisance rénale résultant généralement d'un diabète de longue date. Ces patients doivent faire l'objet d'une surveillance plus étroite. On devrait interrompre temporairement le traitement avec la lovastatine, c'est-à-dire quelques jours avant de procéder à une chirurgie majeure non urgente, ou encore lorsque survient une affection grave ou lorsqu'il faut pratiquer une intervention chirurgicale d'urgence.

2. Mesures destinées à réduire le risque de myopathie/rhabdomyolyse causée par une interaction médicamenteuse (voir ci-dessus)
On doit éviter d'administrer la lovastatine conjointement avec les inhibiteurs puissants du CYP3A4 (p. ex. l'itraconazole, le kétoconazole, l'érythromycine, la clarithromycine, la télithromycine, les inhibiteurs de la protéase du VIH ou la néfazodone). Si l'on ne peut éviter de recourir à l'itraconazole, au kétoconazole, à l'érythromycine, à la clarithromycine ou à la télithromycine, on doit alors cesser d'administrer la lovastatine durant le traitement au moyen de ces médicaments. On doit éviter de recourir à d'autres médicaments reconnus pour leur effet inhibiteur puissant sur le CYP3A4 sauf si les bienfaits de l'association médicamenteuse l'emportent sur les risques encourus.

Chez les patients qui prennent de la lovastatine en association avec de la cyclosporine, du danazol, du gemfibrozil ou d'autres fibrates, ou de la niacine administrée à des doses hypolipidémiantes (≥ 1 g/jour), la dose de lovastatine ne devrait pas excéder 20 mg par jour. On doit éviter d'utiliser la lovastatine avec le gemfibrozil sauf si les bienfaits d'une variation plus marquée des taux de lipides l'emportent sur le risque lié à l'association médicamenteuse. Chez les patients qui prennent des fibrates, de la niacine, de la cyclosporine ou du danazol, on doit soupeser attentivement les bienfaits de l'utilisation de la lovastatine en regard des risques de l'association médicamenteuse. L'ajout d'un fibrate ou de la niacine à la lovastatine n'entraîne qu'une légère réduction additionnelle du taux de LDL-cholestérol, mais permet une réduction et une augmentation plus marquées des taux de triglycérides et

de HDL-cholestérol, respectivement. Lors d'études cliniques à court terme menées chez un nombre limité de patients soumis à une surveillance attentive, l'administration conjointe de fibrates ou de niacine et de faibles doses de lovastatine n'a entraîné aucun cas de myopathie.

Chez les patients qui prennent de la lovastatine conjointement avec de l'amiodarone ou du vérapamil, la dose de lovastatine ne devrait pas excéder 40 mg par jour. On doit éviter d'utiliser la lovastatine à des doses supérieures à 40 mg par jour avec l'amiodarone ou le vérapamil sauf si les bienfaits sur le plan clinique l'emportent sur les risques accrus de myopathie.

Chez les patients qui prennent de l'acide fusidique (par voie orale ou intraveineuse) conjointement avec la lovastatine, une surveillance étroite des signes et des symptômes de myopathie est recommandée. L'interruption temporaire du traitement avec la lovastatine peut être envisagée.

Fonction oculaire
Les données recueillies à long terme au cours des études cliniques n'indiquent pas que la lovastatine exerce un effet défavorable sur le cristallin humain.

Fonction rénale
Étant donné que l'excrétion rénale de MEVACOR® est très faible, il n'est pas nécessaire de modifier la posologie chez les patients atteints d'insuffisance rénale modérée.

Dans les cas d'insuffisance rénale grave (clairance de la créatinine < 0,5 mL/s [30 mL/min]), il faut évaluer le patient avec soin si l'on envisage d'administrer une dose supérieure à 20 mg par jour et, si cette dose est jugée essentielle, l'administrer avec prudence (voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Myopathie/rhabdomyolyse et ÉTUDES CLINIQUES).

Peau
Aucun syndrome d'hypersensibilité n'a été décrit comme tel jusqu'à maintenant. Il semble cependant que quelques cas d'éosinophilie et d'éruptions cutanées aient été associés au traitement avec la lovastatine. Par conséquent, lorsqu'une hypersensibilité est soupçonnée, on conseille d'interrompre l'administration de MEVACOR®.

Populations particulières

Femmes enceintes : MEVACOR® est contre-indiqué durant la grossesse (voir TOXICOLOGIE, Reproduction et effets tératogènes).

L'innocuité de MEVACOR® n'a pas été établie chez les femmes enceintes. Aucune étude clinique contrôlée n'a été menée dans cette population. De rares cas d'anomalies congénitales ont été rapportés après l'exposition intra-utérine du fœtus à un inhibiteur de l'HMG-CoA réductase. Cependant, selon le suivi effectué chez environ 200 femmes enceintes qui avaient pris MEVACOR® ou un autre inhibiteur de l'HMG-CoA réductase de structure apparentée lors du

premier trimestre de la grossesse, la fréquence des anomalies congénitales a été comparable à celle observée dans la population générale. Le nombre de grossesses était suffisant sur le plan statistique pour exclure toute hausse de la fréquence des anomalies congénitales atteignant ou dépassant 2,5 fois celle attendue normalement.

L'athérosclérose étant un processus chronique, l'interruption temporaire d'un traitement hypolipidémiant durant la grossesse ne devrait normalement avoir que peu de répercussions sur les risques à long terme liés à l'hypercholestérolémie primitive. Bien qu'aucune donnée n'ait montré que la fréquence des anomalies congénitales chez les enfants de patientes ayant pris MEVACOR® ou un autre inhibiteur de l'HMG-CoA réductase de structure apparentée soit différente de celle observée dans la population générale, la prise de MEVACOR® pendant la grossesse peut entraîner chez le fœtus une réduction du taux de mévalonate, un précurseur de la synthèse du cholestérol. C'est pourquoi MEVACOR® ne doit pas être utilisé chez les femmes enceintes, chez celles qui essaient de le devenir ou encore chez celles qui croient l'être. On doit interrompre le traitement au moyen de MEVACOR® pendant la grossesse ou jusqu'à ce qu'on puisse confirmer que la patiente n'est pas enceinte (voir CONTRE-INDICATIONS et BIBLIOGRAPHIE).

Femmes qui allaitent : On ne sait pas si MEVACOR® est excrété dans le lait maternel humain. Cependant, comme c'est le cas de nombreux médicaments, et en raison du risque de réactions défavorables graves chez le nourrisson, les patientes qui prennent MEVACOR® ne devraient pas allaiter (voir CONTRE-INDICATIONS).

Enfants : Comme l'expérience clinique avec MEVACOR® est limitée chez les enfants, l'innocuité et l'efficacité de ce médicament dans ce groupe d'âge n'ont pas été établies.

Personnes âgées (> 60 ans) : Chez les patients de plus de 60 ans, l'efficacité de MEVACOR® est apparue semblable à celle observée dans la population générale. On n'a pas noté non plus de différences dans la fréquence des réactions défavorables, tant sur le plan clinique qu'au niveau des résultats des tests de laboratoire.

Les personnes âgées peuvent être plus susceptibles de présenter une myopathie (voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Effets sur les muscles – Facteurs prédisposant à la myopathie/rhabdomyolyse).

EFFETS INDÉSIRABLES

Aperçu des effets indésirables

MEVACOR® a été comparé à un placebo chez 8 245 patients atteints d'hypercholestérolémie (taux de cholestérol total compris entre 6,2 et 7,8 mmol/L), dans le cadre de l'étude EXCEL, une étude à double insu, avec répartition au hasard, menée en mode parallèle, d'une durée de 48 semaines. Les effets indésirables considérés comme peut-être, probablement ou certainement reliés au médicament sont regroupés dans le tableau ci-dessous.

	PLACEBO (n = 1 663) %	MEVACOR® 20 mg, au souper (n = 1 642) %	MEVACOR® 40 mg, au souper (n = 1 645) %	MEVACOR® 20 mg, 2 f.p.j. (n = 1 646) %	MEVACOR® 40 mg, 2 f.p.j. (n = 1 649) %
Organisme entier					
Asthénie	1,4	1,7	1,4	1,5	1,2
Appareil gastro-intestinal					
Douleur abdominale	1,6	2,0	2,0	2,2	2,5
Constipation	1,9	2,0	3,2	3,2	3,5
Diarrhée	2,3	2,6	2,4	2,2	2,6
Dyspepsie	1,9	1,3	1,3	1,0	1,6
Flatulence	4,2	3,7	4,3	3,9	4,5
Nausées	2,5	1,9	2,5	2,2	2,2
Appareil musculosquelettique					
Crampes musculaires					
Myalgie	0,5	0,6	0,8	1,1	1,0
	1,7	2,6	1,8	2,2	3,0
Système nerveux/troubles psychiques					
Étourdissements	0,7	0,7	1,2	0,5	0,5
Céphalées	2,7	2,6	2,8	2,1	3,2
Peau					
Éruption cutanée	0,7	0,8	1,0	1,2	1,3
Sens					
Vue brouillée	0,8	1,1	0,9	0,9	1,2

Les effets indésirables suivants, considérés comme peut-être, probablement ou certainement reliés au médicament, sont survenus chez 0,5 % à 1,0 % des patients. Dans tous les cas, la fréquence des effets indésirables n'a pas été différente sur le plan statistique dans les groupes ayant reçu le médicament et dans celui ayant reçu le placebo.

Organisme entier : Douleur thoracique

Appareil gastro-intestinal : Régurgitation acide, sécheresse de la bouche, vomissements

Appareil musculosquelettique : Douleur à la jambe, douleur à l'épaule, arthralgie

Système nerveux/troubles psychiatriques : Insomnie, paresthésie

Peau : Alopécie, prurit

Sens : Irritation oculaire

Aucune différence significative n'a été relevée parmi les groupes de traitement, y compris le groupe placebo, quant à la fréquence des effets indésirables graves, notamment les décès d'origine coronarienne, les infarctus du myocarde non fatals, les cancers et les décès toutes causes. Cette étude n'avait pas été conçue et n'avait pas la puissance statistique pour évaluer la fréquence de ces effets indésirables graves. Parmi les patients admis à l'étude EXCEL, un petit groupe présentait des risques ou des antécédents de maladie coronarienne; toutefois, on ne peut appliquer les résultats de l'étude aux autres segments de la population à risque élevé.

Analyses de laboratoire : On a observé une augmentation marquée et persistante des transaminases sériques (voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Myopathie/rhabdomyolyse).

On a rapporté d'autres anomalies dans les tests de la fonction hépatique, y compris une élévation de la phosphatase alcaline et de la bilirubine. Dans l'étude EXCEL, 7,3 % des patients traités avec la lovastatine ont présenté une élévation du taux de CK atteignant, en une occasion ou plus, une valeur au moins deux fois supérieure à la normale, en comparaison de 6,2 % des patients ayant reçu un placebo.

L'étude EXCEL excluait toutefois les patients qui présentaient des facteurs reconnus prédisposant à la myopathie (voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Myopathie/rhabdomyolyse et INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES, Effets du médicament sur les constantes biologiques).

Système nerveux : Des examens effectués chez plus de 30 patients, comprenant l'évaluation du potentiel évoqué visuel, la mesure de la conduction nerveuse et une électromyographie, ont permis de démontrer que la lovastatine ne produisait pas d'effets neurotoxiques.

Effet sur le cristallin humain : (voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS).

Effets indésirables rapportés après la commercialisation du produit

Les effets indésirables suivants ont aussi été rapportés, indépendamment du lien de causalité, après la commercialisation de MEVACOR® : hépatite, ictère cholostatique, vomissements, anorexie, paresthésie, neuropathie périphérique et troubles psychiques (y compris l'anxiété), alopécie, érythème polymorphe (notamment le syndrome de Stevens-Johnson) et érythrodermie bulleuse avec épidermolyse.

Des cas de gynécomastie ont été rapportés à la suite du traitement avec d'autres inhibiteurs de l'HMG-CoA réductase.

On a rapporté, quoique rarement, un syndrome apparent d'hypersensibilité caractérisé par la présence d'un ou de plusieurs des signes et symptômes suivants : anaphylaxie, œdème angioneurotique, syndrome lupoïde, pseudopolyarthrite rhizomélique, dermatomyosite, vascularite, thrombopénie, leucopénie, éosinophilie, anémie hémolytique, présence d'anticorps antinucléaires, augmentation de la vitesse de sédimentation, arthrite, arthralgie, urticaire, asthénie, photosensibilité, fièvre, bouffées vasomotrices, frissons, dyspnée et malaise.

