HAL
open science

Le coenzyme Q10 a-t-il un intérêt comme adjuvant du traitement par statines ?

Loïc Becue

To cite this version:

Loïc Becue. Le coenzyme Q10 a-t-il un intérêt comme adjuvant du traitement par statines ?. Sciences pharmaceutiques. 2013. dumas-00926255

HAL Id: dumas-00926255

https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-00926255

Submitted on 9 Jan 2014

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.

Université Joseph Fourier GRENOBLE PHARMACIE

SICD1 Bibliothèques de l'UJF et de Grenoble INP

AVERTISSEMENT

Ce document est le fruit d'un long travail approuvé par le jury de soutenance et mis à disposition de l'ensemble de la communauté universitaire élargie.

Il n'a pas été réévalué depuis la date de soutenance.

Il est soumis à la propriété intellectuelle de l'auteur. Ceci implique une obligation de citation et de référencement lors de l'utilisation de ce document.

D'autre part, toute contrefaçon, plagiat, reproduction illicite encourt une poursuite pénale.

Contact au SICD1 de Grenoble : **thesebum@ujf-grenoble.fr**

LIENS

Code de la Propriété Intellectuelle. articles L 122. 4
Code de la Propriété Intellectuelle. articles L 335.2- L 335.10

http://www.cfcopies.com/V2/leg/leg_droi.php
http://www.culture.gouv.fr/culture/infos-pratiques/droits/protection.htm

UNIVERSITE JOSEPH FOURIER
FACULTE DE PHARMACIE DE GRENOBLE

Année : 2013 N°

Le Coenzyme Q10 a-t-il un intérêt comme adjuvant du traitement par statines ?

THESE
PRESENTEE POUR L'OBTENTION DU TITRE DE DOCTEUR EN PHARMACIE

DIPLÔME D'ETAT

Loïc BECUE

Né le 02 septembre 1989 à Paris (75)

THESE SOUTENUE PUBLIQUEMENT A LA FACULTE DE PHARMACIE DE GRENOBLE

Le Mercredi 18 Décembre 2013

DEVANT LE JURY COMPOSE DE

Président du jury : M. Michel SEVE

Directeur de thèse : Mme Isabelle HININGER-FAVIER

Membres du jury : Mme Anne JANVIER

M. François LAPORTE

La Faculté de Pharmacie de Grenoble n'entend donner aucune approbation ni improbation aux opinions émises dans les thèses ; ces opinions sont considérées comme propres à leurs auteurs.

UFR de Pharmacie de Grenoble

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

UNIVERSITE JOSEPH FOURIER
SCIENCES, TECHNOLOGIE, SANTÉ

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

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

Année 2013-2014

ENSEIGNANTS A L'UFR DE PHARMACIE

PROFESSEURS DES UNIVERSITES (n=12)

BAKRI	Aziz	Pharmacie Galénique et Industrielle, Formulation et Procédés Pharmaceutiques (TIMC-IMAG)
BOUMENDJEL	Abcène	Chimie Organique (D.P.M.)
BURMEISTER	Wim	Biophysique (U.V.H.C.I)
DECOUT	Jean-Luc	Chimie Inorganique (D.P.M.)
DROUET	Christian	Immunologie Médicale (TIMC-IMAG)
DROUET	Emmanuel	Microbiologie (U.V.H.C.I) -
GODIN-RIBUOT	Diane	Physiologie-Pharmacologie (HP2)
LENORMAND	Jean Luc	Ingénierie Cellulaire, Biothérapies (THEREX, TIMC, IMAG)
MARTIN	Donald	Laboratoire TIMC-IMAG (UMR 5525 UJF-CNRS)
PEYRIN	Eric	Chimie Analytique (D.P.M.)
RIBUOT	Christophe	Physiologie – Pharmacologie (HP2)
WOUESSIDJEWE	Denis	Pharmacotechnie (D.P.M.)

PROFESSEURS DES UNIVERSITES-PRATICIEN HOSPITALIER (n=6)

ALLENET	Benoit	Pharmacie Clinique (THEMAS TIMC-IMAG/MCU-PH)
CORNET	Murielle	Parasitologie – Mycologie Médicale (LAPM, PU-PH)
DANEL	Vincent	Toxicologie (SMUR SAMU / PU-PH)
FAURE	Patrice	Biochimie (HP2/PU-PH)
MOSSUZ	Pascal	Hématologie (PU-PH-THEREX-TIMC)
SEVE	Michel	Biochimie – Biotechnologie (IAB, PU-PH)

PROFESSEURS EMERITES (n=2)

CALOP	Jean	Pharmacie Clinique (TIMC-IMAG, PU-PH)
GRILLOT	Renée	Parasitologie – Mycologie Médicale (L.A.P.M)

Dernière mise à jour : 22/11/2013 Rédacteur : LANTOU FAURE ; Secrétaire doyen Pharmacie

UFR de Pharmacie de Grenoble

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

UNIVERSITE JOSEPH FOURIER
SCIENCES, TECHNOLOGIE, SANTÉ

MAITRES DE CONFERENCES DES UNIVERSITES (n=32)

ALDEBERT	Delphine	Parasitologie-Mycologie (L.A.P.M)
BATANDIER	Cécile	Nutrition et Physiologie (L.B.F.A)
BELAIDI-CORSAT	Elise	Pharmacologie Physiologie –(HP2)
BOURGOIN	Sandrine	Biochimie – Biotechnologie (IAB)
BRETON	Jean	Biologie Moléculaire / Biochimie (L.C.I.B – LAN)
BRIANCON-MARJOLLET	Anne	Physiologie Pharmacologie (HP2)
BUDAYOVA SPANO	Monika	Biophysique (I.B.S)
CAVAILLES	Pierre	Biologie Cellulaire et génétique (L.A.P.M)
CHOISNARD	Luc	Pharmacotechnie (D.P.M)
DELETRAZ-DELPORTE	Martine	Droit Pharmaceutique
		(Equipe SIS « Santé, Individu, Société »-EAM 4128)
DEMEILLIERS	Christine	Biochimie (L.B.F.A)
DURMORT-MEUNIER	Claire	Biotechnologies (I.B.S)
GEZE	Annabelle	Pharmacotechnie (D.P.M)
GILLY	Catherine	Chimie Thérapeutique (D.P.M)
GROSSET	Catherine	Chimie Analytique (D.P.M)
GUIEU	Valérie	Chimie Analytique (D.P.M)
HININGER-FAVIER	Isabelle	Biochimie (L.B.F.A)
JOYEUX-FAURE	Marie	Physiologie - Pharmacologie (HP2)
KHALEF	Nawel	Pharmacie Galénique (TIMC-IMAG)
KRIVOBOK	Serge	Biologie Végétale et Botanique (L.C.B.M)
MELO DE LIMA	Christelle	Biostatistiques (L.E.C.A)
MOUHAMADOU	Bello	Cryptogamie, Mycologie Générale (L.E.C.A)
NICOLLE	Edwige	Chimie Thérapeutique (D.P.M)
OUKACINE	Farid	Chimie Thérapeutique (D.P.M)
PERES	Basile	Pharmacognosie (D.P.M)
PEUCHMAUR	Marine	Chimie Organique (D.P.M.)
RACHIDI	Walid	Biochimie (L.C.I.B)
RAVEL	Anne	Chimie Analytique (D.P.M)
RAVELET	Corinne	Chimie Analytique (D.P.M)
SOUARD	Florence	Pharmacognosie (D.P.M)
TARBOURIECH	Nicolas	Biophysique (U.V.H.C.I.)
VANHAVERBEKE	Cécile	Chimie (D.P.M)

Dernière mise à jour : 22/11/2013 Rédacteur : LANTOU FAURE ; Secrétaire doyen Pharmacie

UFR de Pharmacie de Grenoble

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

UNIVERSITE JOSEPH FOURIER
SCIENCES, TECHNOLOGIE, SANTÉ

MAITRE DE CONFERENCE DES UNIVERSITES-PRATICIEN HOSPITALIER (n=3)

BEDOUCH	Pierrick	Pharmacie Clinique (THEMAS TIMC-IMAG/MCU-PH)
BUSSER	Benoit	Pharmacie (MCU-PH-IAB-INSERM)
GERMI	Raphaëlle	Microbiologie (U.V.H.C.I/MCU-PH)

PROFESSEUR CERTIFIE (PRCE) (n=2)

FITE	Andrée	P.R.C.E
GOUBIER	Laurence	P.R.C.E

PROFESSEURS ASSOCIES (PAST) (n=4)

BELLET	Béatrice	Pharmacie Clinique
RIEU	Isabelle	Qualitologie (Praticien Attaché – CHU)
TROUILLER	Patrice	Santé Publique (Praticien Hospitalier – CHU)

PROFESSEUR AGREGE (PRAG) (n=1)

GAUCHARD	Pierre-Alexis	(D.P.M)

ASSISTANTS HOSPITALO-UNIVERSITAIRES (AHU) (n=3)

CHANOINE	Sébastien	Pharmacie Clinique (UF-CHU)
GARNAUD	Cécile	Parasitologie-Mycologie
VAN NOLLEN	**Laetitia**	**Biochimie Toxicologie (HP2-DNTP-BGM)**

MEDAILLE D'OR D'ANNE D'INTERNAT SUPPLEMENTAIRE (n=2)

BERNARD	Delphine	période de 6 mois – novembre 2013 à avril 2014
GAUTIER	Elodie	période de 6 mois – mai 2014 à novembre 2014

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

ATER (n= 3)

BRAULT Julie	ATER	Pharmacologie - Laboratoire HP2 (JR)
GRAS Emmanuelle	ATER	Physiologie-Pharmacologie - Laboratoire HP2 (JR)
LEHMANN Sylvia	ATER	Biochimie Biotechnologie (JR)

MONITEUR ET DOCTORANTS CONTRACTUELS

BEL	Coraline	(01-10-2012 au 30-09-2014)	
BERTHOIN	Lionel	(01-10-2012 au 30-09-2014)	Laboratoire (TIMC-IMAG-THEREX)
BOSSON	Anthony	(01-10-2013 au 30-09-2015)	Laboratoire GIN
CAVAREC	Fanny	(01-10-2011 au 30-09-2014)	Laboratoire HP2 (JR)
CHRISTEN	**Aude**	(01-10-2013 au 30-09-2015)	DCM
CRESPO	Xenia	(01-10-2013 au 30-09-2015)	LBGE
LECERF-SHMIDT	Florine	(01-10-2012 au 30-09-2014)	Pharmacochimie (DPM)
LESART	Anne-Cécile	(01-10-2009 au 30-09-2013)	Laboratoire (TIMC-IMAG)
MELAINE	Feriel	(01-11-2011 au 31/10.2014)	Laboratoire HP2(JR)
MORAND	Jessica	(01-10-2012 au 30-09-2014)	Laboratoire HP2 (JR)
NASRALLAH	Chady	(01-10-2011 au 30-09.2013)	Laboratoire HP2(JR)
OUIDIR	Marion	(01-10-2011 au 30-09-2014)	
THOMAS	Amandine	(01-10-2011 au 30-09-2014)	Laboratoire HP2 (JR)

Professeur Invité

NURISSO	**Alessandra**	(01/11/13 au 31/12/2013))

CHU : Centre Hospitalier Universitaire
CIB : Centre d'Innovation en Biologie
DPM : Département de Pharmacochimie Moléculaire
HP2 : Hypoxie Physiopathologie Respiratoire et Cardiovasculaire
IAB : Institut Albert Bonniot, Centre de Recherche « Oncogenèse et Ontogenèse »
IBS : Institut de Biologie Structurale
LAPM : Laboratoire Adaptation et Pathogenèse des Microorganismes
LBFA : Laboratoire Bioénergétique Fondamentale et Appliquée
LCBM : Laboratoire Chimie et Biologie des Métaux
LCIB : Laboratoire de Chimie Inorganique et Biologie
LECA : Laboratoire d'Ecologie Alpine
LR : Laboratoire des Radio pharmaceutiques
TIMC-IMAG : Laboratoire Technique de l'Imagerie, de la Modélisation et de Cognition
UVHCI : Unit of Virus Host Cell Interactions

Dernière mise à jour : 22/11/2013

Rédacteur : LANTOU FAURE ; Secrétaire doyen Pharmacie

Remerciements

Au Professeur Michel SEVE, je vous remercie sincèrement d'avoir accepté de juger mon travail et de prendre la présidence de mon jury de thèse.

Au Docteur Isabelle HININGER-FAVIER, votre enthousiasme et votre passion ont été de véritables moteurs. Je vous remercie chaleureusement pour votre investissement et pour le temps consacré à m'épauler dans l'écriture de ce manuscrit.

Au Docteur Anne JANVIER, vous m'avez énormément appris et soutenu, et si j'en suis ici aujourd'hui, c'est en grande partie grâce à vous. Je vous serai éternellement reconnaissant pour cette année passée à vos côtés.

Au Docteur François LAPORTE, Je vous remercie de vous être intéressé à mon travail et d'avoir accepté de le juger. Veuillez trouver ici le témoignage de ma gratitude et de mon respect.

A mes parents, votre amour et votre dévotion m'ont porté jusqu'ici, je vous dois tout. Ces quelques mots, je ne vous les ai jamais dits et pourtant je les pense chaque jour qui passe. Merci. Je vous aime.

A Cédric, Yohan, Delphine et aux quatre petits monstres, qui même en étant à l'autre bout de la France ont su rester à mes côtés toutes ces années.

A ce bout de famille bien ancré à Paris, qui m'a toujours accueilli à bras grands ouverts. Ces semaines passées avec vous ont été à chaque fois de vrais moments de bonheur et d'évasion.

Aux mastres, parce que sans vous, je serais resté sage et pas trop idiot, mais finalement, c'est bien mieux comme ça !

A tous mes cop's, avec qui j'ai partagé tant de grands moments. Ces dernières années étaient les plus belles et je sais que les prochaines en votre compagnie le seront tout autant.

A toute la promo 2008, cette deuxième famille.

A Sinus, pour ces pauses café indispensables pendant toute la durée de la rédaction de ce manuscrit.

Enfin, à Amandine, Céline, Colette et Justine, travailler avec vous a été un grand bonheur jour après jour. Ces rires et cette bonne humeur vous caractérisent et vous vont si bien, ne changez jamais ça.

Table des matières

Remerciements 6
Table des matières 8
Table des illustrations 11
Liste des abréviations 13

Introduction 15
1. Les lipides 17
1.1 Le cholestérol 18
1.1.1 Structure du cholestérol 18
1.1.2 Fonctions physiologiques du cholestérol 19
1.1.3 Origine et synthèse du cholestérol 23
1.1.4 Homéostasie du cholestérol 26
1.2 Les acides gras 33
1.2.1 Structure des acides gras 33
1.2.2 Fonctions physiologiques des acides gras 34
1.2.3 Origine et synthèse des acides gras 34
1.2.4 Métabolisme des acides gras 35
1.3 Les triglycérides 36
1.3.1 Structure des triglycérides 36
1.3.2 Fonctions physiologiques des triglycérides 37
1.3.3 Sources des triglycérides 38
1.3.4 Métabolisme des triglycérides 39
1.4 Les Peroxisome Proliferator-Activated Receptors (PPAR) 40
1.4.1 Les PPARα 41
1.4.2 Les PPARγ 41
1.4.3 Les PPARβ/δ 42
1.5 Les transporteurs lipidiques 43
1.5.1 Les chylomicrons 44
1.5.2 Les VLDL 46
1.5.3 Les LDL 47
1.5.4 La lipoprotéine (a) 48
1.5.5 Les HDL 49
1.5.6 La fin du dogme « bon et mauvais cholestérol » 50
1.6 Les hyperlipidémies 51
1.6.1 Classification 51
1.6.2 Hypercholestérolémie familiale essentielle (type IIa) 53
1.6.3 L'hyperlipidémie familiale mixte (type IIb) 54

1.6.4 Prise en charge des dyslipidémies ... 55
Conclusion ... 65

2. Les statines ... 66
2.1 Histoire ... 66
2.2 Mécanisme d'action ... 68
2.3 Pharmacocinétique ... 72
2.4 Les statines disponibles en France ... 74
2.4.1 La simvastatine ... 75
2.4.2 La pravastatine ... 76
2.4.3 La fluvastatine ... 77
2.4.4 L'atorvastatine ... 78
2.4.5 La rosuvastatine ... 79
2.5 Recommandations ... 80
2.6 Myopathies induites par les statines ... 82
2.7 Effets pléiotropes des statines ... 85
2.8 Polémique ... 87
Conclusion ... 90

3. Le coenzyme Q10 ... 91
3.1 Histoire ... 91
3.2 Structure ... 92
3.3 Biochimie ... 94
3.4 Fonctions du Coenzyme Q_{10} ... 97
3.4.1 Rôles dans la mitochondrie ... 97
3.4.2 Rôle antioxydant ... 97
3.4.3 Rôle dans l'apoptose ... 98
3.4.4 Rôle dans la signalisation cellulaire ... 99
3.4.5 Rôle anti-inflammatoire ... 99
3.4.6 Rôle contre l'athérosclérose ... 100
3.4.7 Rôle antiagrégant plaquettaire ... 100
3.5 Origines ... 101
3.5.1 Sources exogènes ... 101
3.5.2 Synthèse endogène ... 102
3.6 Homéostasie du Coenzyme Q ... 104
3.7 Utilisations thérapeutiques du CoQ10 ... 108
3.7.1 CoQ_{10} et insuffisance cardiaque ... 108
3.7.2 CoQ_{10} et hypertension artérielle ... 110
3.7.3 CoQ_{10} et statines ... 113
3.7.4 CoQ_{10} et diabète ... 123
3.7.5 CoQ_{10} et maladie de Parkinson ... 124

3.7.6 CoQ_{10} et fertilité 125
3.7.7 CoQ_{10} et ataxie de Friedreich 125
3.8 Pharmacocinétique 126
3.9 Limites de sécurité et contre-indications de la supplémentation en CoQ10 128
3.10 Produits disponibles en France 129
3.11 Règlementation 132
Conclusion 134

Conclusion 135
Annexes 138
Bibliographie 139
Périodiques 141

Table des illustrations

Figures :

Figure 1 : Structure du cholestérol. 18
Figures 2 : Interactions entre le cholestérol et les phospholipides. 19
Figure 3 : Synthèse des acides biliaires. 21
Figure 4 : Filiation et structure des hormones stéroïdiennes. 22
Figure 5 – Cycle simplifié du cholestérol dans l'organisme. 23
Figure 6 – La voie du mévalonate. 25
Figure 7 – Les étapes post lanostérol 26
Figure 8 – Activation de la transcription par SREBP 28
Figure 9 – Contrôles transcriptionnels et post-transcriptionnels de la voie du mévalonate 29
Figure 10 – Dynamique de stockage du cholestérol par estérification dans les tissus périphériques. 32
Figure 11 – Configurations *cis* et *trans*. 33
Figure 12 – Métabolisme des acides gras. 36
Figure 13 – Structure des triglycérides. 37
Figure 14 – Biosynthèse des triglycérides. 39
Figure 15 – Métabolisme des chylomicrons. 45
Figure 16 – Métabolisme des VLDL 46
Figure 17 – Métabolisme des LDL. 48
Figure 18 – Métabolisme des HDL. 49
Figure 19 - Relation structure-activité des inhibiteurs de l'HMG-CoA réductase 70
Figure 20 – Principaux effets pléiotropes attribués aux statines. 87
Figure 21 – Les nouvelles indications potentielles des statines faisant l'objet d'investigations scientifiques. 87
Figure 22 - Les trois états rédox du CoQ_{10} 93
Figure 23 – La synthèse du CoQ. 103

Tableaux :

Tableau 1 - Composition et caractéristiques physicochimiques des lipoprotéines plasmatiques humaines..... 44
Tableau 2 – Classification des dyslipidémies selon Fredrickson. 52
Tableau 3 – Valeurs cibles du LDL-cholestérol en fonction des facteurs de risque cardiovasculaire..... 57
Tableau 4 – Liste des statines disponibles en France. 68
Tableau 5 – Efficacité relative des statines..... 72
Tableau 6 – Pharmacocinétique des statines basée sur une dose orale de 40mg..... 73
Tableau 7 – Liste des spécialités disponibles en France contenant de la simvastatine. 75
Tableau 8 – Liste des spécialités disponibles en France contenant de la pravastatine. 76
Tableau 9 – Liste des spécialités disponibles en France contenant de la fluvastatine..... 77
Tableau 10 – Liste des spécialités disponibles en France contenant de l'atorvastatine. 78
Tableau 11 – Liste des spécialités disponibles en France contenant de la rosuvastatine. 79
Tableaux 12 – Recommandations de l'HAS sur le choix des statines. 81
Tableau 13 – Quantité de CoQ et de dérivés réduits dans les tissus humains..... 95
Tableau 14 – Taux de CoQ dans les organelles intracellulaires d'un foie de rat..... 95
Tableau 15 – Teneur en CoQ_{10} d'aliments courants..... 102
Tableau 16 – Variation du taux de CoQ dans les tissus selon les situations..... 105
Tableau 17 – Résumé des indications thérapeutiques potentielles du CoQ10 108
Tableau 18 – Effet d'une supplémentation en Coenzyme Q_{10} sur la pression artérielle 110
Tableau 19 – Les études montrant les bénéfices d'une supplémentation en CoQ_{10} pour améliorer la tolérance aux statines. 115
Tableaux 20 – Résultats de l'étude de Fedacko et al..... 120
Tableau 21 – Les études ayant échoué à montrer les bénéfices d'une supplémentation en CoQ10 sur la tolérance aux statines. 121
Tableau 22 – Liste non exhaustive des compléments alimentaires disponibles en France. ... 130

Liste des abréviations

ABC : ATP Binding Cassette

AFSSAPS : Agence Française de Sécurité Sanitaire des Produits de Santé

ADN : Acide Désoxyribonucléique

ANC : Apports Nutritionnels Conseillés

ANSM : Agence Nationale de Sécurité du Médicament

ATP : Adénosine Triphosphate

ACAT : Acyl-CoA-Cholestérol Acyltransférase

AVK : Anti-vitamine K

CETP : Cholesterol Ester Transfer Protein

CM : Chylomicrons

CNRS : Centre National de la Recherche Scientifique

CPK : Créatine Phosphokinase

CSP : Code de la Santé Publique

CYP3A4 : Cytochrome P450 3A4

DHA : Acide Docosahexaénoïque

EPA : Acide Eicosapentaénoïque

EVA : Echelle Visuelle Analogique

FAD : Flavine Adénine Dinucléotide

FPP : Farnesyl Pyrophosphate

FRCV : Facteurs de Risque Cardiovasculaire

HAS : Haute Autorité de Santé

HDL : Lipoprotéine de haute densité

HMG-CoA Réductase : 3-hydroxy-3-méthylglutaryl-coenzyme A réductase

IDL : Lipoprotéine de densité intermédiaire

IPP : Isopentenyl-5-pyrophosphate

LCAT : Lécithine-Cholestérol Acyltransférase

LDL : Lipoprotéine de faible densité

LPL : Lipoprotéine Lipase

LXR : Liver X Receptor

NADPH : Nicotinamide Adénine Dinucléotide Phosphate

OMS : Organisation Mondiale de la Santé

PPAR : Peroxisome Proliferator-Activated Receptor

RE : Réticulum Endoplasmique

RXR : Retinoid X Receptor

SCAP : Protéine Activant le Clivage des SREBP

SREBP : Protéines de Liaison aux Eléments de Réponse aux Stérols

TAG : Triacylglycéride

VLDL : Lipoprotéine de très faible densité

Introduction

Les maladies cardiovasculaires sont la première cause de mortalité dans le monde avec 17,3 millions de décès par an. Ce chiffre ne cesse d'augmenter depuis des années alors que les étiologies sont parfaitement connues et souvent évitables. Parmi ces étiologies, les hyperlipidémies sont fréquemment retrouvées chez les patients. Leurs complications, et notamment la formation de plaques athéromateuses, ont été clairement identifiées comme des facteurs favorisant la survenue de maladies cardiovasculaires. Il est pourtant possible de limiter les hyperlipidémies, d'abord par des mesures hygiéno-diététiques appropriées, puis par la diminution des facteurs de risque modifiables tels que la sédentarité, l'obésité, le tabagisme, etc. Si ces mesures ne suffisent pas, il existe plusieurs familles médicamenteuses qui peuvent être utilisées, dont les statines qui représentent le traitement de première intention en cas d'insuffisance des règles hygiéno-diététiques.

En France, 6,4 millions de personnes, soit 10% de la population, sont traités par statines dans le cadre d'une hypercholestérolémie. Les médicaments de cette classe sont utilisés depuis vingt-cinq ans et ont été les sujets de centaines d'études à travers le monde qui ont montré leur efficacité dans la diminution des taux de cholestérol. Cependant, il est également avéré que ces médicaments ne sont pas dénués d'effets indésirables, parfois mortels, qui touchent des dizaines de milliers de patients. Lorsque le patient s'en plaint, il est du devoir du prescripteur de modifier le traitement hypolipémiant. Il peut alors essayer de changer de statine, si les effets indésirables ressentis restent limités, ou bien changer de classe thérapeutique, lorsqu'ils sont trop importants ou dangereux. Seulement, les statines ont fait leurs preuves dans le traitement des hypercholestérolémies et il est difficile de retrouver de

tels résultats avec d'autres classes médicamenteuses. C'est la raison pour laquelle la recherche de solutions pour diminuer ces effets indésirables est importante, et c'est de cette recherche qu'est issue l'utilisation de coenzyme Q_{10}.

Le coenzyme Q_{10} est une molécule présente naturellement dans toutes les cellules de l'organisme. Depuis les années 80, de nombreuses études ont été faites sur ce composé et il apparait aujourd'hui comme indispensable à l'homéostasie en raison de son rôle crucial dans de nombreux mécanismes cellulaires. Il existe plusieurs pathologies ou situations cliniques dans lesquelles la quantité de coenzyme Q_{10} présente dans l'organisme diminue, et parmi celles-ci se trouve l'utilisation des statines. Un lien a donc été fait entre les effets indésirables induits par ces médicaments et la déplétion de l'organisme en coenzyme Q_{10}.

Depuis 2012, des articles provocateurs remettent en cause l'intérêt des statines en affirmant que le cholestérol ne serait qu'un simple marqueur de l'athérosclérose et non un facteur à l'origine des maladies cardiovasculaires. Il est alors normal que les patients se rendent chez leur pharmacien, spécialiste du médicament, afin de savoir s'ils doivent ou non arrêter leur traitement ou bien s'ils doivent prendre un traitement adjuvant. A l'heure actuelle, il n'est donc pas rare de voir des patients sous statines venir chercher à l'officine des compléments alimentaires à base de coenzyme Q_{10}, alors même que les bénéfices d'une telle supplémentation n'ont jamais été clairement prouvés. Le but de ce manuscrit est donc de faire le point sur le coenzyme Q_{10} et sur son utilisation dans la diminution des effets indésirables induits par les statines. Pour cela, il semble important de s'intéresser tout d'abord aux dyslipidémies et aux statines, afin de bien comprendre à quel point la supplémentation en coenzyme Q_{10} pourrait changer les règles de prescription et le quotidien de millions de patients à travers le monde.

1. Les lipides

Les lipides sont des corps gras, hydrophobes, indispensables aux organismes vivants. En effet, ils sont nécessaires à l'homéostasie grâce à leurs rôles de précurseurs dans plusieurs voies biochimiques, de constitution des membranes biologiques et de réservoir énergétique. Ces lipides peuvent être d'origine alimentaire ou bien être synthétisés par l'organisme. Leur métabolisme est régulé par de nombreux mécanismes, parfois complexes, afin d'éviter des modifications anormales des taux de lipides sanguins, appelées dyslipidémies.

Les patients dyslipidémiques ont un risque accru de maladies cardiovasculaires ischémiques liées à l'athérosclérose. Ces maladies cardiovasculaires sont un enjeu majeur de santé publique : selon l'OMS, elles représentent la première cause de mortalité dans le monde avec 17,3 millions de décès par an, soit 30% de la mortalité mondiale totale [1]. Il apparait donc indispensable de prendre en charge les patients dyslipidémiques pour limiter au maximum la survenue de telles conséquences. On estime que 30% de la population adulte non traitée pour une dyslipidémie souffre d'hypercholestérolémie pure, et que chez les patients coronariens, 87% ont des taux de LDL-cholestérol supérieurs et 12% ont des taux de HDL-cholestérols inférieurs aux recommandations [2].

1.1 Le cholestérol

1.1.1 Structure du cholestérol

Isolé pour la première fois vers 1758 par François Paul Lyon POULLETIER DE LA SALLE (1719 – 1788), le cholestérol est une molécule hydrophobe (logP = 7,6) qui possède un groupement hydroxyle en 3β qui lui confère un caractère amphiphile. C'est un dérivé triterpénique comportant 27 carbones (figure 1A). Il est formé d'un noyau tétracyclique rigide caractéristique des stérols, substitué en position 17 par une chaîne iso-octyle flexible et en position 3 par une fonction hydroxyle (figure 1B). Les jonctions de cycles sont en position *trans*, ce qui lui confère une structure plane et rigide caractéristique du cholestérol et de ses dérivés. La molécule est rendue asymétrique par la présence, sur le même côté, de deux groupements méthyles 18 et 19, respectivement attachés aux carbones 10 et 13. La face plane non substituée est la face α et la face comprenant les deux méthyles est la face β. Ainsi, les substituants qui seront sur une face ou sur l'autre seront respectivement dits en α ou en β (comme l'hydroxyle en position 3 β).

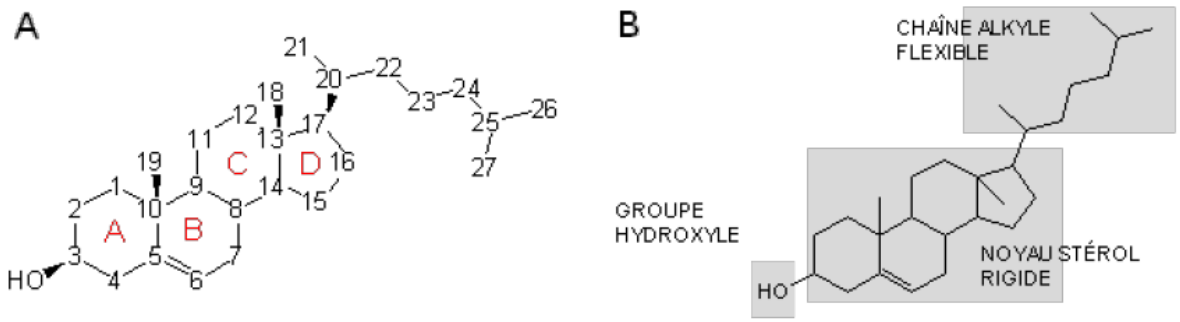
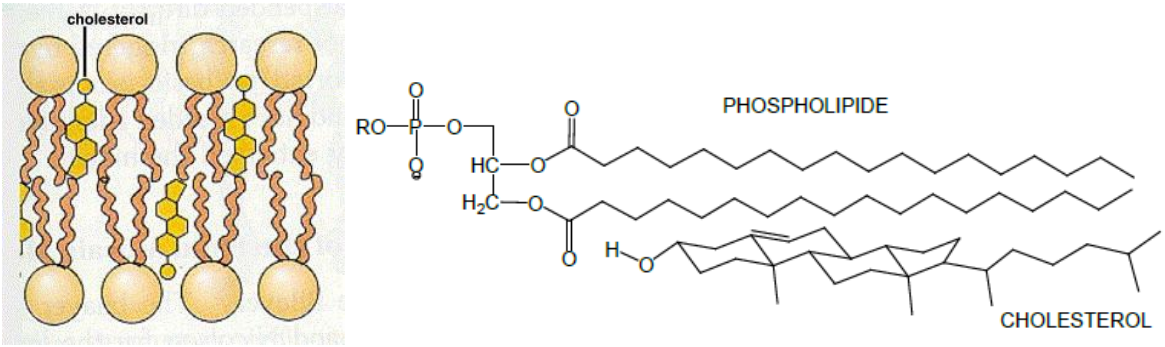


Figure 1 : Structure du cholestérol. A : Numérotation des atomes de carbone. B : Eléments structuraux.

C’est cette structure tridimensionnelle plane qui permet au cholestérol une interaction hydrophobe très favorable avec les phospholipides de la bicouche lipidique des membranes cellulaires, et notamment avec les sphingomyélines, ce qui explique la majorité de ses fonctions (I. Tabas, 2002).

1.1.2 Fonctions physiologiques du cholestérol



Figures 2 : Interactions entre le cholestérol et les phospholipides.

C’est au niveau des membranes que l’on trouve l’essentiel du cholestérol chez l’homme (figures 2). Le cholestérol a un effet tampon : sa présence en grande quantité fluidifie les membranes et lorsqu’il est présent en faibles quantités, les membranes sont plus rigides. Cette organisation, loin d’être aléatoire, permet d’influer sur la résistance mécanique et la permabilité des membranes vis-à-vis de l’eau, d’autres molécules ou encore des gaz (Rog et al., 2009). Il empêche également le passage des protons et des ions sodium à travers la membrane plasmatique. Certaines zones membranaires riches en cholestérol comprennent des structures particulières, appelées cavéoles et rafts lipidiques, impliquées dans des processus semblables à l’endocytose, dans la présentation de protéines, le trafic membranaire et la transduction de signal (Simons et Toomre, 2000).

Le cholestérol a par ailleurs une influence sur de nombreuses protéines présentes dans les membranes. Il peut moduler leur activité de manière non spécifique en influençant la dynamique membranaire (Lee, 2004 ; Ohvo-Rekila et al., 2002 ; Yeagle, 1985), ou de manière spécifique en interagissant directement avec les protéines et/ou ligands de ces protéines pour modifier leur structure tridimensionelle (Addona et al., 1998 : Hua et al., 1996 ; Nunez and Glass, 1982). Ces propriétés sont spécifiques du cholestérol et de sa structure tridimensionnelle puisque son remplacement par le desmostérol, dont la seule différence par rapport au cholestérol est l'ajout d'une double liaison en 24,25, modifie de manière drastique la structure membranaire et l'activation des protéines (Aittoniemi et al., 2006 ; Vainio et al., 2006).

Le cholestérol est aussi un précurseur de plusieurs voies biochimiques. Il participe entre autres à la synthèse des sels biliaires qui permettent de solubiliser les nutriments solubles (comme les vitamines liposolubles A, D, E et K, par exemple) et donc de garantir leur absorption dans le tube digestif (figure 3). Le cholestérol participe également à la synthèse des hormones sexuelles masculines et féminines, des hormones stéroïdiennes et du calcitriol (vitamine D) (figure 4).

On retrouve également du cholestérol autour des cellules nerveuses. En effet, les cellules nerveuses sont recouvertes d'une couche protectrice appelée gaine de myéline qui est issue des couches compactes de la membrane des cellules de Schwann, riches en cholestérol. Ceci permet ainsi d'assurer la protection, l'isolation et une conduction plus efficace des influx nerveux.

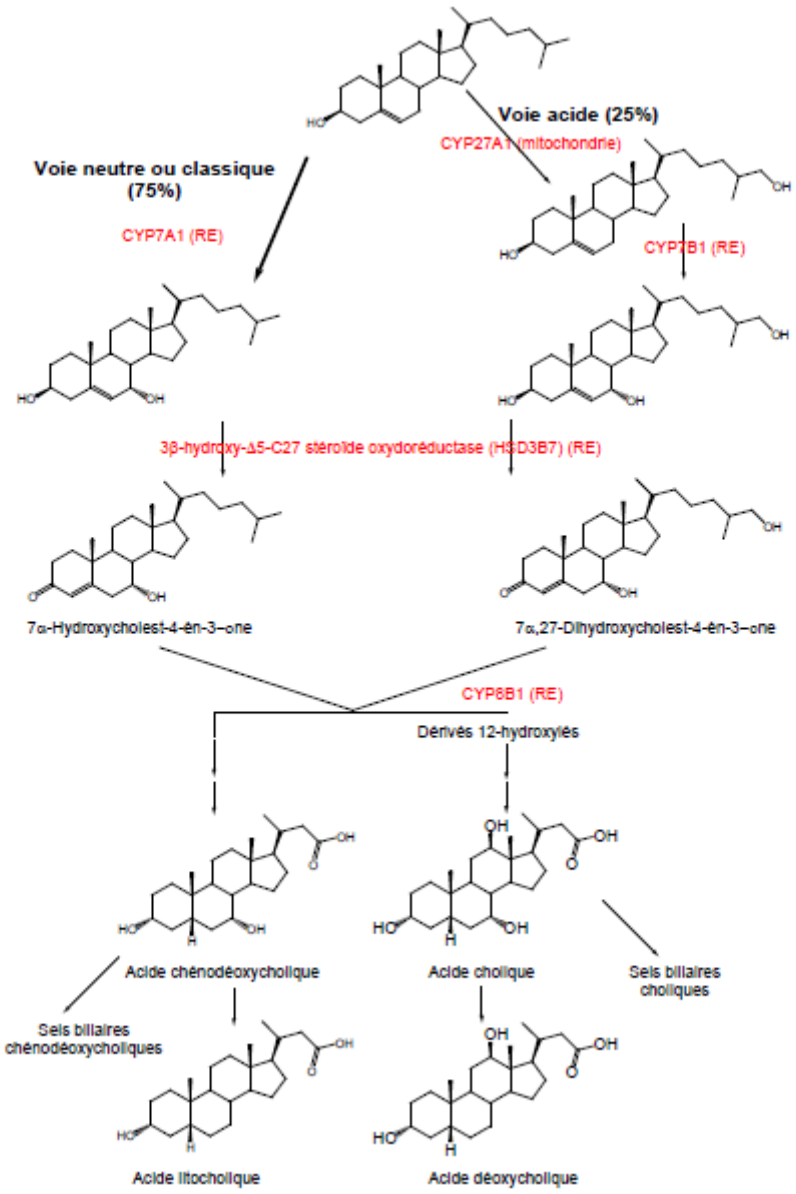


Figure 3 : Synthèse des acides biliaires, selon Lefebvre, 2009. Les acides biliaires sont formés par deux voies principales, dites classique et acide. Il existe deux voies minoritaires ayant pour substrat initial le 24-hydroxycholestérol ou le 25-hydroxycholestérol. Les acides litocholique et déoxycholique sont dits acides biliaires secondaires. RE : réticulum endoplasmique.

De plus, il a été démontré que le cholestérol est impliqué dans la signalisation cellulaire. Il constitue effectivement un groupement prosthétique par lequel la protéine *hedgehog*, important morphogène, reconnait son récepteur. La maturation de cette protéine par la fixation covalente d'une molécule de cholestérol constitue une étape cruciale du développement embryonnaire (Porter et al., 1996).

