



**HAL**  
open science

## Prise en charge des dyslipidémies : revue de la littérature et recommandations actuelles

Marie-Hélène Plissart

► **To cite this version:**

Marie-Hélène Plissart. Prise en charge des dyslipidémies : revue de la littérature et recommandations actuelles. Sciences pharmaceutiques. 2006. dumas-01498472

**HAL Id: dumas-01498472**

**<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-01498472>**

Submitted on 30 Mar 2017

**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.

## 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 SID de Grenoble :  
[bump-theses@univ-grenoble-alpes.fr](mailto:bump-theses@univ-grenoble-alpes.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/juridique/droit-auteur>

<http://www.culture.gouv.fr/culture/infos-pratiques/droits/protection.htm>



1<sup>er</sup> exemplaire

UNIVERSITE JOSEPH FOURIER  
FACULTE DE PHARMACIE DE GRENOBLE

Année : 2006

N° 7032

**PRISE EN CHARGE DES DYSLIPIDEMIES.  
REVUE DE LA LITTERATURE ET  
RECOMMANDATIONS ACTUELLES.**

THESE

PRESENTÉE POUR L'OBTENTION DU TITRE DE DOCTEUR EN PHARMACIE

DIPLOME D'ETAT

**MARIE-HELENE PLISSART**

*[Données à caractère personnel]*

THESE SOUTENUE PUBLIQUEMENT A LA FACULTE DE PHARMACIE DE  
GRENOBLE

Le 3 Juillet 2006

DEVANT LE JURY COMPOSE DE

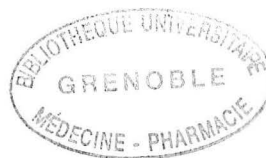
Président du jury : M. le Professeur C. RIBUOT

Membres :

M. le Professeur G. VANZETTO

Mme le Docteur M. FAURE-JOYEUX

M. le Docteur J-P. BAGUET Directeur de thèse



**UNIVERSITE JOSEPH FOURIER  
FACULTE DE PHARMACIE DE GRENOBLE**

Année : 2006

N°

**PRISE EN CHARGE DES DYSLIPIDEMIES.  
REVUE DE LA LITTERATURE ET  
RECOMMANDATIONS ACTUELLES.**

THESE

PRESENTEE POUR L'OBTENTION DU TITRE DE DOCTEUR EN PHARMACIE

DIPLOME D'ETAT

**MARIE-HELENE PLISSART**

*[Données à caractère personnel]*

THESE SOUTENUE PUBLIQUEMENT A LA FACULTE DE PHARMACIE DE  
GRENOBLE

Le 3 Juillet 2006

DEVANT LE JURY COMPOSE DE



Président du jury : M. le Professeur C. RIBUOT

Membres :