Les effets indésirables suivants ont été rapportés avec certaines statines :
Troubles psychiatriques :
Troubles du sommeil, y compris insomnie et cauchemars.
Troubles de l'humeur, y compris dépression.

Troubles pulmonaires :
Maladie pulmonaire interstitielle : très rares cas de maladie pulmonaire interstitielle, en particulier pendant un traitement à long terme. En cas de maladie pulmonaire interstitielle soupçonnée, le traitement au moyen d'une statine doit être interrompu.

Troubles de l'appareil reproducteur et des seins :
Des cas de dysfonction érectile ont été rapportés à la suite de l'utilisation de statines.

INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES

Interactions médicament-médicament

Association avec d'autres régulateurs du métabolisme lipidique : Tout traitement d'association doit être évalué avec prudence car les données provenant d'études contrôlées sont limitées. D'après les données de pharmacovigilance, le gemfibrozil, les autres fibrates et la niacine (acide nicotinique) utilisée à des doses hypolipidémiantes peuvent accroître le risque de myopathie lorsqu'ils sont administrés conjointement avec un inhibiteur de l'HMG-CoA réductase, probablement en raison du fait qu'ils peuvent causer une myopathie lorsqu'ils sont administrés seuls (voir ci-dessous et MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Effets sur les muscles). Il importe donc d'évaluer avec prudence tout traitement d'association.

Résines fixatrices des acides biliaires : Les données préliminaires semblent indiquer que l'administration conjointe de MEVACOR® et de cholestyramine, une résine fixatrice des acides biliaires, entraîne des effets hypocholestérolémiants additifs.

Lorsque MEVACOR® est administré avec de la cholestyramine ou toute autre résine, il faut espacer la prise des deux médicaments d'au moins deux heures car l'absorption de MEVACOR® peut être affectée par la résine.

Gemfibrozil, autres fibrates et niacine (acide nicotinique) utilisée à des doses hypolipidémiantes (≥ 1 g/jour) : Ces médicaments administrés conjointement avec la lovastatine entraînent une augmentation du risque de myopathie, probablement parce qu'ils peuvent causer une myopathie lorsqu'ils sont administrés seuls (voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Myopathie/rhabdomyolyse causée par une interaction médicamenteuse). Aucune donnée ne laisse présumer que ces médicaments modifient la pharmacocinétique de la lovastatine.

Des cas de myopathie, incluant une rhabdomyolyse, sont survenus chez des patients qui recevaient un traitement associant MEVACOR® avec des fibrates ou de la niacine, notamment chez les sujets atteints d'insuffisance rénale préexistante (voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Myopathie/rhabdomyolyse causée par une interaction médicamenteuse).

Érythromycine, clarithromycine et télithromycine : (Voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Mesures destinées à réduire le risque de myopathie/rhabdomyolyse causée par une interaction médicamenteuse.)

Inhibiteurs de l'enzyme de conversion de l'angiotensine : Une hyperkaliémie associée à une myosite (myalgie et hausse de la CK) a été rapportée chez un seul patient qui présentait un diabète insulinodépendant et une légère insuffisance rénale et qui recevait MEVACOR® conjointement avec un inhibiteur de l'enzyme de conversion de l'angiotensine (lisinopril).

Anticoagulants coumariniques : On a rapporté quelquefois des signes cliniques évidents d'hémorragie ou une augmentation du temps de prothrombine, ou ces deux réactions à la fois, chez les patients qui prenaient conjointement des anticoagulants coumariniques et de la lovastatine. Pour les patients qui prennent des anticoagulants, on recommande de mesurer le temps de prothrombine avant de commencer un traitement avec la lovastatine et de répéter par la suite ces analyses au début du traitement à une fréquence suffisante pour éviter des variations importantes du temps de prothrombine. Une fois que le temps de prothrombine stabilisé est établi, on peut mesurer cette constante aux intervalles habituellement recommandés lors d'un traitement avec des anticoagulants coumariniques. Chaque fois que la dose de lovastatine est modifiée, on doit recommencer le même processus. Chez les patients qui ne prennent pas d'anticoagulants, le traitement à la lovastatine n'a pas entraîné d'hémorragies ni de modifications du temps de prothrombine.

Cyclosporine et danazol : Le risque de myopathie et de rhabdomyolyse augmente lors de l'administration concomitante de cyclosporine ou de danazol, en particulier avec de fortes doses de lovastatine (voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Myopathie/rhabdomyolyse et PHARMACOLOGIE DÉTAILLÉE, Pharmacocinétique).

Digoxine : L'administration conjointe de lovastatine et de digoxine chez des patients atteints d'hypercholestérolémie n'a entraîné aucun effet sur les concentrations plasmatiques de digoxine.

Bêta-bloquants : L'administration conjointe de propranolol et de lovastatine chez des volontaires en bonne santé a provoqué une légère diminution de l'aire sous la courbe de la lovastatine et de ses métabolites, de même qu'une réduction importante de la C_{max} des métabolites de la lovastatine.

Cependant, aucune interaction importante sur le plan clinique n'a été rapportée chez les patients qui avaient reçu conjointement MEVACOR® et un bêta-bloquant.

Inhibiteurs du cytochrome P_{450} (CYP3A4) : Comme la lovastatine n'exerce pas d'activité inhibitrice sur l'isoforme 3A4 du cytochrome P_{450} (CYP3A4), elle ne devrait pas affecter les taux plasmatiques d'autres médicaments métabolisés par cette isoenzyme (CYP3A4). Cependant, la lovastatine est un substrat du CYP3A4. Par conséquent, chez les patients traités avec la lovastatine, le risque de myopathie peut être augmenté par la prise de puissants inhibiteurs du CYP3A4 qui accroissent l'activité inhibitrice à l'égard de l'HMG-CoA réductase. Ces substances sont l'itraconazole, le kétoconazole, l'érythromycine, la clarithromycine, la télithromycine, les inhibiteurs de la protéase du VIH et la néfazodone (voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS**,** Myopathie/rhabdomyolyse causée par une interaction médicamenteuse).

Amiodarone : Le risque de myopathie et de rhabdomyolyse augmente lors de l'administration concomitante d'amiodarone et de fortes doses d'un inhibiteur de l'HMG-CoA réductase étroitement apparenté (voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Myopathie/rhabdomyolyse causée par une interaction médicamenteuse).

Vérapamil : Le risque de myopathie et de rhabdomyolyse augmente lors de l'administration concomitante de vérapamil et de fortes doses d'un inhibiteur de l'HMG-CoA réductase étroitement apparenté (voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Myopathie/rhabdomyolyse causée par une interaction médicamenteuse).

Acide fusidique (par voie orale ou intraveineuse) : Les patients qui prennent de l'acide fusidique (par voie orale ou intraveineuse) conjointement avec la lovastatine peuvent présenter un risque plus élevé de myopathie/rhabdomyolyse (voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Effets sur les muscles, Autres médicaments). Aucune donnée clinique sur les interactions médicamenteuses entre l'acide fusidique et la lovastatine n'est actuellement disponible.

Association avec d'autres traitements : Bien qu'aucune étude spécifique n'ait été effectuée sur les interactions médicamenteuses, MEVACOR® a été, au cours des études cliniques, administré conjointement avec un certain nombre de diurétiques et d'anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS) et des hypoglycémiants (chlorpropamide, glipizide, glyburide, insuline), sans que l'on ait pu observer à ce jour d'interaction médicamenteuse significative sur le plan clinique.

Interactions médicament-aliment

Le jus de pamplemousse contient au moins une substance qui inhibe le CYP3A4 et qui peut augmenter le taux plasmatique des médicaments métabolisés par le CYP3A4. L'effet d'une consommation normale de jus de pamplemousse (un verre de 250 mL par jour) est minime (augmentation de 34 % de l'activité inhibitrice exercée sur l'HMG-CoA réductase dans le plasma, d'après l'aire sous la courbe de la concentration en fonction du temps) et n'a aucune portée clinique. Cependant, on devrait éviter de consommer de très grandes quantités (plus de 1 litre par jour) de jus de pamplemousse, car de telles quantités ont entraîné une augmentation significative de l'activité inhibitrice à l'égard de l'HMG-CoA réductase dans le plasma pendant le traitement au moyen de la lovastatine (voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS**,** Myopathie/rhabdomyolyse causée par une interaction médicamenteuse).

Effets du médicament sur les constantes biologiques
La lovastatine peut provoquer une augmentation des taux sériques de créatine kinase et de transaminases (voir EFFETS INDÉSIRABLES, Analyses de laboratoire). Dans le diagnostic différentiel d'une douleur thoracique chez un patient traité avec MEVACOR®, on devrait déterminer la proportion d'enzymes d'origine cardiaque et non cardiaque.

POSOLOGIE ET ADMINISTRATION

Considérations posologiques

- Avant de recevoir MEVACOR®, les patients devraient être traités au moyen d'un régime alimentaire hypocholestérolémiant, qu'ils devront poursuivre pendant le traitement médicamenteux. Un programme de maîtrise du poids et d'exercices physiques devrait également être instauré si l'on juge ces mesures appropriées.
- Avant d'instaurer un traitement avec MEVACOR®, on doit éliminer les causes secondaires pouvant être à l'origine de la hausse des taux de lipides, et effectuer un bilan lipidique.

- **Patients atteints d'hypercholestérolémie :** La dose initiale habituelle est de 20 mg par jour, prise en une seule fois avec le repas du soir. On a constaté que la dose administrée avec le repas du soir était plus efficace que la même dose prise avec le repas du matin. Le réglage de la posologie, s'il est nécessaire, devrait être réalisé à intervalles d'au moins 4 semaines; la posologie maximale ne doit pas excéder 80 mg par jour, administrés en dose unique ou en doses fractionnées avec les repas du matin et du soir (voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Myopathie/rhabdomyolyse et INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES). Les doses fractionnées (c'est-à-dire 2 fois par jour) peuvent se révéler légèrement plus efficaces que les doses quotidiennes uniques.
- **Patients atteints d'hypercholestérolémie grave :** Chez les patients atteints d'hypercholestérolémie grave, il peut être nécessaire d'administrer des doses élevées, soit 80 mg par jour (voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Myopathie/rhabdomyolyse et INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES). On doit procéder périodiquement à une évaluation du taux de cholestérol et envisager la possibilité de réduire la posologie de MEVACOR® si les concentrations de cholestérol atteignent des valeurs inférieures aux valeurs souhaitées.
- **Patients atteints de maladie coronarienne établie :** Dans les études menées auprès de patients atteints de maladie coronarienne qui ont reçu MEVACOR® administré seul[4,7,49] ou avec du colestipol (étude FATS [Familial Atherosclerosis Treatment Study]), les posologies utilisées variaient entre 20 et 80 mg par jour, pris en dose unique ou en doses fractionnées. Dans les deux études où MEVACOR® a été utilisé en monothérapie, la dose a été réduite lorsque le taux plasmatique de cholestérol total atteignait une valeur inférieure à 2,85 mmol/L ou lorsque le taux de LDL-C était inférieur à 2,1 mmol/L.
- **Traitement concomitant :** (Voir INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES, Association avec d'autres régulateurs du métabolisme lipidique.)

Chez les patients prenant de la cyclosporine, du danazol, du gemfibrozil, d'autres fibrates ou de la niacine administrée à des doses hypolipidémiantes (≥ 1 g/jour) en association avec MEVACOR®, la dose de MEVACOR® ne doit pas excéder 20 mg par jour. Chez les patients prenant de l'amiodarone ou du vérapamil en association avec MEVACOR®, la dose de MEVACOR® ne doit pas excéder 40 mg par jour (voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Mesures destinées à réduire le risque de myopathie/rhabdomyolyse causée par une interaction médicamenteuse et INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES).

La posologie de MEVACOR® doit être établie pour chaque patient en fonction des valeurs initiales du LDL-C, du rapport cholestérol total/HDL-C ou des triglycérides, ou de ces trois paramètres à la fois, en vue d'atteindre les valeurs souhaitées recommandées avec la dose la plus faible possible et en fonction de la réponse du patient. Il importe d'effectuer périodiquement un bilan lipidique et de régler, au besoin, la posologie de MEVACOR® en fonction des valeurs souhaitées.

Dose oubliée

Si le patient oublie de prendre un comprimé, il doit le prendre dès qu'il s'aperçoit de l'oubli, à moins que cette dose ne se trouve trop rapprochée de la suivante; il ne doit prendre alors que la dose prescrite au moment indiqué. **Il ne faut pas prendre une double dose de MEVACOR®.**

SURDOSAGE

Aucune réaction défavorable importante sur le plan clinique n'a été mise en évidence chez cinq volontaires en bonne santé qui avaient reçu jusqu'à 200 mg de lovastatine en une seule dose. On a rapporté quelques cas de surdosage accidentel; aucun de ces patients n'a présenté de symptôme particulier et tous se sont rétablis sans séquelles. La dose maximale était de 5 à 6 g.