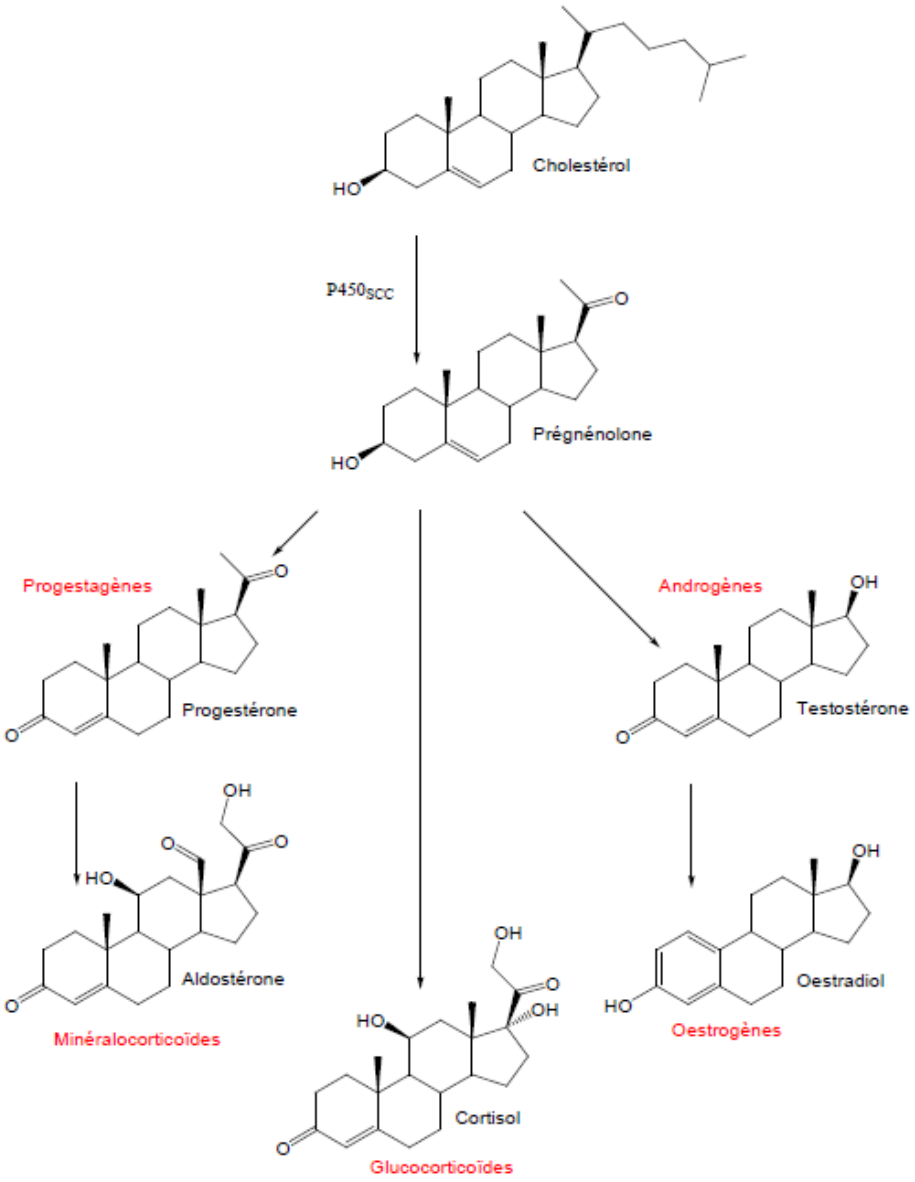


Figure 4 : Filiation et structure des hormones stéroïdiennes [3].

En moyenne, l'apport quotidien en cholestérol est de 1200mg par jour. Sur ces 1200mg, 400 à 600mg sont dégradés en acides biliaires, 600mg sont sécrétés dans la bile, 85mg sont utilisés pour le renouvellement des membranes cellulaires et 50mg participent à la synthèse des hormones stéroïdiennes.

1.1.3 Origine et synthèse du cholestérol

Il existe deux sources différentes pour le cholestérol présent dans l'organisme. La première est exogène et correspond à l'alimentation, qui apporte entre 300 et 500mg par jour. La seconde est la biosynthèse endogène de cholestérol qui produit entre 600 et 900mg par jour, dont la majorité est fabriquée par le foie. Dans des conditions physiologiques normales, la balance entre apports et utilisation du cholestérol par l'organisme est équilibrée (Repa and Mangelsdorf, 2000).

1.1.3.1 Apport exogène

Le cholestérol exogène issu de l'alimentation est capté dans l'intestin, dirigé vers le foie, puis distribué aux autres tissus par les lipoprotéines de faible densité (LDL). L'élimination du cholestérol se fait par les lipoprotéines de haute densité (HDL) qui suivent le chemin inverse, des tissus jusqu'au foie d'où il sera excrété dans les intestins sous forme de cholestérol ou de sels biliaires (Chang et al., 2006).

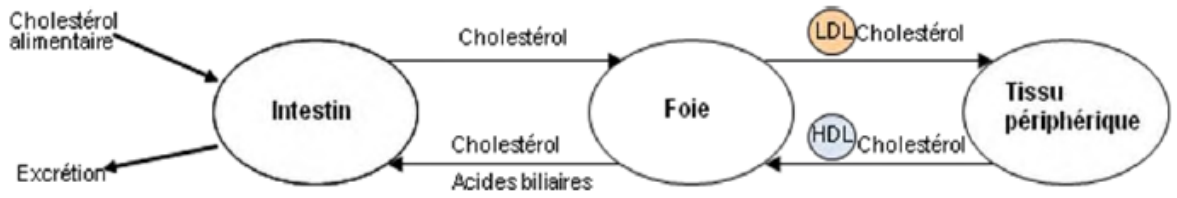


Figure 5 – Cycle simplifié du cholestérol dans l'organisme, d'après Chang et al., 2006.

1.1.3.2 Biosynthèse du cholestérol

En plus de cet apport alimentaire, les cellules des différents tissus de l'organisme sont capables de produire leur propre cholestérol à la suite d'une succession de réactions enzymatiques, dont l'étape limitante est la synthèse de mévalonate par la 3-hydroxy-3-méthylglutaryl-coenzyme A réductase (HMG-CoA réductase) (Brown and Goldstein, 1980). Cette biosynthèse se fait en deux parties, dont la première est commune à la biosynthèse de Coenzyme Q_{10}.

Cette première partie, la voie du mévalonate, est donc commune à la synthèse du cholestérol et du coenzyme Q_{10}, en plus du dolichol et de l'isoprénylation des protéines (figure 6). Elle a essentiellement lieu dans le cytosol, mais pourrait faire intervenir d'autres compartiments cellulaires tels que les peroxysomes, les microsomes ou le réticulum endoplasmique. Cette voie correspond à la transformation de l'acétyl-coenzyme A (acétyl-CoA) en farnesyl pyrophosphate (FPP), qui est le substrat commun des différentes voies spécifiques permettant la biosynthèse des molécules précédement citées.

La première réaction est la formation de 3-hydroxy-3-méthylglutaryl-coenzyme A (HMG-CoA) à partir de trois acétyl-CoA, réalisée par deux enzymes: l'acétoacétyl-CoA thiolase et l'HMG-CoA synthase. Puis l'HMG-CoA est transformé en mévalonate par l'HMG-CoA réductase, qui est une enzyme majeure pour la régulation de la synthèse du cholestérol (Brown and Goldstein, 1985).

Le mévalonate est ensuite phosphorylé à deux reprises par la mévalonate kinase et la phosphomévalonate kinase. Puis la décarboxylation du mévalonate-5-pyrophosphate permet d'obtenir l'isopentenyl-5-pyrophosphate (IPP), qui est non

seulement le précurseur du FPP, mais également le bloc utilisé dans la chaîne polyisoprénoïde du dolichol et du coenzyme Q_{10}. De plus, l'IPP a un rôle lors de la biosynthèse des sélénoprotéines (Warner et al., 2000).

Enfin, l'IPP est transformé en FPP par la farnesyl-pyrophosphate synthase, puis la phase finale spécifique de la biosynthèse de chaque molécule (cholestérol, dolichol, coenzyme Q_{10}) est entreprise.

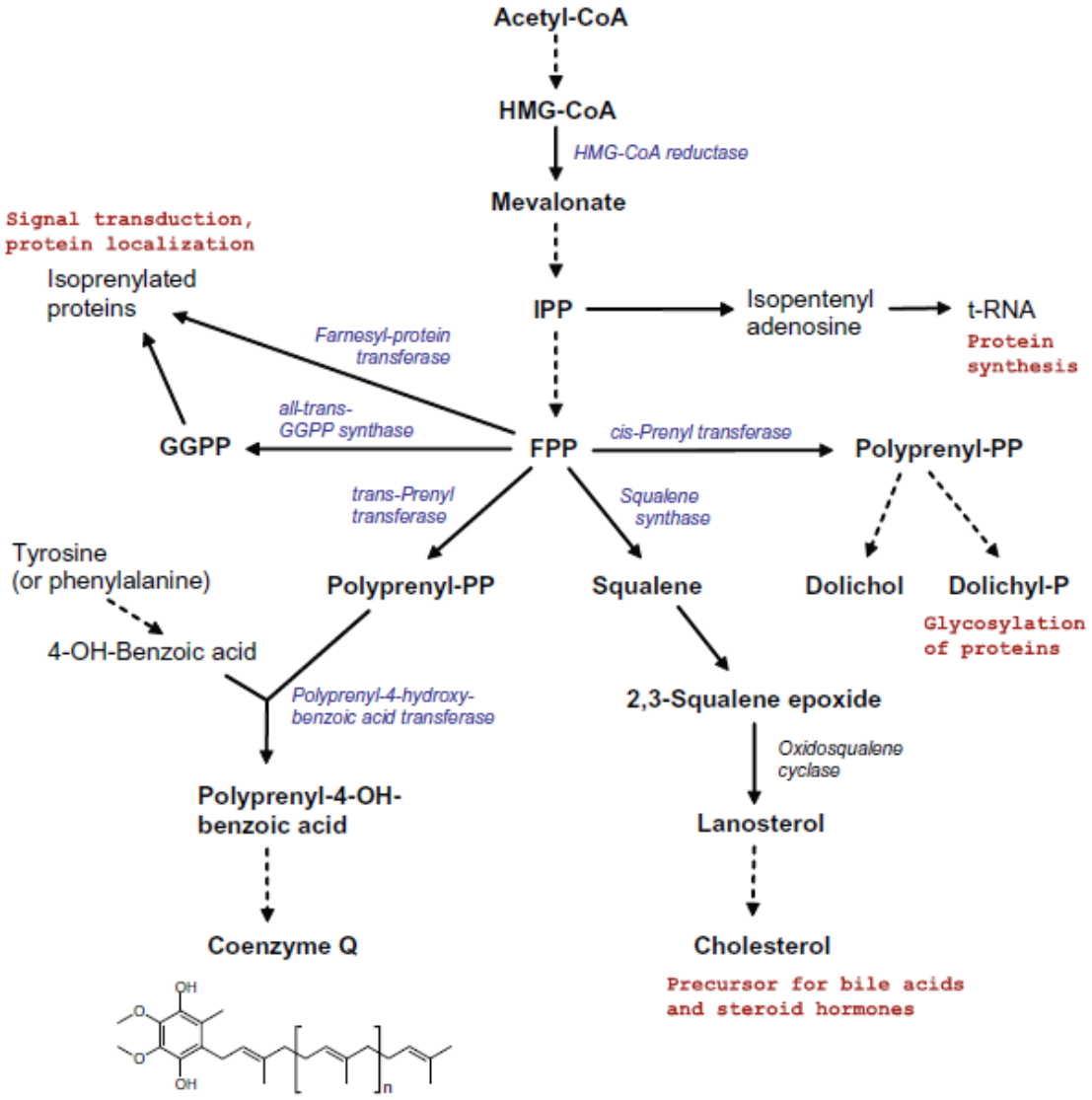


Figure 6 – La voie du mévalonate, qui aboutit à la formation de FPP, précurseur de plusieurs molécules. Les enzymes indiquées sont celles catalysant la réaction limitante. Pour le CoQ, on ne sait toujours pas laquelle des deux enzymes est limitante.

La deuxième partie de la synthèse du cholestérol débute par la condensation de deux FPP par la squalène synthase pour former le squalène, qui est ensuite époxydé par la squalène oxydase, puis cyclisé en lanostérol par la 2,3-oxydosqualène cyclase. Le lanostérol conduit ensuite en dix-neuf étapes, résumées dans la figure 7, au cholestérol et à ses dérivés par deux voies parallèles dites de Bloch et de Kandusch-Russel.

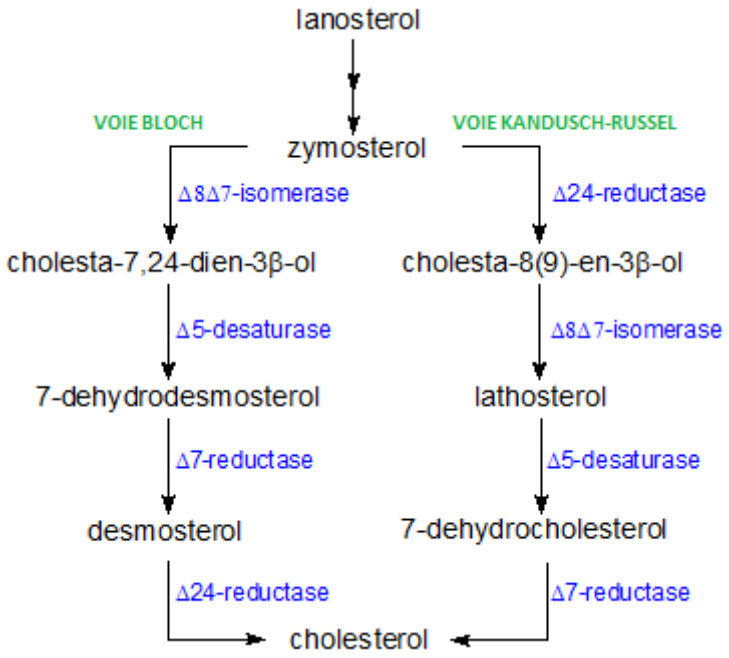


Figure 7 – Les étapes post-lanostérol, d'après Kedjouar et al., 2004. Il est possible de passer de la voie Bloch à la voie Kandusch-Russel à tout moment grâce à la 3β-hydroxystérol-Δ^{24}-réductase.

1.1.4 Homéostasie du cholestérol

La synthèse du cholestérol est énergiquement coûteuse. Il est donc nécessaire qu'elle soit régulée, d'abord dans le foie, afin de produire le complément nécessaire au cholestérol apporté par l'alimentation, mais aussi dans les tissus périphériques, afin que soit privilégié le cholestérol apporté par les LDL.

1.1.4.1 Régulation de la 3-hydroxy-3-méthylglutaryl-coenzyme A réductase

Comme expliqué précédemment, la synthèse du cholestérol dépend de la vitesse de la réaction limitante catalysée par l'HMG-CoA réductase. L'activité de cette dernière est soumise à un contrôle allostérique, où le mévalonate et le cholestérol sont inhibiteurs, et à un contrôle par modification covalente. En effet, cette enzyme existe sous deux formes, une forme phosphorylée inactive et une forme non phosphorylée active. La phosphorylation, et donc l'inactivation, est catalysée par l'HMG-CoA réductase kinase qui est elle-même activée, via la Protein Kinase A (PKA), par le glucagon. La déphosphorylation, et donc l'activation, est catalysée par l'HMG-CoA réductase phosphatase, elle-même activée par l'insuline. Ainsi, la synthèse hépatique du cholestérol est adaptée à la situation nutritionnelle de l'organisme : en période post-prandiale, elle est favorisée par l'insuline, alors qu'en dehors de cette période, elle est freinée par le glucagon qui réserve les acétyl-CoA à la production d'énergie.

Pour la régulation à plus long terme dans les tissus périphériques, les protéines de liaison aux éléments de réponse aux stérols (SREBP) sont les contrôleurs majeurs de la transcription de nombreux gènes impliqués dans le métabolisme du cholestérol. A l'état basal, les SREBP, sous forme de précurseurs inactifs, sont ancrées dans la membrane du réticulum endoplasmique et forment avec la protéine SCAP (Protéine Activant le Clivage des SREBP), qui possède un domaine se liant au cholestérol, un complexe qui est retenu dans le réticulum endoplasmique par la protéine Insig-1 (Insulin-Induced Gene-1).

Lorsque la concentration en cholestérol diminue, SCAP change de conformation, se libère d'Insig-1 (qui subit alors une ubiquitinylation et est transportée vers le protéasome pour être dégradée) et entraine par migration vésiculaire SREBP vers l'appareil de Golgi où elle subit un clivage protéolytique par les deux protéases S1P et S2P (protéases du site 1 et 2). La protéine SREBP alors activée est libérée, migre dans le noyau et, en se liant à son SRE (Sterol Response Element), active les promoteurs des gènes-cibles, et notamment les gènes de biosynthèse (HMG-CoA réductase) et de capture (LDL-récepteurs) du cholestérol (figure 10). Ainsi, en présence de cholestérol, le facteur de transcritpion SREBP est séquestré dans le réticulum endoplasmique, ce qui l'empêche d'aller activer la transcription de l'HMG-CoA réductase et des LDL-récepteurs. Par contre, quand le taux de cholestérol diminue, SREBP peut migrer dans le noyau et activer la transcription de ses gènes-cibles et, par conséquent, la synthèse du cholestérol et sa capture sont activées.

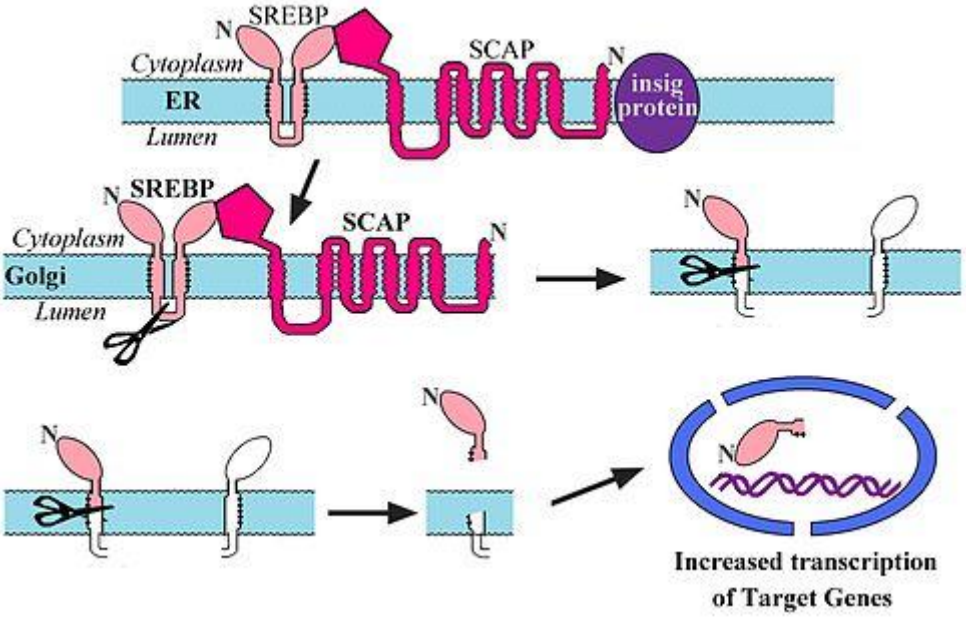


Figure 8 – Activation de la transcription par SREBP.

L'HMG-CoA réductase possède également un domaine de détection des stérols semblable à celui de SCAP. Elle est donc de ce fait régulée de façon à délivrer un taux constant de substrats pour la synthèse des isoprénoïdes, tout en évitant l'accumulation de cholestérol ou de ses précurseurs potentiellement toxiques (Goldstein and Brown, 1990). Au niveau transcriptionnel, le gène de l'HMG-CoA réductase est sous contrôle de SREBP, alors qu'au niveau post-transcriptionnel, la réductase est régulée par une dégradation stimulée par les stérols, et ces deux phénomènes impliquent Insig (figure 9). Les précurseurs du cholestérol, et notamment le lanostérol, sont plus efficaces que le cholestérol lui-même pour induire la dégradation. Lorsque le taux de lanostérol dans le réticulum endoplasmique est suffisant, il va provoquer l'interaction entre l'HMG-CoA réductase et Insig. Insig est liée de manière constitutive à un complexe gp78/ubc-7/VCP responsable de l'ubiquitinylation de l'HMG-CoA réductase, indispensable à sa dégradation par le protéasome (Goldstein et al., 2006).

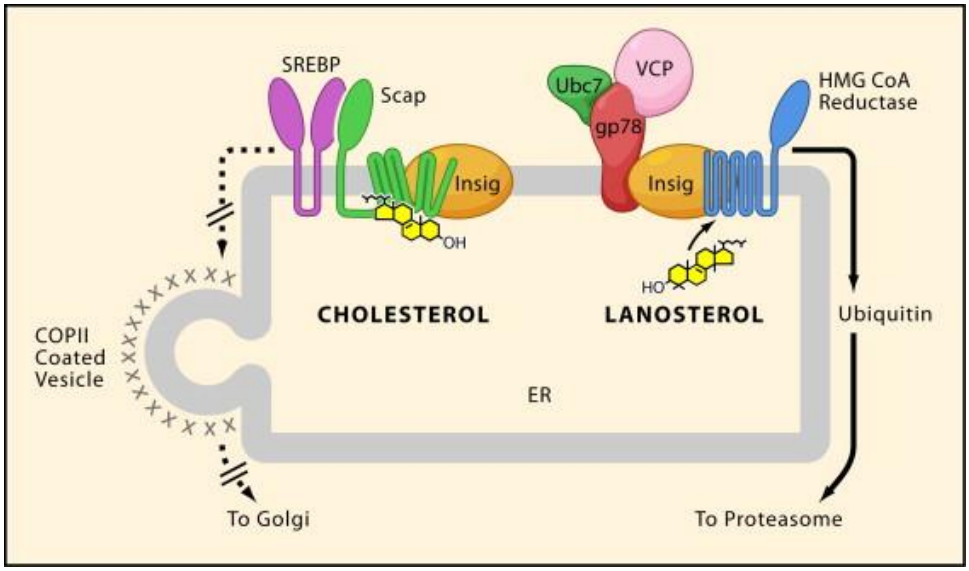


Figure 9 – Contrôles transcriptionnels et post-transcriptionnels de la voie du mévalonate par le cholestérol et ses précurseurs, d'après Sun et al., 2005.

1.1.4.2 Efflux ou stockage sous forme d'esters

Outre l'inhibition de sa synthèse, l'homéostasie du cholestérol peut être régulée par son efflux et son stockage, l'augmentation de l'une de ces deux voies influençant négativement l'autre (Yamauchi et al., 2004).

L'efflux du cholestérol est sous contrôle du sous-type α des récepteurs LXR (Liver X Receptor), un récepteur nucléaire qui est un facteur de transcription ligand-dépendant qui module, entre autres, le taux de protéines de transport de la famille des ATP-binding cassettes (ABC) et plus particulièrement ABC-A1 et ABC-G1, impliquées dans le transport du cholestérol vers la membrane plasmique pour son appariement aux lipoprotéines formant les HDL et son export vers le foie (Gelissen et al., 2006).

Le cholestérol ne peut pas être stocké sous forme de gouttelettes lipidiques à cause de ses groupements hydroxyles hydrophiles. La solution à ce problème est l'estérification du groupement hydroxyle gênant. L'ester de cholestérol ainsi formé est complètement apolaire et peut être stocké sous forme de gouttelette dans le cytoplasme. Cette estérification est faite par deux enzymes différentes : l'acyl-CoA-cholestérol acyltransférase (ACAT) et la lécithine-cholestérol acyltransférase (LCAT).

L'ACAT se situe dans le réticulum endoplasmique des cellules et estérifie le cholestérol en transférant un groupement acyl d'un acyl-CoA (en général un oléyl-CoA ou un stéaryl-CoA) (Cases et al. 1998). Cette enzyme existe sous deux types : l'ACAT-1 et l'ACAT-2 (Chang et al., 2000). L'ACAT-1, quasiment ubiquitaire chez l'homme, mais particulièrement présente dans les hépatocytes, les macrophages, les cellules de la peau, les neurones et les entérocytes intestinaux (Chang et al., 2000 ;

Lee et al., 1998 ; Sakashita et al., 2000) est impliquée dans le stockage du cholestérol estérifié sous forme de gouttelettes lipidiques, dans l'absorption du cholestérol exogène et dans la production d'esters de cholestérol pour la formation des lipoprotéines (Buhman et al., 2000). L'ACAT-2 est elle présente dans l'intestin et le foie où elle est impliquée dans l'absorption des stérols alimentaires. Une grande quantité de cholestérol augmente l'activité de l'ACAT et donc la formation de cholestérol estérifié.

La LCAT, quant à elle, est une enzyme plasmatique et agit donc dans le sang. Elle transfère un acide gras d'une lécithine (phosphatidylcholine) sur le cholestérol [4].

La formation intracellulaire d'esters de cholestérol a deux buts physiologiques : la limitation du taux de cholestérol et d'oxystérols libres dans les cellules, et également la constitution dans les cellules de stocks de cholestérol, au sein de gouttelettes lipidiques, rapidement utilisables pour la synthèse de membranes. De ce fait, l'hydrolyse des esters de cholestérol et la ré-estérification du cholestérol libéré ont lieu en continu (figure 10).

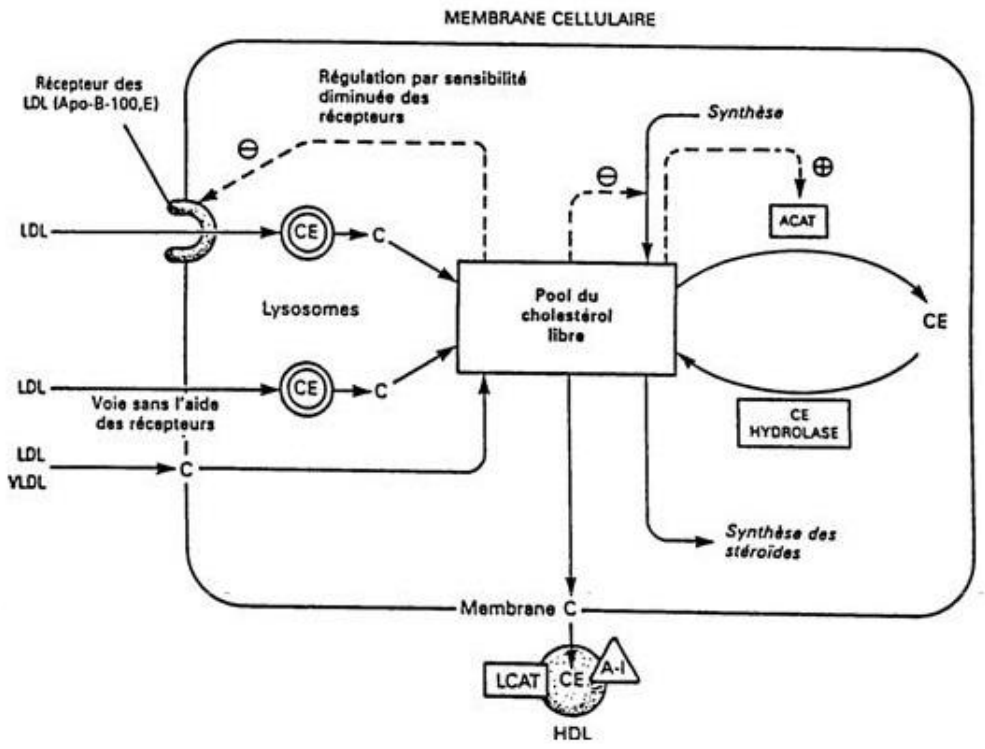


Figure 10 – Dynamique de stockage du cholestérol par estérification dans les tissus périphériques.

1.1.4.3 Elimination du cholestérol

Dans le foie, le cholestérol provenant des tissus périphériques via les HDL est dégradé en acides biliaires, d'abord stockés dans la vésicule biliaire, puis excrétés dans la bile vers l'intestin. Environ 90% de ces acides sont réabsorbés dans l'intestin par le cycle entéro-hépatique, les 10% restants sont éliminés dans les selles.

La synthèse des acides biliaires à partir du cholestérol débute par l'action de la 7α-hydroxylase, qui représente l'étape limitante du catabolisme du cholestérol. Les acides biliaires qui retournent au foie par le cycle entéro-hépatique rétro-inhibent la 7α-hydroxylase, alors que le cholestérol, par les oxystérols, l'active.

1.2 Les acides gras

1.2.1 Structure des acides gras

Les acides gras sont constitués d'une chaîne carbonnée de longueur variable, généralement comprise entre 12 et 20 carbones, qui peut être linéaire ou cyclique et qui possède à l'une de ses extrémités un groupement carboxylique –COOH et un groupement méthyle $–CH_3$ à l'autre. Ils peuvent comporter des doubles liaisons C=C, dont le nombre et la position dans la chaîne aliphatique varient, on parle alors d'acide gras insaturé. Si la double liaison adopte dans l'espace une forme trapézoïdale (ou « bateau »), on parle alors de double liaison *cis*. Si, en revanche, la molécule garde la forme d'une ligne en zigzag (ou « chaise »), on parle alors de configuration *trans* (figure 11). Dans tous les cas, les acides gras ne sont pas hydrolysables.

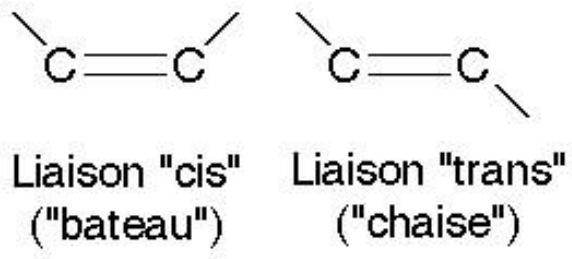


Figure 11 – Configurations *cis* et *trans*.

Selon le nombre d'atomes de carbone, un acide gras est dit pair ou impair. Ceci a une importance dans le métabolisme car la dégradation des acides gras pairs produit de l'acétyl-CoA formé de deux carbones, alors que la dégradation des acides gras impairs produit du propionyl-CoA à trois carbones. La plupart des acides gras de l'organisme sont pairs et métabolisés en acétyl-CoA.

1.2.2 Fonctions physiologiques des acides gras

Les acides gras ont quatre rôles majeurs. Ils sont tout d'abord des éléments constitutifs des phospholipides et des glycolipides, eux-mêmes constituants importants des membranes. Ils sont aussi une source d'énergie très importante et sont donc stockés dans les tissus adipeux sous forme de triglycérides. Certains de leurs dérivés sont des hormones nécessaires à l'homéostasie de l'organisme, et enfin, ils peuvent être liés à des protéines pour en permettre la localisation cellulaire. Leur activation se fait dans le cytoplasme grâce à l'acyl-CoA synthétase qui lie une molécule de coenzyme A à l'acide gras.

1.2.3 Origine et synthèse des acides gras

Les acides gras peuvent avoir comme source notre alimenation, et notamment les viandes, la charcuterie et les produits laitiers. Dans les recommandations, il est conseillé de ne pas en consommer plus de 16g/j chez les femmes et 19g/j chez les hommes, ce qui représente 8 à 10% des apports énergétiques totaux [5].

La deuxième source d'acides gras est la synthèse endogène dans le cytoplasme des cellules (surtout hépatiques) grâce à la voie malonique qui utilise l'acétyl-CoA excédentaire produit lors de la glycolyse. Pour la production d'acides gras insaturés, des enzymes spécifiques sont nécessaires pour créer les doubles liaisons. Ces enzymes sont des désaturases, des élongases et des oxygénases, dont certaines n'existent pas chez l'Homme, ce qui explique l'existence d'acides gras

dits essentiels, qui ne peuvent donc être obtenus que par notre alimentation. C'est le cas par exemple des acides linoléiques (C18:2,ω6) et alphalinoléniques (C18:3,ω3), qui sont deux précurseurs importants pour la synthèse d'autres acides gras nécessaires à l'organisme.

Enfin, les acides gras peuvent provenir des triglycérides du tissu adipeux qui sont hydrolysés au cours du jeûne sous l'action des lipoprotéine-lipases tissulaires et sanguines.

1.2.4 Métabolisme des acides gras

La production d'énergie par les acides gras se fait en grande majorité grâce à la β-oxydation. Cette voie métabolique se situe principalement dans les mitochondries et dépend de la présence d'oxygène. Pour être oxydés, les acides gras à longue chaîne (12 carbones et plus) doivent d'abord être activés dans la membrane externe des mitochondries par des acyl-CoA synthases. A l'aide de la L-carnitine, ces acyl-CoA néoformés sont ensuite transportés dans la matrice de la mitochondrie où ils seront oxydés par cycles répétés de quatre étapes (hélice de Lynen).

La β-oxydation permet de produire des acétyl-CoA qui seront ensuite consommés dans le cycle de Krebs afin de produire de l'ATP en grandes quantités (figure 12).

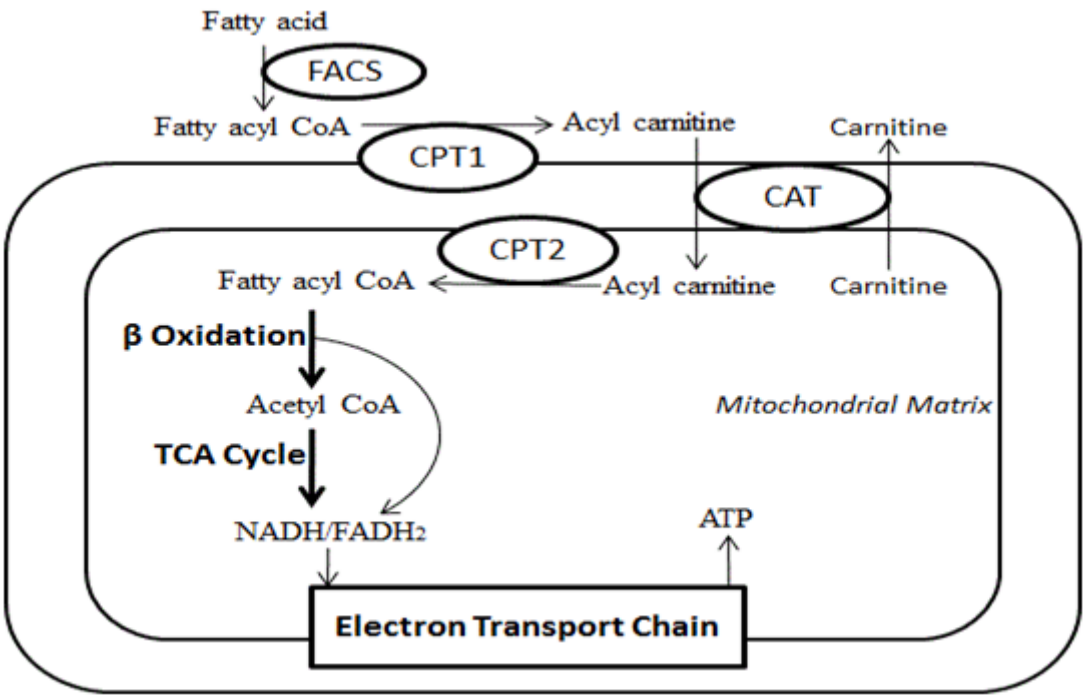


Figure 12 – Métabolisme des acides gras. FACS : Acyl-CoA synthase ; CPT : Carnitine Palmitoyltransférase; CAT : Carnitine Translocase.

1.3 Les triglycérides

1.3.1 Structure des triglycérides

Les triglycérides, ou triacylglycérides (TAG), sont composés d'une molécule de glycérol et de trois acides gras (figure 13). Le glycérol possède trois fonctions alcool –OH qui peuvent former des liaisons ester avec des acides gras de natures différentes, les plus courants étant les acides palmitiques et stéariques. L'ensemble de la molécule est apolaire et très lipophile.

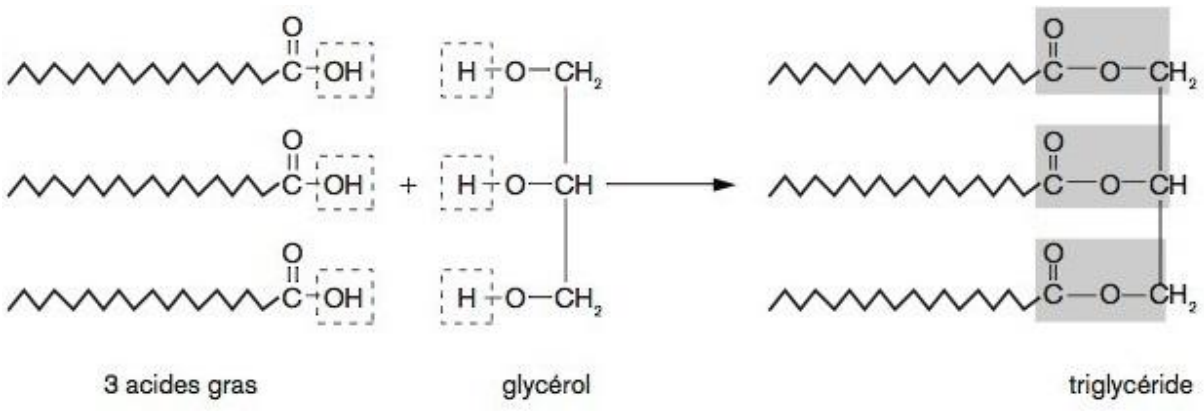


Figure 13 – Structure des triglycérides.

1.3.2 Fonctions physiologiques des triglycérides

Les triglycérides représentent la principale source d'énergie de l'organisme. En effet, leur hydrolysation permet de libérer des acides gras qui seront ensuite utilisés comme source d'énergie. De plus, les triglycérides sont une réserve d'énergie anhydre, et entrainent donc une augmentation de poids moins importante que d'autres réserves énergétiques. En comparaison, il faut 7kg de glycogène pour produire l'équivalent d'un seul kilogramme de triglycérides [6]. Les triglycérides ont d'autres fonctions : dans le tissu adipeux sous-cutané, ils servent de barrière de protection contre le froid, dans l'orbite et dans la plante du pied, ils sont utilisés comme graisse de remplissage, et ils peuvent également former une enveloppe adipeuse autour des organes, comme c'est par exemple le cas pour le rein, afin de le protéger et de le stabiliser [4].

1.3.3 Sources des triglycérides

Les triglycérides peuvent être issus de l'alimentation, seulement, ils ne peuvent pas être absorbés par les cellules entériques à cause de leur taille trop importante. Pour ce faire, ils sont donc émulsionnés dans le duodénum sous l'action des sels biliaires et subissent l'action de lipases pancréatiques pour former deux acides gras et un monoglycéride, qui pourront être absorbés par la muqueuse intestinale. Le glycérol et les acides gras à courte chaîne sont dirigés vers le foie via la veine porte, et les mono, di-glycérides et les acides gras à longue chaîne sont utilisés directement dans les entérocytes pour reformer des triglycérides. Ces triglycérides sont ensuite redirigés dans l'organisme via la circulation lymphatique grâce aux chylomicrons.

Lorsque les besoins énergétiques sont faibles, où que l'apport énergétique est important, le foie et les tissus adipeux synthétisent des triglycérides. Cette biosynthèse a lieu dans le réticulum endoplasmique à partir de glycérol et d'acides gras et est stimulée par les nutriments glucidiques et l'insuline.

La synthèse des triglycérides comporte trois étapes (figure 14). Tout d'abord la formation de l'acide phosphatidique, puis son estérification par l'acyltransférase. Se produit ensuite la déphosphorylation de l'acide phosphatidique en diglycéride grâce à la phosphatidate phosphatase, et enfin l'estérification de la dernière fonction alcool du glycérol par l'action d'une transacylase.