M. le Professeur G. VANZETTO

Mme le Docteur M. FAURE-JOYEUX

M. le Docteur J-P. BAGUET Directeur de thèse

# **TABLE DES MATIERES**

<b>LISTE DES PROFESSEURS DE PHARMACIE.....</b>	<b>P.4</b>
<b>REMERCIEMENTS.....</b>	<b>P.6</b>
<b>LISTE DES ABREVIATIONS.....</b>	<b>P.8</b>
<b>INTRODUCTION.....</b>	<b>P.10</b>
<b>PREMIERE PARTIE : Dyslipidémies et risque cardiovasculaire.....</b>	<b>P.12</b>
<b>1. DEFINITION D'UN FACTEUR DE RISQUE.....</b>	<b>P.13</b>
<b>2. LES FACTEURS DE RISQUE CARDIOVASCULAIRE.....</b>	<b>P.14</b>
<b>3. DYSLIPIDEMIE ET RISQUE CARDIOVASCULAIRE.....</b>	<b>P.16</b>
<b>3.1. Définition des dyslipidémies.....</b>	<b>P.19</b>
3.1.1. Physiopathologie.....	P.19
3.1.2. Classification des dyslipidémies.....	P.21
<b>3.2. Evaluation du risque cardiovasculaire global.....</b>	<b>P.22</b>
3.2.1. Dénombrement des facteurs de risque.....	P.23
3.2.2. Les équations de risque.....	P.23
3.2.3. Définition des patients relevant d'une prise en charge thérapeutique en prévention secondaire ou à risque équivalent.....	P.27
3.2.4. Bilan complémentaire.....	P.28
<b>3.3. Définition des préventions primaire et secondaire.....</b>	<b>P.28</b>
<b>DEUXIEME PARTIE : Prise en charge des dyslipidémies.....</b>	<b>P.29</b>
<b>1. DEPISTAGE DES DYSLIPIDEMIES.....</b>	<b>P.30</b>
<b>2. REGLES HYGIENO-DIETETIQUES.....</b>	<b>P.31</b>
<b>3. TRAITEMENTS MEDICAMENTEUX.....</b>	<b>P.36</b>
<b>3.1. Aspect pharmacologique des différents hypolipémiants.....</b>	<b>P.39</b>
3.1.1. Les résines échangeuses d'ions ou chélatrices des acides biliaires.....	P.39
3.1.2. Les fibrates.....	P.42
3.1.3. Les statines.....	P.46
3.1.4. L'ézétimibe.....	P.61
3.1.5. L'association fixe ézétimibe + simvastatine.....	P.65
3.1.6. L'acide nicotinique.....	P.66
<b>3.2. Comparaison de l'efficacité des différents hypolipémiants.....</b>	<b>P.68</b>
3.2.1. Effets lipidiques.....	P.68
3.2.2. Effets cliniques.....	P.72
<b>3.3. Les grandes études de prévention primaire et secondaire.....</b>	<b>P.78</b>
<b>4. LES RECOMMANDATIONS ACTUELLES.....</b>	<b>P.90</b>
<b>4.1. Les recommandations françaises.....</b>	<b>P.90</b>
<b>4.2. Les recommandations européennes.....</b>	<b>P.93</b>
<b>4.3. Les recommandations américaines.....</b>	<b>P.94</b>
<b>TROISIEME PARTIE : Applications cliniques.....</b>	<b>P.96</b>
<b>1. ETUDE SPOT.....</b>	<b>P.97</b>
<b>2. REGISTRE PRATIQUE.....</b>	<b>P.98</b>
<b>CONCLUSION.....</b>	<b>P.101</b>
<b>REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES.....</b>	<b>P.104</b>
<b>ANNEXES.....</b>	<b>P.114</b>
<b>LISTE DES TABLEAUX ET DES FIGURES.....</b>	<b>P.115</b>
<b>SERMENT DES APOTHICAIRES.....</b>	<b>P.117</b>

UNIVERSITE JOSEPH FOURIER  
FACULTE DE PHARMACIE DE GRENOBLE

Domaine de la Merci 38700 LA TRONCHE

Doyen de la Faculté : M. le Professeur **P. DEMENGE**

Vice-doyenne : Mme **A. VILLET**

<b>PROFESSEURS DE PHARMACIE</b>
---------------------------------

<b>BAKRI</b>	Abdelaziz	Pharmacie Galénique
<b>BENOIT-GUYOD</b>	Jean-Louis	(Emérite)
<b>BURMEISTER</b>	Wilhelm	Biophysique
<b>CALOP</b>	Jean	Pharmacie Clinique et Bio-Technique
<b>DANEL</b>	Vincent	Toxicologie
<b>DECOUT</b>	Jean-Luc	Chimie Bio-Inorganique
<b>DEMENGE</b>	Pierre	Physiologie/Pharmacologie
<b>DROUET</b>	Emmanuel	Immunologie/Microbiologie/Biotechnologie
<b>FAVIER</b>	Alain	Biochimie/Biotechnologie
<b>GOULON</b>	Chantal	Biophysique
<b>GRILLOT</b>	Renée	Parasitologie
<b>LECLERC</b>	Gérard	Chimie Organique
<b>MARIOTTE</b>	Anne-Marie	Pharmacognosie
<b>PEYRIN</b>	Eric	Chimie Analytique
<b>RIBUOT</b>	Christophe	Physiologie/Pharmacologie
<b>ROUSSEL</b>	Anne-Marie	Biochimie
<b>SEIGLE-MURANDI</b>	Françoise	Botanique et Cryptogamie
<b>STEIMAN</b>	Régine	Biologie Cellulaire
<b>WOUESSIDJEWE</b>	Denis	Pharmacie Galénique

**PROFESSEUR ASSOCIE (PAST)**

<b>CHAMPON</b>	Bernard	Pharmacie Clinique
----------------	---------	--------------------