En cas de surdosage, il faut avoir recours à un traitement d'appoint axé sur la suppression des symptômes, surveiller la fonction hépatique et instaurer les mesures thérapeutiques appropriées. Étant donné le peu d'expérience acquise à ce jour, on n'a pas encore établi de traitement spécifique du surdosage.

On ne sait pas si la lovastatine et ses métabolites peuvent être éliminés par hémodialyse chez l'humain.

En cas de surdosage soupçonné, communiquez avec le centre antipoison de votre région.

MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE

Mode d'action
MEVACOR® est une substance hypocholestérolémiante qui a été isolée à partir d'une souche d'*Aspergillus terreus*. Après son ingestion, la lovastatine, une lactone inactive, est hydrolysée sous forme d'acide ß-hydroxylé. Ce principal métabolite est un inhibiteur spécifique de l'hydroxy-3 méthyl-3 glutaryl coenzyme A (HMG-CoA) réductase.

L'enzyme régulatrice HMG-CoA réductase catalyse la conversion de l'HMG-CoA en mévalonate; cette conversion appelée étape limitante se produit au début de la synthèse du cholestérol et en limite la vitesse.

Pharmacodynamie
La lovastatine réduit la production de cholestérol par le foie et provoque certaines modifications dans le transport et la distribution du cholestérol dans le sang et les tissus. Les mécanismes qui commandent cet effet semblent entraîner à la fois une réduction de la synthèse des lipoprotéines de basse densité (LDL) et une augmentation du catabolisme des LDL en réponse à un accroissement du nombre des récepteurs hépatiques des LDL.

Pharmacocinétique
La lovastatine possède une pharmacocinétique complexe (voir PHARMACOLOGIE DÉTAILLÉE).

Métabolisme : La lovastatine est métabolisée par les enzymes hépatiques microsomales (isoforme 3A4 du système cytochrome P_{450}). Les principaux métabolites actifs de la lovastatine retrouvés dans le plasma humain sont l'acide ß-hydroxylé et les dérivés 6-hydroxylé, 6-hydroxyméthylé et 6-exométhylène (voir PHARMACOLOGIE DÉTAILLÉE, Pharmacocinétique).

STABILITÉ ET ENTREPOSAGE

Conserver le flacon hermétiquement clos, à une température comprise entre 15 °C et 30 °C et à l'abri de la lumière.

FORMES POSOLOGIQUES, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT

Le comprimé MEVACOR® à 20 mg est bleu pâle, de forme octogonale, plat, aux bords biseautés et estampillé MSD 731 d'un côté et est uni de l'autre – 30 comprimés en plaquettes.

Le comprimé MEVACOR® à 40 mg est vert, de forme octogonale, plat, aux bords biseautés et estampillé MSD 732 d'un côté et est uni de l'autre – 30 comprimés en plaquettes.

Le comprimé MEVACOR® pour l'administration orale renferme 20 mg ou 40 mg de lovastatine ainsi que les ingrédients non médicinaux suivants :

amidon prégélifié
butylhydroxyanisol
cellulose microcristalline
lactose
stéarate de magnésium

Le comprimé MEVACOR® à 20 mg renferme de l'indigotine combinée à de l'alumine. Le comprimé MEVACOR® à 40 mg renferme de l'indigotine et du jaune de quinoléine combinés à de l'alumine.

PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES

RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES

Substance pharmaceutique

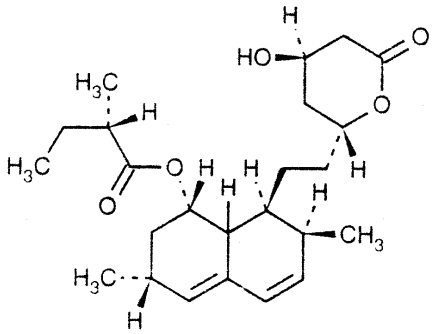
Dénomination commune : lovastatine

Nom chimique : [1*S*-[1α(*R**),3α,7β,8β(2*S**,4*S**),8aβ]]-1,2,3,7,8,8a-hexahydro-3,7-diméthyl-8-[2-(tétrahydro-4-hydroxy-6-oxo-2*H*-pyran-2-yl)éthyl]-1-naphtalényl 2-méthylbutanoate

Formule moléculaire : $C_{24}H_{36}O_5$

Poids moléculaire : 404,55

Formule développée :



Propriétés physicochimiques : **Description :** La lovastatine se présente sous forme de poudre cristalline blanche, inodore et non hygroscopique.

Solubilité :

Solvants	**Solubilité (mg/mL)**
Acétonitrile	28
Éthanol	16
Méthanol	28
Eau	$0,44 \times 10^{-3}$

Le coefficient de partage Kp (concentration en phase organique/concentration en phase aqueuse) de la lovastatine dans un mélange d'alcool octylique et d'eau (tampon phosphate, Ph 7) est de $(1,2 \pm 0,9) \times 10^4$.

ÉTUDES CLINIQUES

MEVACOR® (comprimés de lovastatine) s'est révélé très efficace pour abaisser les taux de cholestérol total et de LDL-C chez les patients présentant une hypercholestérolémie familiale de forme hétérozygote, une hypercholestérolémie non familiale ou une hyperlipidémie mixte. La réponse au traitement a été obtenue en moins de 2 semaines et l'effet thérapeutique maximal est survenu entre 4 et 6 semaines. La réponse obtenue s'est maintenue durant tout le traitement. Les doses prises une fois par jour le soir se sont révélées plus efficaces que les doses correspondantes prises le matin, probablement en raison du fait que la synthèse du cholestérol survient principalement la nuit. À l'arrêt du traitement avec MEVACOR®, le taux de cholestérol total est revenu aux valeurs initiales.

Chez les patients qui présentent une hypercholestérolémie familiale de forme hétérozygote, on n'obtient généralement pas une réduction optimale du cholestérol total et du LDL-cholestérol et on doit habituellement recourir à une association médicamenteuse (voir BIBLIOGRAPHIE). (Pour l'hypercholestérolémie familiale de forme homozygote, voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Utilisation dans l'hypercholestérolémie familiale homozygote.)

Des études cliniques multicentriques, menées à double insu auprès de plus de 200 patients atteints d'hypercholestérolémie familiale ou non familiale, ont permis de comparer MEVACOR® à un placebo; la posologie variait entre 20 mg administrés une fois par jour avec le repas du soir et 40 mg administrés 2 fois par jour. Dans ces études, MEVACOR® a abaissé, d'une façon constante et statistiquement significative ($p < 0,01$), le cholestérol total (C TOTAL), le LDL-cholestérol (LDL-C), le rapport cholestérol total/HDL-cholestérol (C TOTAL/HDL-C) et le rapport LDL-cholestérol/HDL-cholestérol (LDL-C/HDL-C). De plus, MEVACOR® a entraîné une augmentation du HDL-cholestérol (HDL-C), une diminution du VLDL-cholestérol (VLDL-C) et des triglycérides plasmatiques (TG) (voir les tableaux 1 et 2 pour la réponse en fonction de la dose).

Tableau 1 – Hypercholestérolémie familiale : Réponse en fonction de la dose de MEVACOR® (Variation en % après 6 semaines de traitement, par rapport aux valeurs initiales)

POSOLOGIE	N	C TOTAL (moyenne)	LDL-C (moyenne)	HDL-C (moyenne)	LDL-C/ HDL-C (moyenne)	C TOTAL/ HDL-C (moyenne)	TG (médiane)
Placebo	21	-1	-2	+1	-1	0	+3
MEVACOR®							
20 mg, 1 f.p.j. au souper	20	-18	-19	+10	-26	-24	-7
40 mg, 1 f.p.j. au souper	21	-24	-27	+10	-32	-29	-22
10 mg, 2 f.p.j.	18	-22	-25	+6	-28	-25	-11
20 mg, 2 f.p.j.	19	-27	-31	+12	-38	-34	-18
40 mg, 2 f.p.j.	20	-34	-39	+8	-43	-38	-12

Tableau 2 – Hypercholestérolémie non familiale : Réponse en fonction de la dose de MEVACOR®
(Variation en % après 6 semaines de traitement, par rapport aux valeurs initiales)

POSOLOGIE	N	C TOTAL (moyenne)	LDL-C (moyenne)	HDL-C (moyenne)	LDL-C/ HDL-C (moyenne)	C TOTAL/ HDL-C (moyenne)	VLDL-C (médiane)	TG (médiane)
Placebo	20	+5	+9	+4	+7	+3	-14†	-3
MEVACOR®								
20 mg, 1 f.p.j. au souper	19	-18	-22	+11	-29	-24	-30††	-17
40 mg, 1 f.p.j. au souper	20	-19	-21	+4	-20	-19	-31†	-20
10 mg, 2 f.p.j.	19	-18	-24	+3	-25	-20	-2††	-15
20 mg, 2 f.p.j.	17	-29	-34	+6	-36	-31	-31†	-23
40 mg, 2 f.p.j.	20	-32	-39	+13	-46	-39	-31††	-27

† N = 17
†† N = 18

On a comparé MEVACOR® à la cholestyramine dans une étude au su menée en mode parallèle, auprès de patients souffrant d'hypercholestérolémie et présentant un risque élevé d'infarctus du myocarde. Les résultats obtenus ont montré que MEVACOR® entraînait, à toutes les doses, des réductions du cholestérol sérique total, du LDL-cholestérol, du VLDL-cholestérol, des triglycérides et du rapport cholestérol total/HDL-cholestérol significativement plus importantes que celles produites par la cholestyramine. Par ailleurs, l'augmentation du taux de HDL-cholestérol observée avec MEVACOR® a été semblable à celle obtenue avec la cholestyramine (voir le tableau 3).

Tableau 3 – MEVACOR® vs cholestyramine
(Variation en % après 12 semaines de traitement, par rapport aux valeurs initiales)

POSOLOGIE	N	C TOTAL (moyenne)	LDL-C (moyenne)	HDL-C (moyenne)	LDL-C/ HDL-C (moyenne)	C TOTAL/ HDL-C (moyenne)	VLDL-C (médiane)	TG (médiane)
MEVACOR®								
20 mg, 2 f.p.j.	85	-27	-32	+9	-36	-31	-34	-21
40 mg, 2 f.p.j.	88	-34	-42	+8	-44	-37	-31	-27
Cholestyramine								
12 g, 2 f.p.j.	88	-17	-23	+8	-27	-21	+2	+11

L'étude EXCEL (Expanded Clinical Evaluation of Lovastatin) visait à comparer MEVACOR® à un placebo chez 8 245 patients présentant une hypercholestérolémie, soit un taux de cholestérol total situé entre 6,2 et 7,8 mmol/L et un taux de LDL-cholestérol > 4,1 mmol/L. Il s'agissait d'une étude à double insu, avec répartition au hasard, menée en mode parallèle, d'une durée de 48 semaines. Les patients admis à l'étude pouvaient présenter d'autres facteurs de risque ou des antécédents de maladie coronarienne. MEVACOR® a été le seul hypolipidémiant utilisé chez presque tous les patients de l'étude. Les taux plasmatiques de cholestérol total, de LDL-C, de HDL-C et de triglycérides ont été évalués; les variations obtenues étaient reliées à la dose et correspondaient aux valeurs observées dans les études cliniques initiales. Elles différaient de façon significative du groupe placebo ($p \leq 0,001$) (voir le tableau 4).

Tableau 4 – MEVACOR® vs placebo
(Variation en % par rapport aux valeurs initiales - Valeurs moyennes obtenues entre la 12e et la 48e semaine)

POSOLOGIE	N*	C TOTAL (moyenne)	LDL-C (moyenne)	HDL-C (moyenne)	LDL-C/ HDL-C (moyenne)	C TOTAL/ HDL-C (moyenne)	TG (médiane)
Placebo	1 663	+0,7	+0,4	+2,0	+0,2	+0,6	+4
MEVACOR®							
20 mg (avec le repas du soir)	1 642	-17	-24	+6,6	-27	-21	-10
40 mg (avec le repas du soir)	1 645	-22	-30	+7,2	-34	-26	-14
20 mg, 2 f.p.j.	1 646	-24	-34	+8,6	-38	-29	-16
40 mg, 2 f.p.j.	1 649	-29	-40	+9,5	-44	-34	-19

* Patients admis à l'étude

Les effets du traitement avec MEVACOR® sur l'athérosclérose coronarienne ont été évalués dans trois études menées à double insu, avec répartition au hasard et contrôlées par placebo, d'une durée de 2 à 2,5 ans. Les angiogrammes analysés par coronarographie numérique montraient que tous les patients étaient atteints d'athérosclérose coronarienne.