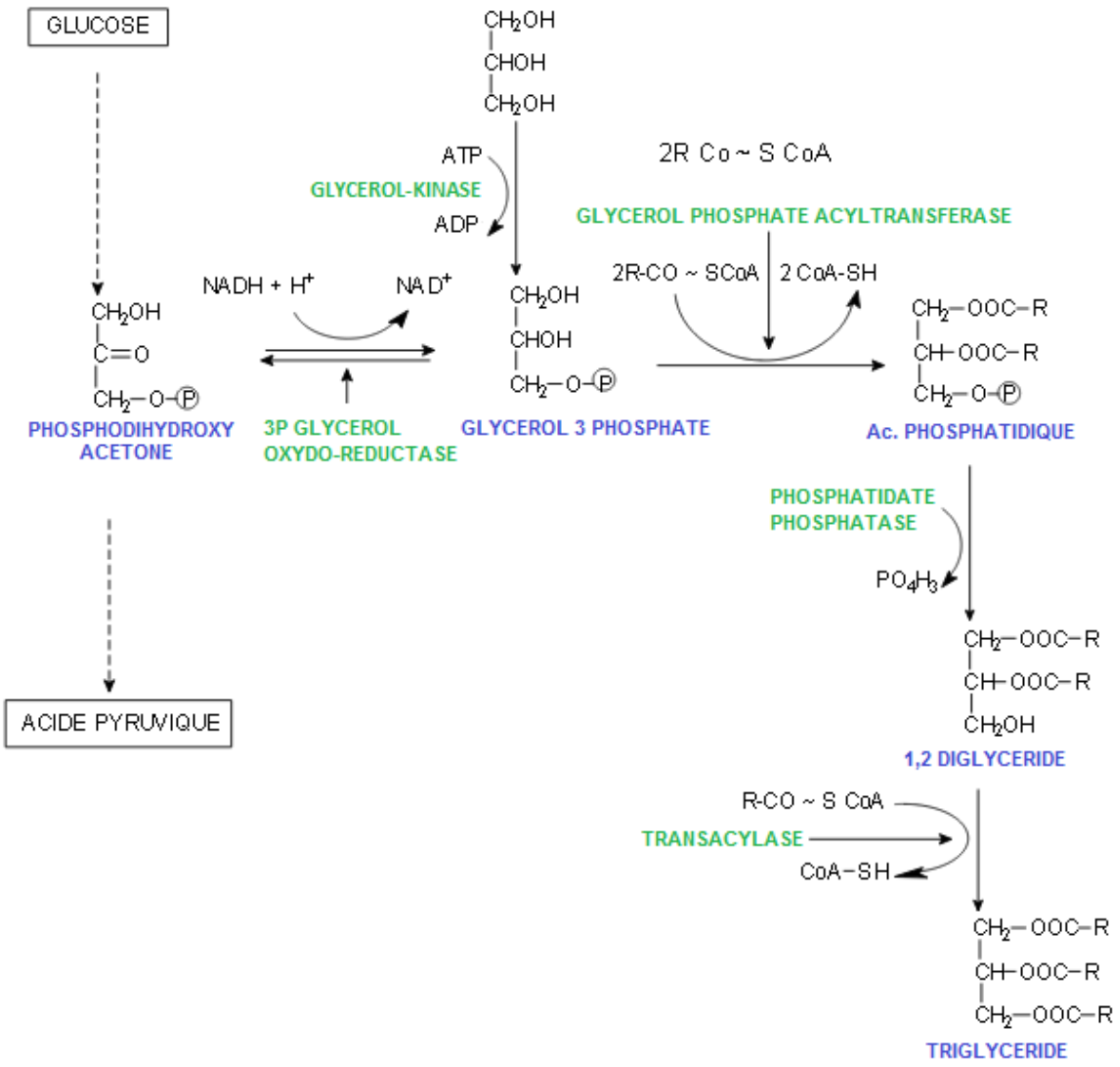


Figure 14 – Biosynthèse des triglycérides.

1.3.4 Métabolisme des triglycérides [7]

Lors d'une période de jeûne, ou sous l'effet de catécholamines ou du glucagon, les triglycérides sont hydrolysés pour libérer des acides gras libres et du glycérol. Cette hydrolyse peut intervenir au niveau extracellulaire, par la lipoprotéine lipase (LPL) ou intracellulaire, par la lipase hormonosensible.

La LPL est synthétisée dans de nombreuses cellules, mais surtout dans les adipocytes et les cellules musculaires. Après sa synthèse, elle est transportée via les capillaires sanguins jusqu'aux cellules endothéliales où elle se fixe grâce à l'ApoC-II. Elle va permettre d'extraire les triglycérides des VLDL et des chylomicrons pour donner des acides gras aux tissus, qui seront ensuite soit utilisés (oxydés), soit mis en réserve sous forme de triglycérides. La LPL est activée par l'ApoC-II et inhibée par les acides gras (rétro-contrôle).

La lipase hormonosensible agit au niveau des hépatocytes, après action de la LPL, pour hydrolyser les triglycérides qui ont été amenés par les lipoprotéines résiduelles des chylomicrons (remnants) et les VLDL. Au niveau des adipocytes, elle permet l'utilisation des triglycérides mis en réserve. Dans les deux cas, on a libération d'acides gras et de glycérol.

1.4 Les Peroxisome Proliferator-Activated Receptors (PPAR) [8]

Les PPAR ont été découverts en 1990 et font partie de la superfamille des récepteurs nucléaires, qui sont des protéines du noyau cellulaire agissant comme des facteurs de transcription. Ils jouent un rôle important dans le métabolisme des lipides, l'inflammation et le développement embryonnaire.

Il existe trois isotypes de PPAR codés par des gènes différents, mais qui possèdent une structure similaire : PPARα, PPARγ et PPARβ/δ. En se liant avec le récepteur des rétinoïdes RXR, ils forment un hétérodimère qui se fixe à une séquence d'ADN spécifique appelée PPAR Response Element (PPRE) afin d'activer ou d'inhiber la transcription du gène cible.

1.4.1 Les PPARα

Chez l'Homme, les PPARα sont principalement retrouvés dans le foie, le cœur, les reins, le muscle squelettique et le colon, qui sont les organes qui métabolisent le plus les acides gras. Ils sont activés par une large variété d'acides gras, saturés ou non ainsi que par la classe médicamenteuse des fibrates.

Les agonistes des PPARα ont une importance fondamentale dans la régulation du métabolisme des lipides. En effet, ils jouent un rôle clé dans l'activation de la β-oxydation en stimulant l'oxydation des acides gras (par stimulation de l'expression des gènes des voies d'oxydation mitochondriales, peroxysomales et microsomiales des acides gras) et ils augmentent l'expression de la protéine de transport des acides gras libres afin d'augmenter leur capture cellulaire. Ils diminuent également les taux plasmatiques et hépatiques de triglycérides en stimulant par divers processus la synthèse et l'activité de la lipoprotéine lipase (LPL). Enfin, ils augmentent les taux plasmatiques et la taille des HDL, principalement par activation de la synthèse d'apoA-I et A-II et par diminution du taux de VLDL plasmatiques.

1.4.2 Les PPARγ

Le gène des PPARγ contient trois promoteurs différents et produit donc trois isoformes différentes appelées PPARγ1, PPARγ2 et PPARγ3. Chez l'Homme, les PPARγ1 sont principalement retrouvés dans les tissus adipeux, le muscle, le foie, le cœur, les reins et le colon. Les PPARγ2 sont situés surtout dans les tissus adipeux et dans les muscles et les PPARγ3 sont quant à eux limités aux tissus adipeux et au

colon. En plus de ces localisations spécifiques, les trois isoformes sont retrouvées dans les monocytes et les macrophages.

Les PPARγ se lient aux acides gras et aux dérivés des eicosanoïdes, avec une préférence pour les acides gras polyinsaturés tels que l'acide linoléique et l'acide arachidonique. Les glitazones, encore utilisées il y a quelques années dans le traitement du diabète, sont également des activateurs des PPARγ.

Les PPARγ interviennent eux aussi dans le métabolisme des triglycérides plasmatiques et des HDL grâce à des mécanismes plus ou moins proches de ceux des PPARα. Ils jouent également un rôle dans la différenciation adipocytaire : ils activent l'adipogenèse et l'apoptose des adipocytes matures.

1.4.3 Les PPARβ/δ

Les PPARβ/δ sont ubiquitaires dans l'organisme, avec des taux plus importants dans le système nerveux central, les reins, les intestins et les muscles. En cas de jeûne, leur expression est fortement réduite dans les reins et le foie, mais augmentée dans les muscles squelettiques. Tout comme les autres isotypes, ils sont activés par les acides gras saturés et insaturés.

Le rôle de PPARγ dans le métabolisme des lipides reste encore assez peu connu. On sait cependant que les agonistes de ces PPAR augmentent les taux de HDL-c et diminuent ceux de LDL-c. Il est également possible qu'ils soient des acteurs précoces dans la différentiation adipocytaire.

1.5 Les transporteurs lipidiques

Comme nous venons de le voir, les lipides sont des molécules hydrophobes et ne peuvent donc pas circuler librement dans le sang, qui est un milieu aqueux. C'est pourquoi ils sont transportés comme constituants des lipoprotéines, qui sont des particules globulaires de type micellaire formées de manière générale d'un cœur, constitué de triglycérides et d'esters de cholestérols (qui sont les lipides les plus hydrophobes), d'une enveloppe, constituée de phospholipides et de cholestérol (qui sont des lipides amphiphiles) et de protéines appelées apolipoprotéines. Ces dernières sont faiblement associées à la surface des lipoprotéines (sans liaison covalente) et peuvent donc facilement passer d'une lipoprotéine à une autre. En plus de leur rôle structural, les apolipoprotéines agissent comme ligands des récepteurs cellulaires et comme cofacteurs enzymatiques lors du métabolisme des lipoprotéines.

Les lipoprotéines se répartissent en cinq grandes classes selon leur densité. La taille et la teneur en lipides sont inversement proportionnelles à la densité : plus elles sont grasses, plus elles sont grosses, moins elles sont denses. On distingue ainsi les chylomicrons (CM) d'origine intestinale, les lipoprotéines de très faible densité (Very Low Density Lipoprotein, VLDL) d'origine hépatique, les lipoprotéines de densité intermédiaire (Intermediate Density Lipoprotein, IDL), d'origine hépatique, les lipoprotéines de faible densité (Low Density Lipoprotein, LDL), issues du métabolisme des VLDL, et les lipoprotéines de haute densité (High Density Lipoprotein, HDL), d'origines hépatique et intestinale. Il existe également une autre lipoprotéine, appelée lipoprotéine (a) ou Lp (a), également synthétisée dans le foie, constituée d'un analogue des LDL associé à une apolipoprotéine (a).

Lipoprotéines	Densité (g/mL)	Taille (nm)	Composition lipidique (%)	Principales apolipoprotéines	Athérogénicité	Contenu protéique (%)
Chylomicrons	0.93	75-1200	Cho : 6 TAG : 90 PL : 4	B48, E	Probable	1
VLDL	0.93-1.006	30-80	Cho : 25 TAG : 55 PL : 20	B100, E	Très probable	10
IDL	1.006-1.019	27-35	Cho : 50 TAG : 5 PL : 45	B100, E	Probable	20
LDL	1.019-1.063	18-27	Cho : 60 TAG : 30 PL : 10	B100	Assurée	25
HDL	1.063-1.210	9-12	Cho : 35 TAG : 5 PL : 60	A-I, A-II	Anti-athérogène	50
Lp (a)	1.040-1.115	25		B100, (a)	?	

Tableau 1 : Composition et caractéristiques physicochimiques des lipoprotéines plasmatiques humaines [9]
Cho : cholestérol ; TAG : triglycérides ; PL : phospholipides

1.5.1 Les chylomicrons

Les chylomicrons (CM) sont les plus grandes lipoprotéines. Leurs lipides majeurs sont le cholestérol (endogène et exogène), qui est transporté de l'intestin vers le foie, et les triglycérides exogènes (issus de l'alimentation), qui sont transportés de l'intestin vers les tissus périphériques, comme par exemple vers les tissus adipeux, lieux de stockage, ou vers le myocarde et les muscles, lieux de consommation.

Les CM sont synthétisés dans l'intestin en période post-prandiale, sous l'action de la Microsomal Transfer Protein (MPT) à partir des esters de cholestérol, des triglycérides, des phospholipides et de l'apoB_{48}. Ils sont ensuite concentrés dans des vésicules au niveau de l'appareil de Golgi avant d'être déversés dans l'espace extracellulaire pour rejoindre la lymphe intestinale (ou chyle), puis la circulation générale via le canal thoracique.

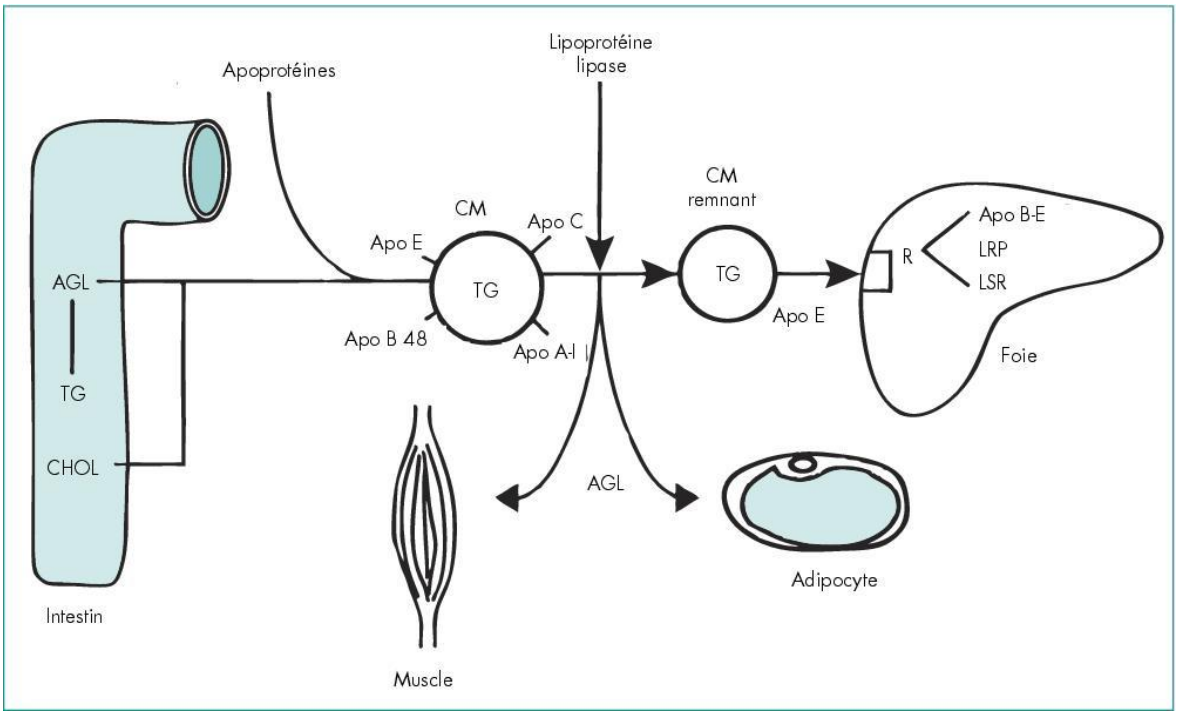


Figure 15 – Métabolisme des chylomicrons, d'après Andreelli et Jacquier, 2006.

Les CM s'enrichissent d'abord en apoE (ligand des récepteurs hépatiques) et en apoC-II (nécessaire à l'activité de la lipoprotéine lipase) issues des HDL. Puis les CM matures adhèrent à l'endothélium des capillaires dans les muscles, le myocarde et les tissus adipeux. Là, leurs triglycérides sont hydrolysés par la lipoprotéine lipase plasmatique, activée par l'apoC-II, pour donner du glycérol, qui retournera au foie pour être métabolisé, et des acides gras qui seront captés par les cellules. Les CM deviennent alors des remnants, particules résiduelles pauvres en triglycérides et enrichies, de manière relative, en cholestérol. S'en suit alors une série d'échanges avec les HDL : grâce à la Cholesterol Ester Transfer Protein (CETP), les remnants s'enrichissent, de manière absolue, en esters de cholestérol, et s'appauvrissent en triglycérides, puis les apoA et C, alors en excès, migrent vers les HDL. Une fois ces échanges terminés, les remnants sont captés par le foie par endocytose et

dégradés : les triglycérides restants sont hydrolysés et le cholestérol est soit éliminé par la bile, soit transformé en acides biliaires, soit incorporé dans les VLDL.

1.5.2 Les VLDL

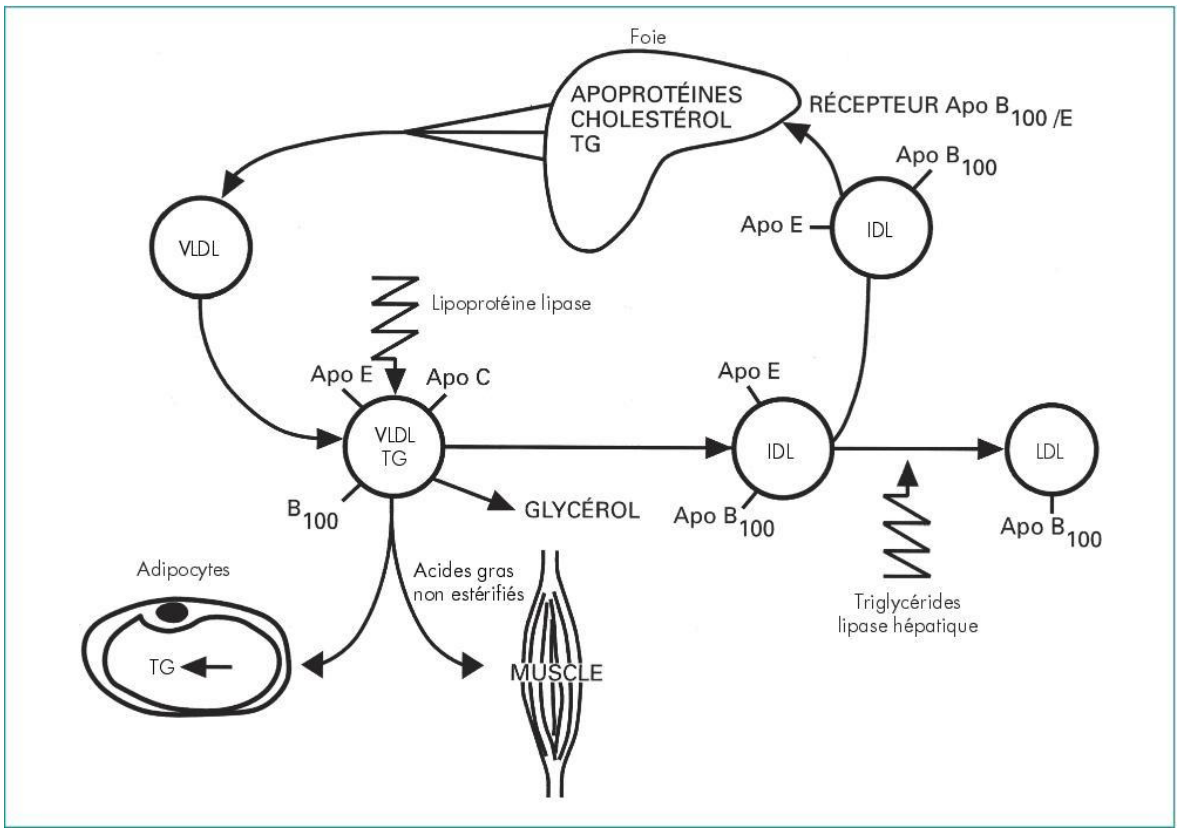


Figure 16 – Métabolisme des VLDL, d'après Andreelli et Jacquier, 2006

Les VLDL assurent le transport des triglycérides et du cholestérol endogène du foie vers les tissus périphériques. Elles sont synthétisées dans le foie, selon un schéma superposable à celui des CM et leur apolipoprotéine spécifique est l'apoB_{100}. Leur métabolisme (figure 16) est également proche de celui des CM : elles s'enrichissent d'abord en apoE et apoC-II en provenance des HDL, puis elles adhèrent à l'endothélium des capillaires dans les muscles, le myocarde et les tissus

adipeux, où leurs triglycérides sont hydrolysés par la lipoprotéine lipase. Les restes de VLDL, appelés IDL, sont des particules résiduelles, appauvries en triglycérides et enrichies, de façon relative, en cholestérol. Ensuite, ces IDL sont soit captées par le foie via les récepteurs des LDL, soit transfomées en LDL, d'une part en perdant la plus grande partie de leurs apoE, d'autre part en échangeant avec les HDL des lipides (grâce à la CETP, enrichissement en cholestérol et appauvrissement en triglycérides) et des apolipoprotéines (perte de l'apoC et de l'apoA).

1.5.3 Les LDL

Le rôle principal des LDL est le transport du cholestérol du foie vers les tissus périphériques. La composante protéique est presque exclusivement l'apoB_{100}, qui est reconnue par les récepteurs des LDL. Il existe trois destinations majeures pour les LDL. La première est représentée par les tissus périphériques, qui captent les LDL par endocytose grâce à des récepteurs spécifiques. Les esters de cholestérol sont ensuite hydrolysés par une cholestérol-esterase lysosomiale qui libère le cholestérol, qui sera lui-même incorporé dans les membranes ou qui servira de précurseur métabolique. Un tiers des LDL retournent au foie et sont captées par endocytose, le cholestérol libéré suit alors le même trajet que celui provenant des remnants. La dernière possibilité pour les LDL est d'être captées par les macrophages via un récepteur de LDL-acétylées. Ce récepteur capte, dans la circulation systémique, les LDL-acétylées ou oxydées. Cette accumulation de LDL-oxydées dans les macrophages induit la formation de macrophages riches en cholestérol estérifié, qui sont aussi appelés cellules spumeuses, responsables de la formation des plaques athéromateuses. Ces cellules deviennent très riches en cholestérol car il n'y a pas de

rétrocontrôle négatif pour l'expression des récepteurs aux LDL-acétylées. Elles se déposent alors sur les parois artérielles pour former des plaques d'athérome (notamment au niveau de parois artérielles oxydées) avec du collagène et de la fibrine. C'est la raison pour laquelle les LDL sont dites porteuses du « mauvais cholestérol ».

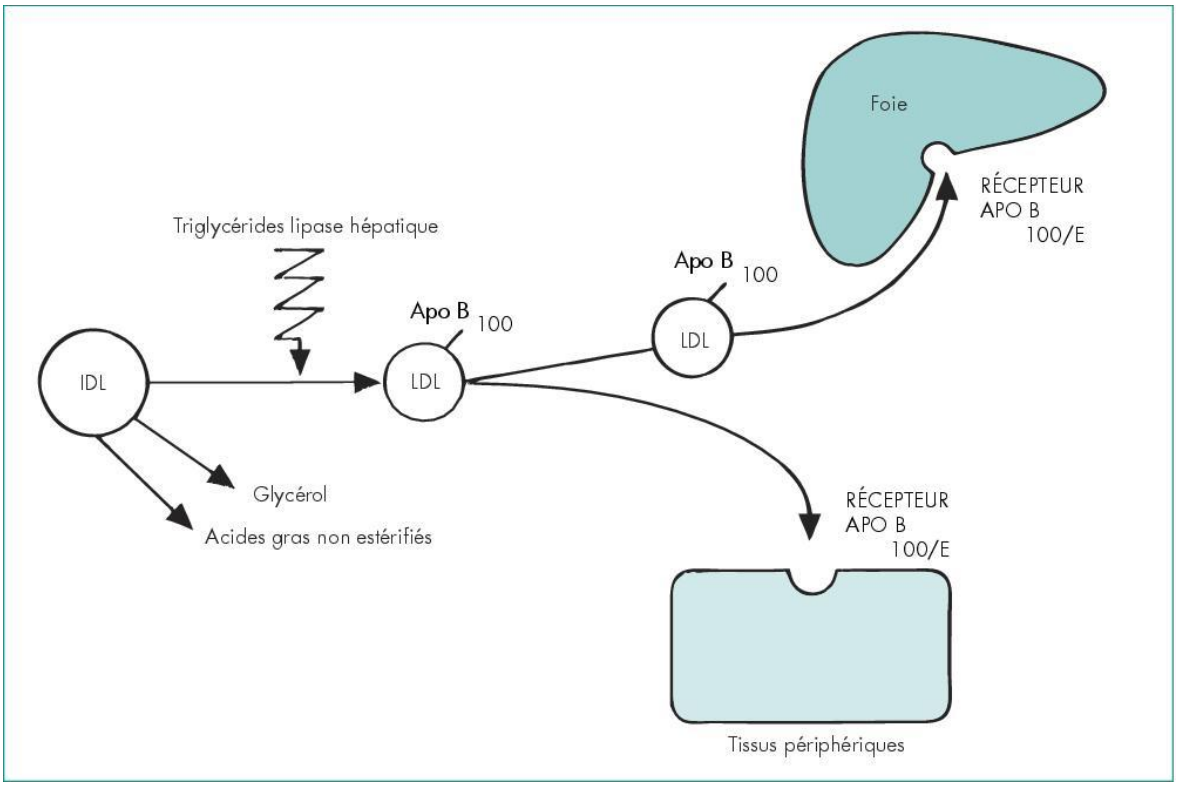


Figure 17 – Métabolisme des LDL, d'après Andreelli et Jacquier, 2006. Une partie des LDL est également captée par les macrophages.

1.5.4 La lipoprotéine (a) [10]

La Lp(a) est une lipoprotéine de type LDL dont l'apoB_{100} est liée de façon covalente à l'apolipoprotéine(a), glycoprotéine spécifique da la Lp(a). L'apo(a) confère à la Lp(a) une importante homologie avec le plasminogène, bien qu'elle ne puisse pas être activée par l'activateur tissulaire du plasminogène [11]. La concentration en apo(a) dépend des gènes. Elle varie très peu chez un individu, mais

beaucoup entre les individus, et elle n'est influencée ni par l'âge, ni par les régimes alimentaires. En revanche, elle peut augmenter au cours de pathologies rénales, d'hypothyroïdie et de pathologies inflammatoires chroniques, et elle diminue dans les hyperthyroïdies et les pathologies hépatiques.

Jusqu'à présent, aucun rôle physiologique n'a pu être attribué à la Lp(a), mais de nombreuses études ont révélé des taux élevés chez des sujets porteurs d'athérosclérose carotidiennes ou cérébrales (Li et al., 2013 ; Nestel et al., 2013). La Lp(a) favorise le dépôt de LDL car elle peut se lier fortement aux matrices extracellulaires [12]. Elle est aussi retrouvée dans les plaques d'athérome et pourrait contribuer aux maladies cardiovasculaires en inhibant la thrombolyse [10].

1.5.5 Les HDL

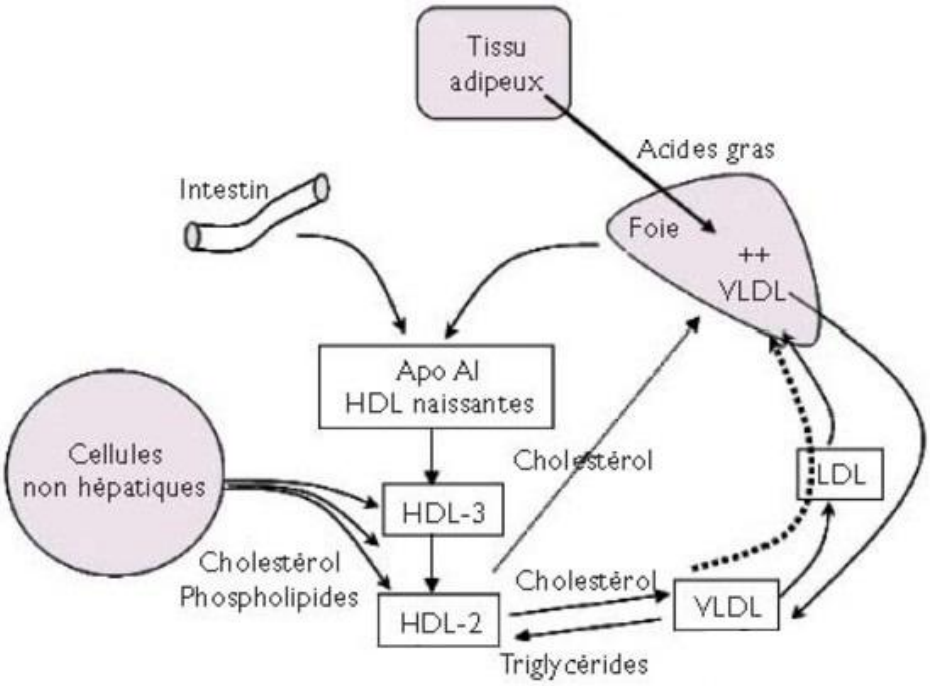


Figure 18 – Métabolisme des HDL.

Les HDL sont synthétisées dans l'intestin et dans le foie. Elle sont constituées des apolipoprotéines apoA-I (qui active la LCAT), apoA-II (qui forme avec les phospholipides des accepteurs de cholestérol libre), apoC et apoE. Il existe plusieurs isoformes de cette lipoprotéine en fonction de la répartition et de la proportion d'apolipoprotéines qui la constitue.

Leur rôle est de transporter le cholestérol des tissus périphériques vers le foie afin de réguler la quantité de cholestérol libre présent dans les tissus. La LCAT, activée par l'apoA-I, estérifie le cholestérol de l'enveloppe, ce qui le fait passer dans le cœur de la lipoprotéine. Au niveau des tissus périphériques, les HDL captent le cholestérol extrait des membranes cellulaires (grâce au transporteur ABCA1, ATP Binding Cassette A1) qui est au fur et à mesure estérifié par la LCAT. Grâce à la CETP, les HDL peuvent échanger leurs lipides avec les CM et les VLDL, ainsi, elles s'appauvrissent en esters de cholestérol et s'enrichissent en triglycérides. Elles peuvent également retourner directement au foie afin d'éliminer le surplus de cholestérol via l'excrétion biliaire. Le rôle des HDL est aussi de fournir les VLDL et CM en apoE et apoC afin de permettre leur catabolisme.

L'action anti-athérogène des HDL s'explique donc surtout par son rôle dans l'élimination du cholestérol libre des cellules et de la paroi artérielle, c'est pourquoi elle sont dites porteuses de « bon cholestérol ».

1.5.6 La fin du dogme « bon et mauvais cholestérol »

Les concepts de bon et mauvais cholestérol ont été à l'origine des stratégies thérapeutiques que l'on connait aujourd'hui dans le traitement des dyslipidémies et dans la prévention du risque cardiovasculaire. L'idée de départ était qu'il suffisait de

diminuer le mauvais cholestérol, ou LDL-c, notamment grâce aux statines, et d'augmenter le bon, ou HDL-c. Pour cela, de nouvelles molécules ont été mises à l'essai par plusieurs laboratoires. Mais, en mai 2012, le laboratoire Roche a annoncé l'arrêt du développement du dalcetrapib, une molécule qui permettait pourtant d'augmenter les taux de HDL-c de 30 à 35%. En effet, il a été montré lors des études cliniques que malgré cette augmentation, il n'y avait aucune protection contre la survenue d'accidents cardiovasculaires (Schwartz et al., 2012). La deuxième grande étude qui a détruit le dogme du « bon cholestérol » a montré que des personnes génétiquement programmées pour avoir un taux élevé de HDL-c avaient le même risque d'avoir un infarctus du myocarde que le reste de la population (Voight et al., 2012).

La conclusion de ces études est que le HDL-c ne serait qu'un simple marqueur de risque cardiovasculaire et non un facteur protecteur. On sait en revanche que le fonctionnement des HDL peut être altéré dans certaines situations telles que l'hypertriglycéridémie, l'obésité ou le diabète. Une nouvelle piste thérapeutique pourrait donc être de réussir à limiter l'altération des HDL dans ces situations afin qu'ils puissent jouer leur rôle correctement, c'est-à-dire qu'il serait préférable d'agir sur la qualité des HDL plutôt que sur leur quantité, comme cela a été le cas jusqu'à maintenant.

1.6 Les hyperlipidémies

1.6.1 Classification

Etablie en 1967 et mise à jour en 1970 par l'OMS, la classification des dyslipidémies primaires, dite classification internationale de Fredrickson, est basée sur les

modifications des taux de lipoprotéines visibles à l'électrophorèse. On distingue ainsi cinq types de dyslipidémies (tableau 2) :

- L'hyperchylomicronémie familiale (type I)
- L'hypercholestérolémie familiale essentielle (type IIa) et l'hyperlipidémie familiale mixte (type IIb)
- La dysbétalipoprotéinémie familiale (type III)
- L'hypertriglycéridémie familiale (type IV)
- L'hyperlipoprotéinémie familiale (type V)

	Aspect du sérum à jeun	Cho	TAG	Lp	Athérogénicité	Fréquence	Type
I	Lactescent	↑	↑↑↑	CM	-	<1%	Hypertriglycéridémie majeure
II a	Clair	>2,5g/L	N	LDL	+++	10%	Hypercholestérolémie majeure
II b	Opalescent	↑	↑	VLDL + LDL	+++	40%	Dyslipidémie mixte
III	Opalescent	↑	↑↑↑	IDL	+++	<1%	Dyslipidémie mixte
IV	Trouble	N	↑↑↑	VLDL	+	45%	Hypertriglycéridémie majeure
V	Opalescent	↑	↑↑↑	VLDL +CM	+	5%	Hypertriglycéridémie majeure

Tableau 2 – Classification des dyslipidémies selon Fredrickson.
Cho : cholestérol ; TAG : triglycérides ; Lp : lipoprotéines.

Les hyperlipidémies secondaires à des pathologies (diabète, goutte, hypothyroïdie,…), des excès alimentaires ou à certains médicaments (corticoïdes, œstrogènes, certains diurétiques et β-bloquants) sont également définies selon cette classification.

Les statines sont donc indiquées dans le traitement des hyperlipidémies de types IIa et IIb, que nous allons voir en détail. Pour rappel, les valeurs plasmatiques

normales du cholestérol sont entre 4,10 et 5,20mmol/L (soit entre 1,6 et 2,0g/L) et celles des triglycérides sont entre 0,40 et 1,70mmol/L (soit entre 0,35 et 1,50g/L).

1.6.2 Hypercholestérolémie familiale essentielle (type IIa)

C'est une hypercholestérolémie pure avec un taux de triglycérides inchangé et une augmentation de la fraction lipoprotéique représentée par une élévation des LDL due à la mutation du récepteur des apoB/E ou de l'apoB100. Elle se présente sous plusieurs formes :

- La forme polygénique non familiale, qui représente 90% des hypercholestérolémies, soit 1 à 2% de la population, qui associe diverses anomalies génétiques (dont des défauts des récepteurs à l'apoB/E) et des facteurs environnementaux (alimentation trop riche en cholestérol et en graisses saturées) et qui se développe généralement durant la seconde moitié de la vie. Le taux plasmatique de cholestérol est inférieur à 3,5g/L.
- La forme familiale homozygote à transmission autosomique dominante, très rare et très athérogène avec un taux de cholestérol compris entre 6 et 12g/L. Elle cause des dépôts extravasculaires d'esters de cholestérol (xanthomes) cutanés et tendineux (notamment sur le tendon d'Achille et sur les tendons extenseurs des doigts de la main) ainsi qu'une athérosclérose et une mortalité coronaire très précoces (20-30 ans).
- La forme familiale hétérozygote qui représente une naissance sur 500, est très athérogène et cause des xanthomes tendineux, des xanthélasmas (dépôt d'esters de cholestérol dans l'angle interne de

la paupière inférieure ou supérieure) et des infarctus précoces avant l'âge de 40 ans. Dans cette forme, le taux de cholestérol plasmatique est compris entre 3,5 et 6,0g/L et 50% des récepteurs sont défectueux.

- La forme familiale mineure où le taux plasmatique de cholestérol est inférieur à 3,50g/L.

Il s'agit donc d'une hypercholestérolémie fréquente qui peut exister dès l'enfance et qui se caractérise par une augmentation du LDL-cholestérol et un taux normal de triglycérides. Les principales conséquences sont des dépôts de cholestérol et des maladies ischémiques qui peuvent survenir chez des sujets jeunes, surtout s'il y a d'autres facteurs de risque associés (tabagisme notamment).

1.6.3 L'hyperlipidémie familiale mixte (type IIb)

Dans ce type, les taux de triglycérides et de cholestérol sont augmentés (d'où le terme « mixte ») et l'augmentation de la fraction lipoprotéique est représentée par l'élévation des taux de VLDL et de LDL due à l'augmentation de la production d'apoB100 par le foie. Cette hyperlipidémie se révèle vers 30-40 ans et est souvent associée à un trouble du métabolisme glucidique, une hyperuricémie ou une hypertension artérielle, mais elle reste moins athérogène que le type IIa. Il est possible d'observer des dépôts extravasculaires formant des xanthélasmas ou des arcs cornéens, mais pas de xanthome.

1.6.4 Prise en charge des dyslipidémies

1.6.4.1 Dépistage

Le dépistage dépend de la présence de facteurs de risque cardiovasculaire (FRCV). S'il existe un ou plusieurs de ces FRCV, il est impératif de rechercher une dyslipidémie. Pour rappel, selon un rapport de l'AFSSAPS de 2005, les FRCV sont (en dehors de l'hyper LDL-cholestérolémie) :

- **Age :** homme de plus de 50 ans ou femme de plus de 60 ans.
- **Antécédents familiaux de maladie coronaire précoce**, soit un infarctus du myocarde ou une mort subite avant 55 ans chez le père ou chez un parent du premier degré de sexe masculin ou un infarctus de myocarde ou une mort subite avant 65 ans chez la mère ou chez un parent du premier degré de sexe féminin.
- **Tabagisme** actuel ou arrêté depuis moins de trois ans.
- **Hypertension artérielle** permanente, traitée ou non.
- **Diabète** de type 2, traité ou non.
- **HDL-cholestérol < 0,40g/L** (1,0mmol/L) quelque soit le sexe.

En attendant d'avoir des informations supplémentaires sur le rôle exact du HDL-c, il est toujours considéré dans les recommandations comme un protecteur contre le risque cardiovasculaire. Cependant, pour être considéré comme un facteur protecteur, sa concentration plasmatique doit être supérieure ou égale à 0,60 g/L (1,6 mmol/L). Ce taux permet également de soustraire un FRCV [12].

1.6.4.2 Le bilan lipidique

Le dépistage d'une dyslipidémie se fait par une Exploration d'une Anomalie Lipidique (EAL) qui détermine les taux plasmatiques de cholestérol total (CT), de triglycérides (TAG), d'HDL-cholestérol (HDL-c) et de LDL-cholestérol (LDL-c). Le prélèvement sanguin doit être fait après douze heures de jeûne. Le dosage des apoA1 et B est réservé aux hypercholestérolémies majeures, aux hyper ou hypo-HDLémies importantes (>1g/L ou <0,25g/L) et aux hypertriglycéridémies sévères (≥ 4g/L). Le plus souvent, le LDL-c n'est pas dosé mais calculé selon la formule de Friedewald :

$$\text{LDLc (g/L)} = CT\ (g/L) - HDLc\ (g/L) - {}^{TAG\ (g/L)}/_{5}$$

ou

$$\text{LDLc (mmol/L)} = CT\ (mmol/L) - HDLc\ (mmol/L) - {}^{TAG\ (mmol/L)}/_{2,2}$$

Cependant, ce calcul n'est possible que si les TAG ne dépassent pas 4g/L (4,6mmol/L) et en l'absence de chylomicrons et d'hyperlipidémie de type III.

Chez un sujet ne présentant pas de FRCV, le bilan lipidique normal est un LDL-c < 1,60g/L (4,1mmol/L), des TAG < 1,50g/L (1,7mmol/L) et un HDL-c > 0,40g/L (1,0mmol/L). Il est à renouveler régulièrement à partir de 45 ans chez l'homme et dès 55 ans chez la femme, voire avant cet âge s'il y a apparition d'un ou plusieurs FRCV. Dans ce cas, les valeurs cibles de LDL-c sont modifiées selon le nombre de FRCV associés (tableau 3).

Nombre de FRCV	Valeurs cibles de LDL-c
En l'absence de facteur de risque	< 2,20 g/L (5,7 mmol/L)
En présence d'un facteur de risque	< 1,90 g/L (4,9 mmol/L)
En présence de deux facteurs de risque	< 1,60 g/L (4,1 mmol/L)
En présence de plus de deux facteurs de risque	< 1,30 g/L (3,4 mmol/L)
En présence d'antécédents de maladie CV avérée ou de risque équivalent	< 1,0 g/L (2,6 mmol/L)

Tableau 3 – Valeurs cibles du LDL-cholestérol en fonction des facteurs de risque cardiovasculaire, d'après l'HAS, 2010.