<b>MAITRES DE CONFERENCES DE PHARMACIE</b>
--

<b>ALDEBERT</b>	Delphine	Parasitologie
<b>ALLENET</b>	Benoit	Pharmacie Clinique
<b>BARTOLI</b>	Marie-Hélène	Pharmacie Clinique et Biotechn.
<b>BOUMENDJEL</b>	Ahcène	Pharmacognosie
<b>CARON</b>	Cécile	Biologie Moléculaire
<b>CHOISNARD</b>	Luc	Pharmacotechnie et génie de la formulation
<b>DELETRAZ</b>	Martine	Droit Pharmaceutique Economie
<b>DEMEILLERS</b>	Christine	Biochimie
<b>DESIRE</b>	Jérôme	Chimie Bioorganique
<b>DIJOUX-FRANCA</b>	Marie-Geneviève	Pharmacognosie
<b>DURMORT-MEUNIER</b>	Claire	Virologie
<b>ESNAULT</b>	Danielle	Chimie Analytique
<b>FAURE</b>	Patrice	Biochimie
<b>FAURE-JOYEUX</b>	Marie	Physiologie-Pharmacologie
<b>FOUCAUD-GAMEN</b>	Jacqueline	Immunologie
<b>GEZE</b>	Annabelle	Pharmacotechnie Galénique
<b>GERMI</b>	Raphaëlle	Bactériologie
<b>GILLY</b>	Catherine	Chimie Thérapeutique
<b>GODIN-RIBUOT</b>	Diane	Physiologie-Pharmacologie
<b>GROSSET</b>	Catherine	Chimie Analytique
<b>GUIRAUD</b>	Pascale	Biologie Cellulaire et Génétique
<b>HININGER-FAVIER</b>	Isabelle	Biochimie
<b>KRIVOBOK</b>	Serge	Botanique-Cryptogamie
<b>MORAND</b>	Jean-Marc	Chimie Thérapeutique
<b>NICOLLE</b>	Edwige	Chimie Organique/Chimie Thérapeutique
<b>PINEL</b>	Claudine	Parasitologie
<b>RAVEL</b>	Anne	Chimie Analytique
<b>RAVELET</b>	Corinne	Chimie Analytique
<b>RICHARD</b>	Jean-Michel	
<b>RIONDEL</b>	Jacqueline	Physiologie-Pharmacologie
<b>SEVE</b>	Michel	Ens. Physique/Rech. Biochimie
<b>VANHAVERBEKE</b>	Cécile	Chimie Bio-Inorganique
<b>VILLEMAMIN</b>	Danielle	Mathématiques/Informatique
<b>VILLET</b>	Annick	Chimie Analytique
<b>PROFESSEUR AGREGE (PRAG)</b>		
<b>ROUTABOUL</b>	Christel	Chimie Générale



## REMERCIEMENTS

**A mon jury,**

**A Monsieur le Docteur J-P. BAGUET,**

*Qui a spontanément accepté d'être mon directeur de thèse. Grâce à tes encouragements, ce travail est aujourd'hui terminé. Je te remercie vivement pour toute ta gentillesse et ta disponibilité.*

**A Monsieur le Professeur C. RIBUOT,**

*Qui a aimablement accepté d'être le président du jury de ma thèse.*

**A Monsieur le Professeur G. VANZETTO,**

*Merci de faire partie de mon jury de thèse en représentant la cardiologie aux côtés de Mr le Docteur BAGUET.*

**A Madame le Docteur M. FAURE-JOYEUX,**

*Merci de faire partie de mon jury de thèse aux côtés de Mr le Professeur RIBUOT.*

*A Christophe, mon mari, toujours présent à mes côtés. Je te remercie pour tout l'amour que tu me donnes. Même dans les moments difficiles, tu m'as apporté ton soutien pour terminer ce travail.*

*A mes parents, à qui je dois d'être là. Je vous remercie pour m'avoir encouragée et soutenue tout au long de mes études.*

*Même si seule Maman est présente ce jour, je sais, Papa, que tu aurais été fier d'être là.*

*A Mathilda et à Raphaëlle, votre joie de vivre m'apporte tout le bonheur du monde.*