Dans la première étude[49], les effets de MEVACOR® à la posologie de 20 à 80 mg par jour ont été évalués chez 331 patients dont le taux sérique de cholestérol total se situait entre 5,70 et 7,77 mmol/L. MEVACOR® a entraîné un ralentissement significatif de la progression des lésions et une réduction du nombre de patients présentant de nouvelles lésions. Cet effet, cependant, ne s'est pas traduit par des résultats plus favorables concernant les paramètres cliniques (décès, infarctus du myocarde fatal et non fatal, hospitalisation en raison d'un angor instable et intervention de revascularisation coronarienne) pendant la période de traitement d'une durée de 2 ans (voir INDICATIONS ET USAGE CLINIQUE).

Dans la deuxième étude[4,7], les effets du traitement avec MEVACOR® à la posologie de 40 mg, 2 fois par jour, ont été évalués chez 270 patients dont le taux sérique de cholestérol total se situait entre 4,92 et 7,64 mmol/L. L'évaluation par coronarographie numérique n'a pas fait ressortir de différence significative sur le plan statistique entre les groupes quant à la variation du pourcentage de sténose pour l'ensemble des lésions (le principal paramètre de l'étude). Toutefois, les angiogrammes ont également fait l'objet d'une évaluation par un comité d'experts qui ont déterminé par consensus le changement global constaté à l'angiographie, soit la cote de modification globale (l'un des paramètres secondaires de l'étude). Cette méthode a permis de démontrer que MEVACOR® a ralenti de façon significative la progression de la maladie et a favorisé une régression des lésions chez un nombre deux fois plus élevé de patients. Aucune différence n'a été observée quant au nombre d'événements cliniques survenus durant les 2,2 ans du traitement mené à double insu (voir INDICATIONS ET USAGE CLINIQUE).

Les études précitées n'avaient pas été conçues et n'avaient pas la puissance statistique nécessaire pour mettre en évidence une réduction du risque de morbidité et de mortalité d'origine coronarienne, ainsi que du risque de mortalité générale.

Dans la troisième étude (étude FATS [Familial Atherosclerosis Treatment Study]), les effets du traitement associant MEVACOR® et le colestipol ont été évalués chez 98 patients ayant des antécédents familiaux de maladie vasculaire précoce et dont le taux d'apolipoprotéines B était ≥ 1,3 g/L et le taux moyen de cholestérol total était de 6,99 mmol/L. MEVACOR® et le colestipol ont réduit de façon significative la fréquence des lésions coronariennes en progression et ont augmenté la fréquence des lésions en régression.

L'effet de la lovastatine sur la progression des plaques athéroscléreuses dans les artères coronaires a été corroboré par des résultats similaires obtenus dans d'autres vaisseaux sanguins. Dans l'étude ACAPS *(*Asymptomatic Carotid Artery Plaque Study*)*, l'effet de la lovastatine sur l'athérosclérose carotidienne a été évalué au moyen de l'échographie bidimensionnelle chez un groupe de patients présentant des lésions carotidiennes asymptomatiques précoces et un taux sérique de cholestérol total moyen de 6,1 mmol/L (235 mg/dL), mais n'ayant pas de maladie coronarienne établie. Dans cette étude clinique contrôlée menée à double insu, les 919 patients ont été répartis au hasard selon un plan factoriel 2 x 2 pour recevoir de la lovastatine à raison de 10 à 40 mg par jour ou un placebo, accompagnés de warfarine ou d'un placebo de warfarine. L'échographie des parois carotidiennes a permis de mesurer chez chaque patient, au début de l'étude et après trois ans, les variations de l'épaisseur maximale moyenne de l'intima et de la média (EIM) de 12 segments artériels.

On a observé une régression significative des lésions carotidiennes chez les patients recevant la lovastatine seule en comparaison des patients recevant un placebo. On n'a pas encore établi la valeur prédictive des variations de l'épaisseur de l'intima et de la média en ce qui concerne la survenue des accidents vasculaires cérébraux. Dans le groupe traité avec la lovastatine, on a observé une réduction significative du nombre de patients ayant subi un événement cardiovasculaire grave (5 contre 14, p = 0,04) et une réduction significative de la mortalité toutes causes (1 contre 8, p = 0,02), comparativement au groupe placebo. Cet essai vient corroborer les données des essais précités. Il n'a toutefois pas la puissance statistique nécessaire pour mettre en évidence une réduction du risque de morbidité et de mortalité d'origine coronarienne. Une étude plus vaste et plus longue s'impose pour évaluer l'effet d'une monothérapie avec la lovastatine sur les événements cliniques (voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, INDICATIONS ET USAGE CLINIQUE et BIBLIOGRAPHIE).

MEVACOR® s'est révélé efficace chez des patients atteints de diabète insulinodépendant (type 1) ou non insulinodépendant (type 2) sans complication et bien équilibré, et présentant aussi une hypercholestérolémie primitive. Les réductions des taux plasmatiques de lipides chez ces patients ont été comparables à celles qui ont été notées chez les patients non diabétiques. La glycémie n'a pas été modifiée.

Dans une étude contrôlée menée chez des patients de plus de 60 ans, MEVACOR® a été aussi efficace que dans la population générale. En outre, on n'a pas noté de différences dans la fréquence des réactions défavorables, tant sur le plan clinique qu'au niveau des résultats des tests de laboratoire.

PHARMACOLOGIE DÉTAILLÉE

Pharmacologie chez l'humain

MEVACOR® réduit les concentrations normales et élevées de LDL-C. **On ne connaît pas encore l'effet des changements attribuables à la lovastatine à l'égard des taux de lipoprotéines, telle la réduction du cholestérol sérique, sur la morbidité et la mortalité cardiovasculaires ainsi que sur la mortalité générale**.

Les LDL proviennent des VLDL et sont catabolisées principalement grâce aux récepteurs des LDL qui ont une grande affinité pour ces particules. Le mécanisme par lequel MEVACOR® réduit le taux des LDL pourrait mettre en jeu une diminution du VLDL-cholestérol et une augmentation des récepteurs des LDL, ce qui entraînerait une diminution de la production ou une augmentation du catabolisme du LDL-cholestérol, ou ces deux effets à la fois.

On observe une baisse substantielle des apolipoprotéines B au cours du traitement avec MEVACOR®. Étant donné que chaque particule de LDL contient une molécule d'apolipoprotéine B et que l'apolipoprotéine B n'est présente qu'en faible quantité dans les autres lipoprotéines, ceci permet de présumer que MEVACOR® n'entraîne pas simplement une baisse du cholestérol provenant des LDL, mais également une réduction du nombre des particules de LDL en circulation. Cependant, au cours d'un traitement avec MEVACOR®, la possibilité d'un changement dans la composition de la particule de LDL (rapport lipide/protéine) ne doit pas être exclue. MEVACOR® provoque par ailleurs une légère hausse du HDL-cholestérol, de même qu'une baisse du VLDL-cholestérol et des triglycérides plasmatiques (voir les tableaux 1 à 4 sous ÉTUDES CLINIQUES).

La forme active de la lovastatine inhibe spécifiquement et de façon réversible l'HMG-CoA réductase, l'enzyme qui catalyse la conversion de l'HMG-CoA en mévalonate. Cependant, aux doses thérapeutiques, l'enzyme n'est pas complètement inhibée, ce qui permet la production de quantités suffisantes de mévalonate pour répondre aux besoins métaboliques. Étant donné que la conversion de l'HMG-CoA en mévalonate est l'une des premières étapes de la biosynthèse du cholestérol, le traitement avec MEVACOR® ne devrait pas favoriser l'accumulation de stérols pouvant être toxiques.

Bien que le cholestérol soit le précurseur de l'ensemble des hormones stéroïdes, il a été démontré que la lovastatine, aux doses thérapeutiques, n'avait aucun effet sur la stéroïdogenèse (voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Fonction endocrinienne et métabolisme, Fonction endocrinienne).

Pharmacocinétique

La lovastatine est une lactone rapidement hydrolysée *in vivo* en l'acide ß-hydroxylé correspondant, un inhibiteur puissant de l'HMG-CoA réductase. Dans les études pharmacocinétiques, l'inhibition de l'HMG-CoA réductase est l'étape qui sert de base aux dosages des métabolites acides ß-hydroxylés (inhibiteurs actifs) et, après hydrolyse, aux dosages des inhibiteurs actifs et latents (inhibiteurs totaux), les deux étant mesurés dans le plasma après l'administration de la lovastatine.

À la suite de l'administration chez l'humain d'une dose orale de lovastatine marquée au ^{14}C, 10 % de la dose a été retrouvée dans l'urine et 83 % dans les fèces. Ce dernier pourcentage représente le médicament absorbé qui est excrété dans la bile ainsi que les fractions non absorbées. En raison d'une forte extraction hépatique, la biodisponibilité générale de la lovastatine est faible et variable. Moins de 5 % de la dose administrée par voie orale se retrouve dans le sang sous forme d'inhibiteurs actifs. Avec l'administration de comprimés de lovastatine, le coefficient de variation entre les sujets était d'environ 40 % pour l'aire sous la courbe évaluant l'activité inhibitrice totale dans la grande circulation.

La lovastatine, de même que son métabolite acide ß-hydroxylé, a une grande capacité de fixation aux protéines plasmatiques (> 95 %) chez l'humain. Les études réalisées chez les animaux ont montré que la lovastatine traversait les barrières hémato-encéphalique et placentaire.

La lovastatine est métabolisée par les enzymes hépatiques microsomales (isoforme 3A4 du cytochrome P_{450}). Les principaux métabolites actifs de la lovastatine retrouvés dans le plasma humain sont l'acide ß-hydroxylé et les dérivés 6-hydroxylé, 6-hydroxyméthylé et 6-exométhylène. Les concentrations plasmatiques maximales pour les inhibiteurs actifs et les inhibiteurs totaux ont été atteintes 2 à 4 heures après l'administration par voie orale. Bien que les doses thérapeutiques recommandées soient de 20 à 80 mg par jour, la linéarité de l'activité inhibitrice dans la circulation générale a été confirmée dans le cadre d'une étude où la lovastatine était administrée par voie orale, en doses uniques variant de 60 à 120 mg. Après l'administration répétée du médicament en doses monoquotidiennes, les concentrations plasmatiques des inhibiteurs totaux observées au cours d'un intervalle posologique ont atteint un état d'équilibre après 2 ou 3 jours de traitement; les concentrations étaient environ 1,5 fois supérieures à celles obtenues avec l'administration d'une dose unique. Avec l'administration de lovastatine à des sujets à jeun, les concentrations plasmatiques des inhibiteurs actifs et totaux étaient égales aux deux tiers environ de celles qui avaient été obtenues avec la lovastatine administrée immédiatement après un repas d'épreuve standard.

Lors d'une étude menée chez des patients atteints d'insuffisance rénale grave (clairance de la créatinine comprise entre 0,167 et 0,5 mL/s [10 et 30 mL/min]), les concentrations plasmatiques des inhibiteurs totaux après l'administration d'une seule dose de lovastatine ont été environ deux fois plus élevées que celles qui avaient été observées chez des volontaires en bonne santé.

Bien que le mécanisme exact ne soit pas encore parfaitement élucidé, on croit que la cyclosporine augmente l'aire sous la courbe de la forme acide de la lovastatine en partie en raison de son action inhibitrice sur le CYP3A4.

Le risque de myopathie augmente en présence d'une forte activité inhibitrice à l'égard de l'HMG-CoA réductase dans le plasma. La prise de puissants inhibiteurs du CYP3A4 peut augmenter l'activité inhibitrice exercée sur l'HMG-CoA réductase dans le plasma et accroître le risque de myopathie (voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Myopathie/rhabdomyolyse et INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES).

Pharmacologie chez l'animal

Cultures cellulaires : En utilisant une lignée de fibroblastes de souris (cellules L-M) et une lignée d'hépatocytes de rats (cellules GAI), on a démontré que la lovastatine inhibe efficacement et de façon réversible la synthèse des stérols formés à partir d'acétate marqué au ^{14}C dans les cultures cellulaires.