1.6.4.3 Les traitements des dyslipidémies

1.6.4.3.1 Les règles hygiéno-diététiques

Le premier des traitements à mettre en place lors des dyslipidémies est l'instauration de règles hygiéno-diététiques rigoureuses, qui suffisent parfois pour retrouver des valeurs lipidiques normales sans avoir besoin d'instaurer une thérapeutique médicamenteuse. Afin d'obtenir un résultat positif, il est important que le patient adhère aux changements que ces mesures vont impliquer dans sa vie quotidienne. Le but essentiel de ces règles est de corriger une éventuelle surcharge pondérale, de diminuer l'apport en graisses saturées (viande grasse, charcuterie, beurre) au profit de graisses mono ou polyinsaturées (oméga 3 et 6), d'augmenter la consommation de fibres et de micronutriments naturels (fruits, légumes, céréales) et de limiter l'apport alimentaire de cholestérol à 300mg/jour, voire de préférer l'utilisation d'aliments enrichis en stérols végétaux (huiles végétales). Les apports lipidiques ne doivent pas dépasser 35 à 40% de la ration calorique journalière (selon

la qualité des acides gras, cf. annexe 1) et l'apport glucidique doit privilégier les glucides complexes aux sucres simples. Attention cependant à ne pas imposer un régime alimentaire trop restrictif qui peut conduire à des déséquilibres nutritionnels ou à l'échappement thérapeutique du patient. Il est également important de limiter la consommation d'alcool et d'éviter la sédentarité par la pratique d'une activité physique quotidienne, si nécessaire sous contrôle médical, comme 30 minutes de marche rapide par jour.

Lorsque les mesures hygiéno-diététiques ne sont pas suffisantes après 3 mois d'instauration, il est nécessaire de débuter un traitement pharmacologique. Il est à noter qu'en cas de prévention secondaire, le traitement pharmacologique est instauré en même temps que les mesures hygiéno-diététiques. Il existe plusieurs classes thérapeutiques qui permettent de diminuer le CT, le LDL-c et/ou les TAG et d'augmenter le HDL-c. Les statines ne seront pas traitées dans cette partie, mais seront vues plus en détail par la suite.

1.6.4.3.2 Instauration du traitement

Si les objectifs lipidiques ne sont pas atteints après trois mois de régime diététique bien conduit, il est nécessaire d'ajouter un hypolipémiant au traitement. Les posologies utilisées devront être les plus faibles possibles, puis seront éventuellement augmentées selon l'efficacité et la tolérance.

En cas d'hypercholestérolémie pure ou mixte, les statines sont le traitement de première intention. En cas d'intolérance ou de contre-indication, il est possible

d'utiliser l'ézétimibe, la colestyramine ou les fibrates. En cas d'hypertriglycéridémie comprise entre 1,5 et 4,0g/L, le traitement est avant tout hygiéno-diététique. En revanche, si le taux est supérieur à 4g/L (hypertriglycéridémie de type IV), il faudra alors avoir recours aux fibrates.

Enfin, en deuxième intention, il est possible d'associer plusieurs hypolipémiants, comme par exemple les statines et l'ézétimibe lorsque les statines seules ne suffisent pas à atteindre l'objectif fixé de LDL-c. Néanmoins, toutes les associations ne sont pas conseillées, comme les statines et les fibrates en raison du risque d'addition des effets indésirables.

Il est important que le traitement soit pris de façon continue, en respectant la posologie et l'heure de prise. Quelque soit la pathologie concernée, l'observance du traitement conditionne une meilleure chance d'atteindre les objectifs thérapeutiques.

1.6.4.3.3 Les fibrates [14] [15]

Les différentes spécialités françaises contenant des fibrates sont le Lipur® (gemfibrozil), le Béfizal® (bezafibrate), le Lipanor® (ciprofibrate) et le Lipanthyl® et le Fegenor® (fénofibrate).

Ils sont indiqués en deuxième intention dans le traitement des hypercholestérolémies isolées (type IIa) ou mixtes (type IIb et III) lorsque les statines sont mal tolérées ou contre-indiquées. Ils sont également utilisés contre l'hypertriglycéridémie pure de type IV pour des concentrations sériques de TAG ≥ 4g/L. Ils sont cependant contre-indiqués en cas d'insuffisance hépatique ou rénale et

en cas d'association avec un autre fibrate (risque accru de douleurs musculaires) ou avec le répaglinide (Novonorm® et génériques, risque d'hypoglycémie grave).

Dérivés de l'acide fibrique, les fibrates abaissent la concentration plasmatique des triglycérides et des VLDL, mais les taux de LDL peuvent soit baisser, soit, plus rarement, augmenter. Cette action se fait par activation de facteurs nucléaires (PPARα) qui régulent la transcription des gènes impliqués dans le métabolisme des lipoprotéines riches en TAG. L'activité de la lipoprotéine lipase est augmentée, ce qui entraine la diminution des TAG et donc la diminution des VLDL plasmatiques. Le métabolisme des HDL est aussi modifié puisque les PPARα régulent en partie les gènes des apoA1 et A2 à l'origine d'une augmentation des concentrations plasmatiques d'HDL.

Les fibrates sont généralement bien résorbés par voie orale et sont fortement liés aux protéines plasmatiques.

Les effets indésirables liés aux fibrates sont des atteintes musculaires (myalgies diffuses) et exceptionnellement des rhabdomyolyses parfois sévères réversibles à l'arrêt du traitement, des troubles digestifs, des lithiases biliaires, des rashs cutanés, une photosensibilisation et une élévation des transaminases.

Enfin, les fibrates potentialisent l'effet des antivitamine K (par compétition de liaison aux protéines plasmatiques) et augmentent le risque d'effets indésirables musculaires avec les statines. L'association entre ces médicaments est donc déconseillée.

Malgré un rapport bénéfice/risque favorable, l'agence européenne des médicaments a recommandé en 2010 l'utilisation des fibrates uniquement en deuxième intention, lorsqu'un traitement par statine est contre-indiqué ou mal toléré.

1.6.4.3.4 La colestyramine [14] [15]

La colestyramine (Questran®) est une résine basique synthétique échangeuse d'ions indiquée dans les hypercholestérolémies de type II lorsque les mesures hygiéno-diététiques ne suffisent pas, ou bien en première intention, toujours contre les hypercholestérolémies de type II.

Cette résine n'est pas absorbée et possède une forte affinité pour les acides biliaires qu'elle fixe sous forme d'un complexe insoluble, inhibant ainsi leur cycle entéro-hépatique et augmentant leur élimination fécale. Bien que la synthèse hépatique du cholestérol soit augmentée sous l'action de la colestyramine, il est rapidement éliminé sous forme d'acides biliaires et la cholestérolémie est abaissée chez la majorité des patients.

Les effets indésirables liés à la colestyramine sont digestifs et nécessitent parfois l'arrêt du traitement. On retrouve ainsi majoritairement des constipations (parfois très intenses), des douleurs abdominales, des diarrhées, des ballonnements, des vomissements et des stéatorrhées. C'est donc un médicament qui sera contre-indiqué en cas de constipation chronique, mais aussi en cas d'insuffisance hépatique et en particulier en cas d'obstruction complète des voies biliaires.

C'est un médicament à prendre à distance des autres thérapies car il réduit l'absorption intestinale, ce qui diminue les effets des autres médicaments et peut donc avoir de lourdes conséquences, notamment avec les médicaments à marge thérapeutique étroite (AVK, digitaliques,…). Attention également à l'interaction avec les acides biliaires cholélitholytiques (Delursan®,…) qui seront fixés par la colestyramine et éliminés sans avoir agi.

1.6.4.3.5 L'ézétimibe [14] [15]

L'ézétimibe (Ezetrol®), en association avec une statine, est indiqué comme traitement adjuvant au régime chez les patients ayant une hypercholestérolémie primaire et pour qui une statine seule ne suffit pas. Il peut également être indiqué en monothérapie si les statines sont mal tolérées ou contre-indiquées.

L'ézétimibe appartient à une classe d'hypolipémiants qui inhibent de façon sélective l'absorption intestinale du cholestérol et des phytostérols apparentés en ciblant le transporteur Niemann-Pick C1-like 1 (NPC1L1) responsable de cette absorption intestinale, sans modification significative des TAG et du HDL-c.

Les effets indésirables fréquemment retrouvés sont des douleurs abdominales avec diarrhées et flatulences, une fatigue, une myalgie, des maux de tête et une élévation des transaminases. C'est ce dernier effet indésirable qui contre-indique l'ézétimibe chez les patients présentant une affection hépatique évolutive ou des élévations persistantes et inexpliquées des transaminases hépatiques.

1.6.4.3.6 Les oméga-3 [14] [15]

Les oméga-3 sont présents dans deux spécialités sous deux formes différentes. Dans Omacor®, on retrouve les acides eicosapentaénoïque (EPA) et docosahexaénoïque (DHA) dans leur forme simple, alors que dans Ysomega®, l'EPA et le DHA sont sous forme de triglycérides.

En dehors de l'utilisation de l'Omacor® en prévention secondaire suite à un infarctus du myocarde, les oméga-3 sont indiqués dans les hypertriglycéridémies endogènes. Ils peuvent être utilisés en monothérapie dans les dyslipidémies de type IV ou en association avec les statines dans les dyslipidémies de type IIb et III lorsque le contrôle des TAG est insuffisant.

Omacor® diminue la synthèse hépatique des TAG car l'EPA et le DHA sont de mauvais substrats pour les enzymes de synthèse des TAG et inhibent l'estérification d'autres acides gras, ce qui entraine la diminution des VLDL. Ysomega® inhiberait quant à lui directement la synthèse des VLDL.

Les principaux effets indésirables retrouvés avec ces spécialités sont des nausées, des dyspepsies et des éructations et les contre-indications se limitent à une hypersensibilité à l'un des constituants du médicament (attention toutefois à la présence d'huile de soja dans Omacor®). Il sera néanmoins important de surveiller les patients sous anticoagulants car les oméga-3 augmentent le temps de saignement.

Il est important de noter que l'efficacité d'une diminution des TAG sur le risque coronarien n'a jamais été formellement prouvée.

1.6.4.3.7 Nouvelles perspectives : la proprotéine PCSK9

La Proprotéine Convertase Subtilisine/Kexine de type 9, ou PCSK9, est un gène codant pour une enzyme du même nom intervenant dans le métabolisme du cholestérol. Dans le foie, cette enzyme se fixe sur les LDL-récepteurs et induit leur dégradation, ralentissant ainsi l'élimination du cholestérol plasmatique et limitant donc l'efficacité des statines (Maxwell and Breslow, 2004). Elle est également

exprimée dans les entérocytes et augmente l'absorption des triglycérides. L'activation de ce gène, et donc la production de l'enzyme, se ferait par l'action des SREBP, elles-mêmes stimulées par la diminution des taux intracellulaires de cholestérol. Ainsi, les statines qui diminuent le LDL-c augmentent le taux sérique de PCSK9 (Dubuc et al., 2004).

La découverte de cette enzyme a permis de découvrir une nouvelle piste pour le traitement des hypercholestérolémies. Depuis quelques années, les laboratoires font des recherches sur des anticorps anti-PCSK9, destinés à potentialiser l'efficacité des statines chez des patients qui ne parviennent pas à atteindre un taux suffisamment bas de LDL-c. Les résultats des premières phases de développement sont encourageants. En effet, dans l'étude menée par le laboratoire Sanofi, la réduction du LDL-c est beaucoup plus importante après 8 semaines de traitement dans le groupe atorvastatine 80mg + anticorps (73,2% de réduction, $p<0,001$) que dans le groupe atorvastatine 80mg + placebo (17,3% de réduction). Il est également intéressant de constater que dans le troisième groupe de cette étude (atorvastatine 10mg + anticorps), l'effet de la faible dose de statine a été largement potentialisée par l'anticorps anti-PCSK9 (66,2% de réduction du LDL-c, $p<0,001$) (Roth et al., 2012).

Ces résultats laissent imaginer que d'ici quelques années, les anticorps anti-PCSK9 feront partie intégrante du traitement hypocholestérolémiant chez les patients n'atteignant pas les objectifs de LDL-c malgré les traitements déjà existant.

Conclusion

En dehors des mesures hygiéno-diététiques toujours indispensables en première intention, le traitement médicamenteux des dyslipidémies repose essentiellement sur la famille des statines, à l'exception des hypertriglycéridémies pures. Les autres classes thérapeutiques sont utilisables en seconde intention, mais, en dehors des intolérances aux statines, elles sont surtout préconisées en association aux statines avec des précautions particulières pour certaines associations.

Malgré les connaissances acquises sur les dyslipidémies, leurs causes, leurs conséquences et les moyens de les traiter, elles demeurent un réel problème de santé publique. D'après les estimations de l'OMS, en 2030, 23,3 millions de décès auront lieu par an de causes cardiovasculaires, ce qui représenterait toujours la première cause mondiale de mortalité [1].

2. Les statines

Les inhibiteurs de la 3-hydroxy-3-méthylglutaryl-coenzyme A réductase (HMG-CoA réductase), ou statines, sont utilisés depuis vingt-cinq ans par des millions de personnes à travers le monde dans le cadre du traitement des hyperlipidémies. Les médicaments de cette classe font partie des médicaments les plus vendus au monde, cependant, leur intérêt est aujourd'hui remis en cause, notamment à cause de nombreux effets indésirables, parfois graves, dont ils font l'objet.

2.1 Histoire

Dans les années 1970, Akira Endo, un biochimiste japonais, travaille sur les métabolites fongiques et leurs influences sur la synthèse du cholestérol. Il fait l'hypothèse que les champignons synthétisent des composés chimiques pour se défendre contre les organismes parasites en inhibant leur synthèse de cholestérol, aboutissant à l'impossibilité de produire des ergostérols, un composé des membranes cellulaires. Il recherche donc ces composés chimiques parmi 6000 molécules produites par *Penicillium citrinum*. Trois d'entre elles montrent un effet, mais c'est la mévastatine qui sera la plus étudiée et qui sera à l'origine de la classe médicamenteuse des statines. Dès 1976, il explique l'action hypocholestérolémiante de ces métabolites par l'inhibition de l'HMG-CoA réductase (Endo et al., 1976) et en 1980, il est prouvé que les statines permettent de baisser le niveau de cholestérol circulant dans le sang des patients (Yamamoto et al., 1980).

En 1978, Roy Vagelos du laboratoire Merck isole la lovastatine de l'*Aspergillus terreus* qui sera commercialisée en 1987 sous le nom de Mevacor®. Dans les années qui ont suivi, d'autres statines ont été commercialisées comme la simvastatine (1988), la pravastatine (1991), la fluvastatine (1994), l'atorvastatine (1997) et la rosuvastatine (2003). Une autre statine appelée cérivastatine a été introduite en 1998 mais a été retirée du marché français trois ans plus tard en raison d'effets indésirables graves, principalement des rhabdomyolyses entrainant insuffisance rénale aiguë et décès. Récemment, la pitavastatine a fait l'objet de nombreuses recherches, mais son service médical rendu (SMR) a été jugé insuffisant par l'HAS qui a refusé la mise sur le marché de la molécule.

La première étude ayant montré un bénéfice du traitement par statine chez des patients coronariens est l'étude 4S (Scandinavian Simvastatin Survival Study) de 1994 qui a démontré chez 4 444 patients de 35 à 70 ans que les statines diminuaient les taux de LDL-cholestérol et de cholestérol total, et augmentaient celui de HDL-cholestérol, mais aussi qu'elles diminuaient la mortalité. De nombreuses autres études ont été publiées sur les bienfaits des statines en prévention primaire et secondaire, si bien qu'aujourd'hui, les statines sont devenues des médicaments incontournables.

Il existe à l'heure actuelle sept statines présentes dans des spécialités, dont cinq font l'objet d'une autorisation de mise sur le marché (tableau 4), la lovastatine (Mevacor®) et la pitavastatine (Trolise®) n'ayant jamais été distribuée en France.

Année de mise sur le marché	Dénomination commune internationale	Noms commerciaux
1988	Simvastatine	ZOCOR® (5, 20 ou 40mg) LODALES® (5, 20 ou 40mg)
1989	Pravastatine	ELISOR® (20 ou 40mg) VASTEN® (20 ou 40mg)
1995	Fluvastatine	FRACTAL® (20, 40 ou LP80mg) LESCOL® (20, 40 ou LP80mg)
1997	Atorvastatine	TAHOR® (10, 20, 40 ou 80mg)
1998 ***(retirée du marché en 2001)***	Cérivastatine	CHOLSTAT® STALTOR®
2001	Rosuvastatine	CRESTOR® (5, 10 ou 20mg)

Tableau 4 – Liste des statines disponibles en France.

Ainsi, en 2012, 6,4 millions de patients français suivaient un traitement par statines, soit 10% de la population, avec un million de nouveaux patients traités chaque année [16].

Selon le rapport des ventes réalisé par l'ANSM en 2012, l'atorvastatine est à la 21e place du classement des substances actives les plus utilisées en ville par nombre d'unités vendues, et à la première place en terme de chiffre d'affaires, ce qui représente 417 millions d'euros pour l'année 2011, avec néanmoins une baisse de 1,6% par rapport à l'année 2010. Concernant le marché des génériques, dans le classement des 30 groupes de génériques les plus utilisés en ville en chiffre d'affaires, la simvastatine et le pravastatine occupent respectivement la 3ème (66,1 million d'euros) et la 4ème place (61,2 millions d'euros).

2.2 Mécanisme d'action

Comme nous l'avons vu précédemment, l'alimentation apporte à l'organisme approximativement 300 à 500mg de cholestérol par jour alors que le foie en synthétise 600 à 900mg quotidiennement. La grande majorité du cholestérol de l'organisme étant d'origine endogène, il est logique que les chercheurs se soient penchés sur des substances capables d'inhiber cette synthèse endogène pour obtenir un effet hypocholestérolémiant.

Les statines agissent en inhibant l'HMG-CoA réductase, enzyme limitante de la voie du mévalonate. Cette inhibition est possible grâce à l'analogie de structure entre les statines et l'HMG-CoA, substrat naturel de l'enzyme (figure 19). Les statines ont toutes en commun le noyau hydroxy-naphtalène de l'HMG-CoA qui peut être ouvert (actif) ou fermé (inactif) selon la statine, c'est pourquoi la simvastatine est définie comme une prodrogue puisqu'elle doit être hydroxylée pour être active. L'encombrement stérique dû à la fixation des statines sur le site catalytique de l'enzyme bloque l'accès à l'HMG-CoA, et donc la production de mévalonate. Ce mécanisme d'action est complété par une dégradation intracellulaire accrue de l'apoB et une diminution de la sécrétion hépatique des VLDL par défaut d'assemblage.

L'inhibition de l'HMG-CoA réductase entraîne des diminutions locales de concentration de cholestérol intracellulaire qui déclenchent une augmentation de l'expression de LDL-récepteurs à la surface des hépatocytes par un mécanisme de rétrocontrôle, et donc le captage et le catabolisme des LDL. En effet, la concentration intracellulaire de cholestérol régule l'expression des gènes chargés de coder pour les protéines qui permettent d'approvisionner les cellules en cholestérol.

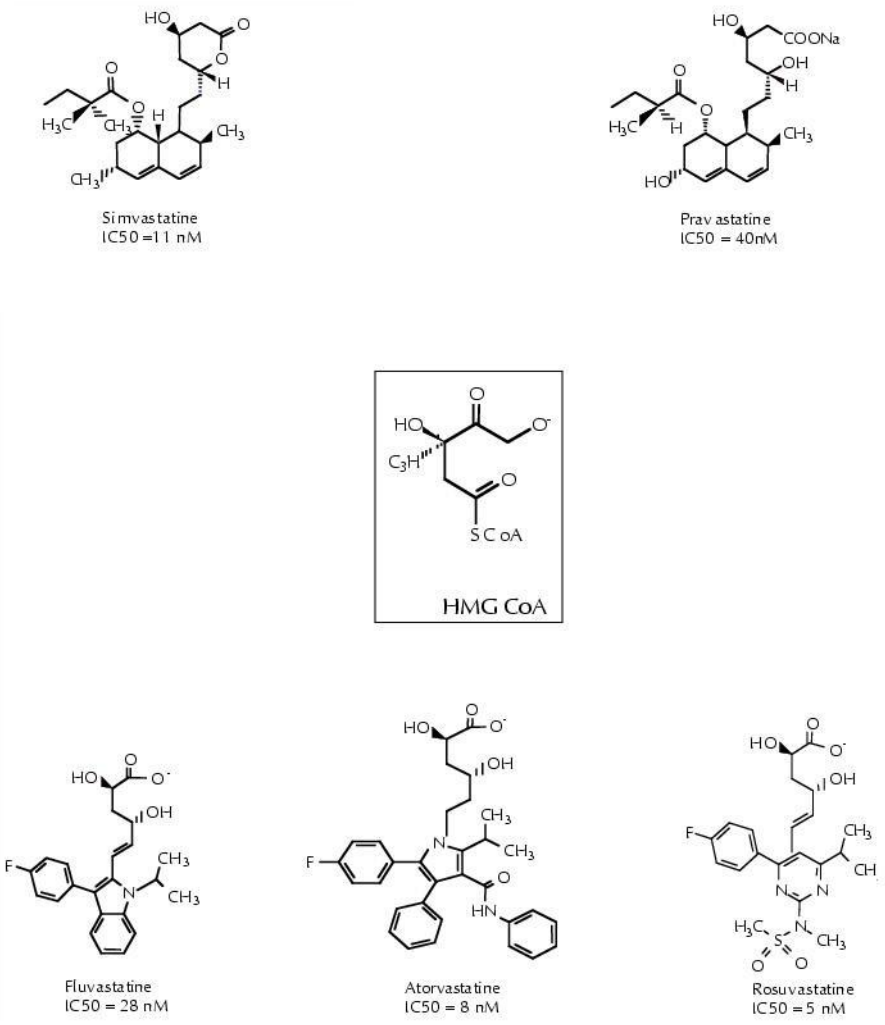


Figure 19 - Relation structure-activité des inhibiteurs de l'HMG-CoA réductase, d'après Bézie et al., 2003 [17]. Les IC_{50} mentionnées illustrent la puissance relative des statines vis à vis du blocage de l'enzyme.

Les cellules disposent de deux voies d'enrichissement en cholestérol : une voie endogène permettant la synthèse *de novo* du cholestérol à partir d'acétyl-CoA et une voie exogène utilisant l'apport de cholestérol extracellulaire dans la cellule par la capture, l'internalisation et la dégradation des LDL. En diminuant localement les concentrations de cholestérol intracellulaire, les statines entraînent l'augmentation de l'expression des gènes qui codent pour certaines enzymes responsables de la synthèse du cholestérol (HMG-CoA synthase, HMG-CoA réductase) mais aussi du

gène codant pour les LDL-récepteurs. L'augmentation de la synthèse d'HMG-CoA réductase n'entraîne pas l'accroissement de la synthèse du cholestérol puisque les statines bloquent l'activité catalytique de l'enzyme.

La régulation de l'expression des gènes qui contrôlent l'approvisionnement des cellules en cholestérol dépend de facteurs de transcription attachés à la membrane du réticulum endoplasmique : les SREBP (cf. 1.1.4.1). Le nombre des LDL-récepteurs augmente alors dans la membrane cytoplasmique, ce qui permet à la cellule hépatique d'internaliser et de dégrader un plus grand nombre de LDL, entraînant une réduction du nombre des LDL plasmatiques et donc une réduction du LDL-cholestérol. Cette dégradation hépatocytaire des LDL permet d'éliminer le cholestérol de l'organisme par la voie biliaire, soit sous sa forme inchangée, soit sous forme de sels biliaires. Un traitement par statines augmente donc l'épuration hépatique des LDL plasmatiques, mais il entraine aussi une augmentation importante et prolongée de l'activité des récepteurs des LDL, ainsi qu'une amélioration qualitative de ces LDL circulants.

Il a été démontré que les statines réduisaient les concentrations de cholestérol total, de LDL-c, d'apoB et de TAG et augmentaient celles du HDL-c et de l'apoA1, ce qui prouve l'intérêt thérapeutique des statines, puisque la diminution du cholestérol total, du LDL-c et de l'apoB diminuent le risque d'événements cardiovasculaires et de décès d'origine vasculaire (étude ASCOT par Sever et al., 2011). Une autre possibilité est que les statines pourraient inhiber la synthèse hépatique d'apoB_{100} et diminuer la synthèse et la sécrétion des lipoprotéines riches en TAG (Ginsberg et al., 1987 ; Grundy, 1998).

Le tableau 5 résume l'efficacité maximale des statines, retrouvée en moyenne après 4 à 6 semaines de traitement.

Molécules	Modification maximale du LDL-c	Modification maximale des TAG	Modification maximale du HDL-c
Simvastatine	- 47%	- 18%	+ 12%
Pravastatine	- 34%	- 24%	+ 12%
Fluvastatine	- 24%	- 10%	+ 8%
Atorvastatine	-60%	- 29%	+ 6%
Rosuvastatine	- 65%	- 35%	+ 14%

Tableau 5 – Efficacité relative des statines, d'après d'après Bézie et al., 2003 [17].

2.3 Pharmacocinétique

Les statines présentent des caractéristiques pharmacocinétiques variables, conditionnées en partie par leurs propriétés physico-chimiques (tableau 6). Aussi, le choix d'une molécule ou d'une autre peut avoir des répercussions cliniques importantes en fonction des caractéristiques des patients (âge, insuffisance rénale ou hépatique, polymédication) pour ces traitements institués au long cours.

Toutes les statines sont rapidement absorbées et la concentration maximale (C_{max}) est atteinte entre 0,5 à 3h après l'absorption. Elles présentent cependant un effet de premier passage hépatique marqué conduisant à une réduction importante de la biodisponibilité après administration orale. La biodisponibilité des statines actuellement disponibles ne dépasse pas 30 %. La prise alimentaire diminue la biodisponibilité de la pravastatine, la fluvastatine et l'atorvastatine sans pour autant en modifier l'effet hypocholestérolémiant. Les statines peuvent donc être absorbées indépendamment de la prise des repas.

	Simvastatine	Pravastatine	Fluvastatine	Atorvastatine	Rosuvastatine
T_{max} (h)	1,3 – 1,4	0,9 – 1,6	0,5 – 1	2 – 3	3
C_{max} (ng/mL)	10 – 34	45 – 55	448	27 – 66	37
Biodisponibilité (%)	5	18	19 – 29	12	20
Lipophilie	Oui	Non	Oui	Oui	Non
Liaison aux protéines (%)	94 – 98	43 – 55	> 99	80 – 90	88
Métabolisme	CYP3A4	Sulfatation	CYP2C9 (et légèrement 3A4)	CYP3A4	CYP2C9 (et légèrement 2C19)
Métabolites	Actifs	Inactifs	Inactifs	Actifs	Actifs (faiblement)
Demi-vie (h)	2 – 3	1,3 – 2,8	0,5 – 2,3	15 – 30	20,8
Elimination urinaire (%)	13	20	6	2	10
Elimination fécale (%)	58	71	90	70	90

Tableau 6 – Pharmacocinétique des statines basée sur une dose orale de 40mg, d'après Corsini et al.,1999 et White, 2002.

Les statines se lient fortement aux protéines plasmatiques, à l'exception de la pravastatine qui n'est liée qu'à environ 50 % à l'albumine. Elles présentent toutefois peu d'interactions pharmacocinétiques par déplacement de leur fixation aux protéines plasmatiques. La lipophilie des statines varie selon les molécules : la simvastatine, la fluvastatine et l'atorvastatine sont lipophiles alors que la pravastatine et la rosuvastatine sont hydrophiles. La lipophilie confère aux molécules une meilleure diffusion dans les tissus extra-hépatiques et d'une façon générale une métabolisation hépatique pour son élimination. En revanche, le caractère hydrophile favorise quant à lui l'interaction statine-HMG-CoA réductase et permet aux molécules d'être excrétées en évitant une métabolisation excessive par les cytochromes P450.

La simvastatine et l'atorvastatine sont majoritairement métabolisées par les CYP3A4 hépatiques et intestinaux en métabolites actifs, alors que la fluvastatine et

la rosuvastatine sont essentiellement métabolisées par le cytochrome 2C9 en métabolites inactifs. La pravastatine, qui est hydrophile, n'est pas significativement métabolisée par le CYP 3A4. Il est important de noter que la simvastatine et l'atorvastatine sont principalement métabolisées par le CYP3A4, comme la majorité des principes actifs, ce qui peut poser un problème d'interactions médicamenteuses.

Une attention particulière devra être donnée aux patients souffrant d'insuffisance rénale et dont la statine possède un fort pourcentage d'élimination urinaire. En effet, le risque majeur est l'accumulation de ces métabolites faute d'élimination, et donc l'augmentation de l'effet hypolipémiant et des effets indésirables. Chez ces patients, on préfèrera donc l'utilisation de l'atorvastatine ou de la fluvastatine dont l'élimination rénale est très faible. La pravastatine, hydrophile, doit bien sûr être évitée. L'insuffisance hépatique quant à elle augmente l'accumulation des statines, en diminuant leur métabolisation et leur élimination. En cas d'insuffisance hépatique, il est donc préférable de choisir les statines peu métabolisées, ne présentant pas de métabolites actifs, et à élimination plutôt rénale. Dans ce contexte, c'est la pravastatine qui est la mieux adaptée. Le sexe influence également les concentrations plasmatiques des statines : les aires sous courbe sont supérieures chez la femme (10 à 20 %) sans aucune conséquence clinique.

2.4 Les statines disponibles en France [14] [15]

Plusieurs statines sont disponibles en France depuis la fin des années 80, mais malgré des similitudes évidentes, de nombreuses caractéristiques les diffèrent. Il est également à noter que malgré les études effectuées chez les femmes enceintes et allaitantes, les statines restent déconseillées pour ces populations.

2.4.1 La simvastatine

Spécialités	Laboratoires	Présentations
ZOCOR®	MSD France	5, 20 ou 40mg
LODALES®	Sanofi-Aventis	20 ou 40mg
INEGY® *(associée à l'ézétimibe)*	MSD France	10mg/20mg* ou 10mg/40mg*
VYTORIN® *(associée à l'ézétimibe)*	MSD France	10mg/20mg* ou 10mg/40mg*

Tableau 7 – Liste des spécialités disponibles en France contenant de la simvastatine. L'astérisque correspond à la quantité de simvastatine présente par unité de prise.

La simvastatine est présente, seule, dans deux spécialités, Zocor® et Lodales®, et en association avec l'ézétimibe dans deux autres spécialités, Inegy® et Vytorin®. Elle est indiquée dans toutes les formes d'hyperlipidémies de type IIa et IIb en cas d'échec des mesures hygiéno-diététiques, mais également en prévention dans la réduction de la mortalité et de la morbidité cardiovasculaire.

La simvastatine est contre-indiquée en cas d'atteinte ou d'insuffisance hépatique et en association avec le gemfibrozil.

Parmi les principales interactions médicamenteuses de la simvastatine, on retrouve les fibrates (augmentation du risque d'effets indésirables musculaires), les inhibiteurs du CYP3A4 (antifongiques azolés, macrolides, inhibiteurs des protéases,…) ou ses inducteurs (rifampicine, certains antiépileptiques et antirétroviraux, le millepertuis…).

Enfin, les effets indésirables les plus fréquents sont d'ordre hématologiques (anémie), nerveux (céphalées, vertiges), digestifs (constipation, diarrhées, vomissements, pancréatite, hépatite), cutanés (rash, prurit, alopécie), musculaires (myopathies diverses) et généraux (asthénie). On peut également observer une élévation des transaminases sériques, des phosphatases alcalines et des CPK.

2.4.2 La pravastatine

Spécialités	Laboratoires	Présentations
Elisor®	Bristol-Myers Squibb	10, 20 ou 40mg
Vasten®	Sanofi-Aventis	10, 20 ou 40mg
Pravadual® *(associée à l'acide acétylsalicylique)*	Bristol-Myers Squibb	40mg*/81mg

Tableau 8 – Liste des spécialités disponibles en France contenant de la pravastatine. L'astérisque correspond à la quantité de pravastatine présente par unité de prise.

La pravastatine est présente dans trois spécialités. Elle est seule dans Elisor® et Vasten® et en association avec l'acide acétylsalicylique dans Pravadual®. Seule, elle est indiquée dans les hypercholestérolémies de type IIa (dans leur forme hétérozygote uniquement) et IIb et en prévention primaire et secondaire dans la réduction de la mortalité et de la morbidité cardiovasculaire. Elle est également utilisée dans la réduction des hyperlipidémies post-transplantation chez les patients traités par immunosuppresseurs. Elle est en revanche contre-indiquée en cas d'hypersensibilité, d'affection hépatique évolutive ou d'insuffisance hépatique.

L'utilisation concomitante de fibrates augmente le risque d'atteinte musculaire et la prise de ciclosporine augmente l'exposition à la pravastatine d'un facteur 4. Il est à noter qu'aucune interaction significative n'a été retrouvée avec les inducteurs ou inhibiteurs du CYP3A4 ou avec les anticoagulants oraux.

Les effets indésirables les plus fréquents sont proches de ceux retrouvés avec la simvastatine, mais semblent être plus rares.

2.4.3 La fluvastatine

Spécialités	Laboratoires	Présentations
Fractal®	Pierre Fabre	20, 40 ou 80mg
Lescol®	Novartis	20, 40 ou 80mg

Tableau 9 – Liste des spécialités disponibles en France contenant de la fluvastatine.

La fluvastatine est présente dans deux spécialités : Fractal® et Lescol®. Elle est indiquée dans les hypercholestérolémies de type IIa et IIb ainsi qu'en prévention secondaire des maladies coronariennes, mais contre-indiquée en cas d'hypersensibilité, de pathologie hépatique active ou évolutive.

Il existe une augmentation du risque d'atteinte musculaire en cas d'association avec les fibrates ou la colchicine. Il ne semble pas y avoir d'interaction avec les anticoagulants ou la ciclosporine, cependant, de fortes hausses de concentration ont été observées en cas d'utilisation de rifampicine, bien que la fluvastatine ne soit pas métabolisée par le CYP3A4 et que les inhibiteurs de ce cytochrome n'aient pas d'influence sur la concentration en fluvastatine. En revanche, le fluconazole, inhibiteur du CYP2C9, augmente fortement la concentration plasmatique de fluvastatine.

Les effets indésirables les plus fréquemment retrouvés sont les insomnies, les céphalées, les douleurs abdominales et les nausées. Les atteintes musculaires ont été observées dans moins d'un cas sur mille.

2.4.4 L'atorvastatine

Spécialités	Laboratoires	Présentations
Tahor®	Pfizer	10, 20, 40 ou 80mg
Caduet® *(associée à l'amlodipine)*	Pfizer	5mg/10mg* ou 10mg/10mg*

Tableau 10 – Liste des spécialités disponibles en France contenant de l'atorvastatine. L'astérisque indique la quantité d'atorvastatine présente par unité de prise.

L'atorvastatine est présente dans deux spécialités : Tahor®, où elle est seule, et Caduet®, où elle est associée à l'amlodipine. L'atorvastatine est indiquée dans toutes les formes d'hypercholestérolémies de type IIa et IIb dès l'âge de 10 ans, dans les hypertriglycéridémies endogènes de type III dès 10 ans et dans la prévention des maladies ischémiques chez les patients diabétiques ou non. Comme pour les autres statines, les contre-indications sont l'hypersensibilité et une affection hépatique chronique et/ou évolutive.

Etant métabolisée par le CYP3A4, les concentrations plasmatiques d'atorvastatine sont fortement modifiées lors de la prise d'inducteurs ou d'inhibiteurs de ce cytochrome. On observe également des augmentations des effets indésirables musculaires en cas d'association avec l'ézétimibe, les fibrates et l'acide fusidique. L'atorvastatine augmente les concentrations plasmatiques de la digoxine, de certains contraceptifs oraux et dans certains cas de la warfarine. Une attention particulière doit être donnée avec les médicaments à marge thérapeutique étroite afin d'éviter tout surdosage.

Les effets indésirables les plus fréquents sont la nasopharyngite, des réactions allergiques, une hyperglycémie, des céphalées, des troubles gastriques et

des atteintes musculaires. Le suivi biologique permet également d'observer des élévations des transaminases et des CPK.

2.4.5 La rosuvastatine

Spécialité	Laboratoire	Présentations
Crestor®	AstraZeneca	5mg, 10mg ou 20mg

Tableau 11 – Liste des spécialités disponibles en France contenant de la rosuvastatine.

La rosuvastatine est la plus récente des statines commercialisée en France et n'est disponible que dans la spécialité Crestor®. Elle est indiquée dans toutes les formes d'hypercholestérolémies de type IIa et IIb et en prévention du risque cardiaque.

Les contre-indications de la rosuvastatine sont plus nombreuses que pour les autres statines. En effet, en plus de l'hypersensibilité et des affections hépatiques chroniques et/ou évolutives, elle est aussi contre-indiquée en cas de myopathie, d'insuffisance rénale sévère et de traitement par ciclosporine. La posologie maximale de 40mg/jour est également contre-indiquée chez les patients présentant des facteurs prédisposants de myopathie ou de rhabdomyolyse, c'est-à-dire une insuffisance rénale modérée, une hypothyroïdie, des antécédent personnels ou familiaux d'atteintes musculaires, une consommation excessive d'alcool, des situations favorisant une élévation des taux plasmatiques de rosuvastatine, une association aux fibrates et chez les patient asiatiques.

On retrouve également des interactions médicamenteuses semblables à celles existant avec d'autres statines. Ainsi, les taux plasmatiques de rosuvastatine sont très fortement augmentés en cas de prise de ciclosporine et d'inhibiteurs des

protéases et les fibrates augmentent le risque d'atteinte musculaire. La rosuvastatine peut entrainer une augmentation de l'INR chez les patients sous anticoagulants et les taux plasmatiques de certains contraceptifs oraux. Comme elle n'est pas métabolisée par le CYP3A4, aucune interaction résultant de la modification de l'activité de ce cytochrome n'est attendue.

2.5 Recommandations

Une fois que les mesures hygiéno-diététiques ont été jugées insuffisantes pour traiter la dyslipidémie, il est nécessaire d'envisager un traitement par statines. Cependant, le choix de la molécule et de sa dose dépend du niveau de risque du patient, de l'existence ou non d'antécédents cardiovasculaires, du taux initial de LDL-cholestérol et de l'objectif de LDL-c à atteindre. Bien que l'efficacité sur la mortalité toutes causes soit la même pour toutes les statines, l'efficacité sur la diminution du LDL-c varie selon les statines. Ainsi, l'atorvastatine et la rosuvastatine sont plus efficaces que les autres. Cependant, il n'est pas recommandé de prescrire une statine avec un potentiel de réduction du LDL-c supérieur à celui recherché. C'est pourquoi l'HAS a livré en 2012 ses nouvelles recommandations sur le choix des statines les mieux adaptées en fonction de son efficacité et de son efficience, c'est-à-dire celle ayant le meilleur rapport coût/efficacité (Tableaux 12).

Réduire le LDL-cholestérol chez un patient à risque cardio-vasculaire faible à modéré

Niveau de risque (nombre de facteurs de risque#)	Objectif thérapeutique (LDL-c en g/L)	LDL-c initial (en g/L)	Pourcentage de baisse visé	Statine et dose (une prise par jour) les plus efficientes
0	≤ 2,20	> 2,20	< 20 %	**Si une statine est jugée nécessaire : pravastatine 10 mg**
1	≤ 1,90	> 1,90	< 20 %	
2	≤ 1,60	< 2,10	< 20 %	**Pravastatine 10 mg**
		≥ 2,10	> 20 %	**Simvastatine 10 ou 20 mg[1]**
3 ou plus	≤ 1,30	≥ 1,4 et ≤ 1,6	< 20 %	**Pravastatine 10 mg**
		≥ 1,7 et ≤ 1,9	20 à 35 %	**Simvastatine 10 ou 20 mg[1]**
		≥ 2,0 et ≤ 2,2	35 à 40 %	**Simvastatine 40 mg ou atorvastatine 10 mg[2] ou rosuvastatine 5 mg[2]**
		≥ 2,3	> 40 %	**Rosuvastatine 20 mg ou atorvastatine 80 mg**

1. Selon la baisse recherchée.
2. Si la simvastatine 40 mg est inadaptée.

Réduire le LDL-cholestérol chez un patient à haut risque cardio-vasculaire[3]

- L'objectif thérapeutique chez ces patients est un **LDL-C ≤ 1 g/L**, pour un taux initial de LDL-C ≥ 1,30 g/L dans la grande majorité des cas.