*A mes frères et sœurs,*

*A mes amis.*

**Marie**

## LISTE DES ABREVIATIONS

AAA	Anévrisme de l'aorte abdominale
ACAT	Acétyl-coenzyme A cholestérol acyl transférase
ADN	Acide désoxyribonucléique
AFSSA	Association française de sécurité sanitaire des aliments
AFSSAPS	Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé
AIT	Accident ischémique transitoire
ALAT	Alanine aminotransférase
AMM	Autorisation de mise sur le marché
ANAES	Agence nationale d'accréditation et d'évaluation en santé
AOMI	Artériopathie oblitérante des membres inférieurs
Apo	Apolipoprotéine
ASAT	Aspartate aminotransférase
AVC	Accident vasculaire cérébral
Cl créat	Clairance à la créatinine
CPK	Créatine phosphokinase
CRPus	Protéine C- réactive ultrasensible
CT	Cholestérol total
CV	Cardiovasculaire
CYP	Cytochrome P
DHA	Acide docosahexaénoïque
EAL	Exploration d'une anomalie lipidique
ECG	Electrocardiogramme
EIM	Epaisseur intima-média
EPA	Acide eicosapentaénoïque
ESC	Société européenne de cardiologie
FATP	Faty acid transfer protein (protéine de transfert des acides gras)
FR	Facteur de risque
HDL	High density lipoprotein
HDL-C	HDL-cholestérol
HMG CoA	3 hydroxy-3 méthylglutaryl coenzyme A
HTA	Hypertension artérielle
IC	Intervalle de confiance
IDM	Infarctus du myocarde
IEC	Inhibiteur de l'enzyme de conversion
IMC	Indice de masse corporelle
INR	International normalized ratio
IR	Insuffisance rénale
LDL	Low density lipoprotein
LDL-C	LDL-cholestérol
LP	Libération prolongée
LPL	Lipoprotéine lipase
M	Micronisé
N	Normale
NCEP ATP III	Adult treatment panel III of the national cholesterol education program
OMS	Organisation mondiale de la santé
ORS	Observatoire régional de la santé
PA	Pression artérielle

PAD	Pression artérielle diastolique
PAS	Pression artérielle systolique
PE	Précaution d'emploi
P-gp	P-glycoprotéine
PPAR	Peroxisome proliferator activating receptors (récepteurs stimulant la prolifération des peroxysomes)
PPRE	PPAR response element
RA	Risque attribuable
R-LDL	Récepteurs aux LDL
RR	Risque relatif
RXR	Retinoic X receptor
SCAP	SREBP cleavage-activating protein (stimulant le clivage protéique)
7 $\alpha$ Hase	7 alpha hydroxylase
SREBP	Sterol receptor element binding protein
SREBP 2	Sterol regulatory element-binding protein de type 2
TG	Triglycéride
TSH	Thyroid stimulating hormone
USA	Etats-Unis
VIH	Virus de l'immunodéficience humaine
VLDL	Very low density lipoprotein

# INTRODUCTION

Les maladies cardiovasculaires (CV) représentent la première cause de mortalité en France avec près de 180 000 décès par an. En terme de morbidité, 120 000 personnes sont soignées chaque année pour un infarctus du myocarde (IDM) et 130 000 pour un accident vasculaire cérébral (AVC). Ce sont 20 millions de personnes en France qui sont concernées par les démarches de prévention de ces maladies CV dont l'efficacité est aujourd'hui bien démontrée mais la mise en œuvre imparfaite. Au-delà de l'amélioration de l'organisation des soins et de la prise en charge des malades CV, la politique de santé publique peut et doit s'employer à réduire le plus tôt possible dans la vie les « facteurs de risque » (FR) essentiels : le tabagisme, l'hypertension artérielle (HTA), le diabète, les dyslipidémies, la sédentarité et l'obésité.

Les dyslipidémies sont définies par une augmentation des taux sériques du cholestérol et/ou des triglycérides. Les sujets dyslipidémiques ont de ce fait, le plus souvent, un risque accru de développer une athérosclérose dont les complications cliniques les plus fréquentes sont la maladie coronaire, l'AVC ischémique et l'artériopathie oblitérante des membres inférieurs (AOMI).

La **prévention de la maladie coronaire** constitue, aujourd'hui, la justification essentielle de la prise en charge thérapeutique du patient dyslipidémique.

De nombreux progrès ont été réalisés dans le domaine de l'athérosclérose et de ses complications:

- Sur le plan fondamental, la pathogénie de l'athérosclérose et de ses complications cliniques est mieux connue : la responsabilité de l'excès de LDL-cholestérol (LDL-C) circulant, dans l'initiation et la pérennisation de l'inflammation au niveau des parois artérielles par réaction à l'agression, ainsi que le processus de formation et d'instabilité de la plaque athéromateuse sont bien démontrés [Libby P. 2001] [Libby P. et al., 2002].
- Sur le plan clinique, les résultats des nombreuses études épidémiologiques et des grands essais d'intervention, menés depuis de nombreuses années, ont montré qu'il est possible de diminuer l'incidence des maladies CV grâce à un traitement hypolipémiant diététique ou médicamenteux.