La lovastatine s'est révélée un puissant inhibiteur de la synthèse des stérols formés à partir d'acétate marqué au ^{14}C, les valeurs de la CI_{50} étant égales à 11,1 et 2,7 nM, respectivement. Par contre, pour chacune des lignées cellulaires, l'incorporation du mévalonate marqué au ^{3}H dans les stérols (le mévalonate étant le produit de la réaction catalysée par l'HMG-CoA réductase) n'a pas été modifiée, alors que l'incorporation d'acétate marqué au ^{14}C dans les acides gras a été légèrement augmentée. De tels résultats démontrent que la lovastatine n'inhibe pas les enzymes qui interviennent dans la biosynthèse du cholestérol après la formation du mévalonate, pas plus qu'elle n'inhibe les enzymes qui contribuent à la formation des acides gras.

Dans le dosage de l'HMG-CoA réductase, l'activité de la lovastatine, qui est une lactone, équivalait à 1/75e de l'activité de la structure ouverte correspondante, l'acide hydroxylé (forme dans laquelle la lovastatine est convertie après l'administration orale chez l'humain).

Rats

La lovastatine et son métabolite acide à chaîne ouverte ont été administrés à des rats mâles (10 rats/groupe) à des doses comprises entre 0,01 et 1,25 mg/kg. La chaîne ouverte acide s'est révélée plus efficace pour inhiber la synthèse du cholestérol formé à partir d'acétate.

L'administration de lovastatine, à des proportions variant entre 0,003 % et 0,075 % dans le régime alimentaire de rats mâles (10 rats/groupe), a entraîné, après 7 jours, des réductions du cholestérol sérique total de 8 % à 51 % (voir le tableau 5).

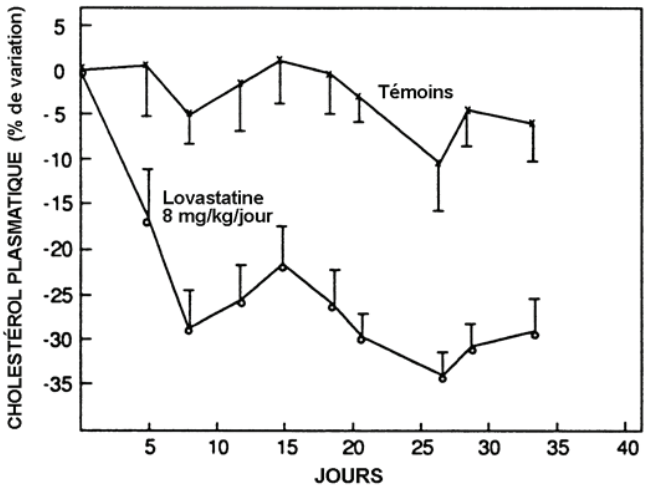
Tableau 5 – Réduction du cholestérol sérique chez le rat; pourcentage de réduction en fonction de la proportion de lovastatine dans le régime alimentaire

Cholestérol sérique (Baisse en % par rapport aux témoins)			
Lovastatine* **(% dans le régime alimentaire)**	**Cholestérol total**	**LDL + VLDL**	**HDL**
0,00312	-8	-8	+8
0,00625	-12	-16	+9
0,0125	-29	-45	+17
0,025	-28	-50	+13
0,05	-45	-74	+24
0,075	-51	-78	+32

* Rats traités pendant 7 jours aux concentrations indiquées de lovastatine (10 rats/groupe). Les animaux étaient soumis à un régime inversé d'éclairage (lumières éteintes à 4 h et allumées à 16 h). Les dosages ont été effectués sur une période de 5 ou 6 heures durant la phase d'obscurité.

Chiens
On a administré *per os*, dans la ration alimentaire de 8 chiens, 8 mg/kg/jour de lovastatine durant 34 jours; 4 chiens ont servi de témoins. L'effet thérapeutique maximal est survenu le 8e jour du traitement, puis s'est maintenu à un niveau relativement constant durant toute la durée de l'expérience. Le taux de réduction du cholestérol plasmatique a varié de 18,3 % à 42,1 % (moyenne de 27,6 % ± erreur type de 2,8). Les résultats de cette étude apparaissent à la figure 1.

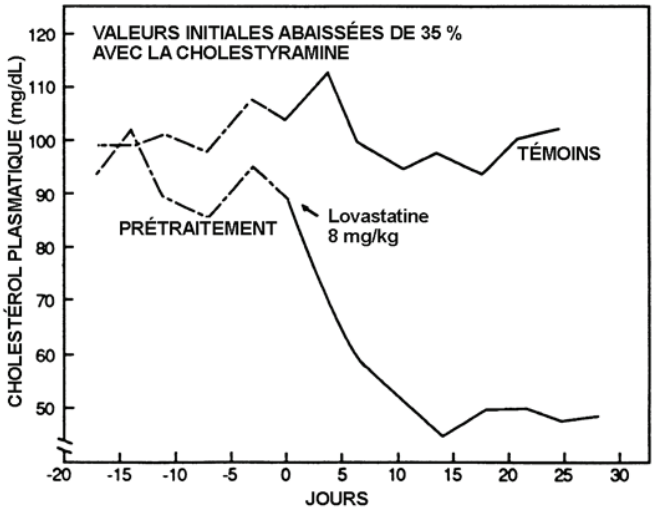
Figure 1 – Effet de la lovastatine sur le taux de cholestérol plasmatique chez le chien



L'administration de cholestyramine, un agent fixateur des acides biliaires, a entraîné chez 4 Beagle mâles, à la dose de 12 g par jour, une baisse moyenne du cholestérol plasmatique total d'environ 35 %, baisse qui s'est maintenue durant toute la durée du traitement.

Deux de ces chiens ont par la suite reçu de la lovastatine, à la dose de 8 mg/kg/jour. Les animaux ont rapidement répondu au traitement, la valeur moyenne du cholestérol passant de 2,39 mmol/L (92,4 mg/dL) avant le traitement à 1,20 mmol/L (46,5 mg/dL) après le traitement. Les résultats obtenus apparaissent à la figure 2.

Figure 2 – Baisse du cholestérol plasmatique après l'administration orale de 8 mg/kg/jour de lovastatine à des chiens traités à la cholestyramine (n = 2)



L'addition de lovastatine, à des doses variant de 1 à 8 mg/kg/jour, au régime alimentaire des chiens préalablement traités à la cholestyramine (2 chiens/groupe) s'est traduite par une baisse additionnelle, liée à la dose, du cholestérol plasmatique; les réductions du taux de cholestérol plasmatique, par comparaison avec l'administration de cholestyramine seule, étaient comprises entre 14,2 % (pour la dose de 1 mg/kg/jour) et 49,3 % (pour la dose de 8 mg/kg/jour). Le retrait de la lovastatine a entraîné un retour graduel du cholestérol plasmatique vers les valeurs initiales observées avec la cholestyramine. Dans cette étude, la réponse était proportionnelle au logarithme de la dose.

Lapins

On a administré *per os* (à l'aide d'une sonde gastrique), à quatre lapins mâles hypercholestérolémiques de la souche Watanabe, de la lovastatine à la dose de 6 mg/kg/jour, durant 21 jours; quatre autres lapins hypercholestérolémiques ont servi de témoins. Chez les lapins traités, le taux de cholestérol a été réduit en moyenne de 61,2 % (± 11,0 %), comparativement à 13,6 % chez les lapins témoins.

Le LDL-cholestérol a diminué de façon importante, alors que le HDL-cholestérol est demeuré constant ou a augmenté.

L'administration *per os* de lovastatine à une dose de 20 mg/animal/jour (4 lapins par groupe) a empêché la hausse du LDL-C chez les lapins qui recevaient un régime alimentaire à base de caséine.

Cet effet est dû à la régulation, sur la cellule hépatique, du nombre de sites liant les LDL et à l'augmentation du catabolisme des LDL par le foie.

Pharmacocinétique
La pharmacocinétique de la lovastatine a été étudiée chez la souris, le rat, le chien et le singe. Environ 30 % de la dose administrée par voie orale est absorbée. La lovastatine est rapidement hydrolysée, probablement dans le plasma et dans le foie, en une forme active à chaîne ouverte, l'acide hydroxylé. Chez le chien, la quantité de médicament absorbé qui se retrouve dans la circulation générale (biodisponibilité) est limitée par une forte extraction hépatique de premier passage (site d'action principal probable), les équivalents de médicament étant ultérieurement excrétés dans la bile. Le tableau 6 rend compte des principaux paramètres pharmacocinétiques chez l'animal.

Tableau 6 – Paramètres pharmacocinétiques chez l'animal

		INTRAVEINEUSE		ORALE		
		DOSE	ASC	DOSE	T_{MAX}	ASC
SOURIS	Lovastatine	0,6	0,38	50	2	8,65
RAT	Lovastatine Métabolite linéaire acide hydroxylé	0,8 5	0,776 10,4	8 5	2 0,5	1,91 5,5
CHIEN	Lovastatine Métabolite linéaire acide hydroxylé	0,8 5	1,64 17,5	8 5	2 0,25	1,4 16,4
SINGE	Lovastatine Métabolite linéaire acide hydroxylé	0,8 5	1,17 5,9	8 5	2 1	0,82 4,1

Les doses sont exprimées en mg/kg.
Les valeurs de l'aire sous la courbe (ASC) sont exprimées en $\mu gEq.h.mL^{-1}$ et ont été calculées pour une période de 0-24 h.

Au cours des études chez l'animal, la lovastatine administrée par voie orale a démontré une très forte sélectivité pour le tissu hépatique, où elle atteint des concentrations nettement plus élevées que dans les autres tissus. La lovastatine subit une forte extraction lors de son premier passage dans le foie, son principal lieu d'action, et est ensuite excrétée dans la bile.

Chez toutes les espèces étudiées, le taux de fixation de la lovastatine et de son métabolite actif à l'albumine plasmatique a été supérieur à 95 %.

Chez le rat, le chien et le singe, le volume apparent de distribution de la lovastatine, administrée *per os*, a été de 5 L/kg, 4 L/kg et 10 L/kg, respectivement. Également chez le rat, le chien et le singe, le volume apparent de distribution du métabolite acide hydroxylé à chaîne ouverte, administré par voie intraveineuse, a été de 2 L/kg, 0,5 L/kg et 18 L/kg, respectivement.

Environ 90 % de la dose de lovastatine administrée par voie orale est retrouvée dans les fèces; moins de 2 % de la dose se retrouve dans l'urine.

TOXICOLOGIE

Toxicité aiguë

Tableau 7

Espèce	Sexe	Voie d'administration	DL_{50} mg/kg (Domaine de confiance de 95 %)
Lovastatine			
Rat	Femelle	Orale	> 5 000
Rat	Mâle	Orale	> 5 000
Souris	Femelle	Orale	> 20 000
Souris	Mâle	Orale	> 20 000
Forme linéaire acide hydroxylée à chaîne ouverte de la lovastatine L-154,819			
Souris	Femelle	Orale	1 230-1 380
Souris	Mâle	Orale	1 230-1 380
Souris	Femelle	Intraveineuse	272-287
Souris	Mâle	Intraveineuse	272-287
Rat	Femelle	Orale	≃ 1 260
Rat	Mâle	Orale	≃ 1 260
Rat	Femelle	Intrapéritonéale	≃ 113
Rat	Mâle	Intrapéritonéale	≃ 113

Toxicité subaiguë et chronique

L'ensemble des effets toxiques produits par la lovastatine chez la souris, le rat, le lapin, le chien et le singe était prévisible en raison de l'amplitude des doses administrées et de la forte activité de la lovastatine sur l'HMG-CoA réductase; ces effets sont énumérés au tableau 8.

Tableau 8 – Lovastatine : Organes cibles évalués dans les études chez l'animal

Organe	Souris	Rat	Lapin	Chien	Singe
Foie, effet néoplasique	+	-	-	-	-
Foie, effet non néoplasique	+	+	+	+	-
Rein	-	-	+	-	-
Vésicule biliaire	-	SO	+	-	-
Estomac (non glandulaire)	+	+	SO	SO	SO
Fœtus	+	+	-	NÉ	NÉ
Œil (cristallin)	-	-	-	+	-
Cerveau (système vasculaire, bandelette optique)	-	-	-	+	-
Testicules	-	-	-	+	-

\+ = Organe affecté d'une façon quelconque par le traitement médicamenteux
\- = Aucun effet observé sur cet organe chez les animaux de cette espèce
NÉ = Non évalué
SO = Sans objet (l'organe n'existe pas chez l'espèce en question)

Le tableau suivant résume les effets défavorables importants observés durant les études visant à évaluer la toxicité à long terme de la lovastatine.