Pourcentage de baisse visé	Statine et dose (une prise par jour) les plus efficientes
< 40 %	**Simvastatine à dose adaptée à la baisse du LDL-C recherchée**
> 40 %	**Atorvastatine 80 mg ou rosuvastatine 20 mg[4]**

3. - Patient en prévention secondaire (maladie coronarienne avérée, antécédents d'AVC, artériopathie chronique oblitérante des membres inférieurs).
   - Diabétique de type 2 à haut risque [avec atteinte rénale ou avec au moins deux des facteurs de risque suivants : âge (homme > 50 ans, femme > 60 ans), antécédents familiaux de maladie coronarienne précoce, tabagisme, HTA, HDL-C < 0,40 g/L, microalbuminurie > 30 mg/24 h].
   - Patient ayant un risque d'événement CV > 20 % dans les 10 ans.
4. L'atorvastatine et la rosuvastatine ne possèdent pas d'indication validée en prévention secondaire.

Tableaux 12 – Recommandations de l'HAS sur le choix des statines, 2012.

2.6 Myopathies induites par les statines

Selon les études, 5 à 10% des patients traités par statines souffrent de myopathies, ce qui en fait l'effet indésirable le plus fréquent de cette famille médicamenteuse. Il existe différents degrés de gravité de ces myopathies, allant de la simple myalgie ou de la faiblesse musculaire jusqu'à la rhabdomyolyse, qui peut alors entrainer insuffisance rénale aigue et décès (Liao, 2002). En biologie, il est possible, dans certains cas, d'observer ces myopathies par l'augmentation des taux sériques de créatine kinase, marqueur des dommages musculaires (Ballantyne, 2003).

Le mécanisme de ces effets indésirables n'est à ce jour pas encore élucidé, mais de nombreuses études ont permis de découvrir plusieurs phénomènes qui pourraient être impliqués. Ainsi, il a été découvert *in vitro* que les effets indésirables musculaires des statines étaient diminués si l'on ajoutait du mévalonate dans le milieu de culture (Flint et al., 1997) et que la lovastatine inhibait la fusion des myoblastes en affectant la synthèse de dolichol (Belo et al., 1993). Une autre explication pour expliquer les myopathies seraient la sortie massive de calcium depuis le réticulum sarcoplasmique lors de la prise d'une statine, même en prise unique, à cause d'une dépolarisation des membranes mitochondriales (Inoue et al., 2003 ; Sacher et al., 2005 ; Sirvent et al., 2005). Des facteurs génétiques, et plus particulièrement des mutations dans le gène SLCO1B1 codant pour une protéine de transport hépatique, pourraient aussi jouer un rôle (SEARCH collaborative group, 2008). De plus, des anomalies biochimiques d'origine génétique ont été observées dans le muscle squelettique de 50% des patients souffrant de myopathies induites

par les statines, ce qui laisse penser qu'il existe une prédisposition génétique responsable de ces effets (Vladutiu et al., 2006).

Mais c'est au niveau de la mitochondrie que les découvertes ont été les plus nombreuses. En effet, après observation de biopsies musculaires au microscope électronique, il a été démontré qu'il existait de grandes similitudes entre les myocytes des patients atteints de myopathies mitochondriales et les myocytes des patients souffrant de myopathies induites par les statines : les deux groupes de patients présentent une diminution de la taille des fibres musculaires, des nécroses et une infiltration identique des cellules inflammatoires dans l'endomysium (Giordano et al., 1997). Il a également été établi que la simvastatine bloquait le complexe I de la chaîne respiratoire mitochondriale et donc le transfert d'électrons entre les complexes (Sirvent et al., 2005) et que toutes les statines, à l'exception de la pravastatine, diminuait la respiration mitochondriale (Kaufmann et al., 2006). Ces altérations seraient dues à une dissipation du potentiel électrique à travers la membrane interne des mitochondries, ce qui peut amener à la perméabilisation de la membrane cellulaire et à l'apoptose. L'apoptose cellulaire des muscles squelettiques peut également être la cause de l'activation par les statines de la calpaïne, une protéine qui stimule la mort cellulaire en inhibant le gène anti-apoptose *Birc4* et en activant le gène pro-apoptose *Cflar* dans les myocytes (Yu et al., 2009). A ce jour, il n'a pas été démontré que les statines avaient un effet délétère sur les cellules musculaires lisses.

La dernière piste pour expliquer le mécanisme des myopathies induites par les statines est le coenzyme Q_{10}. En cas de traitement par statines, les taux plasmatiques de CoQ_{10} sont réduits en moyenne de 40% (Ghirlanda et al., 1993). Or, il a été démontré que les taux de CoQ_{10} étaient également diminués dans les formes

spécifiques de myopathies résultant d'altérations de la chaine de transport des électrons au sein de la mitochondrie, ce qui réduit la production d'ATP, indispensable au bon fonctionnement des cellules et de l'organisme (Ogasahara et al., 1989 ; Giovanni et al., 2001).

En revanche, il a été démontré qu'il existait des facteurs de risque favorisant la survenue des myopathies tels que l'âge, une insuffisance hépatique ou rénale (selon l'élimination de la statine), une hypothyroïdie, de gros efforts physiques ou encore une association avec des fibrates ou des corticoïdes (Thompson et al., 2006 ; Seehusen et al., 2006 ; Ballantyne et al., 2003 ; Nichols and Koro, 2007 ; Silva et al., 2007). Il semblerait enfin que le caractère lipophile des statines soit un facteur favorisant la survenue d'effets indésirables (Hamelin and Turgeon, 1998). Pour confirmer ce dernier point, des études ont montré *in* vitro et *in vivo* que la simvastatine, lipophile, était plus myotoxique que la pravastatine, hydrophile (Fukami et al., 1993 ; Masters et al., 1995).

Il existe une autre forme de myopathie induite par les statines, mais dont le mécanisme n'a *a priori* aucun lien avec le mode d'action des statines : la myopathie nécrosante auto-immune. Elle ne touche que 1 à 2 patients sur 1 million et est caractérisée par une augmentation progressive de la faiblesse musculaire et des CPK, ainsi que par la présence d'anticorps anti-HMG-CoA réductase. Des chercheurs américains ont découvert la présence de ces anticorps chez 16 patients sur 26 hospitalisés pour une myopathie nécrosante, et chez 6% des patients traités par statines. Ils sont également retrouvés chez des sujets qui n'ont jamais été traités

par statines et qui n'ont jamais eu de troubles musculaires particuliers (Mohassel and Mammen., 2013).

Le muscle ne contient normalement qu'un faible taux d'HMG-CoA réductase. Mais lorsqu'il se régénère suite à des dommages, dus à un effort physique important ou à des statines par exemple, ce taux augmente fortement, expliquant la gravité de ce phénomène. Contrairement aux autres effets indésirables induits par les statines, celui-ci n'est pas réversible à l'arrêt du traitement et nécessite l'usage de médicaments immunosuppresseurs.

2.7 Effets pléiotropes des statines

On entend par pléiotropes (littéralement « effets multiples ») les effets qui se manifestent indépendamment du principal mécanisme d'action du médicament, soit dans le cas des statines les effets indépendants de la baisse du LDL-c, mais qui s'expliquent par l'inhibition de l'HMG-CoA réductase.

Comme nous l'avons vu précédemment durant les étapes de la synthèse du cholestérol, lors du métabolisme du mévalonate apparaissent les produits intermédiaires géranyl- et farnésylpyrophosphates, appelés isoprénoïdes. Ces molécules lipophiles se lient à différentes molécules de signalisation intracellulaire dans le contexte de modifications post-translationnelles. Pour que leur localisation et leur fonction soient correctes, certaines protéines comme Rac, Rho ou Ras, ont besoin de l'isoprénylation par le géranylgéranyl et le farnésylpyrophosphate. Ras et Rho règlent le cycle cellulaire et Rho joue aussi un rôle important dans la fonction du

cytosquelette, l'activation des fibres musculaires lisses et de l'inhibiteur de l'activateur du plasminogène, l'inhibition de la NO-synthétase endothéliale et de l'activateur du plasminogène tissulaire (Liao, 2002). L'inhibition de l'HMG-CoA réductase ne provoque pas seulement un ralentissement de la synthèse de cholestérol, mais elle diminue aussi la disponibilité des isoprénoïdes et du même fait le pool intracellulaire de molécules de signalisation prénylées. L'effet «stabilisateur de plaque» des statines s'explique par une diminution du stress oxydatif, l'inhibition de la migration de cellules inflammatoires et le freinage des processus locaux de coagulation. Il a en outre été démontré que le mévalonate inhibe l'angiogenèse par la voie P13-kinase (Dimmeler et al., 2001) et qu'il stimule la formation osseuse via l'expression de la « Bone Morphogenetic Protein-2 » (BMP-2) (Mundy et al., 1999). Un troisième mécanisme, totalement indépendant de la synthèse du cholestérol, est la liaison des statines à l'intégrine « Lymphocyte Function-Associated Antigen-1 » (LFA-1) des leucocytes sanguins (Weitz-Schimdt et al., 2001), ce qui permet d'expliquer l'inhibition de l'adhésivité des leucocytes et de leur extravasation dans les zones d'inflammation.

Avec les mécanismes moléculaires décrits ici, nous voyons bien que les statines peuvent avoir de très nombreux effets, en plus de la baisse du LDL-c (figure 20), et qu'ils pourraient donc être utilisés dans le futur dans d'autres indications que celles connues aujourd'hui (figure 21). A l'heure actuelle, les effets pléiotropes les mieux documentés, notamment grâce à des tests *in vitro* et chez des animaux, sont les effets anti-inflammatoires, immuno-modulateurs et stimulateur de la croissance osseuse.

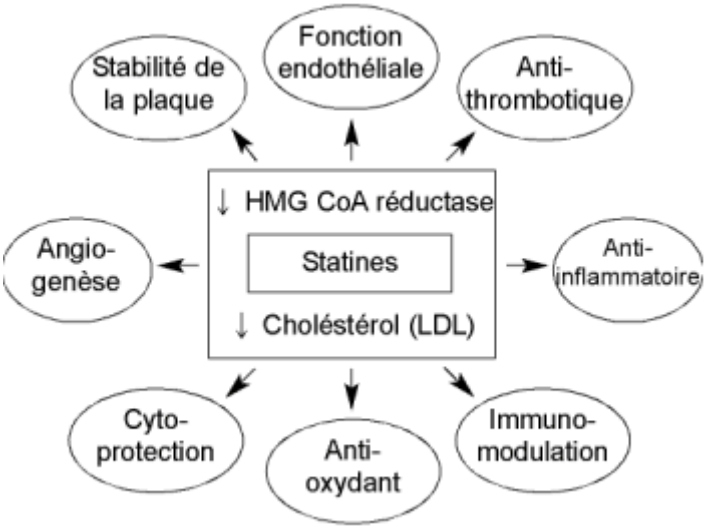


Figure 20 – Principaux effets pléiotropes attribués aux statines.

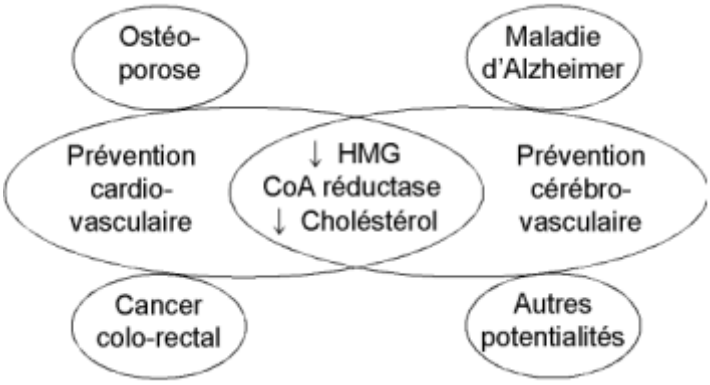


Figure 21 – Les nouvelles indications potentielles des statines faisant l'objet d'investigations scientifiques.

2.8 Polémique

Dès 2005, une étude de l'Assurance Maladie relevait déjà une surprescription coûteuse des statines en France et depuis 2007, Michel de Lorgeril, chercheur au CNRS, dénonce « la plus grande arnaque de la médecine scientifique ». Selon lui,

« le cholestérol n'est pas une maladie » et « les statines n'ont pas un effet positif sur la baisse de la mortalité ». Ces propos ont été soutenus, puis accentués par Philippe Even au début de l'année 2013 dans un ouvrage intitulé « La vérité sur le cholestérol » dans lequel il réfute l'existence d'un « mauvais cholestérol », déclarant qu'il s'agit d'une « farce inventée par l'industrie pharmaceutique » puisque le cholestérol ne serait qu'un « simple témoin, un marqueur » de l'athérosclérose et que la quasi-totalité des études en faveur des statines sont financées par l'industrie pharmaceutique. La polémique prend alors une autre ampleur puisqu'il encourage les patients sous statines à arrêter immédiatement leur traitement si leur taux de LDL-c est inférieur à 3g/L.

Face à l'interrogation grandissante des patients, cette affaire ayant eu lieu à la suite des scandales du Médiator® et des prothèses mammaires, et pour éviter qu'ils n'arrêtent leur traitement hypolipémiant de leur propre chef, l'HAS a publié le 14 février un communiqué rappelant les conclusions de leur méta-analyse effectuée en 2010 et indique que « les statines ont une place dans la prise en charge de certains patients car elles sont associées à une baisse de la mortalité totale d'environ 10% et du risque de survenue d'un accident cardio-vasculaire de 15 à 23% ». Dans ses avis, l'HAS insiste sur le fait qu'en prévention secondaire, l'intérêt des statines est indiscutable, qu'en prévention primaire, elles sont à réserver aux personnes à haut risque (diabétiques, fumeurs, hypertendus,…) et qu'elles ne sont pas justifiées dans le cas d'une hypercholestérolémie non familiale isolée.

Début octobre 2013, une étude publiée dans *Le quotidien du médecin* a indiqué que « Si l'ensemble de la population française traitée par statine arrêtait le traitement dans les mêmes proportions que l'échantillon récemment étudié, la

controverse serait responsable en France de près de 5 000 événements cardio-vasculaires majeurs, dont 1 159 décès par an ». En pratique, les auteurs ont extrapolé à la population française les résultats obtenus chez seulement 142 patients suivis en consultation cardio-vasculaire, ce qui a permis aux militants anti-statines de rejeter fortement les résultats de cette étude. Philippe Even ayant annoncé la sortie prochaine d'un deuxième ouvrage sur le sujet, la polémique semble cependant loin d'être terminée.

En novembre 2013, les deux plus importantes sociétés savantes américaines de cardiologie ont modifié leurs lignes directrices de prescription concernant les statines. Pour elles, les taux de LDL-c et de cholestérol total ne sont plus les seuls objectifs de traitement, mais il faut également prendre en compte le risque cardiovasculaire général. Ceci implique qu'un patient qui présente un risque cardiovasculaire, mais sans hypercholestérolémie, comme c'est le cas pour les patients diabétiques par exemple, doit être traité par statines. Aux Etats-Unis, avec un tel changement, le nombre d'Américains sous statines, s'élevant actuellement à 36 millions, pourrait doubler.

Ces nouvelles lignes directrices ont cependant été critiquées, entre autres par Ridker et Cook, deux médecins de la prestigieuse Harvard Medical School, qui estiment qu'il y a une évidente surélévation du risque cardiovasculaire de 75 à 150%.

Conclusion

Les statines sont des médicaments hypolipémiants qui inhibent la synthèse endogène de cholestérol. A l'heure actuelle, malgré les recommandations de l'HAS, elles sont toujours surprescrites et coûtent 1,2 milliard d'euros par an à l'Assurance Maladie. Les études actuellement en cours sur leurs effets pléiotropes laissent imaginer qu'un jour, les statines pourraient être utilisées dans des indications très différentes de celles qui existent aujourd'hui. Néanmoins, un certain nombre d'effets indésirables, notamment musculaires, ont été identifiés chez 5 à 10% des patients.

Aujourd'hui les statines sont au cœur d'une bataille entre certains experts, dont les voix se font particulièrement entendre en cette période de remise en question de la sécurité du médicament et de réduction des dépenses publiques, qui les jugent dangereuses et inutiles, et d'autres experts qui, peut-être soutenus par l'industrie pharmaceutique, estiment au contraire qu'ils devraient être beaucoup plus prescrits. Cependant, la méta-analyse effectuée par l'HAS en 2010 confirme le caractère indiscutable des statines dans certaines indications, et rejette donc les accusations dont elles sont victimes.

3. Le coenzyme Q10

Le coenzyme Q_{10} (CoQ_{10}), encore appelé ubiquinone ou ubidécarénone, est une molécule que l'organisme produit en petites quantités et que l'on retrouve également dans certains aliments. Il est présent dans toutes les cellules de l'organisme et joue un rôle crucial dans la production d'énergie. Ses multiples propriétés, notamment antioxydantes, font de lui un candidat potentiel pour le traitement de plusieurs pathologies et il est de plus en plus utilisé pour lutter contre les myopathies induites par les statines.

3.1 Histoire [18]

Le CoQ_{10} a été isolé en 1955 pour la première fois par Festenstein et al., et dès 1957, Crane et al. ont établi son rôle dans la chaîne respiratoire. La même année, Morton décrit un composé identique au CoQ_{10} obtenu à partir d'un foie de rat déficient en vitamine A qu'il nomme « ubiquinone », signifiant quinone ubiquitaire, en raison de son ubiquité dans toutes les cellules.

En 1963, Yamamura et al. utilisèrent pour la première fois le CoQ_7, un dérivé du CoQ_{10}, pour traiter une maladie humaine, l'insuffisance cardiaque congestive. En 1966, Mellors et Tappel démontrent que le CoQ_6 est un antioxydant efficace et en 1972, Littarru et Folkers découvrent que les maladies cardiaques humaines sont accompagnées d'un déficit en CoQ_{10}. En 1978, Peter Mitchell reçoit le prix Nobel de chimie pour sa contribution à la compréhension du transfert d'énergie biologique par

la formulation de la théorie chimiosmotique, qui inclut le rôle de transporteur de protons du CoQ_{10} dans le système de transfert énergétique.

C'est au milieu des années 70 que les Japonais perfectionnent la technologie industrielle pour produire par fermentation du CoQ_{10} pur en quantités suffisantes pour réaliser des essais cliniques à grande échelle, et c'est au début des années 80 que l'on observe une importante accélération du nombre et de la taille de ces essais. Ils ont notamment permis de mesurer directement le taux de CoQ_{10} dans le sang et dans les tissus par chromatographie liquide haute performance.

Aujourd'hui, dans certains pays comme le Japon ou Israël, le CoQ_{10} est un médicament disponible sur prescription, destiné aux personnes souffrant d'insuffisance cardiaque chronique. Il est également prescrit avant les chirurgies cardiaques pour améliorer la résistance du muscle cardiaque aux baisses de l'apport en oxygène.

3.2 Structure

En 1958, le professeur Folkers détermine la structure précise du CoQ_{10} : 2,3-diméthoxy-5-méthyl-6-décaprénylbenzoquinone, composé d'un noyau benzoquinone hydrophile relié à une longue chaîne isoprénoïde hydrophobe. Il peut exister sous trois états rédox : une forme totalement oxydée appelée ubiquinone (CoQ), une forme partiellement oxydée appelée radical ubisemiquinone (CoQH°) et une forme totalement réduite appelée ubiquinol ($CoQH_2$), qui est la forme active du CoQ_{10} (fig. 22).

La taille de la chaîne isoprénoïde est spécifique de l'espèce. Ainsi, la levure *Saccharomyces cerevisiae* produit du CoQ_6, la bactérie *Escherichia coli* du CoQ_8 et

les rongeurs produisent principalement du CoQ_9, l'indice correspondant au nombre d'unités isoprènes de la chaîne polyisoprényle. Chez l'homme, on le retrouve principalement sous la forme CoQ_{10}, et dans une moindre mesure (entre 2 et 7%) sous la forme CoQ_9 (Turunen et al., 2004). On remarque que plus les organismes ont évolué, plus la chaîne isoprénoïde s'est allongée, preuve de son importance pour l'homéostasie de l'organisme. Néanmoins, plusieurs études ont conclu que la faible différence entre le CoQ_9 et le CoQ_{10} n'avait pas de conséquence fonctionnelle sur l'action antioxydante ou sur le transport redox et qu'ils étaient distribués de la même manière dans les tissus et les membranes (Zhang et al., 1996).

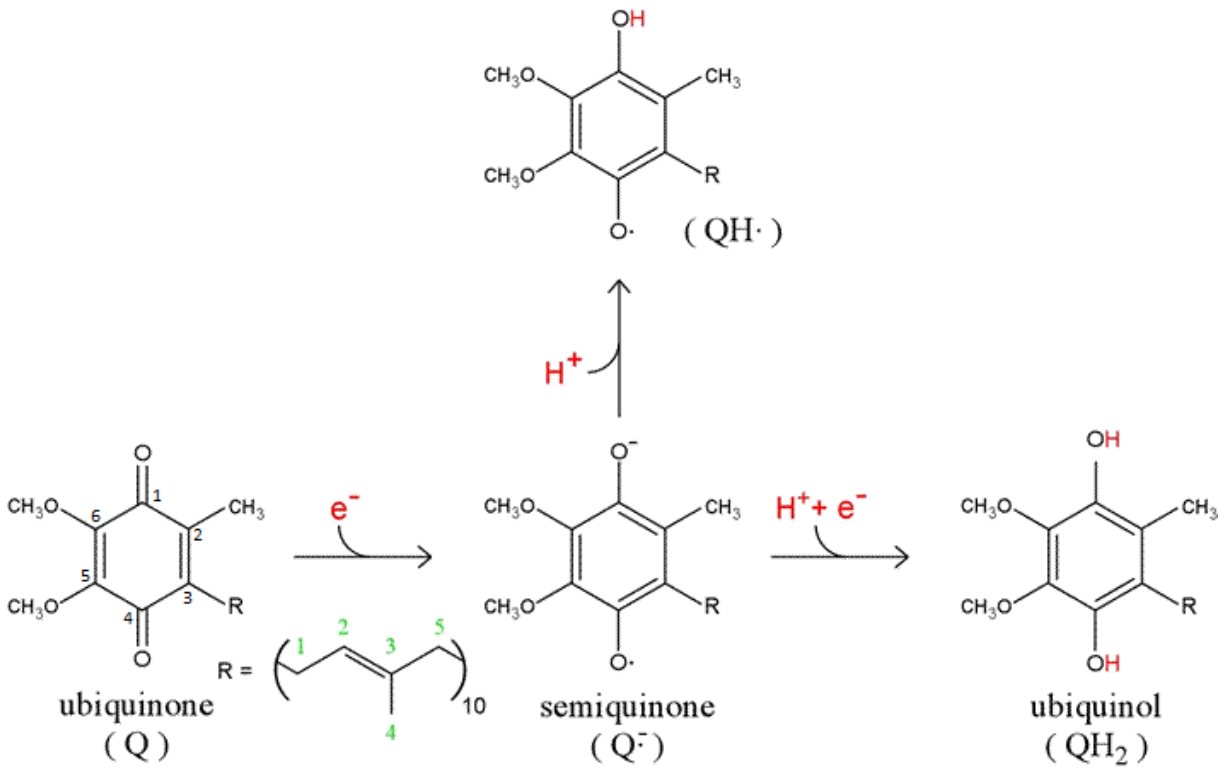


Figure 22 - Les trois états rédox du CoQ_{10}.

C'est cette chaîne latérale qui confère à la molécule un caractère lipophile important qui lui permet de s'insérer dans toutes les bicouches lipidiques

membranaires. Le noyau quinone est quant à lui hydrophile et permet l'interaction avec les parties hydrophiles des protéines.

Le noyau quinone est substitué par deux groupements méthoxyles $–OCH_3$ en C5 et C6, un méthyle $–CH_3$ en C2 et la chaîne polyisoprényle en C3 (figure 23). Enfin, le noyau possède deux fonctions cétones en para, ou deux fonctions alcools dans sa forme réduite.

Quant à la chaîne polyisoprényle, c'est une longue chaîne hydrophobe constituée de plusieurs unités de cinq atomes de carbone appelées « isoprène » et qui donne au CoQ la particularité d'être liposoluble. Comme le cholestérol, elle est issue de la voie du mévalonate. La taille de cette chaîne polyisoprényle est la base des deux nomenclatures communément utilisées pour classifier les nombreux composés de la famille des ubiquinones. La première regroupe ces molécules sous le terme de Coenzyme Q_n, où n représente le nombre d'unités isoprènes. La seconde désigne ces composés comme étant des ubiquinones n, avec n représentant le nombre de carbones totaux de la chaîne isoprénoïde. Ainsi, le coenzyme Q_{10} correspond à l'ubiquinone 50, le coenzyme Q_6 à l'ubiquinone 30, etc. La nomenclature la plus utilisée étant celle du Coenzyme Q_n, c'est celle qui sera utilisée pour la suite de ce manuscrit.

3.3 Biochimie

Le CoQ_{10} est présent dans toutes les cellules de l'organisme et dans toutes les membranes, mais son taux varie en fonction du type membranaire (tableaux 13 et 14). Ces taux diminuent également de 30 à 60% avec l'âge (Kalén et al., 1989).

Organe	CoQ_{10} (µg par g de tissu)	% de CoQ_{10} réduit
Cœur	114	47
Rein	67	73
Foie	55	95
Muscle	40	60
Cerveau	13	23
Pancréas	33	100
Rate	25	87
Poumon	8	24
Thyroïde	25	68
Testicule	11	78
Intestin	12	93
Colon	11	83
Ventricule	12	59

Tableau 13 – Quantité de CoQ et de dérivés réduits dans les tissus humains, d'après Aberg et al., 1992.

Organelle	CoQ (µg par mg de protéine)
Enveloppe nucléaire	0,2
Mitochondrie	1,4
- Membrane externe	2,2
- Membrane interne	1,9
Microsomes	0,2
Lysosomes	1,9
Vésicules issues de Golgi	2,6
Peroxysomes	0,3
Membrane plasmique	0,7

Tableau 14 – Taux de CoQ dans les organelles intracellulaires d'un foie de rat, d'après Bentinger et al., 2007.

Le CoQ_{10} est également présent dans le plasma où il est lié aux VLDL (1,2nmol/mg de protéine), LDL (1,0nmol/mg de protéine) et HDL (0,1nmol/mg de protéine) [19]. Ces taux sont augmentés après un apport alimentaire de CoQ_{10} pour atteindre 3,2nmol/mg de protéine pour les VLDL, 3,5nmol/mg de protéine pour les LDL et 0,3nmol/mg de protéine pour les HDL (Mohr et al., 1992). Comme c'est le cas dans les tissus, la forme réduite du CoQ_{10} est majoritaire dans le plasma du fait du pouvoir réducteur des cellules et du plasma dans les conditions physiologiques (Yamamoto and Yamashita, 1997). Dans certaines maladies, le ratio CoQ réduit /

CoQ oxydé peut être diminué, mais reste en faveur du CoQ réduit (Yamamoto et al., 1998). La concentration plasmatique en CoQ_{10} est généralement comprise entre 0,8 et 1,0µg/mL et sa demi-vie plasmatique varie entre 30 et 35 heures (Constantinescu et al., 2007).

Plusieurs enzymes peuvent réduire le CoQ, parmi lesquelles une réductase cytosolique NADPH-dépendante (Takahashi et al., 1995) et une NADPH quinone-oxydo réductase (DT-diaphorase) (Beyer et al., 1996). Il a aussi été démontré que les enzymes homodimériques contenant du FAD réduisaient le CoQ, parmi lesquelles la famille des pyridines-nucléotides disulfides oxydoréductases, la dihydrolipoamide déshydrogénase, la glutathion réductase et le thiorédoxine réductase (TrxR1) (Björnstedt et al., 2004). La plus efficace des ces enzymes est la sélénoprotéine TrxR1 (Xia et al., 2003), ce qui implique qu'une déficience en sélénium diminue le taux de CoQ de moitié dans le foie, d'un taux inférieur dans le cœur et les reins, et n'influence pas le taux musculaire (Vadhanavikit and Ganther, 1993).

Contrairement aux globules rouges qui en sont très pauvres, les globules blancs contiennent un taux significatif de CoQ. L'augmentation de ce taux *in vitro* augmente la résistance de l'ADN à l'oxydation induite par l'H_2O_2, mais ne protège pas de la rupture des chaînes d'ADN (Tomasetti et al., 1999). Le taux de CoQ dans les lymphocytes est doublé après son administration *in vivo*, ce qui inhibe les dégâts oxydatifs et renforce les systèmes enzymatiques de réparation de l'ADN (Tomasetti et al., 2001).

3.4 Fonctions du Coenzyme Q_{10}

3.4.1 Rôles dans la mitochondrie

Dès 1957, soit deux ans après sa découverte, Crane et al. ont démontré le rôle du CoQ_{10} dans la respiration mitochondriale (Crane et al., 1957). Il fonctionne comme un transporteur d'électrons depuis les complexes I et II vers le complexe III, et d'après Mitchell, la production d'ubisemiquinone participe à la conservation d'énergie dans le site 2 lors du transport de protons à travers la membrane mitochondriale (P. Mitchell, 1975). Le CoQ joue également un rôle clé dans la stabilisation du complexe III (Santos-Ocaña et al., 2002).

Les protéines de découplage présentes dans la membrane mitochondriale interne assurent le transport de protons de l'extérieur vers l'intérieur de la mitochondrie. Ces protons sont alors découplés de la phosphorylation oxydative et ne participent donc pas à la production d'ATP, mais produisent de la chaleur. Ces protons proviennent de la β-oxydation des acides gras et sont amenés aux protéines de découplage à l'aide de CoQ_{10} oxydé, qui est donc un cofacteur indispensable au processus (Echtay et al., 2001).

3.4.2 Rôle antioxydant

Le CoQ_{10} est le seul antioxydant liposoluble synthétisé par notre organisme et son action permet de protéger efficacement les protéines, les lipides et l'ADN de l'oxydation. Des systèmes enzymatiques fonctionnent d'ailleurs en continu pour

maintenir le CoQ_{10} sous sa forme active [20]. Il est plus efficace que les autres antioxydants liposolubles comme le lycopène, le β-carotène et l'α-tocophérol pour protéger les LDL de l'oxydation (Stocker et al., 1991). Il agit aussi en synergie avec la vitamine E : chez les babouins, la supplémentation en CoQ_{10} et en vitamine E a permis d'améliorer significativement les effets anti-inflammatoires de la vitamine E (Wang et al., 2004).

Par ailleurs, le CoQ_{10} est capable de limiter l'activité pro-oxydante du radical α-tocophéroxyl observée lorsque la vitamine E est utilisée seule (Thomas et al., 1996). En effet, en l'absence d'agents réducteurs capables de le réduire, comme le CoQ_{10}, l'ascorbate ou la bilirubine, la vitamine E, sous la forme de ce radical, peut initier les premières étapes de la péroxydation lipidique de LDL isolées. Concernant les autres antioxydants, le CoQ est aussi utilisé pour recycler la vitamine E et l'ascorbate (Kagan and Tyurina, 1998 ; Villalba et al., 1995).

3.4.3 Rôle dans l'apoptose

Le CoQ_{10} permet également de maintenir fermés les pores de la membrane mitochondriale. Ces pores permettent la translocation de molécules de 1500Da, ce qui entraine l'effondrement des fonctions mitochondriales. Ainsi, le CoQ_{10} protège d'événements apoptotiques tels que la carence en ATP, la libération du cytochrome c dans le cytosol, l'activation de la caspase-9 (enzyme liée à l'apoptose), la dépolarisation de la membrane mitochondriale et la fragmentation de l'ADN (Papucci et al., 2003).

3.4.4 Rôle dans la signalisation cellulaire

Depuis les années 90, de nombreuses études ont été faites sur le CoQ_{10} et beaucoup de fonctions lui ont été attribuées. En effet, on retrouve dans la membrane plasmique de la plupart des cellules une NADH-oxydase CoQ-dépendante qui régule le ratio cytosolique NAD+/NADH et la réduction d'ascorbate et qui est impliquée dans la différentiation et la croissance cellulaire (Gómez-Diaz et al., 1997).

Lors de l'oxydoréduction du CoQ, il peut se former un radical semiquinone partiellement réduit qui contribuera à la formation d'espèces réactives de l'oxygène (ROS) et peut donc avoir un effet délétère. Cette action pro-oxydante contribue également à la production d'ions superoxyde O^{2-}, et donc via les superoxyde dismutases (SOD) à la production de peroxyde d'hydrogène H_2O_2, selon la réaction suivante : $2\ O^{2-\bullet} + 2\ H_3O^+ \rightarrow O_2 + H_2O_2 + 2\ H_2O$. Le H_2O_2 alors produit intervient dans la régulation de nombreux processus cellulaires (Linnane et al., 2007). Ainsi, le CoQ aurait un rôle dans la transduction du signal et la régulation de l'expression des gènes (Groneberg et al., 2005) par son rôle dans la production du H_2O_2, lequel active des facteurs de transcription tels que le NFκB (Kaltschmidt et al., 1999).

3.4.5 Rôle anti-inflammatoire

Le CoQ_{10} participe également à plusieurs effets anti-inflammatoires en influençant l'expression de gènes NFκB1-dépendants (Schmelzer et al., 2007). Il semblerait que l'assimilation de CoQ dans les lymphocytes et les monocytes initie la libération de médiateurs dans le sang qui modifient l'expression de ces gènes dans de nombreux tissus.

3.4.6 Rôle contre l'athérosclérose

En protégeant les LDL de l'oxydation, le CoQ joue aussi un rôle dans la prévention de l'athérosclérose. De plus, il réduit les taux de lipides peroxydés liés aux lipoprotéines dans les lésions athérosclérotiques ainsi que la taille de ces lésions dans l'aorte. Il diminue aussi les taux de β2-intégrines CD11b à la surface des monocytes, ce qui limite les interactions entre les monocytes et l'endothélium vasculaire lésé (Thomas et al., 1996 ; Turunen et al., 2002).

Enfin, le CoQ_{10} aide à limiter les défauts de fonctionnement de l'endothélium en stimulant la libération d'oxyde nitrique par ce dernier (Hamilton et al., 2007).

3.4.7 Rôle antiagrégant plaquettaire

Une supplémentation par 60mg de CoQ_{10} améliore la fluidité sanguine en inhibant l'agrégation des plaquettes induite par l'ADP et en réduisant leur taille. Elle diminue les taux plasmatiques de substances proagrégantes telles que la fibronectine, le thromboxane B2, la prostacycline et l'endothéline-1. De plus, elle inhibe l'expression du récepteur à la vitronectine qui favorise l'adhésion des plaquettes (Serebruany et al., 1996 ; Serebruany et al., 1997).

3.5 Origines

Il existe deux sources pour le CoQ_{10}. La plus importante est notre alimentation qui en fournit 80%, la seconde est la synthèse endogène qui fournit les 20% restant. Dans des conditions normales, les tissus et cellules produisent la quantité de CoQ nécessaire à leur fonctionnement normal (Elmberger et al., 1987). Le foie libère de petites quantités de CoQ dans le sang pour la protection des LDL, mais il n'y a pas de distribution aux autres organes.

3.5.1 Sources exogènes

Le Coenzyme Q_{10} est présent dans de nombreux tissus végétaux et animaux de notre alimentation courante. Les céréales contiennent généralement du CoQ_9 tandis que le CoQ_{10} entre dans la composition des graines de soja. Le CoQ_{10} est également présent dans les noix, les amandes, dans les huiles, dans les fruits riches en huile et dans les légumes verts. Les épinards en sont particulièrement riches. Il en est de même pour certains poissons comme les sardines qui contiennent deux fois plus de CoQ_{10} que la viande de bœuf. Il faudrait manger 1,6 kg de sardines pour consommer 100mg de CoQ_{10}, ce qui représente la dose minimale ayant montré des effets positifs sur la réduction des myopathies induites par les statines. Les viandes qui en contiennent le plus sont les organes comme le cœur, le foie ou les reins. Le lait et le fromage possèdent un plus faible taux de CoQ_{10} (tableau 15). Chez les Suédois, l'alimentation apporte 3 à 5 mg de CoQ_{10} par jour et 65% de cet apport provient de la consommation de volaille et de viande rouge.

Aliments	Teneur en CoQ10 (µg/g)	Aliments	Teneur en CoQ10 (µg/g)
Cœur de porc	126,8 – 203	Poulet	14,0 – 21,0
Renne	157,9	Pistaches grillées	20,1
Cœur de bœuf	113,3	Jambon	20,0
Huile de germes de soja	92,3	Colin surgelé	14,4
Huile de colza	63,5 – 73,4	Epinards	10,2
Sardine	64,3	Beurre	7,1
Maquereau	43,3	Œuf	1,2 – 3,7
Porc	24,3 – 41,1	Yaourt	2,4
Foie de bœuf	39,2	Fromage	2,1
Bœuf	31,0 – 36,5	Pomme	1,3
Noisettes grillées	26,7	Lait de vache	0,4

Tableau 15 – Teneur en CoQ_{10} d'aliments courants, d'après Kamei et al., 1986 et Mattila et al., 2001)

3.5.2 Synthèse endogène

La synthèse du Coenzyme Q se fait dans toutes les cellules en deux parties (figure 23). La première est commune à celle du cholestérol et correspond à la voie du mévalonate qui a lieu dans le cytosol (cf. 1.1.3.2).

La deuxième partie est spécifique du CoQ et a lieu principalement dans la mitochondrie. Cette voie a été largement étudiée chez la levure et les bactéries, mais peu de données existent chez les mammifères en dehors des corrélations issues des études d'homologie de séquence. Si la mitochondrie synthétise le CoQ nécessaire à la chaîne respiratoire, un système existe également dans le réticulum endoplasmique et dans l'appareil de Golgi permettant la synthèse *de novo* du CoQ inséré dans les lipoprotéines ou dans les membranes cellulaires autres que la membrane mitochondriale (Kalén et al., 1990 ; Teclebrhan et al., 1993 ; Turunen et al., 2004). La longue chaîne isoprénoïde du CoQ, qui contient 6 à 10 unités isoprènes selon les

espèces, est synthétisée par la transprényl transférase qui condense le FPP avec plusieurs molécules d'IPP, toutes en configuration *trans* (Tran and Clarke, 2007).