Tableau 9 – Lovastatine : Effets défavorables importants

	DOSE MINIMALE TOXIQUE (mg/kg/jour)	DOSE SANS EFFET (mg/kg/jour)
SOURIS		
Tumeurs hépatiques	500	100
Muqueuse gastrique non glandulaire		
– Acanthose	100	20
– Papillomes	100	20
Adénome pulmonaire	500	100
RAT		
Modifications morphologiques du foie		
– Altération cellulaire en foyer	30	5
– Atypie cellulaire	30	5
Tératologie		
– Malformations du squelette	800	80
Muqueuse gastrique non glandulaire		
– Acanthose, hyperkératose, œdème sous-muqueux	200	180
Élévation des transaminases sériques	30	5
LAPIN		
Nécrose hépatocellulaire	100	25
Nécrose tubulaire rénale	100	25
CHIEN		
Décès	180	60
Système nerveux central		
– Dégénérescence vasculaire (associée à des hémorragies en foyer et à un œdème périvasculaire)	180	60
– Dégénérescence de la bandelette optique	60	30
Cataractes	60	30
Dégénérescence testiculaire	20	5
Élévation des transaminases sériques	20	5

De nombreuses études ont été menées dans le but précis de déterminer la relation entre les effets défavorables de la lovastatine et l'inhibition de l'HMG-CoA réductase, l'objectif étant d'avoir la perspective nécessaire pour évaluer les risques chez l'humain.

Les résultats de ces études sont présentés au tableau 10.

Tableau 10 – Lovastatine : Principaux effets observés au cours des études d'innocuité – Relation avec l'inhibition de l'HMG-CoA réductase

Clairement liés au mécanisme d'action
- Modifications morphologiques du foie chez le rat
- Nécrose hépatique chez le lapin
- Effet tératogène chez le rat
- Hyperplasie de la muqueuse gastrique non glandulaire chez les rongeurs

Fort probablement liés au mécanisme d'action
- Cataractes chez le chien
- Papillomes dans la muqueuse gastrique non glandulaire chez la souris
- Élévation des transaminases sériques chez le rat et le chien
- Nécrose tubulaire rénale chez le lapin

Lien inconnu, mais possible, avec le mécanisme d'action
- Association à une baisse marquée des lipides sanguins
  - Dégénérescence vasculaire et neuronale du SNC chez le chien
- Pas d'association à une baisse marquée des lipides sanguins
  - Tumeurs hépatiques chez la souris
  - Dégénérescence testiculaire chez le chien

Carcinogenèse et mutagenèse

Lors d'une étude de 21 mois visant à évaluer le pouvoir cancérigène de la lovastatine chez la souris, on a observé une hausse statistiquement significative ($p \leq 0,05$) de la fréquence des carcinomes et des adénomes hépatocellulaires spontanés, à la dose de 500 mg/kg/jour (312 fois la dose maximale recommandée chez l'humain). Ces effets ne se sont pas manifestés chez la souris à des doses de 20 et de 100 mg/kg/jour (12,5 et 62,5 fois la dose maximale recommandée chez l'humain).

Une hausse significative sur le plan statistique ($p \leq 0,05$) de la fréquence des adénomes pulmonaires spontanés a également été observée chez les souris femelles qui avaient reçu des doses de 500 mg/kg/jour (312 fois la dose maximale recommandée chez l'humain); ces changements n'ont pas été constatés chez les souris mâles, quelle que soit la dose administrée, ni chez les souris femelles qui avaient reçu des doses de 20 ou de 100 mg/kg/jour (12,5 ou 62,5 fois la dose maximale recommandée chez l'humain). Puisque la fréquence des tumeurs pulmonaires était comparable à celle obtenue chez les animaux non traités lors d'études de durée similaire, on ne peut établir de lien entre cet effet et le traitement à la lovastatine.

En outre, on a observé une fréquence plus grande de papillomes dans la muqueuse non glandulaire de l'estomac de la souris, aux doses de 100 et de 500 mg/kg/jour (62,5 et 312 fois la dose maximale recommandée chez l'humain); aucune augmentation de la fréquence n'a été constatée à la dose de 20 mg/kg/jour (12,5 fois la dose maximale recommandée chez l'humain). La muqueuse glandulaire de l'estomac n'a pas été affectée. Chez l'humain, l'estomac est formé de la muqueuse glandulaire seulement. Autre fait important, ce changement est fortement associé

à une hyperplasie de l'épithélium pavimenteux (acanthose) dans cette région; l'acanthose est un changement caractéristique observé dans la muqueuse non glandulaire des rongeurs traités aux inhibiteurs de l'HMG-CoA réductase, qui est attribuable fort probablement à l'inhibition de la réductase dans ce tissu.

Ce type d'épithélium pavimenteux se retrouve également dans l'œsophage et à la jonction ano-rectale chez la souris, le rat, le chien et le singe. Une telle réponse hyperplasique d'origine médicamenteuse n'a cependant pu être mise en évidence dans ces deux tissus chez la souris, lors d'études dont la durée pouvait atteindre 21 mois et les doses administrées pouvaient aller jusqu'à 500 mg/kg/jour (312 fois la dose maximale recommandée chez l'humain), ou chez le rat, lors d'une étude d'une durée de 24 mois où les doses administrées étaient de 180 mg/kg/jour (112 fois la dose maximale recommandée chez l'humain).

Aucun effet mutagène n'a été observé lors d'une épreuve de mutagénicité microbienne utilisant des souches mutantes de *Salmonella typhimurium*, avec ou sans activation métabolique à l'aide d'extraits de foie de rat ou de souris. De plus, aucune anomalie génétique n'a été constatée lors d'une analyse *in vitro* par élution alcaline sur des hépatocytes de rat ou de souris, d'une épreuve de mutagénicité sur la souche V-79 de cellules de mammifères, de la recherche d'aberrations chromosomiques *in vitro* sur des cellules CHO ou encore de la recherche d'aberrations chromosomiques *in vivo* sur la moelle osseuse de la souris.

Reproduction et effets tératogènes

Le traitement de rates gravides au moyen de la lovastatine aux doses de 80 et de 400 mg/kg/jour (10 fois et 52 fois la dose maximale recommandée d'après la surface corporelle en mg/m^2) a réduit les taux plasmatiques de mévalonate chez le fœtus. Dans des études sur le développement menées chez des rats et des souris, la lovastatine administrée par voie orale à la dose de 80 mg/kg/jour (5 fois et 10 fois la dose maximale recommandée d'après la surface corporelle en mg/m^2) n'a pas modifié la fréquence des malformations congénitales. Chez la souris, la lovastatine à la dose orale de 800 mg/kg/jour (47 fois la dose maximale recommandée d'après la surface corporelle en mg/m^2) a causé une légère hausse de la fréquence des malformations du squelette, comparativement aux témoins. La fréquence de ces malformations correspond toutefois à ce qui survient spontanément chez cette lignée de souris. Chez le rat, cependant, la dose orale de 800 mg/kg/jour (103 fois la dose maximale recommandée d'après la surface corporelle en mg/m^2) a entraîné une fréquence plus élevée de malformations du squelette, en comparaison des témoins. Les résultats d'études subséquentes où la dose de lovastatine administrée pouvait atteindre 800 mg/kg/jour (103 fois la dose maximale recommandée d'après la surface corporelle en mg/m^2) ont montré que ces malformations étaient liées à une toxicité maternelle (lésions du préestomac liées à une perte de poids maternelle) spécifique aux rongeurs et qu'il est très peu probable que ces manifestations soient dues à un effet direct du médicament sur le fœtus. Aucune malformation n'a été observée chez le lapin à la dose maximale tolérée, à savoir 15 mg/kg/jour (environ 2 fois la dose maximale recommandée d'après la surface corporelle en mg/m^2).

Les études chez le rat n'ont démontré aucun effet relié au médicament sur la fertilité des animaux. La lovastatine est excrétée dans le lait des rates.

BIBLIOGRAPHIE

1. Alberts AW, Chen J, Kuron G, Hunt V, Huff J, Hoffman C, Rothrock J, Lopez M, Joshua H, Harris E, Patchett A, Monaghan R, Currie S, Stapley E, Albers-Schonberg G, Hensens O, Hirshfield J, Hoogsteen K, Liesch J, Springer J. Mevinolin: A highly-potent competitive inhibitor of hydroxymethylglutaryl-coenzyme A reductase and a cholesterol-lowering agent. Proc Natl Acad Sci USA 1980;77(7):3957-61.

2. Bilheimer DW, Grundy SM, Brown MS, Goldstein JL. Mevinolin and colestipol stimulate receptor-mediated clearance of low-density lipoprotein from plasma in familial hypercholesterolemia heterozygotes. Proc Natl Acad Sci USA 1983;80(13):4124-8.

3. Bilheimer DW, Grundy SM, Brown MS, Goldstein JL. Mevinolin stimulates receptor mediated clearance of low-density lipoprotein from plasma in familial hypercholesterolemia heterozygotes. Trans Assoc Am Physicians 1983;96:1-9.

4. Blankenhorn DH, Azen SP, Kramsch DM, Mack WJ, Cashin-Hemphill L, Hodis HN, DeBoer LWV, Mahrer PR, Masteller MJ, Vailas LI, Alaupovic P, Hirsch LJ, the MARS Research Group . The monitored atherosclerosis regression study (MARS): Coronary angiographic changes with lovastatin therapy. Ann Intern Med 1993;119:969-76.

5. Bradford RH, Shear CL, Chremos AN, Dujovne C, Downton M, Franklin FA, Gould, AL, Hesney M, Higgins J, Hurley DP, Langendorfer A, Nash DT, Pool JL, Schnaper H. Expanded clinical evaluation of lovastatin (EXCEL) study results. I. Efficacy in modifying plasma lipoproteins and adverse event profile in 8245 patients with moderate hypercholesterolemia. Arch Intern Med 1991;151:43-9.

6. Brown BG, Albers JJ, Fisher LD, Schaefer SM, Lin JT, Kaplan CK, Khao XQ, Bisson BD, Fitzpatrick VF, Dodge HT. Regression of coronary artery disease as a result of intensive lipid-lowering therapy in men with high levels of apolipoprotein B. N Eng J Med 1990;323:1289-98.

7. Cashin-Hemphill L, Kramsch DM, Azen P, DeMets D, DeBoer L, Hwang I, Vailas L, Hirsch LJ, Mack WJ, Hodis HN, Mahrer PR, Selzer RH, Alaupovic P, Blankenhorn DH. The monitored artherosclerosis regression study (MARS). On line J of Curr Clin Trials 1992;1059-2725.

8. DeLong D, et al. A comparison of methods. JAMA 1986; 256: 2372-77.

9. East C, Alivizatos PA, Grundy SC, Jones PH, Farmer JA. Rhabdomyolysis in patients receiving lovastatin after cardiac transplantation. N Engl J Med 1988;318(1):47-8.

10. East CA, Grundy SM, Bilheimer DW. Preliminary report: Treatment of Type 3 hyperlipoproteinemia with mevinolin. Metab Clin Exp 1986;35(2):97-8.

11. Effects of lipid-lowering therapy with lovastatin on the progression of coronary atherosclerosis. The Mevinolin (lovastatin) atherosclerosis regression study (MARS). Abstract presented EAS Meeting, Nice France, May 1992.

12. Fredrickson DS, Levy RI, Lees RS. Fat transport in lipoproteins - An integrated approach to mechanisms and disorders. N Engl J Med 1967;276:148-56.

13. Furberg CD, Adams HP Jr, Applegate WB, Byington RP, Espeland MA, Hartwell T, Hunninghake DB, Lefkowitz DS, Probstfield J, Riley WA, Young B for the Asymptomatic Carotid Artery Progression Study (ACAPS) research group. Effect of lovastatin on early carotid atherosclerosis and cardiovascular events. Circulation 1994;90(4):1679-87.

14. Garg A, Grundy SM. Lovastatin for lowering cholesterol levels in non-insulin-dependent diabetes mellitus. N Engl J Med 1988;318(2):81-6.

15. Germershausen JI, Hunt VM, Bostedor RG, Bailey PJ, Karkas JD, Alberts AW. Tissue selectivity of the cholesterol-lowering agents lovastatin, simvastatin and pravastatin in rats in vivo. Biochem Biophys Res Commun 1989;158(3):667-75.

16. Ghidini A, et al. Congenital abnormalities (VATER) in baby born to mother using lovastatin. Lancet 1992;339:1416-7.

17. Ghirlanda G, Oradei A, Manto A, Lippa S, Uccioli L, Caputo S, Greco AV, Littarru GP. Evidence of plasma CoQ_{10}-lowering effect by HMG-CoA reductase inhibitors: a double-blind, placebo-controlled study. J Clin Pharmacol 1993;33:226-9.