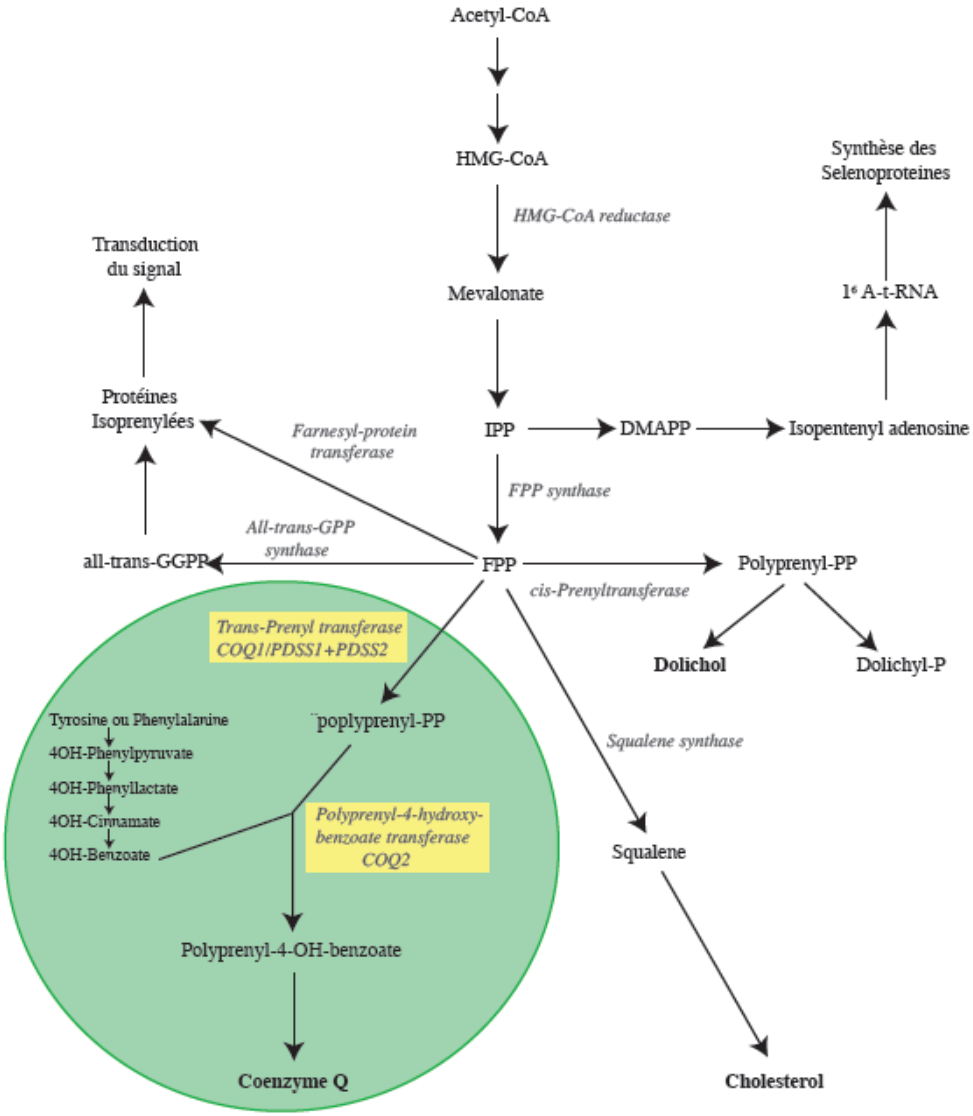


Figure 23 – La synthèse du CoQ. La voie du mévalonate conduit à la formation de FPP ; la voie spécifique du CoQ est encerclée. D'après Turunen et al., 2004.
CoA : coenzyme A ; HMG : 3-hydroxy-3-méthylglutaryl ; IPP : isopentényl pyrophosphate; FPP : farnésyl pyrophosphate ; GGPP : géranylgéranyl pyrophosphate ; DMAPP : diméthylallyl pyrophosphate.

L'étape suivante correspond à la condensation de cette chaîne isoprénoïde avec le 4-hydroxybenzoate grâce à la polyprényl-4-hydroxybenzoate transférase. L'hydroxybenzoate est synthétisé depuis la tyrosine (et théoriquement aussi depuis la phénylalanine) par la voie du shikimate chez les eucaryotes supérieurs et par le

chorismate chez les bactéries (Bentley, 1990 ; Meganathan, 2001). Il est généralement présent en excès pour que le réactif limitant soit la chaîne polyprényl.

Après cette condensation, le cycle benzoquinone est modifié par C-hydroxylations, décarboxylation, O-méthylations et C-méthylation. Cette séquence a été décrite en premier chez les bactéries et les levures, mais l'existence de plusieurs gènes mammifères similaires a été établie. Néanmoins, les détails de la synthèse de CoQ dans les tissus animaux ne sont toujours pas complètement connus.

3.6 Homéostasie du Coenzyme Q

La principale enzyme de régulation de la voie du mévalonate est l'HMG-CoA réductase, qui, en diminuant le pool de FPP, affecte essentiellement la synthèse de cholestérol (Faust et al., 1980). En effet, la constante de Michaélis (K_m) de la squalène synthase, qui représente l'inverse de l'affinité d'une enzyme pour son substrat, est élevée. Cela signifie que l'enzyme est difficile à saturer et qu'une diminution de la concentration en substrat, ici le FPP, diminue forcément le rendement de la réaction, ici la formation de squalène, et donc de cholestérol. Les autres enzymes qui ont pour substrat le FPP (soit les *cis* et *trans*-prényltransférases et la farnésyl-protéine transférase) ont un K_m plus faible, et seraient donc toujours saturées, même à des concentrations en substrats affaiblies. Cependant, les K_m de ces trois enzymes ne sont pas tous connus et des études ont prouvé que les statines, inhibiteurs de l'HMG-CoA réductase, diminuaient la synthèse et la quantité de tous les lipides issus de la voie du mévalonate (Teclebrhan et al., 1993 ; Willis et

al., 1990 ; Elmberger et al., 1991 ; Ericsson et al. 1992 ; Ghirlanda et al., 1993 ; Mortensen et al., 1997).

Lorsque l'on administre de la lovastatine à des rats, la quantité de CoQ dans le cœur, le foie et les muscles est diminuée, ce qui prouve l'influence d'un pool diminué de FPP dans la synthèse de CoQ (Löw et al., 1992). Par ailleurs, l'inhibition de la squalène synthase par la squalestatine-1, ce qui augmente le pool de FPP par diminution de son utilisation, augmente la synthèse de CoQ à la fois *in vitro* et *in vivo* (Thelin et al., 1994 ; Keller, 1996).

Le taux de CoQ est déterminé par la balance entre enzymes anaboliques et cataboliques, qui sont présentes dans tous les tissus. Selon les tissus, la demi-vie du CoQ varie entre 49 et 125h et sa dégradation débute par l'oxydation de la chaîne polyprényl (Thelin et al., 1992). Les métabolites du CoQ sont ensuite transportés dans le sang pour être excrétés par les reins.

Il existe de nombreuses situations (physiologiques, expérimentales ou pathologiques) dans lesquelles les taux de CoQ tissulaires peuvent être augmentés ou diminués (tableau 16).

	Augmentation du CoQ_{10}	**Diminution du CoQ_{10}**
Situations physiologiques	- Exercice physique - Adaptation au froid	- Vieillissement
Etudes expérimentales	- Agonistes des PPARα - Agonistes hépatiques des LXRα - Thyroxine - Déficience en vitamine A - Vitamine E - Squalestatine-1 - Epoxydes de polyisoprénoïdes	- Vitamine A - Agonistes des LXRα dans la rate, le thymus et les poumons - Déficience en sélénium - Déficience en RXRα - Traitement par statines
Situations pathologiques	- Nodules prénéoplasiques - Maladie d'Alzheimer - Maladie à prions - Diabète	- Cancer du foie - Cardiomyopathie - Maladie de Nierman-Pick type C - Maladie de Parkinson - Myopathies complexes

Tableau 16 – Variation du taux de CoQ dans les tissus selon les situations, d'après Bentinger et al., 2010.

Ainsi, il a été démontré que les agonistes des PPARα, comme les fibrates, augmentaient la synthèse de CoQ chez les rongeurs sans effet sur sa dégradation. Cet effet n'a pas été retrouvé chez l'Homme, probablement à cause de la faible quantité de ces récepteurs dans nos cellules. Le PPARα n'est pas indispensable à la synthèse du CoQ, mais il régule les effets des proliférateurs des peroxysomes sur cette synthèse (Turunen et al. 2000). Quand des souris sont traitées pendant six semaines par du diéthylhéxylphtalate, un agoniste des PPARα, le contenu hépatique de CoQ est multiplié par cinq et des augmentations sont aussi observées dans d'autres organes (mais pas dans le cerveau). Ces augmentations n'ont pas lieu chez les souris déficientes en PPARα.

Le Liver X Receptor alpha (LXRα) n'est pas nécessaire non plus à la synthèse de CoQ, mais il influencerait la vitesse de synthèse. En effet, il exercerait une régulation positive dans le foie, mais négative dans la rate, le thymus et les poumons (Bentinger et Steffensen).

Les mitochondries sont à la fois nombreuses dans la plupart de nos cellules et riches en CoQ. La modification du nombre, de la taille ou de la structure des ces mitochondries peut donc profondément modifier le contenu tissulaire en CoQ, sans pour autant interférer avec son métabolisme. C'est par exemple le cas lors de l'adaptation au froid ou lors d'un exercice physique où le nombre de mitochondries dans le foie et les muscles est augmenté (Herpin et al., 2002).

Comme le CoQ est présent dans toutes les membranes cellulaires et qu'il participe à des fonctions spécifiques dans des sites spécifiques, le contenu cellulaire total ne révèlerait pas forcément d'excès ou de carence à un site donné. Par exemple, une carence en sélénium est associée à une réduction du contenu

hépatique total en CoQ, mais à une augmentation dans les membranes plasmatiques des hépatocytes (Navarro et al., 1998).

La synthèse du CoQ est aussi régulée par des facteurs de transcription agonistes des récepteurs hormonaux nucléaires qui stimulent la production des protéines nécessaires à cette synthèse. Ainsi, une déficience en retinoid X receptor alpha (RXRα) dans le foie se traduit par une diminution importante de la synthèse du CoQ, ce qui prouverait l'implication de ce récepteur dans la régulation (Bentinger et al., 2003).

Chez l'Homme, la supplémentation chez des sujets sains par 120mg par jour pendant trois semaines n'a pas permis d'augmenter le taux de CoQ_{10} dans les muscles squelettiques (Svensson et al., 1999). Néanmoins, l'administration de CoQ_9 exogène chez des rongeurs a augmenté la production endogène de CoQ_9, ce qui indiquerait qu'une augmentation du métabolisme du CoQ pourrait activer, par une voie externe, un mécanisme de synthèse (Lenaz et al., 1993 ; Gómez-Diaz et al., 2003).

Enfin, il existe des pathologies, comme certains cancers ou le diabète, dans lesquelles le taux tissulaire de CoQ est augmenté (Elmberger et al., 1991 ; Guan et al., 1996). Ces pathologies sont associées à un stress oxydatif et des dégâts causés par des radicaux libres et des espèces réactives de l'oxygène et de l'azote. On peut alors penser que l'organisme augmente alors la synthèse d'antioxydants et d'enzymes pour se protéger. C'est également le cas lors du diabète gestationnel (Giannubilo et al., 2011).

3.7 Utilisations thérapeutiques du CoQ10

Comme nous l'avons vu précédemment, les fonctions du CoQ sont très nombreuses dans l'organisme et ses propriétés multiples ont fait de lui un candidat potentiel dans le traitement de nombreux états pathologiques (Tableau 17). Les résultats obtenus dans les pathologies les plus courantes sont résumés ci-après.

Indications cardiovasculaires	- Décompensation cardiaque - Cardiomyopathie dilatée ou restrictive - Hypertension artérielle essentielle - Angine stable, lésions post-ischémiques - Athérosclérose
Indications neurologiques	- Maladie de Parkinson débutante - Maladie de Huntington - Sclérose latérale amyotrophique - Ataxie de Friedreich - Prévention de la migraine
Indications musculaires	- Dystrophie musculaire - Plaintes musculaires chez la personne âgée - Syndrome de fibromyalgie
Autres indications	- Traitement par statines - Fatigue - Déficience congénitale en CoQ_{10} (encéphalopathie de Leigh) - Diabète de type 2 - Asthme bronchique

Tableau 17 – Résumé des indications thérapeutiques potentielles du CoQ_{10}, d'après Malchair et al., 2005.

3.7.1 CoQ_{10} et insuffisance cardiaque

Depuis vingt ans, de nombreuses études ont été faites sur les effets du CoQ_{10} sur les maladies cardiovasculaires, et notamment sur l'insuffisance cardiaque, mais aucune n'a pu conclure de manière absolue en raison d'essais sur un nombre trop faible de sujets. Néanmoins, quelques-unes de ces études ont montré une

amélioration de la tolérance lors d'un exercice physique (Ylikoski et al., 1997), une augmentation de la fraction d'éjection et une diminution du volume diastolique (Weant and Smith, 2005) ainsi qu'une amélioration de la qualité de vie (Mortensen et al., 1993).

La plus importante étude concernant le CoQ_{10} est à ce jour l'étude Q-SYMBIO, présentée en mai 2013 lors de la conférence européenne de la société de cardiologie. Le critère d'évaluation de cette étude était la survenue d'un événement cardiaque majeur, comprenant soit une hospitalisation due à une dégradation de l'insuffisance cardiaque, soit un décès lié à la pathologie cardiaque, soit une transplantation cardiaque. L'étude a rassemblé 17 centres dans 8 pays, pour un total de 420 patients ayant une insuffisance cardiaque de grade III ou IV selon la New-York Heart Association (NYHA). Ces 420 patients ont été divisés en deux groupes, recevant 100mg de CoQ_{10} trois fois par jour (soit 300mg/j) ou un placebo, en association avec leurs traitements habituels. Après deux ans, 14% des patients sous CoQ_{10} ont subi un événement cardiaque majeur contre 25% dans le groupe placebo (p=0,003), et 9% des patients sous CoQ_{10} sont décédés, contre 17% dans le groupe placebo (p=0,01). Ces résultats très prometteurs ont néanmoins été controversés (Larry Husten, *Forbes*, 28 mai 2013). En effet, le délai entre le début et la fin de l'étude, soit près de dix ans, laisse penser que les patients ont été difficiles à recruter. On ne sait d'ailleurs pas quels étaient les traitements pris habituellement par ces patients, ni s'ils seraient toujours considérés comme optimaux aujourd'hui. De plus, le taux de décès semble anormalement bas pour une population aussi malade, et les bénéfices annoncés n'ont jamais été observés régulièrement dans les autres essais cliniques. Enfin, cette étude a été financée par deux laboratoires qui produisent des compléments alimentaires à base de CoQ_{10} et par l'International

Coenzyme Q_{10} Association, ce qui pose la question du conflit d'intérêt, bien que cette question puisse être posée pour chaque médicament puisque ce sont les laboratoires qui financent les études de leurs propres médicaments.

Il semble donc nécessaire d'effectuer de nouvelles études à grande échelle afin d'affirmer ou infirmer les résultats de cette étude.

3.7.2 CoQ_{10} et hypertension artérielle

L'hypertension artérielle est une maladie cardiovasculaire définie par une pression artérielle trop élevée (généralement supérieure à 140 mmHg en systole et 90 mmHg en diastole). C'est une maladie multifactorielle contre laquelle il existe plusieurs classes de médicaments efficaces, chacune ayant son lot d'effets indésirables, et comme il est souvent nécessaire d'utiliser plusieurs de ces classes médicamenteuses, les risques d'observer des effets indésirables sont augmentés. L'utilisation du CoQ_{10} pour diminuer la prise de médicaments antihypertenseurs a été étudiée dans plusieurs essais (tableau 18).

INVESTIGATORS	NO. OF PATIENTS	BLOOD PRESSURE (MM HG)			
		BASELINE		FOLLOW-UP	
		PLACEBO GROUP	COENZYME Q10 GROUP	PLACEBO GROUP	COENZYME Q10 GROUP
Yamagami et al[3]	20	168/96	167/97	164/93	148/91 [a]
Digiesi et al[31]	18	167/103	167/103	166/103	156/95 [b]
Langsjoen et al[5]	109	—	159/94	—	147/85 [c]
Singh et al[6]	64	166/105	168/106	164/103	152/97 [d]
Burke et al[7]	85	164/82	165/81	163/82	147/78 [e]

[a] Statistically significant difference in systolic pressure vs baseline, $P < .01$
[b] Crossover study; statistically significant differences in systolic and diastolic pressures vs baseline and vs placebo, $P < .001$
[c] Cohort study; statistically significant differences in systolic and diastolic pressures vs baseline, $P < .001$
[d] Statistically significant differences in systolic and diastolic pressures vs placebo, $P < .05$
[e] Statistically significant difference in systolic pressure vs baseline and vs placebo, $P < .01$

Tableau 18 – Effet d'une supplémentation en Coenzyme Q_{10} sur la pression artérielle, d'après Wyman et al., 2010.

En 1986, ont été testés vingt patients hypertendus et carencés en CoQ_{10} auxquels ont été administrés 100mg de CoQ_{10} ou de placebo pendant 12 semaines, en association avec leur traitement antihypertenseur habituel. Après douze semaines, le taux de CoQ_{10} avait plus que doublé, passant de 0,704 à 1,597µg/mL, et la pression systolique avait significativement diminué, passant de 167 à 148mmHg ($p<0,01$), contre une diminution non significative de 168 à 164mmHg dans le groupe placebo. En revanche, la pression diastolique n'a été diminuée significativement dans aucun des deux groupes. Les auteurs ont donc conclu que la supplémentation permettait une légère diminution de la pression artérielle chez des patients ayant une faible concentration de CoQ_{10} plasmatique [21].

En 1990, 18 patients hypertendus ont été répartis en deux groupes et ont reçu soit 100mg de CoQ_{10} par jour, soit 100mg de placebo pendant 10 semaines, mais sans association à un autre traitement antihypertensif. L'étude en crossover a conclu à un bénéfice de la supplémentation avec une diminution significative de des pressions systoliques et diastoliques ($p<0,001$). L'effet antihypertenseur est apparu pendant la troisième ou la quatrième semaine de traitement et s'est estompé dans les sept à dix jours qui ont suivi la fin de la supplémentation (Digiesi et al., 1990).

Les effets de l'ajout de CoQ_{10} à un traitement hypertensif ont été testés chez 109 patients dont l'hypertension est primaire. Les doses journalières de CoQ_{10} variaient selon les patients, le but étant de dépasser 2,0µg/mL dans le plasma. La dose moyenne administrée était donc de 225mg par jour, pour atteindre une concentration plasmatique moyenne de 3,02µg/mL. Après plusieurs mois, les patients qui ont reçu le CoQ_{10} ont vu leur pression systolique passer de 159 à 147mmHg ($p<0,001$) et leur pression diastolique de 94 à 85mmHg ($p<0,001$). Trente-sept pourcents des patients ont pu arrêter de prendre un de leurs médicaments

antihypertensifs, onze pourcents en ont arrêté deux et quatre pourcents en ont arrêté trois. Néanmoins, quarante-six pourcents ont gardé le même traitement et trois pourcents ont eu besoin d'un médicament supplémentaire (Langsjoen et al., 1994).

Dans une étude randomisée, 64 patients coronariens et sous traitement antihypertensif depuis au moins un an ont reçu soit un complexe de vitamines B (placebo), soit 60mg de CoQ_{10} tous les jours, en plus de leur traitement habituel. Après 8 semaines, le groupe CoQ_{10} avait significativement diminué ses pressions systoliques et diastoliques de façon plus importante que dans le groupe placebo ($p<0,05$ pour les deux). Il y a aussi eu une diminution statistiquement significative des doses d'antihypertenseur nécessaires dans le groupe CoQ_{10} ($p<0,05$), ce qui tend à prouver son effet antihypertenseur (Singh et al., 1999).

Une étude randomisée chez 41 hommes et 35 femmes souffrant d'hypertension systolique isolée (comprise entre 150 et 170mmHg, avec une pression diastolique inférieure à 90mmHg) a évalué l'association quotidienne de 60mg de CoQ_{10} avec 150UI de vitamine E, en comparaison avec un placebo contenant uniquement de la vitamine E. Après 12 semaines, la pression systolique dans le groupe CoQ_{10} avait diminué de 17,8±7,3mmHg, sans changement significatif de la pression diastolique. Cependant, 45% des sujets n'ont pas répondu au traitement (Burke et al., 2001).

Ces différentes études suggèrent donc que le CoQ_{10} possèderait des propriétés qui permettent un effet hypertenseur. Celui-ci serait dû à la réduction de la résistance périphérique par protection de l'oxyde nitrique. En effet, l'oxyde nitrique relâche les artères périphériques, ce qui diminue la pression artérielle. Dans certaines formes d'hypertension, des radicaux superoxydes en surnombre inactivent

l'oxyde nitrique. Le CoQ_{10}, grâce à son action antioxydante pourrait empêcher cette inactivation et donc laisser l'oxyde nitrique agir. Il est également possible que le CoQ_{10} favorise la production de prostaglandine PGI_2, un vasodilatateur et antiagrégant plaquettaire, ou encore qu'il améliore la sensibilité des muscles lisses à la PGI_2 (Wyman et al., 2010).

3.7.3 CoQ_{10} et statines

Comme nous l'avons vu précédemment, les statines font partie des médicaments les plus prescrits dans le monde et sont utilisés en première ligne dans le traitement de l'hypercholestérolémie, malgré le risque de myopathie qui peut aller de la simple douleur musculaire à la rhabdomyolyse (Sewright et al., 2007 ; Radcliffe and Campbell, 2008). On estime à 5 à 10% la quantité de patients sous statines souffrant de myopathies, voire jusqu'à 22% selon certaines études (Buettner et al., 2008).

Les statines réduisent la production de mévalonate, précurseur à la fois du cholestérol et du CoQ_{10}. Il n'est donc pas surprenant que les taux plasmatiques et tissulaires de CoQ_{10} soient diminués lors d'un traitement par statines, chez des sujets sains comme chez des sujets hypercholestérolémiques (Mortensen et al., 1997 ; Ghirlanda et al., 1993 ; Lamperti et al., 2005). La diminution des taux plasmatiques et tissulaires de CoQ_{10} a été observée chez des rats suite à la prise de lovastatine, mais également le retour à la normale, voire l'augmentation de ces taux, suite à une supplémentation orale (Willis et al., 1990). Il a été démontré que les statines diminuaient la concentration plasmatique de CoQ_{10} et augmentaient le ratio

lactate/pyruvate, ce qui indique un défaut de fonctionnement des mitochondries, sans pour autant prouver que ce défaut soit dû à la diminution du taux de CoQ_{10} (De Pinieux et al., 1996). Enfin, il a été montré qu'une supplémentation orale en CoQ_{10} augmentait significativement ses taux plasmatiques et myocardiques, mais que la prise simultanée de statines n'influençait aucunement ce taux tissulaire (Keith et al., 2008). En revanche, une étude n'a pas rapporté de réduction significative du taux musculaire de CoQ_{10} suite à la prise quotidienne de 20mg de simvastatine pendant six mois (Laaksonen et al., 1996).

L'hypothèse retenue à ce jour est que la réduction des taux musculaires de CoQ_{10} serait la cause d'un défaut de fonctionnement des mitochondries, ce qui augmenterait le risque de myopathie induite par les statines. S'en sont suivies de nombreuses études, souvent contradictoires, dont les principales sont résumées ci-après.

3.7.3.1 Etudes montrant les bénéfices d'une supplémentation en CoQ_{10}

Depuis quelques années, plusieurs études ont été menées afin de connaitre les effets d'une supplémentation en CoQ_{10} sur les effets indésirables des statines (tableau 19). Trois de ces études (Langsjoen et al., 2005 ; Vidyarthi et al., 2012 ; Young et al., 2007) se sont penchées sur tous les principaux effets indésirables des statines alors que les autres n'ont évalué que l'effet du CoQ_{10} sur la réduction des myopathies.

Auteurs	Populations étudiées	Doses quotidiennes de CoQ_{10}	Durée de l'étude	Résultats
Langsjoen et al., 2005	50 patients souffrant d'EI des statines	240mg + arrêt des statines	22 mois	Diminution de la fatigue, des myalgies, des dyspnées, des pertes de mémoire, et des neuropathies périphériques
Caso et al., 2007	32 patients atteints de myalgies induites par les statines	100mg (associés à une statine)	30 jours	- Diminution de la sévérité des douleurs de 40% - Diminution de l'influence sur les activités de la vie quotidienne de 38%
Zlatohlavek et al., 2012	28 patients atteints de myopathies induites par les statines	60mg d'ubiquinol	6 mois	- Diminution des myalgies de 53,8% - Diminution de la faiblesse musculaire de 44,4%
Vidyarthi et al., 2012	43 patients intolérants aux statines	100mg + augmentation progressive des doses de statine	16,2 mois en moyenne	Augmentation de la tolérance aux statines
Fedacko et al., 2012	60 patients atteints de myopathies induites par les statines	200mg	3 mois	Diminution des myalgies, de la faiblesse musculaire, de la fatigue et des crampes

Tableau 19 – Les études montrant les bénéfices d'une supplémentation en CoQ_{10} pour améliorer la tolérance aux statines.

3.7.3.1.1 Etudes sur les effets indésirables principaux des statines

La première de ces études a testé l'évolution des effets indésirables des statines (myalgie, fatigue, dyspnée, pertes de mémoire et neuropathies périphériques) chez 50 patients qui en souffraient. Ces patients ont arrêté leur traitement par statines à cause des effets indésirables, et ont commencé une supplémentation quotidienne de 240mg de CoQ_{10}.

Après une moyenne de 22 mois, la prévalence des symptômes a été globalement diminuée : la fatigue a été réduite de 84 à 16%, la myalgie de 64 à 6%, la dyspnée de 58 à 12%, les pertes de mémoire de 8 à 4% et les neuropathies périphériques de 10 à 2%. De plus, les mesures de la fonction cardiaque se sont améliorées et sont restées stables chez la majorité des patients.

L'étude a donc conclu que les effets indésirables des statines étaient réversibles en associant arrêt du traitement et supplémentation en CoQ_{10} (Langsjoen et al., 2005).

La deuxième étude concernant la tolérance générale des statines a évalué 43 patients intolérants aux statines, c'est-à-dire ayant essayé au moins trois statines différentes et ayant souffert de myalgies avec chacune d'entre elles. Ces patients ont pris 5mg de rosuvastatine chaque semaine pendant 4 semaines, puis, si la dose était tolérée, la posologie était augmentée à 5mg deux fois par semaine pendant 4 semaine, et ainsi de suite jusqu'aux premiers signes d'intolérance. En plus de la statine, les patients ont reçu 100mg de CoQ_{10} tous les jours dès la semaine précédent la prise de la statine. La cible de cholestérol total à atteindre était moins de 5,0mmol/L, voire moins de 4,0mmol/L pour les patients diabétiques ou souffrant de maladie cardiaque ischémique. Les sujets ont été suivis en moyenne pendant 16,2 mois, mais six ont dû arrêter le traitement, l'un à cause d'une augmentation des transaminases hépatiques, les autres à cause de myalgies trop importantes durant les 12 premières semaines de traitement.

Sur les 37 patients restants (soit 86% du nombre initial), la dose maximale de rosuvastatine tolérée variait entre 5mg par semaine et 20mg par jour. La réduction moyenne du cholestérol total était de 29,1% et celle de LDL-cholestérol était de

27,5%. Tous les sujets avaient un cholestérol total inférieur à 7,0mmol/L, 62,2% inférieur à 5,0mmol/L et 43,2% inférieur à 4,0mmol/L, mais sans précision sur le pourcentage de patients ayant atteint leur cible spécifique. Néanmoins, huit de ces patients ont pu arrêter la supplémentation en CoQ_{10} et continuer le traitement par statines sans souffrir d'effets indésirables.

Les auteurs ont donc conclu que cette stratégie « low and slow » associée au CoQ_{10} pouvait entrainer des réductions significatives de cholestérol sérique, mais que des essais cliniques supplémentaires devraient être faits pour confirmer les résultats (Vidyarthi et al., 2012).

Bien que prometteuses, ces deux études semblent néanmoins discutables. En effet, dans l'étude de Langsjoen et al., il aurait été intéressant d'avoir un groupe placebo afin de connaitre la véritable influence du CoQ_{10} sur la diminution des effets indésirables puisqu'étant réversibles à l'arrêt du traitement, il est normal de voir leur prévalence diminuer. Quant à l'étude de Vidyarthi et al., il aurait peut-être été préférable de cibler des taux de LDL-cholestérol plutôt que de cholestérol total, le premier étant un meilleur marqueur de la dyslipidémie. De plus, il est impossible de savoir si la diminution des effets indésirables est due au CoQ_{10} ou à l'augmentation progressive des doses de statines. Ici aussi, un groupe placebo aurait permis de conclure avec plus de certitude.

3.7.3.1.2 Etudes sur les myopathies induites par les statines

La première des études ayant montré des bénéfices du CoQ_{10} sur les myopathies induites par les statines était une étude randomisée en double-aveugle

versus placebo dans laquelle 32 patients ont reçu soit 100mg par jour de CoQ_{10}, soit 400UI de vitamine E pendant 30 jours, en association avec une statine. Les douleurs musculaires, ainsi que leur influence sur les activités de la vie quotidienne, ont été estimées avant et après le traitement.

A la fin des 30 jours, la sévérité des douleurs a été réduite de 40% ($p<0,001$) dans le groupe CoQ_{10} et l'influence sur les activités de la vie quotidienne a été réduite de 38% ($p<0,02$). En revanche, dans le groupe vitamine E, ni la sévérité des douleurs, ni l'influence de celles-ci sur les activités de la vie quotidiennes n'ont été modifiées de façon significative.

Les auteurs de l'étude ont donc suggéré que la supplémentation en CoQ_{10} pouvait diminuer les myalgies induites par les statines, et qu'elle représentait donc une alternative à l'arrêt du traitement (Caso et al., 2007).

Une deuxième étude a testé l'effet du CoQ_{10} chez des patients atteints de myopathies induites par les statines. Vingt-huit sujets, âgés de 60,6±10,7 ans ont été suivis et traités par différentes statines à différentes doses. La faiblesse et les douleurs musculaires ont été mesurées à l'aide d'une échelle visuelle analogique (EVA) graduée de un à dix sur laquelle les sujets indiquaient leur degré de gêne, avant le début de la supplémentation, et après 3 et 6 mois.

Dans 53,8% des cas, les douleurs ont diminué ($p<0,0001$) et la faiblesse musculaire a diminué de 44,4% ($p<0,0001$). Le taux plasmatique de CoQ_{10} a quant à lui été augmenté de 194%, soit de 0,903µg/mL à 2,660µg/mL ($p<0,0001$).

Les auteurs de cette étude ont donc conclu qu'après six mois de supplémentation en CoQ_{10}, les myalgies et la sensibilité musculaire étaient significativement diminuées (Zlatohlavek et al., 2012).

La dernière étude ayant montré les bénéfices d'une supplémentation en CoQ_{10} a été réalisée sur 60 patients traités par statines et souffrant de myopathies afin de tester les effets d'une supplémentation en CoQ_{10} et/ou en sélénium sur ces myopathies. Ces patients ont été répartis en quatre groupes et ont reçu soit 200mg par jour de CoQ_{10} + placebo, soit 200µg de sélénium + placebo, soit les deux, soit deux placebos. Le degré de sévérité des myopathies (douleurs, faiblesse, fatigue et crampes) était évalué à l'aide d'une EVA de 10cm au début de l'étude, à un mois, puis à la fin de l'étude, c'est-à-dire à trois mois.

A la fin de l'étude, les taux de CoQ_{10} et de sélénium plasmatiques était significativement augmenté dans les deux groupes supplémentés, de 0,81±0,39µg/mL à 3,31±1,72µg/mL (p<0,001), mais pas dans les groupes placebo. Les résultats présentés dans les tableaux 20 montrent un bénéfice évident de la supplémentation en CoQ_{10} sur les myopathies puisque tous les paramètres ont été améliorés. En revanche, aucun bénéfice n'a été observé avec la supplémentation en sélénium, dont les résultats n'ont pas été présentés.

Symptom	No. of patients	No change	Decrease	Increase	*p*
Muscle pain					
CoQ10 active	22	5	17	0	<0.001
CoQ10 placebo	18	15	1	2	
Muscle weakness					
CoQ10 active	13	1	12	0	0.011
CoQ10 placebo	7	4	2	1	
Tiredness					
CoQ10 active	10	0	10	0	0.005
CoQ10 placebo	12	6	4	2	
Cramps					
CoQ10 active	13	2	11	0	0.024
CoQ10 placebo	5	3	1	1	

Symptômes	Au début de l'étude	Après 1 mois	Après 3 mois	p
Douleurs musculaires				
- Groupe CoQ_{10}	6,7±1,72	5±1.8	3,2±2,1	<0,01
- Groupe placebo	5,3±1,60	5,05±1,6	5,2±1,5	NS
Faiblesse musculaire				
- Groupe CoQ_{10}	7±1,63	5,4±2,06	2,8±2,34	<0,01
- Groupe placebo	6,14±1,35	5,42±1,51	5,3±1,7	NS
Fatigue				
- Groupe CoQ_{10}	6,7±1,34	3,4±2,07	1,2±1,32	<0,01
- Groupe placebo	6,5±1,52	5±2,16	4,5±2,37	NS
Crampes				
- Groupe CoQ_{10}	5,33±2,06	2,66±2,16	1,86±2,42	<0,01
- Groupe placebo	5,43±1,4	5,43±1,4	5,86±1,57	NS

Tableaux 20 – Résultats de l'étude de Fedacko et al., 2012

La supplémentation en CoQ_{10} a donc permis de diminuer la myopathie induite par les statines, ce qui a permis de diminuer les arrêts de traitement dus aux effets indésirables de ce type. Cependant, même si les résultats sont encourageants, le faible nombre de participants ne permet pas de conclure définitivement (Fedacko et al., 2012).

3.7.3.2 Etudes n'ayant montré aucun bénéfice de la supplémentation en COQ_{10}

D'autres études ont néanmoins échoué à monter un bénéfice de la supplémentation en CoQ_{10}, que ce soit pour améliorer les myopathies ou la tolérance générale aux statines (tableau 21).

Auteurs	Populations étudiées	Doses quotidiennes de CoQ_{10}	Durée de l'étude	Résultats
Young et al., 2007	44 patients atteints de myalgies	200mg + augmentation progressive des doses de statine	12 semaines	Pas d'amélioration des myalgies ni de la tolérance générale aux statines
Bookstaver et al., 2012	76 patients atteints de myalgies	120mg en deux prises (associés à une statine)	3 mois	Pas plus efficace que le placebo sur la réduction des myalgies induites par les statines

Tableau 21 – Les études ayant échoué à montrer les bénéfices d'une supplémentation en CoQ_{10} sur la tolérance aux statines.

La première de ces études a évalué l'effet du CoQ_{10} sur la tolérance aux statines chez 44 patients qui souffraient de myalgies induites par les statines. Ces patients ont été répartis en deux groupes, l'un recevant pendant 12 semaines 200mg par jour de CoQ_{10}, l'autre un placebo. Tous les patients recevaient de la simvastatine, d'abord 10mg tous les jours pendant 4 semaines, puis, si le traitement était bien toléré, la dose était doublée pendant les 4 semaines suivantes, et ainsi de suite jusqu'à un maximum de 40mg par jour. La fréquence et l'intensité des myalgies étaient mesurées à l'aide d'une EVA.

Aucune différence n'a été trouvée entre les groupes concernant la variation du score des myalgies (moyenne de 6,0 dans le groupe CoQ_{10} contre 2,3 dans le groupe placebo, p=0,63) ou dans le nombre de patients de chaque groupe tolérant 40mg de simvastatine par jour (16 sur 22, soit 73% dans le groupe CoQ_{10} contre 13 sur 22, soit 59% dans le groupe placebo, p=0,34), ni même dans le nombre de patients qui ont pu continuer le traitement avec les mêmes doses de statines (16 sur 22, soit 73% dans le groupe CoQ_{10} contre 18 sur 22, soit 82% dans le groupe

placebo), et ceci malgré une augmentation significative du taux plasmatique de CoQ_{10} dans le premier groupe ($p<0,001$).

La conclusion des auteurs est que la supplémentation en CoQ_{10} n'améliore ni les myalgies, ni la tolérance générale aux statines (Young et al., 2007).

La dernière étude ayant testé les effets du CoQ_{10} sur les myalgies induites par les statines était une étude en double-aveugle versus placebo chez 76 patients ayant eu des myalgies dans les deux mois précédents l'étude. Les patients continuaient leur traitement habituel par statines, auquel étaient associés soit 60mg de CoQ_{10} deux fois par jour, soit un placebo, pendant une durée de trois mois. Une EVA de 10cm et une version courte du questionnaire sur la douleur de McGill étaient utilisées avant le début de l'étude, puis chaque mois afin de mesurer l'évolution de la douleur.

Avant le début de l'étude, le score EVA était de 6cm dans les deux groupes. Après un mois, la différence n'était pas significative (3,9cm dans le groupe CoQ_{10} contre 4,0cm dans le groupe placebo, $p=0,97$). Néanmoins, 5 patients du groupe CoQ_{10} et 3 du groupe placebo ont dû quitter l'étude dès le premier mois en raison de myalgies trop importantes.

Les auteurs ont donc conclu à l'absence de bénéfice du CoQ_{10} sur la réduction des myalgies induites par les statines (Bookstaver et al., 2012).

Sans tenir compte du fait que ces deux études n'incluaient pas assez de patients pour permettre de conclure définitivement (comme c'était par ailleurs le cas avec les études ayant montré les bénéfices de la supplémentation), ces études peuvent être remises en question car il est possible que les patients n'aient jamais

ressenti de douleurs suffisamment sévères pour ressentir les bénéfices de la supplémentation en CoQ_{10}.

3.7.4 CoQ_{10} et diabète

Le diabète est une maladie chronique causée par une carence ou un défaut d'utilisation de l'insuline entrainant un excès de sucre dans le sang, appelé hyperglycémie. A long terme, l'hyperglycémie entraine de nombreuses complications, notamment au niveau des yeux, des reins, des nerfs, du cœur et des vaisseaux sanguins. Plusieurs études ont été menées afin de connaitre les effets d'une supplémentation en CoQ_{10} chez des patients diabétiques, et plus particulièrement chez des diabétiques de type 2 dont la composante oxydative, par augmentation du stress oxydant et altération des systèmes antioxydants, joue un rôle important dans l'évolution de la maladie et des complications.

En 2012, en association avec leur traitement médicamenteux habituel, 200mg d'ubiquinol par jour ont été administrés chez neuf sujets diabétiques de type 2 et cinq sujets sains pendant douze semaines. A la fin de la supplémentation, aucune différence significative n'a été perçue concernant la tension artérielle, le profil lipidique, les marqueurs du stress oxydant et les marqueurs inflammatoires. En revanche, une amélioration du taux d'hémoglobine glyquée a été observée, passant de 7,1±0,4 à 6,8±0,4% ($p=0,03$). Ces résultats ont permis de conclure qu'une supplémentation en CoQ_{10}, associée à un traitement conventionnel, améliore le contrôle glycémique en améliorant la sécrétion d'insuline (Mezawa et al., 2012). Toutefois, il semble important que les résultats de cette étude soient confirmés sur un plus grand nombre de sujets.

Un an plus tard, lors d'une étude randomisée en double-aveugle versus placebo, a été étudié le statut métabolique de diabétiques de type 2 à qui l'on a administré 200mg de CoQ_{10} quotidiennement pendant douze semaines. A la fin de l'étude, le CoQ_{10} semble améliorer le contrôle glycémique (diminution du taux d'hémoglobine glyquée) et les taux de cholestérol total et de LDL-cholestérol, mais sans agir sur les taux de triglycérides et de HDL-cholestérol (Kolahdouz Mohammadi et al., 2013).

En 2013 a été analysé l'effet de la supplémentation en CoQ_{10} chez des souris diabétiques de type 2 souffrant de douleurs neuropathiques. L'étude conclut que le CoQ_{10} pourrait diminuer le stress oxydant dans le système nerveux central et dans le système nerveux périphérique en agissant comme antioxydant et en éliminant les radicaux libres. Selon les auteurs de cette étude, le CoQ_{10} pourrait donc être utilisé pour la prévention ou le traitement curatif des douleurs neuropathiques du diabétique (Zhang et al., 2013). Cependant, cette étude doit être confirmée sur des sujets humains.