18. Grundy SM. Dietary and drug regulation of cholesterol metabolism in man. Lipid Pharmacol 1976;2-II:127.

19. Grundy SM, Bilheimer DW. Inhibition of 3-hydroxy-3-methyl-glutaryl-CoA reductase by mevinolin in familial hypercholesterolemia heterozygotes: Effects on cholesterol balance. Proc Natl Acad Sci USA 1984;81(4):2538-42.

20. Grundy SM, Vega GL. Effects of mevinolin on plasma lipoprotein (LP) metabolism in moderate hypercholesterolemia. Circulation 1984;70(4, Part 3):II 268.

21. Grundy SM, Vega GL. Influence of mevinolin on metabolism of low-density lipoproteins in primary moderate hypercholesterolemia. J Lipid Res 1985;26(12):1464-75.

22. Grundy SM, Vega GL, Bilheimer DW. Influence of combined therapy with mevinolin and interruption of bile-acid reabsorption on low-density lipoproteins in heterozygous familial hypercholesterolemia. Ann Intern Med 1985;103(3):339-43.

23. Hoeg JM, Maher MB, Bailey KR, Brewer HB. The effects of mevinolin and neomycin alone and in combination on plasma lipid and lipoprotein concentrations in type II hyperlipoproteinemia, Atherosclerosis 1986;60:209-14.

24. Hoeg JM, Maher MB, Bailey KR, Brewer HB. Comparison of six pharmacologic regimens for hypercholesterolemia. Am J Cardiol 1987;59:812-5.

25. Hoeg JM, Maher MB, Zech LA, Bailey KR, Gregg RE, Lachner KJ, Fojo SS, Anchors MA, Bojanovsky M, Sprecher DL, Brewer HB Jr. Effectiveness of mevinolin on plasma lipoprotein concentration in type II hyperlipoproteinemia. Am J Cardiol 1986;57(11):933-9.

26. Illingworth DR. How effective is drug therapy in heterozygous familial hypercholesterolemia? Am J Cardiol 1993;72:54D-58D.

27. Illingworth DR, Connor WE. Hypercholesterolemia persisting after distal ileal bypass; response to mevinolin. Ann Intern Med 1984;100(6):850-1.

28. Illingworth DR, Corbin D. The influence of mevinolin on the adrenal cortical response to corticotropin in heterozygous familial hypercholesterolemia. Proc Natl Acad Sci USA 1985;82(18):6291-4.

29. Illingworth DR, Sexton GJ. Hypocholesterolemic effects of mevinolin in patients with heterozygous familial hypercholesterolemia. J Clin Invest 1984;74(6):1972-8.

30. Illingworth DR. Comparative efficacy of once versus twice daily mevinolin in the therapy of familial hypercholesterolemia. Clin Pharmacol Ther 1986;40:338-43.

31. Illingworth DR. Mevinolin plus colestipol in therapy for severe heterozygous familial hypercholesterolemia. Ann Intern Med 1984;101(5):598-604.

32. Illingworth DR, Pappu AS, Bacon SP. Metabolic and clinical effects of mevinolin in familial hypercholesterolemia. Atherosclerosis 1986;VII:611-4.

33. Krukemyer JJ, Talbert RL. Lovastatin: a new cholesterol-lowering agent. Pharmacotherapy 1987;7(6):198-210.

34. Lipid Research Clinics Program. The Lipid Research Clinics Coronary Primary Prevention Trial Results. I. Reduction in Incidence of Coronary Heart Disease and, II. The Relationship of Reduction in Incidence of Coronary Heart Disease to Cholesterol Lowering. JAMA 1984;251:351-74.

35. Mabuchi H, Haba T, Tatami R, Miyamoto S, Sakai Y, Wakasugi T, Watanabe A, Kiozumi J, Takeda R. Effects of an inhibitor of 3-hydroxy-3-methyl-glutaryl coenzyme A reductase on serum lipoproteins and uriquinone-10 levels in patients with familial hypercholesterolemia. N Engl J Med 1981;305(9):478-82.

36. Malloy MJ, Kane JP, Kunitake ST, Tun P. Complementarity of colestipol, niacin, and lovastatin in treatment of severe familial hypercholesterolemia. Ann Intern Med 1987;107(5):616-23.

37. Norman DJ, Illingworth DR, Munson J, Hosenpud J. Myolysis and acute renal failure in a heart-transplant recipient receiving lovastatin. N Engl J Med 1988;318(1):46-7.

38. Quérin S, Lambert R, Cusson JR, Grégoire S, Vickers S, Stubbs Sweany AE, Larochelle P. Single-dose pharmacokinetics of ^{14}C-lovastatin in chronic renal failure. Clin Pharmacol Ther 1991;437-41.

39. Scanu AM. Lipoprotein(a) as a cardiovascular risk factor. Trends Cardiovasc Med 1991;1:294-9.

40. Smith GD, Song F, Sheldon TA. Cholesterol lowering and mortality: the importance of considering initial level of risk. Br Med J 1993;306:1367-71.

41. Stein EA. Treatment of familial hypercholesterolemia with drugs in children. Arteriosclerosis 1989;9(1 Suppl):I-145-51.

42. Thompson GR, Ford J, Jenkinson M, Trayner I. Efficacy of mevinolin as adjuvant therapy for refractory familial hypercholesterolemia. Q J Med 1986;60(232):803-11.

43. Tobert JA, Bell GD, Birtwell J, James I, Kukovetz WR, Pryor JS, Buntinx A, Holmes IB, Chao YS, Bolognese JA. Cholesterol-lowering effect of mevinolin, an inhibitor of 3-hydroxy-3-methyl-glutaryl-coenzyme A reductase, in healthy volunteers. J Clin Invest 1982;69(4):913-9.

44. Tobert JA. Reply to two letters addressed to the Editor in The New England Journal of Medicine. N Engl J Med 1988;318(1):48.

45. Tobert JA, Hitzenberger G, Kukovetz WR, Holmes IB, Jones KH. Rapid and substantial lowering of human serum cholesterol by mevinolin (MK-803), an inhibitor of hydroxymethylglutaryl-coenzyme A reductase. Atherosclerosis 1982;41(1):61-5.

46. Traber MG, Kayden HJ. Inhibition of cholesterol synthesis by mevinolin lipoprotein receptor activity in human monocyte-derived macrophages. Atherosclerosis 1984;52(1):1-11.

47. Uauy R, Vega GL, Grundy SM, Bilheimer DM. Lovastatin therapy in receptor-negative homozygous familial hypercholesterolemia: lack of effect on low-density lipoprotein concentrations or turnover. J Pediatr 1988;113:387-92.

48. Vega GL, Grundy SC. Treatment of primary moderate hypercholesterolemia with lovastatin (Mevinolin) and Colestipol. JAMA 1987;257(1):33-8.

49. Waters D, Higginson L, Gladstone P, Kimball B, Le May M, Broccuzzi SJ, Lespérance J, the CCAIT Study Group. Effects of monotherapy with an HMG-CoA reductase inhibitor on the progression of coronary atherosclerosis as assessed by serial quantitative arteriography. The Canadian Coronary Atherosclerosis Intervention Trial. Circulation 1994;89(3)959-68.

50. Waters D, Higginson L, Gladstone P, Kimball B, Lemay M, Lesperance J. Design features of a controlled clinical trial to assess the effect of an HMG CoA reductase inhibitor on the progression of coronary artery disease. Controlled Clin Trials 1993;14(1):45-74.

51. Yoshida EM, Levin A. Lovastatin and cholestasis. Can Med Ass J 1993;148(3):374.

PARTIE III : RENSEIGNEMENTS POUR LE CONSOMMATEUR

MEVACOR®
comprimés de lovastatine

Le présent dépliant constitue la troisième et dernière partie d'une « monographie de produit » publiée à la suite de l'approbation de la vente au Canada de MEVACOR® et s'adresse tout particulièrement aux consommateurs. Le présent dépliant n'est qu'un résumé et ne donne pas tous les renseignements au sujet de MEVACOR®. Pour toute question au sujet de ce médicament, communiquez avec votre médecin ou votre pharmacien.

Important – Ce médicament est prescrit pour un problème de santé particulier et pour votre usage personnel seulement. **Ne le donnez pas à d'autres personnes et ne l'utilisez pas pour traiter d'autres affections.**

AU SUJET DE CE MÉDICAMENT

MEVACOR® est la marque déposée utilisée pour la substance appelée lovastatine. MEVACOR® ne peut s'obtenir que **sur ordonnance** du médecin.

Les raisons d'utiliser ce médicament
Votre médecin vous a prescrit MEVACOR® pour vous aider à abaisser votre taux de cholestérol associé à un taux normal ou élevé de triglycérides.

Un taux élevé de cholestérol peut causer une maladie coronarienne en obstruant les vaisseaux sanguins (athérosclérose) qui transportent l'oxygène et les éléments nutritifs au cœur. MEVACOR® est utilisé pour ralentir la progression de l'athérosclérose dans les artères coronaires (vaisseaux sanguins du cœur).

Comme partie intégrante de votre plan de traitement visant à réduire votre taux de cholestérol et selon votre état de santé et votre mode de vie, votre médecin vous conseillera peut-être de suivre un régime alimentaire et d'autres mesures comme l'exercice et la perte de poids.

Les effets de ce médicament
La lovastatine fait partie de la classe de médicaments connus sous le nom de **régulateurs du métabolisme lipidique**. Ces composés **inhibent** ou, en d'autres mots, bloquent une enzyme dont l'organisme a besoin pour produire le cholestérol. De cette façon, le foie fabrique moins de cholestérol. Des médicaments comme MEVACOR® sont prescrits **en plus** et **non en remplacement** du régime alimentaire et d'autres mesures. La lovastatine abaisse les taux sanguins de cholestérol (en particulier le cholestérol lié aux lipoprotéines de basse densité [LDL]) et d'autres lipides, et pourrait ainsi prévenir les maladies cardiaques attribuables à l'obstruction des vaisseaux sanguins par le cholestérol, ou ralentir la progression de l'athérosclérose (durcissement) des artères qui irriguent le cœur, affection connue sous le nom de maladie coronarienne.

Les circonstances où il est déconseillé d'utiliser ce médicament

Ne prenez pas MEVACOR® :
- si vous êtes allergique à l'un des composants de ce médicament;
- si vous présentez une affection hépatique évolutive;
- si vous êtes enceinte ou si vous allaitez.

L'ingrédient médicinal
Lovastatine

Les ingrédients non médicinaux
Amidon prégélifié, butylhydroxyanisol, cellulose microcristalline, lactose et stéarate de magnésium. Le comprimé MEVACOR® à 20 mg renferme de l'indigotine combinée à de l'alumine. Le comprimé MEVACOR® à 40 mg renferme de l'indigotine et du jaune de quinoléine combinés à de l'alumine.

Les formes posologiques
Comprimés à 20 mg (bleu pâle) et à 40 mg (vert).

MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS

Avant de prendre MEVACOR®, veuillez consulter votre médecin ou votre pharmacien :
- Si vous êtes enceinte ou envisagez de le devenir, ou si vous allaitez ou avez l'intention de le faire.
- Si vous avez un problème à la thyroïde.
- Si vous prenez, régulièrement, *trois verres ou plus* de boissons alcoolisées par jour.
- Si vous prenez un autre médicament qui abaisse le taux de cholestérol, comme les fibrates (gemfibrozil, fénofibrate), la niacine ou l'ézétimibe.
- Si vous prenez d'autres médicaments, y compris des médicaments délivrés sur ordonnance ou obtenus en vente libre ou des produits naturels, en raison des interactions possibles entre les médicaments.
- Si vous avez des antécédents familiaux de troubles musculaires.
- Si vous avez déjà eu des problèmes musculaires (douleur, sensibilité) après avoir pris un inhibiteur de l'HMG-CoA réductase (statine), comme l'atorvastatine (Lipitor), la fluvastatine (Lescol), la pravastatine (Pravachol), la rosuvastatine (Crestor) et la simvastatine (ZOCOR®), ou si vous avez développé une allergie ou une intolérance à l'un de ces médicaments.
- Si vous avez des problèmes au niveau des reins ou du foie.
- Si vous souffrez de diabète.
- Si vous avez subi une intervention chirurgicale ou une lésion des tissus.
- Si vous pratiquez des exercices physiques intenses.
- Si vous êtes en âge de procréer. Les composés à base de cholestérol sont essentiels au développement du fœtus. Par ailleurs, les médicaments qui abaissent le cholestérol peuvent comporter un risque pour le fœtus. Les femmes en âge de procréer doivent parler avec leur médecin des risques potentiels du médicament pour le fœtus et de l'importance d'utiliser une méthode contraceptive.

– Si vous devenez enceinte. MEVACOR® ne doit pas être utilisé chez les femmes enceintes. Si vous devenez enceinte, vous devez cesser immédiatement la prise du médicament et consulter votre médecin.

INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES

Pendant votre traitement avec MEVACOR®, vous devez informer votre médecin de tous les médicaments que vous prenez ou que vous prévoyez utiliser, y compris ceux obtenus en vente libre. Vous devez également informer tout médecin qui vous prescrit un nouveau médicament que vous prenez MEVACOR®.

Étant donné que l'administration de MEVACOR® conjointement avec certains médicaments peut accroître le risque de problèmes musculaires (voir EFFETS SECONDAIRES ET MESURES À PRENDRE), il est particulièrement important d'informer votre médecin lorsque vous prenez l'un des médicaments suivants :

- cyclosporine (immunodépresseur)
- danazol
- antifongiques (tels l'itraconazole ou le kétoconazole)
- dérivés de l'acide fibrique (bezafibrate, fénofibrate et gemfibrozil) (médicaments utilisés pour traiter les problèmes liés aux taux de lipides)
- antibiotiques (érythromycine, clarithromycine, télithromycine et acide fusidique [par voie orale ou intraveineuse])
- inhibiteurs de la protéase du VIH (tels l'indinavir, le nelfinavir, le ritonavir et le saquinavir)
- néfazodone (antidépresseur)
- amiodarone (médicament utilisé pour traiter les irrégularités du rythme cardiaque)
- vérapamil (médicament utilisé pour traiter l'hypertension ou l'angine de poitrine)
- niacine (acide nicotinique) utilisée à fortes doses (plus de 1 g/jour) (médicament utilisé pour traiter les problèmes liés aux taux de lipides)

Il est également important d'informer votre médecin si vous prenez des corticostéroïdes, des anticoagulants (médicaments, telle la warfarine, qui préviennent la formation de caillots sanguins) ou la digoxine (médicament utilisé pour traiter certains problèmes cardiaques).

On n'a pas encore établi l'innocuité de MEVACOR® chez les adolescents et les enfants.

UTILISATION APPROPRIÉE DE CE MÉDICAMENT

Dose habituelle

- Prenez votre médicament tel que l'a prescrit votre médecin. Ne modifiez pas la dose du médicament sauf si votre médecin vous le prescrit. On recommande habituellement de le prendre en une seule dose avec le repas du soir ou en deux doses avec le repas du matin et celui du soir. Le médecin peut augmenter la dose pour atteindre un maximum de 80 mg/jour, en une seule dose avec le repas du soir ou en deux doses avec le repas du matin et celui du soir. Il importe de toujours prendre les comprimés selon les directives du médecin. **Ne modifiez pas la posologie et n'interrompez pas le traitement sans consulter le médecin.**
- Conformez-vous rigoureusement aux recommandations du médecin en matière de régime alimentaire, d'exercice physique et de maîtrise du poids.
- Lorsque vous prenez MEVACOR®, vous devez éviter de boire de très grandes quantités (plus de 1 litre par jour) de jus de pamplemousse. Toutefois, une consommation normale (un verre de 250 mL par jour) ne devrait entraîner aucun problème.
- Si vous prenez MEVACOR® conjointement avec la cholestyramine ou une autre résine, assurez-vous de laisser un intervalle d'au moins deux heures entre la prise des deux médicaments.
- Respectez le calendrier des visites établi par le médecin afin que les analyses de laboratoire nécessaires soient effectuées et que le médecin puisse juger de l'amélioration de votre état aux intervalles appropriés.
- Évitez la consommation excessive d'alcool.
- **Ne prenez pas d'autres médicaments**, sans en avoir d'abord discuté avec votre médecin.
- Prévenez votre médecin si vous souffrez d'une blessure ou d'une infection graves.
- Prévenez votre médecin dans le cas où vous devez subir une intervention chirurgicale, quelle qu'elle soit. Faites aussi savoir au dentiste ou au médecin traitant que vous prenez MEVACOR® ou tout autre médicament.

Dose excessive

Communiquez immédiatement avec votre médecin.

En cas de surdosage, communiquez immédiatement avec un professionnel de la santé, le service des urgences d'un hôpital ou le centre antipoison de votre région, même si vous ne présentez aucun symptôme.

Dose oubliée

Si vous oubliez de prendre un comprimé, prenez-le dès que vous vous apercevez de votre oubli, à moins que cette dose ne se trouve trop rapprochée de la suivante; ne prenez alors que la dose prescrite au moment indiqué. **Ne prenez pas une double dose de MEVACOR®.**

EFFETS SECONDAIRES ET MESURES À PRENDRE

En plus de l'effet escompté, tout médicament est susceptible de produire des effets secondaires. Pour la plupart des gens, ce traitement médicamenteux n'entraîne pas de problème, mais si l'une des réactions suivantes survenait, **consultez votre médecin le plus tôt possible** :

Fièvre
Vision brouillée
Effets sur les muscles

D'autres effets secondaires peuvent se manifester dans certains cas, mais ils n'exigent généralement pas que vous consultiez votre médecin. Ces réactions peuvent apparaître et disparaître au cours

du traitement. Cependant, si elles persistent ou deviennent incommodantes, **vous devez les signaler à votre médecin ou à votre pharmacien**. Ces réactions comprennent :

Constipation, diarrhée, gaz intestinaux, troubles de la digestion, nausées
Douleur abdominale
Maux de tête, étourdissements
Éruptions cutanées

Les effets secondaires possibles rapportés avec d'autres statines comprennent :

- Problèmes respiratoires, y compris toux persistante et essoufflement ou fièvre
- Dysfonction érectile
- Troubles du sommeil, y compris insomnie et cauchemars
- Troubles de l'humeur, y compris dépression

EFFETS SECONDAIRES GRAVES, COMMENT ILS SE MANIFESTENT ET CE QU'IL FAUT FAIRE

Symptômes / effets		Communiquez avec votre médecin ou votre pharmacien		Cessez de prendre le médicament et appelez votre médecin ou votre pharmacien
		Cas graves seulement	Tous les cas	
Rares	• Réactions allergiques			✓
	• Urine brunâtre ou foncée		✓	
	• Faiblesse généralisée, en particulier si vous ne vous sentez pas bien		✓	
	• Douleur musculaire inexpliquée		✓	
	• Sensibilité ou faiblesse des muscles		✓	

Des effets secondaires, comme la myalgie (douleur musculaire), la myopathie (trouble musculaire accompagné de douleur ou de faiblesse), la rhabdomyolyse (affection causant une dégradation des muscles) et une sensibilité associée, et de rares cas de rhabdomyolyse entraînant une insuffisance rénale ont été rapportés avec les médicaments de la classe des inhibiteurs de l'HMG-CoA réductase (statines), y compris MEVACOR®.

Comme, dans de rares cas, les problèmes musculaires peuvent être graves, vous devez communiquer immédiatement avec votre médecin si vous présentez l'un des effets secondaires suivants :

- douleur musculaire que vous ne pouvez expliquer
- sensibilité ou faiblesse des muscles
- faiblesse générale, en particulier si vous ne vous sentez pas bien (c.-à-d. fièvre ou fatigue)
- urine brune ou foncée

Signalez immédiatement à votre médecin toute douleur, sensibilité ou faiblesse musculaires. Vous devez le faire étant donné que, dans de rares cas, les problèmes musculaires peuvent être graves, notamment une dégradation musculaire pouvant entraîner des lésions rénales.

Le risque de dégradation musculaire est plus grand chez les patients qui prennent des doses élevées de MEVACOR®. Ce risque est également plus grand chez les patients qui présentent une fonction rénale anormale.

Cette liste d'effets secondaires n'est pas complète. Consultez votre médecin ou votre pharmacien, si vous avez des effets secondaires inattendus lors du traitement avec MEVACOR®.

COMMENT CONSERVER LE MÉDICAMENT

Conservez les comprimés MEVACOR® à la température de la pièce (entre 15 °C et 30 °C), dans un contenant hermétiquement clos, à l'abri de la chaleur et de la lumière directe. Évitez aussi de les garder dans un endroit humide (telles la salle de bain et la cuisine).

Gardez tous les médicaments hors de la portée des enfants.

Ne prenez pas le médicament après la date limite d'utilisation indiquée sur l'emballage.

SIGNALEMENT DES EFFETS SECONDAIRES SOUPÇONNÉS

Vous pouvez signaler tout effet indésirable soupçonné lié à l'utilisation de produits de santé au Programme Canada Vigilance par l'un des trois moyens suivants :

- en ligne à l'adresse www.santecanada.gc.ca/medeffet
- par téléphone (numéro sans frais) : 1-866-234-2345
- en remplissant le Formulaire de déclaration de Canada Vigilance et en le transmettant :
  - par télécopieur (numéro sans frais) : 1-866-678-6789, ou
  - par courrier : Programme Canada Vigilance
    Santé Canada
    Indice de l'adresse (IA) 0701E
    Ottawa (Ontario)
    K1A 0K9

Des étiquettes prépayées, le Formulaire de déclaration de Canada Vigilance et les lignes directrices pour la déclaration des effets indésirables sont accessibles en ligne sur le site Web de MedEffet[MC] Canada à l'adresse www.santecanada.gc.ca/medeffet.

ou à Merck Frosst Canada Ltée par l'un des deux moyens suivants :

- par téléphone (numéro sans frais) : 1-800-567-2594
- en remplissant le Formulaire de déclaration de Canada Vigilance et en le transmettant :
  - par télécopieur (numéro sans frais) : 1-877-428-8675, ou
  - par courrier : Merck Frosst Canada Ltée
    C.P. 1005
    Pointe-Claire - Dorval QC H9R 4P8

REMARQUE : Si vous avez besoin de renseignements sur la prise en charge des effets secondaires, veuillez communiquer avec votre professionnel de la santé. Ni le Programme Canada Vigilance ni Merck Frosst ne fournissent de conseils médicaux.

POUR DE PLUS AMPLES RENSEIGNEMENTS

Vous pouvez vous procurer ce document et la monographie complète du produit préparée pour les professionnels de la santé à l'adresse :
http://www.merckfrosst.com
ou en communiquant avec Merck Frosst Canada Ltée au 1-800-567-2594.

Ce dépliant a été préparé par Merck Frosst Canada Ltée.

Dernière révision : le 27 octobre 2010
10,10-b_141026

MEVACOR® et ZOCOR® sont des marques déposées de Merck Sharp & Dohme Corp., filiale de **Merck & Co., Inc.**, utilisées sous licence.

Les autres produits mentionnés sont les marques déposées des sociétés respectives dont ils sont la propriété, et non des marques déposées de Merck Sharp & Dohme Corp., filiale de **Merck & Co., Inc.**

www.merckfrosst.com

MERCK FROSST
Découvrir toujours plus.
Vivre toujours mieux.

MERCK FROSST CANADA LTÉE
KIRKLAND, QUÉBEC, CANADA

Nom – Prénom de l'étudiant : .....

Nom du président du Jury : .....

Date de soutenance de la thèse : .....

Mention : .....

Vu, le Président du Jury,

Vu, le Directeur de la Section Pharmacie
de l'U.F.R. Médecine-Pharmacie de Rouen,

Résumé

La levure de riz rouge est utilisée depuis des centaines d'années par le peuple chinois pour ses vertus sur la circulation sanguine. Depuis les années 80, des recherches ont été effectuées chez l'animal et chez l'homme, et il s'est avéré que cette levure possédait une propriété particulière, celle d'avoir une action bénéfique sur le bilan lipidique et notamment sur le taux de cholestérol. En effet, il a été montré que la molécule active, la monacoline K ou lovastatine, inhibait l'HMG-CoA réductase impliquée dans la synthèse de cholestérol. Elle présente une similitude de structure avec les statines, dont l'indication principale est l'hyperlipidémie. Même si la proportion en monacoline K est faible dans la levure de riz rouge, de l'ordre de 0,4 %, cette préparation entraîne une diminution nette du cholestérol plasmatique, au même titre que les statines. D'autres constituants de la levure de riz rouge comme les acides gras peuvent également contribuer à son effet hypolipémiant.

L'intolérance aux statines est fréquente de part l'apparition de troubles musculaires ; avec la levure de riz rouge, ces troubles sont également présents mais moins fréquents. Ce résultat pouvant être le fruit d'une faible concentration en principe actif. Plus rarement, des troubles hépatiques, rénaux ou des allergies peuvent survenir.

Malgré son efficacité et sa bonne tolérance, la levure de riz rouge doit être utilisée avec précaution en raison d'une absence de connaissance de son utilisation sur le long terme.

Mots-clés : levure de riz rouge, monacoline, cholestérol, HMG-CoA réductase, toxicité, effets indésirables, troubles musculaires, statines, hypolipémiant.