3.7.5 CoQ_{10} et maladie de Parkinson

L'effet du CoQ_{10} sur la maladie de Parkinson a été l'objet de plusieurs études. Il a été démontré que le déclin des fonctions mitochondriales et que les dégâts oxydatifs contribuaient à la physiopathologie de la maladie. Le CoQ_{10} est quant à lui présent en quantités réduites dans le plasma et dans le cerveau des malades (Hargreaves et al., 2008), ce qui pourrait participer à la physiopathologie de la maladie.

L'effet du CoQ_{10} a aussi été étudié sur la qualité de vie des patients atteints de la maladie de Parkinson. Sur les 452 sujets inclus dans cette étude randomisée en double-aveugle versus placebo, ceux du groupe CoQ_{10} ont reçu 1200mg par jour pendant 16 mois et ont vu s'améliorer leurs scores UPDRS et Schwab & England, qui servent à évaluer la progression de la maladie et l'efficacité du traitement. (Liu et al., 2011).

3.7.6 CoQ_{10} et fertilité

L'intérêt de la supplémentation en CoQ_{10} a été étudié chez les hommes dont l'origine de la stérilité est inconnue. La prise de 200mg de CoQ_{10} pendant 26 semaines a permis d'augmenter la quantité de spermatozoïdes présents dans le sperme, leur motilité et leur morphologie (Safarinejad et al., 2012). Une deuxième étude a conclu que 300mg de CoQ_{10} pris quotidiennement pendant 12 mois permettaient d'améliorer les taux de réussite de la conception (Safarinejad, 2012).

3.7.7 CoQ_{10} et ataxie de Friedreich

La dernière pathologie qui semble à ce jour répondre favorablement à la prise de CoQ_{10} est l'ataxie de Friedreich. Cette maladie est caractérisée par des troubles de la coordination des mouvements et de l'articulation, associés à d'autres signes neurologiques (troubles des reflexes, de la sensibilité profonde,…). Cette maladie est due à une diminution du taux d'une protéine mitochondriale, la frataxine, ce qui cause l'accumulation de fer dans la mitochondrie, l'augmentation du stress oxydant et par conséquent la diminution de la production d'ATP. Une étude a évalué les

effets d'une double supplémentation en CoQ_{10} (de 30 à 600mg/j) et en vitamine E (4 à 2100UI/j) chez des patients atteints de cette pathologie. Malgré l'absence d'un véritable groupe placebo, les auteurs de cette étude ont conclu qu'une supplémentation en CoQ_{10}+vitamine E avait des effets positifs et améliorait le score ICARS, qui quantifie l'altération de l'organisme due à l'ataxie (Cooper et al., 2008).

3.8 Pharmacocinétique

Le CoQ_{10} est mal absorbé dans le tube digestif (10% en moyenne chez l'Homme), probablement à cause de son poids moléculaire trop important et de sa faible hydrophilie (Greenberg and Frishman, 1990). En effet, suite à une administration orale de 100mg de CoQ_{10}, la concentration plasmatique maximale de 1µg/mL apparait après 5 à 10 heures (6,5 en moyenne) (Tomono et al., 1986). Paradoxalement, plus la dose est importante, moins l'absorption sera importante, c'est pourquoi au-dessus de 100mg, il est préférable de répartir les prises dans la journée [22]. En administrant 100mg trois fois par jour, il faut en moyenne quatre jours pour atteindre une concentration plasmatique stable de 5,4µg/mL (Greenberg and Frishman, 1990).

Cette absorption dépend aussi de la forme galénique, il a été prouvé que certaines formulations avaient une meilleure biodisponibilité. Ainsi, les capsules souples, et notamment celles à base d'huile végétale ou de vitamine E, sont mieux absorbées et garantissent une élévation plus élevée du taux plasmatique en CoQ_{10} (Pepping, 1999). Une autre formulation existe, le Q-gel soft-gel capsule (Q-

sorb™,…), qui est en fait une préparation complètement solubilisée et solubilisable qui permet d'obtenir une aire sous la courbe deux fois supérieure à celle obtenue avec des capsules souples à base d'huile végétale (Chopra et al., 1998). C'est d'ailleurs la forme qui a été la plus utilisée dans les études sur les myotpathies induites par les statines. Enfin, il existe également des préparations qui contiennent directement de l'ubiquinol, la forme métabolisée du CoQ_{10}, qui entraine une augmentation du taux plasmatique supérieure à celle obtenue avec les préparations solubilisée.

Pris oralement, le CoQ_{10} est éliminé lentement avec une demi-vie plasmatique de 34 heures. Cette élimination se fait principalement par les voies biliaires, et lors d'une prise orale chronique, près de 60% de la dose est éliminée dans les selles (Greenberg and Frishman, 1990).

Comme nous l'avons vu dans les différentes études, la dose journalière de CoQ_{10} administrée pour lutter contre les myopathies induites par les statines est généralement comprise entre 100 et 240mg par jour. Afin de minimiser les effets indésirables gastro-intestinaux et d'améliorer l'absorption, il est tout à fait possible voire recommandé de partager cette dose en deux à trois prises quotidiennes, tout comme il est conseillé de l'avaler en même temps qu'un repas gras afin d'améliorer l'absorption (Pepping, 1999).

3.9 Limites de sécurité et contre-indications de la supplémentation en CoQ_{10}

Bien que les différentes études réalisées soient parfois contradictoires concernant l'efficacité du CoQ_{10}, elles ne le sont quasiment plus en ce qui concerne sa sécurité. En 2008, Hidaka et al. ont passé en revue les données du CoQ_{10} chez l'Homme et l'animal afin d'en tirer des informations sur son innocuité. Les résultats indiquent que la dose journalière admissible (DJA) chez l'homme est de 12mg/kg/jour. Elle est calculée par extrapolation de la NOAEL (no observed adverse effect level) estimée chez les rats lors d'une exposition chronique pendant 52 semaines, soit 1200mg/kg/jour. Cependant, plusieurs études ont testé le CoQ_{10} à des doses supérieures (Liu et al., 2011), ce qui a permis d'établir que la prise de CoQ_{10} est sans danger tant que les doses sont inférieures à 1200mg/jour, ce qui reste très supérieur à ce qui a été testé dans la grande majorité des études cliniques.

Quelques rares cas d'effets indésirables ont été retrouvés dans certaines études comme des gênes abdominales, des nausées, des vomissements, des diarrhées ou une anorexie. Des rashs allergiques et des céphalées ont également été décrits.

En raison de son activité antiagrégant plaquettaire, le risque de saignements est accru chez les patients déjà traité par un antiagrégant plaquettaire (Aspirine, Plavix®,…). De plus, comme le CoQ_{10} a une structure proche de celle de la vitamine K, il est possible qu'une interaction existe avec les effets anticoagulants des AVK. En raison de la marge thérapeutique étroite de ces derniers médicaments, il est préférable de contre-indiquer une supplémentation en CoQ_{10} chez les patients sous anticoagulants.

De par son effet antihypertenseur, il est aussi possible que le CoQ_{10} interagisse avec les traitements pour la tension, tout comme avec les médicaments contre le diabète à cause de son effet positif sur la sensibilité à l'insuline et sur les cellules-β de Langerhans.

Comme le CoQ_{10} est dégradé dans le foie, puis éliminé via la bile, il est nécessaire de faire attention à son accumulation chez des patients souffrant d'insuffisance hépatique ou d'obstruction biliaire. En revanche, les données pharmacocinétiques indiquent que le CoQ_{10} exogène n'influence pas la biosynthèse endogène de CoQ_9/CoQ_{10} et qu'il ne s'accumule ni dans le plasma ni dans les tissus après l'arrêt de la supplémentation.

3.10 Produits disponibles en France

Les produits contenant du CoQ_{10} (tableau 22), en dehors des produits cosmétiques, sont tous des compléments alimentaires, c'est-à-dire des « *des denrées alimentaires dont le but est de compléter un régime alimentaire normal et qui constituent une source concentrée de nutriments ou d'autres substances ayant un effet nutritionnel ou physiologique* » (Décret n°2006-352 du 20 mars 2006 relatif aux compléments alimentaires). Certains compléments alimentaires riches en vitamines, comme Supradyn Intensia® par exemple, contiennent parfois du CoQ_{10}, mais en quantités très faibles et très inférieures aux doses utilisées dans les études sur les bénéfices d'une supplémentation en CoQ_{10} (4,5mg dans le cas du Supradyn®).

Produit	Laboratoire	Forme galénique	Dose unitaire	Posologie
Co Enzyme Q10	DIETI Natura	Gélules de gélatine	20mg	4 à 6 par jour
Co Enzyme Q10	Revogan	Comprimés	120mg	1 par jour
Coenzyme Q10 + Lécithine	Boutique Nature	Comprimés	30mg	2 par jour
Co-Q10	Scitec Nutrition	Capsules de glycérol	10mg (Q-Sorb™)	1 à 3 par jour
Coenzyme Q10 + Oméga 3	Super Diet	Capsules de gélatine de poisson	30mg	4 par jour
Coenzyme Q10	Etixx	Comprimés	100mg	1 à 2 par jour
CoQ10	Nature's Plus	Gélules souples à base de gélatine	30mg	1 par jour
Coenzyme Q10	Diet Horizon	Capsules à base de gélatine et de glycérol	100mg	1 par jour
Coenzyme Q10	Orthonat	Gélules végétales d'hypromellose	100mg	1 par jour
Coenzyme Q10	Granions	Gélules végétales d'hypromellose	120mg	1 par jour
Coenzyme Q10	Biocyte	Gélules de gélatine ; diluant : triglycérides à chaîne moyenne	100mg	1 par jour
Coenzyme Q10 + Lécithine	Equi-Nutri	Gélules	60mg	1 par jour
CoQ10	Biovea	Capsules	100mg	1 par jour
Co-Qtion 10	Le Stum	Gélules de gélatine de poisson	60mg d'ubiquinol	2 par jour

Tableau 22 – Liste non exhaustive des compléments alimentaires disponibles en France.

Plusieurs constats peuvent être faits. Tout d'abord, concernant la forme galénique : certaines formes sont mieux absorbées que d'autres, hors, il n'y a que le Co-Q10® de Scitec Nutrition et le Co-Qtion 10® des laboratoires Le Stum qui utilisent ces formes, soit respectivement le Q-sorb™ et l'ubiquinol. Dans les autres spécialités, le CoQ_{10} sera donc moins bien absorbé. Il en va de même avec la posologie. Il est préférable de répartir les prises dans la journée afin d'améliorer l'absorption, mais beaucoup de spécialités sont à prise quotidienne unique. Enfin, les doses quotidiennes sont inégales selon les spécialités, et sont majoritairement égales à 100mg, soit la dose minimale ayant donné des résultats. Certains compléments comme Co-Q10® de Scitec Nutrition n'atteignent pas ce taux minimal

de 100mg par jour, on ne pourra donc pas les conseiller dans le traitement des myopathies induites par les statines.

Il est intéressant de constater que certains laboratoires ont choisi d'associer le CoQ_{10} avec d'autres composés. Par exemple, Equi-Nutri et Boutique Nature l'ont associé à la lécithine, ce qui présente un double avantage. En effet, la structure huileuse de la lécithine permet d'améliorer l'absorption du CoQ_{10}. De plus, la lécithine aurait des propriétés hypocholestérolémiante qui permettraient une synergie avec les statines [23]. Le laboratoire Super Diet a pris le parti d'associer le CoQ_{10} avec des oméga-3, ce qui présente également un double avantage : tout comme avec la lécithine, la structure huileuse des oméga-3 va permettre d'augmenter l'absorption du CoQ_{10}, mais cette fois, la synergie se fait directement entre les deux substances. En effet, ils sont tous les deux utilisés pour des troubles similaires comme les troubles cardiovasculaires, nerveux ou les dyslipidémies. Cependant, dans ces associations, la dose de CoQ_{10} est inférieure au minimum étudié, ce qui rend difficile le conseil en cas de myopathies. De plus, des précautions particulières sont à prendre avec ces associations en raison de l'augmentation du risque hémorragique qui existe à la fois avec le CoQ_{10} et avec les oméga-3.

Au regard de toutes ces caractéristiques, il semblerait qu'il n'y ait que peu de spécialités qui correspondent aux caractéristiques des études sur les myopathies induites par les statines. Dans les spécialités présentées ici, seul le Co-Qtion 10® des laboratoires Le Stum répond à toutes les recommandations, c'est-à-dire qu'en suivant la posologie indiquée, il contient plus de 100mg par jour d'une forme qui est bien absorbée et que le conditionnement permet de répartir les prises sur la journée.

3.11 Règlementation

Le traitement par compléments alimentaires à base de CoQ_{10}, quelque soit l'indication, pose un problème règlementaire. En effet, comme le définit le Code de la Santé Publique (CSP), les compléments alimentaires ont pour but « *de compléter un régime alimentaire normal* » et non de traiter, contrairement aux médicaments, définis comme tel par le CSP : « *toute substance ou composition présentée comme possédant des propriétés curatives ou préventives à l'égard des maladies humaines ou animales, ainsi que toute substance ou composition pouvant être utilisée chez l'homme ou chez l'animal ou pouvant leur être administrée, en vue d'établir un diagnostic médical ou de* ***restaurer, corriger ou modifier leurs fonctions physiologiques*** *en exerçant une action pharmacologique, immunologique ou métabolique.* ». Or, il n'existe pas en France de médicament contenant du CoQ_{10}, contrairement au Canada avec CATENA®. Sorti en 2009, ce médicament contenait 150mg d'idébénone, un analogue synthétique à chaîne courte du CoQ_{10}, sous forme de comprimés. Bien que le mécanisme d'action ne soit pas connu, des études avaient donné des résultats prometteurs chez des patients atteints d'ataxie de Friedreich et la Direction Générale des Produits de Santé et des Aliments avait donné son accord pour la mise sur le marché du médicament, d'autant plus qu'il n'existait alors aucun autre traitement disponible pour cette pathologie. Cependant, les conclusions étant limitées, le laboratoire devait apporter des données supplémentaires afin de démontrer la durée et l'importance du maintien des bienfaits du traitement et son innocuité à long terme. Le 30 avril 2013, le CATENA® a été retiré du marché suite à l'issue négative d'études supplémentaires de confirmation d'efficacité, sans lien avec l'innocuité du médicament.

Un autre problème pour les compléments alimentaires contenant du CoQ_{10} est la limitation de ses allégations. En effet, en 2012, les autorités de santé européennes (l'European Food Safety Authority EFSA et la Commission européenne) ont prononcé que ces produits ne pouvaient pas prétendre :

- Prévenir la fatigue, soutenir l'effort physique ou intellectuel, ni contribuer à maintenir les fonctions intellectuelles.
- Augmenter la qualité de vie des personnes cardiaques.
- Diminuer le risque de cancer.
- Aider à lutter contre les radicaux libres responsables du vieillissement
- Soutenir la convalescence.
- Contribuer à maintenir une pression sanguine normale ou des taux de cholestérol normaux.

Faute de preuves scientifiques suffisantes, ces allégations sont désormais interdites pour les compléments alimentaires à base de CoQ_{10} [24].

Conclusion

On sait aujourd'hui avec certitude que le CoQ_{10} est un élément indispensable à l'homéostasie de l'organisme. En situation physiologique normale, l'apport exogène, bien que faible, et la synthèse endogène suffisent au bon fonctionnement des mécanismes qui en utilisent. Néanmoins, il existe de nombreuses situations dans lesquelles les taux de CoQ_{10} sont diminués et/ou insuffisants. Dès lors, la supplémentation semble être la solution la plus adaptée pour pallier à ce déficit. Cependant, depuis plusieurs années que les études sur le sujet se multiplient, aucune conclusion définitive n'en ressort, souvent à cause d'un nombre de sujets testés trop faible.

Dans le cas de la tolérance aux statines, le constat est le même : les bénéfices de la supplémentation en CoQ_{10} semblent évidents dans certaines études alors que d'autres sont clairement contradictoires. Mais dans tous les cas, le trop faible nombre de sujets étudiés ne permet pas de conclure définitivement sur l'intérêt de la supplémentation.

Il existe beaucoup de compléments alimentaires à base de CoQ_{10}, mais faute de preuves convaincantes, les autorités européennes ont refusé de nombreuses allégations indiquant ses bienfaits dans certaines pathologies. De plus, peu de ces compléments alimentaires correspondent aux caractéristiques minimales étudiées, ce qui limite leur intérêt dans les situations cliniques citées précédemment. Il a pourtant été démontré clairement par toutes les études que le CoQ_{10} n'entrainait que très peu d'effets indésirables, même à doses très élevées, on peut alors se demander pourquoi les laboratoires ne produisent pas de compléments alimentaires à doses plus importantes.

Conclusion

Les statines ont prouvé ces vingt-cinq dernières années qu'elles étaient des molécules efficaces et incontournables dans le traitement des hypercholestérolémies et des complications cardiovasculaires qui en découlent. Leur efficacité est d'ailleurs à l'origine d'un élargissement de leurs indications par des sociétés savantes américaines lors d'un récent congrès (novembre 2013), visant à les recommander en prévention primaire du risque cardiovasculaire, indépendamment d'une hypercholestérolémie. Toutefois, les statines seraient aussi responsables d'effets indésirables fréquents, dont les myopathies qui toucheraient jusqu'à 10% des patients traités. Bien que les mécanismes en cause dans cette affection soient toujours inconnus, plusieurs hypothèses sont en cours d'études. Parmi les hypothèses avancées, la déplétion de l'organisme en coenzyme Q_{10} suite à la prise de statines est l'une des plus séduisantes puisque porteuse d'espoir en proposant une supplémentation en CoQ_{10} pour pallier à un déficit de sa synthèse due à l'inhibition de l'HMG-CoA réductase par les statines. Le CoQ_{10} jouant un rôle important comme antioxydant et dans le fonctionnement de la respiration mitochondriale, il semble logique que son déficit soit associé à des symptômes musculaires. Les déficiences congénitales en CoQ_{10}, responsables de graves

maladies neuromusculaires, attestent de son rôle essentiel dans la qualité du fonctionnement musculaire.

Le geste le plus simple qui consisterait à supplémenter le patient afin d'éradiquer ou de limiter les effets indésirables des statines, a été évalué dans plusieurs essais cliniques. Bien que les résultats obtenus semblent encourageants, le nombre limité de ces études et leur faible puissance ne permettent pas de conclure avec certitude sur les bénéfices systématiques d'une supplémentation. En revanche, toutes les études effectuées sur le CoQ_{10} ont confirmé que même à doses très élevées, il ne présente aucune toxicité et n'est responsable que rarement d'effets indésirables mineurs. En attendant des essais à une plus grande échelle, le conseil à l'officine chez un patient sous statine peut s'accompagner de conseils nutritionnels visant à augmenter ses apports par une alimentation riche en CoQ_{10}. En cas de supplémentation, le pharmacien devra porter une attention particulière et la contre-indiquer chez les patients sous traitement antiagrégant plaquettaire en raison des effets similaires du CoQ_{10} à ces médicaments.

C'est donc aux prescripteurs et aux pharmaciens d'officine que revient la décision de conseiller le CoQ_{10} à leurs patients, en veillant dans ce cas à ce que les doses apportées dans les compléments alimentaires correspondent à celles ayant montré un bénéfice.

Il semble important de rappeler que le rapport bénéfices/risques des statines est positif et que comme pour tout médicament, des effets indésirables sont à prendre en compte. De nombreuses études sont actuellement en cours, visant à identifier les mécanismes d'action à l'origine de ces effets indésirables, nourrissant ainsi l'espoir de voir prochainement résoudre le problème de tolérance aux statines.

L'identification de ces mécanismes participera également à soutenir ou rejeter l'hypothèse d'une carence en CoQ_{10} et l'intérêt d'une supplémentation dans le traitement des effets indésirables.

VU ET PERMIS D'IMPRIMER

Grenoble, le 2/12/2013

LE DOYEN

Pr. Christophe RIBUOT
Directeur UFR Pharmacie
Université Joseph Fourier

Professeur Christophe RIBUOT

LE PRESIDENT DE LA THESE

Professeur Christophe RIBUOT

Annexes

	Acide gras	ANC
AG indispensables	Acide linoléique	4 %
	Acide α-linolénique	1 %
	Acide docosahexaénoïque, DHA	250 mg
AG non indispensables	Acide eicosapentaénoïque, EPA	250 mg
	Acides laurique + myristique + palmitique	≤ 8 %
	Acides gras saturés totaux	≤ 12 %
	Acide oléique	15 – 20 %

Annexe 1 – Recommandations en acides gras pour un adultes consommant 2000 kcal par jour, d'après l'ANSES, février 2013.

Bibliographie

[1] OMS, *Aide-mémoire – Maladies cardio-vasculaires*, mars 2013.

[2] J. Ferrières, *Dyslipidémies et risque cardiovasculaire : données épidémiologiques*, Elsevier-Masson, 2010.

[3] Michaël Paillasse, *Métabolisme du cholestérol et cancer*, thèse d'exercice, 2009.

[4] Florian Horn, Gerd Lindenmeier, Christian Grillhösl, Isabelle Moc, Silke Berghold, Nadine Schneider, Birgit Münster, *Biochimie humaine*, Médecine – Sciences Flammarion, 2005.

[5] Isabelle Hininger-Favier, *Les lipides et dérivés*. Cours de biochimie, 2011.

[6] Christian Moussard, Biochimie structurale et métabolique, De Boeck, 2006.

[7] Pharmaetudes.com, Métabolisme des acides gras, des triglycérides, du cholestérol, des lipoprotéines – dernière consultation le 01/11/13. http://www.pharmaetudes.com/ressources/cours%20internat/section2/12-metabolisme-acides-gras-triglycerides.pdf

[8] F. Laracine, *Rôle des PPAR dans le métabolisme lipidique*, Thèse d'exercice, 2009.

[9] Gautier T., Masson D., Lagrost L. *Métabolisme des lipides et des lipoprotéines chez l'homme*. EMC (Elsevier Masson SAS, Paris), Endocrinologie-Nutrition, 10-368-A-10, 2010.

[10] J. Léoni, *Physiopathologie de l'athérosclérose – Mécanismes et prévention de l'athérothrombose*, thèse d'exercice, 2011.

[11] Michel Schorderet et coll. *Pharmacologie des concepts fondamentaux aux applications thérapeutiques*. Edition Frisson-Roche. Paris, 1998.

[12] Joel G. Hardman, Lee E. Limbird. Mc Graw-Hill. *Les bases pharmacologiques de l'utilisation des médicaments 9ème Edition*. International Ltd. 1998.

[13] AFSSAPS, *Prise en charge du patient dyslipidémique*, 2005.

[14] Dictionnaire Vidal 2013

[15] Base de données sur les médicaments du Centre National Hospitalier d'Information sur le Médicament – www.theriaque.org

[16] Assurance Maladie, *Usage des statines*, 29 mai 2013.

[17] Médecine thérapeutique Cardiologie. Volume 1, Numéro 1, 46-54, Février 2003, *De la plaque instable aux coronaires instables*.

[18] Peter H. Langsjoen, *Introduction to Coenzyme Q10*, 1994.

[19] Dallner G; Stocker R, 2005, 'Coenzyme Q10', in: Coates P; Blackman MR; Cragg G; Levine M; Moss J; White P (ed.), *Encyclopedia of Dietary Supplements*, edn. 1, Marcel Dekker, New York, pp. 121 – 131.

[20] Ernster, L., 1993. Lipid peroxidation in biological membranes: Mechaninsm and implications. In: Active Oxygens, Lipid Peroxides, and Antioxidants. CRC Press, Boca Raton

[21] Yamagami T, Takagi M, Akagami H, et al. Effect of coenzyme Q10 on essential hypertension, a double-blind controlled study. In: Folkers K, Yamamura Y, editors. Biomedical and Clinical Aspects of Coenzyme Q10: Proceedings of the Fifth International Symposium on the Biomedical and Clinical Aspects of Coenzyme Q10, vol 5. Amsterdam: Elsevier Science Publishers; 1986:337–343.

[22] Weber C. Dietary intake and absorption of coenzyme Q. In: Kagan VE, Quinn PJ,eds. Coenzyme Q: Molecular Mechanisms in Health and Disease. Boca Raton: CRC Press; 2001:209-215.

[23] Schulz V, Hänsel R, Tyler VE. *Rational Phytotherapy - A Physicians' Guide to Herbal Medicine*, fourth edition, Springer, Allemagne, 2001, p. 155.

[24] EFSA, *EU Register on nutrition and health claims*, 2012.

Périodiques

Aberg, F, E L Appelkvist, G Dallner, et L Ernster. « Distribution and Redox State of Ubiquinones in Rat and Human Tissues ». *Archives of Biochemistry and Biophysics* 295, n° 2 (juin 1992): 230-234.

Addona, G H, H Sandermann Jr, M A Kloczewiak, S S Husain, et K W Miller. « Where Does Cholesterol Act during Activation of the Nicotinic Acetylcholine Receptor? » *Biochimica et Biophysica Acta* 1370, n° 2 (13 mars 1998): 299-309.

Aittoniemi, Jussi, Tomasz Róg, Perttu Niemelä, Marta Pasenkiewicz-Gierula, Mikko Karttunen, et Ilpo Vattulainen. « Tilt: Major Factor in Sterols' Ordering Capability in Membranes ». *The Journal of Physical Chemistry. B* 110, n° 51 (28 décembre 2006): 25562-25564. doi:10.1021/jp064931u.

Andreelli, Fabrizio, et Delphine Jacquier. « Place du foie dans le métabolisme des lipoprotéines ». *Hépato-Gastro* 13, n° 3 (1 mai 2006): 185-190.

Ballantyne, Christie M, Alberto Corsini, Michael H Davidson, Hallvard Holdaas, Terry A Jacobson, Eran Leitersdorf, Winfried März, John P D Reckless, et Evan A Stein. « Risk for Myopathy with Statin Therapy in High-Risk Patients ». *Archives of Internal Medicine* 163, n° 5 (10 mars 2003): 553-564.

Belo, R S, J C Jamieson, et J A Wright. « Studies on the Effect of Mevinolin (lovastatin) and Mevastatin (compactin) on the Fusion of L6 Myoblasts ». *Molecular and Cellular Biochemistry* 126, n° 2 (22 septembre 1993): 159-167.

Bentinger, Magnus, Kerstin Brismar, et Gustav Dallner. « The Antioxidant Role of Coenzyme Q ». *Mitochondrion* 7 Suppl (juin 2007): S41-50. doi:10.1016/j.mito.2007.02.006.

Bentinger, Magnus, Michael Tekle, et Gustav Dallner. « Coenzyme Q--Biosynthesis and Functions ». *Biochemical and Biophysical Research Communications* 396, n° 1 (21 mai 2010): 74-79. doi:10.1016/j.bbrc.2010.02.147.

Bentinger, Magnus, Mikael Turunen, Xiao-Xue Zhang, Yu-Jui Yvonne Wan, et Gustav Dallner. « Involvement of Retinoid X Receptor Alpha in Coenzyme Q Metabolism ». *Journal of Molecular Biology* 326, n° 3 (21 février 2003): 795-803.

Bentley, R. « The Shikimate Pathway--a Metabolic Tree with Many Branches ». *Critical Reviews in Biochemistry and Molecular Biology* 25, n° 5 (1990): 307-384. doi:10.3109/10409239009090615.

Beyer, R E, J Segura-Aguilar, S Di Bernardo, M Cavazzoni, R Fato, D Fiorentini, M C Galli, M Setti, L Landi, et G Lenaz. « The Role of DT-Diaphorase in the Maintenance of the Reduced Antioxidant Form of Coenzyme Q in Membrane Systems ». *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America* 93, n° 6 (19 mars 1996): 2528-2532.

Björnstedt, Mikael, Tomas Nordman, et Jerker M Olsson. « Extramitochondrial Reduction of Ubiquinone by Flavoenzymes ». *Methods in Enzymology* 378 (2004): 131-138. doi:10.1016/S0076-6879(04)78008-8.

Bookstaver, David A, Nancy A Burkhalter, et Christos Hatzigeorgiou. « Effect of Coenzyme Q10 Supplementation on Statin-Induced Myalgias ». *The American Journal of Cardiology* 110, n° 4 (15 août 2012): 526-529. doi:10.1016/j.amjcard.2012.04.026.

Brown, M S, et J L Goldstein. « Multivalent Feedback Regulation of HMG CoA Reductase, a Control Mechanism Coordinating Isoprenoid Synthesis and Cell Growth ». *Journal of Lipid Research* 21, n° 5 (juillet 1980): 505-517.

———. « The LDL Receptor and HMG-CoA Reductase--Two Membrane Molecules That Regulate Cholesterol Homeostasis ». *Current Topics in Cellular Regulation* 26 (1985): 3-15.

Buettner, Catherine, Roger B Davis, Suzanne G Leveille, Murray A Mittleman, et Kenneth J Mukamal. « Prevalence of Musculoskeletal Pain and Statin Use ». *Journal of General Internal Medicine* 23, n° 8 (août 2008): 1182-1186. doi:10.1007/s11606-008-0636-7.

Buhman, K F, M Accad, et R V Farese. « Mammalian Acyl-CoA:cholesterol Acyltransferases ». *Biochimica et Biophysica Acta* 1529, n° 1-3 (15 décembre 2000): 142-154.

Burke, B E, R Neuenschwander, et R D Olson. « Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Trial of Coenzyme Q10 in Isolated Systolic Hypertension ». *Southern Medical Journal* 94, n° 11 (novembre 2001): 1112-1117.

Cases, S, S Novak, Y W Zheng, H M Myers, S R Lear, E Sande, C B Welch, et al. « ACAT-2, a Second Mammalian Acyl-CoA:cholesterol Acyltransferase. Its Cloning, Expression, and Characterization ». *The Journal of Biological Chemistry* 273, n° 41 (9 octobre 1998): 26755-26764.

Caso, Giuseppe, Patricia Kelly, Margaret A McNurlan, et William E Lawson. « Effect of Coenzyme q10 on Myopathic Symptoms in Patients Treated with Statins ». *The American Journal of Cardiology* 99, n° 10 (15 mai 2007): 1409-1412. doi:10.1016/j.amjcard.2006.12.063.

Chang, C C, N Sakashita, K Ornvold, O Lee, E T Chang, R Dong, S Lin, et al. « Immunological Quantitation and Localization of ACAT-1 and ACAT-2 in Human Liver and Small Intestine ». *The Journal of Biological Chemistry* 275, n° 36 (8 septembre 2000): 28083-28092. doi:10.1074/jbc.M003927200.

Chang, Ta-Yuan, Catherine C Y Chang, Nobutaka Ohgami, et Yoshio Yamauchi. « Cholesterol Sensing, Trafficking, and Esterification ». *Annual Review of Cell and Developmental Biology* 22 (2006): 129-157. doi:10.1146/annurev.cellbio.22.010305.104656.

Chopra, R K, R Goldman, S T Sinatra, et H N Bhagavan. « Relative Bioavailability of Coenzyme Q10 Formulations in Human Subjects ». *International Journal for Vitamin and Nutrition Research. Internationale Zeitschrift Für Vitamin- Und Ernährungsforschung. Journal International de Vitaminologie et de Nutrition* 68, n° 2 (1998): 109-113.

Constantinescu, Radu, Michael P McDermott, Robert Dicenzo, Elisabeth A de Blieck, H Christopher Hyson, M Flint Beal, Edward M Bednarczyk, et al. « A Randomized Study of the Bioavailability of Different Formulations of Coenzyme Q(10) (ubiquinone) ». *Journal of Clinical Pharmacology* 47, n° 12 (décembre 2007): 1580-1586. doi:10.1177/0091270007307571.

Cooper, J M, L V P Korlipara, P E Hart, J L Bradley, et A H V Schapira. « Coenzyme Q10 and Vitamin E Deficiency in Friedreich's Ataxia: Predictor of Efficacy of Vitamin E and Coenzyme Q10 Therapy ». *European Journal of Neurology: The Official Journal of the European Federation of Neurological Societies* 15, n° 12 (décembre 2008): 1371-1379. doi:10.1111/j.1468-1331.2008.02318.x.

Corsini, A, S Bellosta, R Baetta, R Fumagalli, R Paoletti, et F Bernini. « New Insights into the Pharmacodynamic and Pharmacokinetic Properties of Statins ». *Pharmacology & Therapeutics* 84, n° 3 (décembre 1999): 413-428.

Crane, F L, Y Hatefi, R L Lester, et C Widmer. « Isolation of a Quinone from Beef Heart Mitochondria ». *Biochimica et Biophysica Acta* 25, n° 1 (juillet 1957): 220-221.

De Pinieux, G, P Chariot, M Ammi-Saïd, F Louarn, J L Lejonc, A Astier, B Jacotot, et R Gherardi. « Lipid-Lowering Drugs and Mitochondrial Function: Effects of HMG-CoA Reductase Inhibitors on Serum Ubiquinone and Blood Lactate/pyruvate Ratio ». *British Journal of Clinical Pharmacology* 42, n° 3 (septembre 1996): 333-337.

Di Giovanni, S, M Mirabella, A Spinazzola, P Crociani, G Silvestri, A Broccolini, P Tonali, S Di Mauro, et S Servidei. « Coenzyme Q10 Reverses Pathological Phenotype and Reduces Apoptosis in Familial CoQ10 Deficiency ». *Neurology* 57, n° 3 (14 août 2001): 515-518.

Digiesi, V, F Cantini, A Oradei, G Bisi, G C Guarino, A Brocchi, F Bellandi, M Mancini, et G P Littarru. « Coenzyme Q10 in Essential Hypertension ». *Molecular Aspects of Medicine* 15 Suppl (1994): s257-263.

Dimmeler, S, A Aicher, M Vasa, C Mildner-Rihm, K Adler, M Tiemann, H Rütten, S Fichtlscherer, H Martin, et A M Zeiher. « HMG-CoA Reductase Inhibitors (statins) Increase Endothelial Progenitor Cells via the PI 3-kinase/Akt Pathway ». *The Journal of Clinical Investigation* 108, n° 3 (août 2001): 391-397. doi:10.1172/JCI13152.

Dubuc, Geneviève, Ann Chamberland, Hanny Wassef, Jean Davignon, Nabil G Seidah, Lise Bernier, et Annik Prat. « Statins Upregulate PCSK9, the Gene Encoding the Proprotein Convertase Neural Apoptosis-Regulated Convertase-1 Implicated in Familial Hypercholesterolemia ». *Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology* 24, n° 8 (août 2004): 1454-1459. doi:10.1161/01.ATV.0000134621.14315.43.

Echtay, K S, E Winkler, K Frischmuth, et M Klingenberg. « Uncoupling Proteins 2 and 3 Are Highly Active H(+) Transporters and Highly Nucleotide Sensitive When Activated by Coenzyme Q (ubiquinone) ». *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America* 98, n° 4 (13 février 2001): 1416-1421. doi:10.1073/pnas.98.4.1416.

Elmberger, P G, A Kalèn, E L Appelkvist, et G Dallner. « In Vitro and in Vivo Synthesis of Dolichol and Other Main Mevalonate Products in Various Organs of the Rat ». *European Journal of Biochemistry / FEBS* 168, n° 1 (1 octobre 1987): 1-11.

Elmberger, P G, A Kalén, E Lund, E Reihnér, M Eriksson, L Berglund, B Angelin, et G Dallner. « Effects of Pravastatin and Cholestyramine on Products of the Mevalonate Pathway in Familial Hypercholesterolemia ». *Journal of Lipid Research* 32, n° 6 (juin 1991): 935-940.

Endo, A, M Kuroda, et K Tanzawa. « Competitive Inhibition of 3-Hydroxy-3-Methylglutaryl

Coenzyme A Reductase by ML-236A and ML-236B Fungal Metabolites, Having Hypocholesterolemic Activity ». *FEBS Letters* 72, n° 2 (31 décembre 1976): 323-326.

Ericsson, J, A Thelin, T Chojnacki, et G Dallner. « Substrate Specificity of Cis-Prenyltransferase in Rat Liver Microsomes ». *The Journal of Biological Chemistry* 267, n° 27 (25 septembre 1992): 19730-19735.

Faust, J R, M S Brown, et J L Goldstein. « Synthesis of Delta 2-Isopentenyl tRNA from Mevalonate in Cultured Human Fibroblasts ». *The Journal of Biological Chemistry* 255, n° 14 (25 juillet 1980): 6546-6548.

Fedacko, Jan, Daniel Pella, Petra Fedackova, Osmo Hänninen, Petri Tuomainen, Peter Jarcuska, Tomas Lopuchovsky, Lucia Jedlickova, Lucia Merkovska, et Gian Paolo Littarru. « Coenzyme Q(10) and Selenium in Statin-Associated Myopathy Treatment ». *Canadian Journal of Physiology and Pharmacology* 91, n° 2 (février 2013): 165-170. doi:10.1139/cjpp-2012-0118.

Flint, O P, B A Masters, R E Gregg, et S K Durham. « HMG CoA Reductase Inhibitor-Induced Myotoxicity: Pravastatin and Lovastatin Inhibit the Geranylgeranylation of Low-Molecular-Weight Proteins in Neonatal Rat Muscle Cell Culture ». *Toxicology and Applied Pharmacology* 145, n° 1 (juillet 1997): 99-110. doi:10.1006/taap.1997.8174.

Fukami, M, N Maeda, J Fukushige, Y Kogure, Y Shimada, T Ogawa, et Y Tsujita. « Effects of HMG-CoA Reductase Inhibitors on Skeletal Muscles of Rabbits ». *Research in Experimental Medicine. Zeitschrift Für Die Gesamte Experimentelle Medizin Einschliesslich Experimenteller Chirurgie* 193, n° 5 (1993): 263-273.

Gelissen, Ingrid C, Matthew Harris, Kerry-Anne Rye, Carmel Quinn, Andrew J Brown, Maaike Kockx, Sian Cartland, Mathana Packianathan, Leonard Kritharides, et Wendy Jessup. « ABCA1 and ABCG1 Synergize to Mediate Cholesterol Export to apoA-I ». *Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology* 26, n° 3 (mars 2006): 534-540. doi:10.1161/01.ATV.0000200082.58536.e1.

Ghirlanda, G, A Oradei, A Manto, S Lippa, L Uccioli, S Caputo, A V Greco, et G P Littarru. « Evidence of Plasma CoQ10-Lowering Effect by HMG-CoA Reductase Inhibitors: A Double-Blind, Placebo-Controlled Study ». *Journal of Clinical Pharmacology* 33, n° 3 (mars 1993): 226-229.

Giannubilo, Stefano Raffaele, Luca Tiano, Stefano Cecchi, Federica Principi, Andrea Luigi Tranquilli, et Gian Paolo Littarru. « Plasma Coenzyme Q10 Is Increased during Gestational Diabetes ». *Diabetes Research and Clinical Practice* 94, n° 2 (novembre 2011): 230-235. doi:10.1016/j.diabres.2011.07.007.

Ginsberg, H N, N A Le, M P Short, R Ramakrishnan, et R J Desnick. « Suppression of Apolipoprotein B Production during Treatment of Cholesteryl Ester Storage Disease with Lovastatin. Implications for Regulation of Apolipoprotein B Synthesis ». *The Journal of Clinical Investigation* 80, n° 6 (décembre 1987): 1692-1697. doi:10.1172/JCI113259.

Giordano, N, M Senesi, G Mattii, E Battisti, M Villanova, et C Gennari. « Polymyositis Associated with Simvastatin ». *Lancet* 349, n° 9065 (31 mai 1997): 1600-1601. doi:10.1016/S0140-6736(05)61628-5.

Goldstein, J L, et M S Brown. « Regulation of the Mevalonate Pathway ». *Nature* 343, n°

6257 (1 février 1990): 425-430. doi:10.1038/343425a0.

Goldstein, Joseph L, Russell A DeBose-Boyd, et Michael S Brown. « Protein Sensors for Membrane Sterols ». *Cell* 124, n° 1 (13 janvier 2006): 35-46. doi:10.1016/j.cell.2005.12.022.

Gómez-Díaz, C, M I Burón, F J Alcaín, R González-Ojeda, J A González-Reyes, R I Bello, M D Herman, P Navas, et J M Villalba. « Effect of Dietary Coenzyme Q and Fatty Acids on the Antioxidant Status of Rat Tissues ». *Protoplasma* 221, n° 1-2 (mai 2003): 11-17. doi:10.1007/s00709-002-0067-y.

Gómez-Díaz, C, J C Rodríguez-Aguilera, M P Barroso, J M Villalba, F Navarro, F L Crane, et P Navas. « Antioxidant Ascorbate Is Stabilized by NADH-Coenzyme Q10 Reductase in the Plasma Membrane ». *Journal of Bioenergetics and Biomembranes* 29, n° 3 (juin 1997): 251-257.

Greenberg, S, et W H Frishman. « Co-Enzyme Q10: A New Drug for Cardiovascular Disease ». *Journal of Clinical Pharmacology* 30, n° 7 (juillet 1990): 596-608.

Groneberg, David A, Birgit Kindermann, Martin Althammer, Maja Klapper, Jürgen Vormann, Gian P Littarru, et Frank Döring. « Coenzyme Q10 Affects Expression of Genes Involved in Cell Signalling, Metabolism and Transport in Human CaCo-2 Cells ». *The International Journal of Biochemistry & Cell Biology* 37, n° 6 (juin 2005): 1208-1218. doi:10.1016/j.biocel.2004.11.017.

Grundy, S M. « Consensus Statement: Role of Therapy with “Statins” in Patients with Hypertriglyceridemia ». *The American Journal of Cardiology* 81, n° 4A (26 février 1998): 1B-6B.

Guan, Z, M Söderberg, P Sindelar, S B Prusiner, K Kristensson, et G Dallner. « Lipid Composition in Scrapie-Infected Mouse Brain: Prion Infection Increases the Levels of Dolichyl Phosphate and Ubiquinone ». *Journal of Neurochemistry* 66, n° 1 (janvier 1996): 277-285.

Hamelin, B A, et J Turgeon. « Hydrophilicity/lipophilicity: Relevance for the Pharmacology and Clinical Effects of HMG-CoA Reductase Inhibitors ». *Trends in Pharmacological Sciences* 19, n° 1 (janvier 1998): 26-37.

Hamilton, Sandra J, Gerard T Chew, et Gerald F Watts. « Therapeutic Regulation of Endothelial Dysfunction in Type 2 Diabetes Mellitus ». *Diabetes & Vascular Disease Research: Official Journal of the International Society of Diabetes and Vascular Disease* 4, n° 2 (juin 2007): 89-102. doi:10.3132/dvdr.2007.026.

Hargreaves, Iain P, Amelia Lane, et Patrick M A Sleiman. « The Coenzyme Q10 Status of the Brain Regions of Parkinson’s Disease Patients ». *Neuroscience Letters* 447, n° 1 (5 décembre 2008): 17-19. doi:10.1016/j.neulet.2008.09.069.

Herpin, Patrick, Gaëlle Lossec, Isabelle Schmidt, Frédérique Cohen-Adad, Claude Duchamp, Louis Lefaucheur, Fernando Goglia, et Antonia Lanni. « Effect of Age and Cold Exposure on Morphofunctional Characteristics of Skeletal Muscle in Neonatal Pigs ». *Pflügers Archiv: European Journal of Physiology* 444, n° 5 (août 2002): 610-618. doi:10.1007/s00424-002-0867-0.

Hua, X, A Nohturfft, J L Goldstein, et M S Brown. « Sterol Resistance in CHO Cells Traced to Point Mutation in SREBP Cleavage-Activating Protein ». *Cell* 87, n° 3 (1 novembre

1996): 415-426.

Inoue, Ryotaku, Mitsuo Tanabe, Keita Kono, Kei Maruyama, Takaaki Ikemoto, et Makoto Endo. « Ca2+-Releasing Effect of Cerivastatin on the Sarcoplasmic Reticulum of Mouse and Rat Skeletal Muscle Fibers ». *Journal of Pharmacological Sciences* 93, n° 3 (novembre 2003): 279-288.

Kagan, V E, et Y Y Tyurina. « Recycling and Redox Cycling of Phenolic Antioxidants ». *Annals of the New York Academy of Sciences* 854 (20 novembre 1998): 425-434.

Kalén, A, E L Appelkvist, T Chojnacki, et G Dallner. « Nonaprenyl-4-Hydroxybenzoate Transferase, an Enzyme Involved in Ubiquinone Biosynthesis, in the Endoplasmic Reticulum-Golgi System of Rat Liver ». *The Journal of Biological Chemistry* 265, n° 2 (15 janvier 1990): 1158-1164.

Kalén, A, E L Appelkvist, et G Dallner. « Age-Related Changes in the Lipid Compositions of Rat and Human Tissues ». *Lipids* 24, n° 7 (juillet 1989): 579-584.

Kaltschmidt, B, T Sparna, et C Kaltschmidt. « Activation of NF-Kappa B by Reactive Oxygen Intermediates in the Nervous System ». *Antioxidants & Redox Signaling* 1, n° 2 (1999): 129-144.

Kamei, M, T Fujita, T Kanbe, K Sasaki, K Oshiba, S Otani, I Matsui-Yuasa, et S Morisawa. « The Distribution and Content of Ubiquinone in Foods ». *International Journal for Vitamin and Nutrition Research. Internationale Zeitschrift Für Vitamin- Und Ernährungsforschung. Journal International de Vitaminologie et de Nutrition* 56, n° 1 (1986): 57-63.

Kaufmann, P, M Török, A Zahno, K M Waldhauser, K Brecht, et S Krähenbühl. « Toxicity of Statins on Rat Skeletal Muscle Mitochondria ». *Cellular and Molecular Life Sciences: CMLS* 63, n° 19-20 (octobre 2006): 2415-2425. doi:10.1007/s00018-006-6235-z.

Kedjouar, Blandine, Philippe de Médina, Mustapha Oulad-Abdelghani, Bruno Payré, Sandrine Silvente-Poirot, Gilles Favre, Jean-Charles Faye, et Marc Poirot. « Molecular Characterization of the Microsomal Tamoxifen Binding Site ». *The Journal of Biological Chemistry* 279, n° 32 (6 août 2004): 34048-34061. doi:10.1074/jbc.M405230200.

Keith, M, C D Mazer, P Mikhail, F Jeejeebhoy, F Briet, et L Errett. « Coenzyme Q10 in Patients Undergoing CABG: Effect of Statins and Nutritional Supplementation ». *Nutrition, Metabolism, and Cardiovascular Diseases: NMCD* 18, n° 2 (février 2008): 105-111. doi:10.1016/j.numecd.2006.09.011.

Keller, R K. « Squalene Synthase Inhibition Alters Metabolism of Nonsterols in Rat Liver ». *Biochimica et Biophysica Acta* 1303, n° 3 (18 octobre 1996): 169-179.

Kolahdouz Mohammadi, R, M J Hosseinzadeh-Attar, M R Eshraghian, M Nakhjavani, E Khorami, et A Esteghamati. « The Effect of Coenzyme Q10 Supplementation on Metabolic Status of Type 2 Diabetic Patients ». *Minerva Gastroenterologica E Dietologica* 59, n° 2 (juin 2013): 231-236.

Laaksonen, R, K Jokelainen, J Laakso, T Sahi, M Harkonen, M J Tikkanen, et J J Himberg. « The Effect of Simvastatin Treatment on Natural Antioxidants in Low-Density Lipoproteins and High-Energy Phosphates and Ubiquinone in Skeletal Muscle ». *The American Journal of Cardiology* 77, n° 10 (15 avril 1996): 851-854.

doi:10.1016/S0002-9149(97)89180-1.

Lamperti, Costanza, Ali B Naini, Valeria Lucchini, Alessandro Prelle, Nereo Bresolin, Maurizio Moggio, Monica Sciacco, Petra Kaufmann, et Salvatore DiMauro. « Muscle Coenzyme Q10 Level in Statin-Related Myopathy ». *Archives of Neurology* 62, n° 11 (novembre 2005): 1709-1712. doi:10.1001/archneur.62.11.1709.

Langsjoen, P, P Langsjoen, R Willis, et K Folkers. « Treatment of Essential Hypertension with Coenzyme Q10 ». *Molecular Aspects of Medicine* 15 Suppl (1994): S265-272.

Langsjoen, Peter H, Jens O Langsjoen, Alena M Langsjoen, et Lindsay A Lucas. « Treatment of Statin Adverse Effects with Supplemental Coenzyme Q10 and Statin Drug Discontinuation ». *BioFactors (Oxford, England)* 25, n° 1-4 (2005): 147-152.

Lee, Anthony G. « How Lipids Affect the Activities of Integral Membrane Proteins ». *Biochimica et Biophysica Acta* 1666, n° 1-2 (3 novembre 2004): 62-87. doi:10.1016/j.bbamem.2004.05.012.

Lee, O, C C Chang, W Lee, et T Y Chang. « Immunodepletion Experiments Suggest That Acyl-Coenzyme A:cholesterol Acyltransferase-1 (ACAT-1) Protein Plays a Major Catalytic Role in Adult Human Liver, Adrenal Gland, Macrophages, and Kidney, but Not in Intestines ». *Journal of Lipid Research* 39, n° 8 (août 1998): 1722-1727.

Lefebvre, Philippe, Bertrand Cariou, Fleur Lien, Folkert Kuipers, et Bart Staels. « Role of Bile Acids and Bile Acid Receptors in Metabolic Regulation ». *Physiological Reviews* 89, n° 1 (janvier 2009): 147-191. doi:10.1152/physrev.00010.2008.

Lenaz, G, R Fato, C Castelluccio, M L Genova, C Bovina, E Estornell, V Valls, F Pallotti, et G Parenti Castelli. « The Function of Coenzyme Q in Mitochondria ». *The Clinical Investigator* 71, n° 8 Suppl (1993): S66-70.

Li, Zhi-Gen, Guang Li, Ying-Ling Zhou, Zhu-Jun Chen, Jun-Qing Yang, Ying Zhang, Shuo Sun, et Shi-Long Zhong. « Lack of Association between Lipoprotein(a) Genetic Variants and Subsequent Cardiovascular Events in Chinese Han Patients with Coronary Artery Disease after Percutaneous Coronary Intervention ». *Lipids in Health and Disease* 12, n° 1 (2013): 127. doi:10.1186/1476-511X-12-127.

Liao, James K. « Isoprenoids as Mediators of the Biological Effects of Statins ». *The Journal of Clinical Investigation* 110, n° 3 (août 2002): 285-288. doi:10.1172/JCI16421.

Linnane, Anthony W, Michael Kios, et Luis Vitetta. « Coenzyme Q(10)--Its Role as a Prooxidant in the Formation of Superoxide Anion/hydrogen Peroxide and the Regulation of the Metabolome ». *Mitochondrion* 7 Suppl (juin 2007): S51-61. doi:10.1016/j.mito.2007.03.005.

Liu, Jia, Luning Wang, Si-Yan Zhan, et Yinyin Xia. « Coenzyme Q10 for Parkinson's Disease ». *The Cochrane Database of Systematic Reviews* n° 12 (2011): CD008150. doi:10.1002/14651858.CD008150.pub2.

Löw, P, M Andersson, C Edlund, et G Dallner. « Effects of Mevinolin Treatment on Tissue Dolichol and Ubiquinone Levels in the Rat ». *Biochimica et Biophysica Acta* 1165, n° 1 (11 novembre 1992): 102-109.

Malchair, P, L Van Overmeire, A Boland, E Salmon, L Pierard, et V Seutin. « [Coenzyme Q10: biochemistry, pathophysiology of its deficiency and potential benefit of an

increased intake] ». *Revue médicale de Liège* 60, n° 1 (janvier 2005): 45-51.

Masters, B A, M J Palmoski, O P Flint, R E Gregg, D Wang-Iverson, et S K Durham. « In Vitro Myotoxicity of the 3-Hydroxy-3-Methylglutaryl Coenzyme A Reductase Inhibitors, Pravastatin, Lovastatin, and Simvastatin, Using Neonatal Rat Skeletal Myocytes ». *Toxicology and Applied Pharmacology* 131, n° 1 (mars 1995): 163-174.

Mattila P, Kumpulainen J. Coenzymes Q9 and Q10: Contents in Foods and Dietary Intake. J Food Comp Anal. 2001;14(4):409-417

Maxwell, Kara N, et Jan L Breslow. « Adenoviral-Mediated Expression of Pcsk9 in Mice Results in a Low-Density Lipoprotein Receptor Knockout Phenotype ». *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America* 101, n° 18 (4 mai 2004): 7100-7105. doi:10.1073/pnas.0402133101.

Meganathan, R. « Ubiquinone Biosynthesis in Microorganisms ». *FEMS Microbiology Letters* 203, n° 2 (25 septembre 2001): 131-139.

Mezawa, Morito, Minoru Takemoto, Shunichiro Onishi, Ryoichi Ishibashi, Takahiro Ishikawa, Masaya Yamaga, Masaki Fujimoto, et al. « The Reduced Form of Coenzyme Q10 Improves Glycemic Control in Patients with Type 2 Diabetes: An Open Label Pilot Study ». *BioFactors (Oxford, England)* 38, n° 6 (décembre 2012): 416-421. doi:10.1002/biof.1038.

Mitchell, P. « Protonmotive Redox Mechanism of the Cytochrome B-c1 Complex in the Respiratory Chain: Protonmotive Ubiquinone Cycle ». *FEBS Letters* 56, n° 1 (1 août 1975): 1-6.

Mohassel, Payam, et Andrew L Mammen. « Statin-Associated Autoimmune Myopathy and Anti-HMGCR Autoantibodies ». *Muscle & Nerve* 48, n° 4 (octobre 2013): 477-483. doi:10.1002/mus.23854.

Mohr, D, V W Bowry, et R Stocker. « Dietary Supplementation with Coenzyme Q10 Results in Increased Levels of Ubiquinol-10 within Circulating Lipoproteins and Increased Resistance of Human Low-Density Lipoprotein to the Initiation of Lipid Peroxidation ». *Biochimica et Biophysica Acta* 1126, n° 3 (26 juin 1992): 247-254.

Mortensen, S A. « Perspectives on Therapy of Cardiovascular Diseases with Coenzyme Q10 (ubiquinone) ». *The Clinical Investigator* 71, n° 8 Suppl (1993): S116-123.

Mortensen, S A, A Leth, E Agner, et M Rohde. « Dose-Related Decrease of Serum Coenzyme Q10 during Treatment with HMG-CoA Reductase Inhibitors ». *Molecular Aspects of Medicine* 18 Suppl (1997): S137-144.

Mundy, G, R Garrett, S Harris, J Chan, D Chen, G Rossini, B Boyce, M Zhao, et G Gutierrez. « Stimulation of Bone Formation in Vitro and in Rodents by Statins ». *Science (New York, N.Y.)* 286, n° 5446 (3 décembre 1999): 1946-1949.

Navarro, F, P Navas, J R Burgess, R I Bello, R De Cabo, A Arroyo, et J M Villalba. « Vitamin E and Selenium Deficiency Induces Expression of the Ubiquinone-Dependent Antioxidant System at the Plasma Membrane ». *FASEB Journal: Official Publication of the Federation of American Societies for Experimental Biology* 12, n° 15 (décembre 1998): 1665-1673.

Nestel, Paul J, Elizabeth H Barnes, Andrew M Tonkin, John Simes, Marion Fournier, Harvey

D White, David M Colquhoun, Stefan Blankenberg, et David R Sullivan. « Plasma Lipoprotein(a) Concentration Predicts Future Coronary and Cardiovascular Events in Patients With Stable Coronary Heart Disease ». *Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology* 33, n° 12 (décembre 2013): 2902-2908. doi:10.1161/ATVBAHA.113.302479.

Nichols, Gregory A, et Carol E Koro. « Does Statin Therapy Initiation Increase the Risk for Myopathy? An Observational Study of 32,225 Diabetic and Nondiabetic Patients ». *Clinical Therapeutics* 29, n° 8 (août 2007): 1761-1770. doi:10.1016/j.clinthera.2007.08.022.

Nunez, M T, et J Glass. « Reconstitution of the Transferrin Receptor in Lipid Vesicles. Effect of Cholesterol on the Binding of Transferrin ». *Biochemistry* 21, n° 17 (17 août 1982): 4139-4143.

Ogasahara, S, A G Engel, D Frens, et D Mack. « Muscle Coenzyme Q Deficiency in Familial Mitochondrial Encephalomyopathy ». *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America* 86, n° 7 (avril 1989): 2379-2382.

Ohvo-Rekilä, Henna, Bodil Ramstedt, Petra Leppimäki, et J Peter Slotte. « Cholesterol Interactions with Phospholipids in Membranes ». *Progress in Lipid Research* 41, n° 1 (janvier 2002): 66-97.

Papucci, Laura, Nicola Schiavone, Ewa Witort, Martino Donnini, Andrea Lapucci, Alessio Tempestini, Lucia Formigli, et al. « Coenzyme q10 Prevents Apoptosis by Inhibiting Mitochondrial Depolarization Independently of Its Free Radical Scavenging Property ». *The Journal of Biological Chemistry* 278, n° 30 (25 juillet 2003): 28220-28228. doi:10.1074/jbc.M302297200.

Pepping, J. « Coenzyme Q10 ». *American Journal of Health-System Pharmacy: AJHP: Official Journal of the American Society of Health-System Pharmacists* 56, n° 6 (15 mars 1999): 519-521.

Porter, J A, K E Young, et P A Beachy. « Cholesterol Modification of Hedgehog Signaling Proteins in Animal Development ». *Science (New York, N.Y.)* 274, n° 5285 (11 octobre 1996): 255-259.

Radcliffe, Kristofer A, et William W Campbell. « Statin Myopathy ». *Current Neurology and Neuroscience Reports* 8, n° 1 (janvier 2008): 66-72.

Repa, J J, et D J Mangelsdorf. « The Role of Orphan Nuclear Receptors in the Regulation of Cholesterol Homeostasis ». *Annual Review of Cell and Developmental Biology* 16 (2000): 459-481. doi:10.1146/annurev.cellbio.16.1.459.

Róg, Tomasz, Marta Pasenkiewicz-Gierula, Ilpo Vattulainen, et Mikko Karttunen. « Ordering Effects of Cholesterol and Its Analogues ». *Biochimica et Biophysica Acta* 1788, n° 1 (janvier 2009): 97-121. doi:10.1016/j.bbamem.2008.08.022.

Roth, Eli M, James M McKenney, Corinne Hanotin, Gaelle Asset, et Evan A Stein. « Atorvastatin with or without an Antibody to PCSK9 in Primary Hypercholesterolemia ». *The New England Journal of Medicine* 367, n° 20 (15 novembre 2012): 1891-1900. doi:10.1056/NEJMoa1201832.

Sacher, Julia, Lukas Weigl, Martin Werner, Csaba Szegedi, et Martin Hohenegger. « Delineation of Myotoxicity Induced by 3-Hydroxy-3-Methylglutaryl CoA Reductase

Inhibitors in Human Skeletal Muscle Cells ». *The Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics* 314, n° 3 (septembre 2005): 1032-1041. doi:10.1124/jpet.105.086462.

Safarinejad, Mohammad Reza. « The Effect of Coenzyme Q_{10} Supplementation on Partner Pregnancy Rate in Infertile Men with Idiopathic Oligoasthenoteratozoospermia: An Open-Label Prospective Study ». *International Urology and Nephrology* 44, n° 3 (juin 2012): 689-700. doi:10.1007/s11255-011-0081-0.

Safarinejad, Mohammad Reza, Shiva Safarinejad, Nayyer Shafiei, et Saba Safarinejad. « Effects of the Reduced Form of Coenzyme Q10 (ubiquinol) on Semen Parameters in Men with Idiopathic Infertility: A Double-Blind, Placebo Controlled, Randomized Study ». *The Journal of Urology* 188, n° 2 (août 2012): 526-531. doi:10.1016/j.juro.2012.03.131.

Sakashita, N, A Miyazaki, M Takeya, S Horiuchi, C C Chang, T Y Chang, et K Takahashi. « Localization of Human Acyl-Coenzyme A: Cholesterol Acyltransferase-1 (ACAT-1) in Macrophages and in Various Tissues ». *The American Journal of Pathology* 156, n° 1 (janvier 2000): 227-236. doi:10.1016/S0002-9440(10)64723-2.

Santos-Ocaña, Carlos, Thai Q Do, Sergio Padilla, Placido Navas, et Catherine F Clarke. « Uptake of Exogenous Coenzyme Q and Transport to Mitochondria Is Required for bc1 Complex Stability in Yeast Coq Mutants ». *The Journal of Biological Chemistry* 277, n° 13 (29 mars 2002): 10973-10981. doi:10.1074/jbc.M112222200.

Schmelzer, Constance, Inka Lindner, Christina Vock, Kenji Fujii, et Frank Döring. « Functional Connections and Pathways of Coenzyme Q10-Inducible Genes: An in-Silico Study ». *IUBMB Life* 59, n° 10 (octobre 2007): 628-633. doi:10.1080/15216540701545991.

Schwartz, Gregory G, Anders G Olsson, Markus Abt, Christie M Ballantyne, Philip J Barter, Jochen Brumm, Bernard R Chaitman, et al. « Effects of Dalcetrapib in Patients with a Recent Acute Coronary Syndrome ». *The New England Journal of Medicine* 367, n° 22 (29 novembre 2012): 2089-2099. doi:10.1056/NEJMoa1206797.

SEARCH Collaborative Group, E Link, S Parish, J Armitage, L Bowman, S Heath, F Matsuda, I Gut, M Lathrop, et R Collins. « SLCO1B1 Variants and Statin-Induced Myopathy--a Genomewide Study ». *The New England Journal of Medicine* 359, n° 8 (21 août 2008): 789-799. doi:10.1056/NEJMoa0801936.

Seehusen, Dean A, Chad A Asplund, Dawn R Johnson, et Kevin A Horde. « Primary Evaluation and Management of Statin Therapy Complications ». *Southern Medical Journal* 99, n° 3 (mars 2006): 250-256.

Serebruany, V L, W R Herzog, S P Atamas, P A Gurbel, M Rohde, S A Mortensen, et K Folkers. « Hemostatic Changes after Dietary Coenzyme Q10 Supplementation in Swine ». *Journal of Cardiovascular Pharmacology* 28, n° 2 (août 1996): 175-181.

Serebruany, V L, J V Ordonez, W R Herzog, M Rohde, S A Mortensen, K Folkers, et P A Gurbel. « Dietary Coenzyme Q10 Supplementation Alters Platelet Size and Inhibits Human Vitronectin (CD51/CD61) Receptor Expression ». *Journal of Cardiovascular Pharmacology* 29, n° 1 (janvier 1997): 16-22.

Sever, Peter S, Choon L Chang, Ajay K Gupta, Andrew Whitehouse, Neil R Poulter, et ASCOT Investigators. « The Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial: 11-Year

Mortality Follow-up of the Lipid-Lowering Arm in the U.K ». *European Heart Journal* 32, n° 20 (octobre 2011): 2525-2532. doi:10.1093/eurheartj/ehr333.

Sewright, Kimberly A, Priscilla M Clarkson, et Paul D Thompson. « Statin Myopathy: Incidence, Risk Factors, and Pathophysiology ». *Current Atherosclerosis Reports* 9, n° 5 (novembre 2007): 389-396.

Silva, Matthew, Michele L Matthews, Courtney Jarvis, Nicole M Nolan, Paul Belliveau, Michael Malloy, et Pritesh Gandhi. « Meta-Analysis of Drug-Induced Adverse Events Associated with Intensive-Dose Statin Therapy ». *Clinical Therapeutics* 29, n° 2 (février 2007): 253-260. doi:10.1016/j.clinthera.2007.02.008.

Simons, K, et D Toomre. « Lipid Rafts and Signal Transduction ». *Nature Reviews. Molecular Cell Biology* 1, n° 1 (octobre 2000): 31-39. doi:10.1038/35036052.

Singh, R B, M A Niaz, S S Rastogi, P K Shukla, et A S Thakur. « Effect of Hydrosoluble Coenzyme Q10 on Blood Pressures and Insulin Resistance in Hypertensive Patients with Coronary Artery Disease ». *Journal of Human Hypertension* 13, n° 3 (mars 1999): 203-208.

Sirvent, Pascal, Jacques Mercier, Guy Vassort, et Alain Lacampagne. « Simvastatin Triggers Mitochondria-Induced Ca2+ Signaling Alteration in Skeletal Muscle ». *Biochemical and Biophysical Research Communications* 329, n° 3 (15 avril 2005): 1067-1075. doi:10.1016/j.bbrc.2005.02.070.

Stocker, R, V W Bowry, et B Frei. « Ubiquinol-10 Protects Human Low Density Lipoprotein More Efficiently against Lipid Peroxidation than Does Alpha-Tocopherol ». *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America* 88, n° 5 (1 mars 1991): 1646-1650.

Sun, Li-Ping, Lu Li, Joseph L Goldstein, et Michael S Brown. « Insig Required for Sterol-Mediated Inhibition of Scap/SREBP Binding to COPII Proteins in Vitro ». *The Journal of Biological Chemistry* 280, n° 28 (15 juillet 2005): 26483-26490. doi:10.1074/jbc.M504041200.

Svensson, M, C Malm, M Tonkonogi, B Ekblom, B Sjödin, et K Sahlin. « Effect of Q10 Supplementation on Tissue Q10 Levels and Adenine Nucleotide Catabolism during High-Intensity Exercise ». *International Journal of Sport Nutrition* 9, n° 2 (juin 1999): 166-180.

Tabas, Ira. « Cholesterol in Health and Disease ». *The Journal of Clinical Investigation* 110, n° 5 (septembre 2002): 583-590. doi:10.1172/JCI16381.

Takahashi, T, T Okamoto, et T Kishi. « Characterization of NADPH-Dependent Ubiquinone Reductase Activity in Rat Liver Cytosol: Effect of Various Factors on Ubiquinone-Reducing Activity and Discrimination from Other Quinone Reductases ». *Journal of Biochemistry* 119, n° 2 (février 1996): 256-263.

Teclebrhan, H, J Olsson, E Swiezewska, et G Dallner. « Biosynthesis of the Side Chain of Ubiquinone:trans-Prenyltransferase in Rat Liver Microsomes ». *The Journal of Biological Chemistry* 268, n° 31 (5 novembre 1993): 23081-23086.

Thelin, A, E Peterson, J L Hutson, A D McCarthy, J Ericsson, et G Dallner. « Effect of Squalestatin 1 on the Biosynthesis of the Mevalonate Pathway Lipids ». *Biochimica et Biophysica Acta* 1215, n° 3 (8 décembre 1994): 245-249.

Thelin, A, S Schedin, et G Dallner. « Half-Life of Ubiquinone-9 in Rat Tissues ». *FEBS Letters* 313, n° 2 (23 novembre 1992): 118-120.

Thomas, S R, J Neuzil, et R Stocker. « Cosupplementation with Coenzyme Q Prevents the Prooxidant Effect of Alpha-Tocopherol and Increases the Resistance of LDL to Transition Metal-Dependent Oxidation Initiation ». *Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology* 16, n° 5 (mai 1996): 687-696.

Thompson, Paul D, Priscilla M Clarkson, Robert S Rosenson, et National Lipid Association Statin Safety Task Force Muscle Safety Expert Panel. « An Assessment of Statin Safety by Muscle Experts ». *The American Journal of Cardiology* 97, n° 8A (17 avril 2006): 69C-76C. doi:10.1016/j.amjcard.2005.12.013.

Tomasetti, M, R Alleva, B Borghi, et A R Collins. « In Vivo Supplementation with Coenzyme Q10 Enhances the Recovery of Human Lymphocytes from Oxidative DNA Damage ». *FASEB Journal: Official Publication of the Federation of American Societies for Experimental Biology* 15, n° 8 (juin 2001): 1425-1427.

Tomasetti, M, G P Littarru, R Stocker, et R Alleva. « Coenzyme Q10 Enrichment Decreases Oxidative DNA Damage in Human Lymphocytes ». *Free Radical Biology & Medicine* 27, n° 9-10 (novembre 1999): 1027-1032.

Tomono, Y, J Hasegawa, T Seki, K Motegi, et N Morishita. « Pharmacokinetic Study of Deuterium-Labelled Coenzyme Q10 in Man ». *International Journal of Clinical Pharmacology, Therapy, and Toxicology* 24, n° 10 (octobre 1986): 536-541.

Tran, UyenPhuong C, et Catherine F Clarke. « Endogenous Synthesis of Coenzyme Q in Eukaryotes ». *Mitochondrion* 7 Suppl (juin 2007): S62-71. doi:10.1016/j.mito.2007.03.007.

Turunen, M, J M Peters, F J Gonzalez, S Schedin, et G Dallner. « Influence of Peroxisome Proliferator-Activated Receptor Alpha on Ubiquinone Biosynthesis ». *Journal of Molecular Biology* 297, n° 3 (31 mars 2000): 607-614. doi:10.1006/jmbi.2000.3596.

Turunen, Mikael, Jerker Olsson, et Gustav Dallner. « Metabolism and Function of Coenzyme Q ». *Biochimica et Biophysica Acta* 1660, n° 1-2 (28 janvier 2004): 171-199.

Turunen, Mikael, Lena Wehlin, Mats Sjöberg, Joachim Lundahl, Gustav Dallner, Kerstin Brismar, et Pavel J Sindelar. « beta2-Integrin and Lipid Modifications Indicate a Non-Antioxidant Mechanism for the Anti-Atherogenic Effect of Dietary Coenzyme Q10 ». *Biochemical and Biophysical Research Communications* 296, n° 2 (16 août 2002): 255-260.

Vadhanavikit, S, et H E Ganther. « Decreased Ubiquinone Levels in Tissues of Rats Deficient in Selenium ». *Biochemical and Biophysical Research Communications* 190, n° 3 (15 février 1993): 921-926. doi:10.1006/bbrc.1993.1137.

Vainio, Saara, Maurice Jansen, Mirkka Koivusalo, Tomasz Róg, Mikko Karttunen, Ilpo Vattulainen, et Elina Ikonen. « Significance of Sterol Structural Specificity. Desmosterol Cannot Replace Cholesterol in Lipid Rafts ». *The Journal of Biological Chemistry* 281, n° 1 (6 janvier 2006): 348-355. doi:10.1074/jbc.M509530200.

Vidyarthi, Madhurima, Peter Jacob, et Tahseen A Chowdhury. « Oral Use of “Low and Slow” Rosuvastatin with Co-Enzyme Q10 in Patients with Statin-Induced Myalgia:

Retrospective Case Review ». *Indian Journal of Endocrinology and Metabolism* 16, n° Suppl 2 (décembre 2012): S498-500. doi:10.4103/2230-8210.104144.

Villalba, J M, F Navarro, F Córdoba, A Serrano, A Arroyo, F L Crane, et P Navas. « Coenzyme Q Reductase from Liver Plasma Membrane: Purification and Role in Trans-Plasma-Membrane Electron Transport ». *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America* 92, n° 11 (23 mai 1995): 4887-4891.

Vladutiu, Georgirene D, Zachary Simmons, Paul J Isackson, Mark Tarnopolsky, Wendy L Peltier, Alexandru C Barboi, Naganand Sripathi, Robert L Wortmann, et Paul S Phillips. « Genetic Risk Factors Associated with Lipid-Lowering Drug-Induced Myopathies ». *Muscle & Nerve* 34, n° 2 (août 2006): 153-162. doi:10.1002/mus.20567.

Voight, Benjamin F, Gina M Peloso, Marju Orho-Melander, Ruth Frikke-Schmidt, Maja Barbalic, Majken K Jensen, George Hindy, et al. « Plasma HDL Cholesterol and Risk of Myocardial Infarction: A Mendelian Randomisation Study ». *Lancet* 380, n° 9841 (11 août 2012): 572-580. doi:10.1016/S0140-6736(12)60312-2.

Wang, Xing Li, David L Rainwater, Michael C Mahaney, et Roland Stocker. « Cosupplementation with Vitamin E and Coenzyme Q10 Reduces Circulating Markers of Inflammation in Baboons ». *The American Journal of Clinical Nutrition* 80, n° 3 (septembre 2004): 649-655.

Warner, G J, M J Berry, M E Moustafa, B A Carlson, D L Hatfield, et J R Faust. « Inhibition of Selenoprotein Synthesis by Selenocysteine tRNA[Ser]Sec Lacking Isopentenyladenosine ». *The Journal of Biological Chemistry* 275, n° 36 (8 septembre 2000): 28110-28119. doi:10.1074/jbc.M001280200.

Weant, Kyle A, et Kelly M Smith. « The Role of Coenzyme Q10 in Heart Failure ». *The Annals of Pharmacotherapy* 39, n° 9 (septembre 2005): 1522-1526. doi:10.1345/aph.1E554.

Weitz-Schmidt, G, K Welzenbach, V Brinkmann, T Kamata, J Kallen, C Bruns, S Cottens, Y Takada, et U Hommel. « Statins Selectively Inhibit Leukocyte Function Antigen-1 by Binding to a Novel Regulatory Integrin Site ». *Nature Medicine* 7, n° 6 (juin 2001): 687-692. doi:10.1038/89058.

White, C Michael. « A Review of the Pharmacologic and Pharmacokinetic Aspects of Rosuvastatin ». *Journal of Clinical Pharmacology* 42, n° 9 (septembre 2002): 963-970.

Willis, R A, K Folkers, J L Tucker, C Q Ye, L J Xia, et H Tamagawa. « Lovastatin Decreases Coenzyme Q Levels in Rats ». *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America* 87, n° 22 (novembre 1990): 8928-8930.

Wyman, Marcia, Mandy Leonard, et Thomas Morledge. « Coenzyme Q10: A Therapy for Hypertension and Statin-Induced Myalgia? » *Cleveland Clinic Journal of Medicine* 77, n° 7 (juillet 2010): 435-442. doi:10.3949/ccjm.77a.09078.

Xia, Ling, Tomas Nordman, Jerker M Olsson, Anastassios Damdimopoulos, Linda Björkhem-Bergman, Ivan Nalvarte, Lennart C Eriksson, Elias S J Arnér, Giannis Spyrou, et Mikael Björnstedt. « The Mammalian Cytosolic Selenoenzyme Thioredoxin Reductase Reduces Ubiquinone. A Novel Mechanism for Defense against Oxidative Stress ». *The Journal of Biological Chemistry* 278, n° 4 (24 janvier 2003): 2141-2146.

doi:10.1074/jbc.M210456200.

Yamamoto, A, H Sudo, et A Endo. « Therapeutic Effects of ML-236B in Primary Hypercholesterolemia ». *Atherosclerosis* 35, n° 3 (mars 1980): 259-266.

Yamamoto, Y, et S Yamashita. « Plasma Ratio of Ubiquinol and Ubiquinone as a Marker of Oxidative Stress ». *Molecular Aspects of Medicine* 18 Suppl (1997): S79-84.

Yamamoto, Y, S Yamashita, A Fujisawa, S Kokura, et T Yoshikawa. « Oxidative Stress in Patients with Hepatitis, Cirrhosis, and Hepatoma Evaluated by Plasma Antioxidants ». *Biochemical and Biophysical Research Communications* 247, n° 1 (9 juin 1998): 166-170. doi:10.1006/bbrc.1998.8752.

Yamauchi, Yoshio, Catherine C Y Chang, Michi Hayashi, Sumiko Abe-Dohmae, Patrick C Reid, Ta-Yuan Chang, et Shinji Yokoyama. « Intracellular Cholesterol Mobilization Involved in the ABCA1/apolipoprotein-Mediated Assembly of High Density Lipoprotein in Fibroblasts ». *Journal of Lipid Research* 45, n° 10 (octobre 2004): 1943-1951. doi:10.1194/jlr.M400264-JLR200.

Yeagle, P L. « Cholesterol and the Cell Membrane ». *Biochimica et Biophysica Acta* 822, n° 3-4 (9 décembre 1985): 267-287.

Ylikoski, T, J Piirainen, O Hanninen, et J Penttinen. « The Effect of Coenzyme Q10 on the Exercise Performance of Cross-Country Skiers ». *Molecular Aspects of Medicine* 18 Suppl (1997): S283-290.

Young, Joanna M, Christopher M Florkowski, Sarah L Molyneux, Roberta G McEwan, Christopher M Frampton, Peter M George, et Russell S Scott. « Effect of Coenzyme Q(10) Supplementation on Simvastatin-Induced Myalgia ». *The American Journal of Cardiology* 100, n° 9 (1 novembre 2007): 1400-1403. doi:10.1016/j.amjcard.2007.06.030.

Yu, Ji-Guo, Kimberly Sewright, Monica J Hubal, Jing-Xia Liu, Lawrence M Schwartz, Eric P Hoffman, et Priscilla M Clarkson. « Investigation of Gene Expression in C(2)C(12) Myotubes Following Simvastatin Application and Mechanical Strain ». *Journal of Atherosclerosis and Thrombosis* 16, n° 1 (mars 2009): 21-29.

Zhang, Y, E L Appelkvist, K Kristensson, et G Dallner. « The Lipid Compositions of Different Regions of Rat Brain during Development and Aging ». *Neurobiology of Aging* 17, n° 6 (décembre 1996): 869-875.

Zhang, Yan Ping, Chun Yu Song, Yue Yuan, Ariel Eber, Yiliam Rodriguez, Roy C Levitt, Peter Takacs, Zhe Yang, Ronald Goldberg, et Keith A Candiotti. « Diabetic Neuropathic Pain Development in Type 2 Diabetic Mouse Model and the Prophylactic and Therapeutic Effects of Coenzyme Q10 ». *Neurobiology of Disease* 58 (octobre 2013): 169-178. doi:10.1016/j.nbd.2013.05.003.

Zlatohlavek, Lukas, Michal Vrablik, Barbora Grauova, Eva Motykova, et Richard Ceska. « The Effect of Coenzyme Q10 in Statin Myopathy ». *Neuro Endocrinology Letters* 33 Suppl 2 (2012): 98-101.

Faculté de Pharmacie,
Université Joseph Fourier Grenoble I.

Serment de Galien

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

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

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

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

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

Le Coenzyme Q_{10} a-t-il un intérêt en adjuvant du traitement par statines ?

Résumé :

Plus de six millions de Français sont traités quotidiennement par statines afin de corriger leur hypercholestérolémie et prévenir ainsi le risque de maladie cardiovasculaire, ces dernières représentant actuellement la première cause de mortalité dans le monde. Si le rapport bénéfice/risque positif des statines est bien établi, des effets indésirables, et notamment des myalgies, sont à regretter chez environ 5 à 10% des patients, ce qui impose généralement l'arrêt du traitement. Parmi les hypothèses avancées pour expliquer ces effets indésirables, une diminution de la synthèse de coenzyme Q_{10} par les statines est une piste de recherche privilégiée. Le coenzyme Q_{10} est une molécule ubiquitaire de toutes les cellules du corps humain, mais ce sont les muscles squelettiques qui en sont particulièrement riches en raison de sa présence au sein de la chaîne respiratoire mitochondriale. Afin d'améliorer la tolérance aux statines, il n'est donc pas rare de voir des patients supplémentés en coenzyme Q_{10}. Or, peu d'études ont été faites sur les bénéfices du coenzyme Q_{10} dans cette indication, et il est à l'heure actuelle difficile de conclure de manière certaine sur les bienfaits ou non d'une telle supplémentation. De plus, chez les patients supplémentés, le pharmacien devra veiller aux risques d'interactions médicamenteuses avec les antiagrégants plaquettaires et les anticoagulants.

Mots clés :
- Coenzyme Q10
- Ubiquinone
- Statines
- Dyslipidémie
- Myalgie
- Tolérance
- Effets indésirables
- Supplémentation