**PREMIERE PARTIE :**  
**Dyslipidémies et risque**  
**cardiovasculaire**

## **1. DEFINITION D'UN FACTEUR DE RISQUE**

Un FR peut se définir comme un état physiologique (l'âge par exemple), pathologique (HTA) ou encore une habitude de vie (tabagisme) associé(e) à une incidence accrue de la maladie. Il s'agit là d'une définition relativement large et certains critères sont nécessaires pour retenir le terme de « FR », en particulier lorsque l'on établit un lien de causalité entre le facteur et la maladie. Les critères habituellement retenus sont les suivants :

1. Force de l'association : elle est exprimée par le risque relatif observé chez les sujets exposés par rapport aux sujets non exposés.
2. Association graduelle : le risque de développer la maladie augmente parallèlement au niveau du FR.
3. Cohérence dans le temps : le FR précède bien la maladie et non l'inverse. Pour ce critère, des études épidémiologiques longitudinales sont nécessaires, ayant mesuré la caractéristique chez des sujets sains avant que la maladie ne survienne.
4. Cohérence entre différentes études : l'association est bien retrouvée dans diverses études portant sur des populations différentes et des groupes vivant dans des conditions différentes.
5. Indépendance : l'association entre le FR et la maladie persiste même lorsque sont pris en considération les effets des autres FR (analyse multivariée). Par exemple la relation entre cholestérolémie et maladie coronarienne persiste même si l'on tient compte du tabac. Par contre l'impact de l'obésité sur le risque coronarien est en bonne partie « dépendant » de son impact propre sur l'HTA, les dyslipidémies et le diabète.
6. Caractère plausible de l'association: l'association constatée est cohérente avec les résultats d'autres approches (sciences fondamentales, expérimentations animales ou in-vitro, études cliniques).
7. Réversibilité : si la correction du FR permet de prévenir la maladie (ou plus précisément d'en réduire l'incidence), il s'agit là de l'argument le plus fort en faveur d'une relation causale. La démonstration de cette réversibilité nécessite la réalisation d'essais cliniques d'intervention.
8. Association prédictive: qui cherche à établir le risque d'apparition d'une maladie en étudiant les facteurs d'exposition à un agent toxique, l'hérédité du sujet et les anomalies de son métabolisme.



## **2. LES FACTEURS DE RISQUE CARDIOVASCULAIRE selon les recommandations françaises [AFSSAPS, 2005] et internationales [Harmonized guidelines IAS, 2003]**

### Non modifiables :

Age : - homme de 50 ans ou plus (Etats-Unis (USA) -> homme  $\geq$  45 ans  
- femme de 60 ans ou plus femme  $\geq$  55 ans)

Sexe masculin

Antécédents familiaux de maladie coronaire précoce :

- IDM ou mort subite avant l'âge de 55 ans chez le père ou chez un parent du premier degré de sexe masculin.
- IDM ou mort subite avant l'âge de 65 ans chez la mère ou chez un parent du premier degré de sexe féminin.

### Modifiables :

Tabagisme actuel ou arrêté depuis moins de 3 ans

HTA permanente traitée ou non

Diabète de type 2 traité ou non

Obésité

Sédentarité

HDL-cholestérol (HDL-C)  $< 0.40$  g/l (1,0 mmol/l) quel que soit le sexe

Régime athérogène (USA)

Taux élevés de TG (USA)

Taux élevés de LDL (USA)

Facteur protecteur :

HDL-C  $\geq$  0.60 g/l (1,5 mmol/l) : soustraire alors « un risque » au score de niveau de risque du patient.

Les autres FR :

Uricémie

Hyperhomocystéinémie

Paramètres inflammatoires (fibrinogène, protéine-C réactive ultrasensible [CRPus],...)

Lipoprotéine (a) [Lp (a)]

### **3. DYSLIPIDEMIE ET RISQUE CARDIOVASCULAIRE**

**Les dyslipidémies sont des anomalies du taux de lipides circulants dans le sang. Elles constituent avant tout des facteurs de risque de coronaropathie.** C'est en fait l'hypercholestérolémie qui apparaît dans la majorité des cas comme étant en cause. De très nombreuses études épidémiologiques en ont fait la démonstration.

C'est en premier lieu l'étude de Framingham [Castelli WP., 1984] qui l'a suggéré, en montrant que le taux de cholestérol des sujets qui développaient une insuffisance coronaire était de 2,44 g/l en moyenne, alors qu'il était en moyenne de 2,19 g/l chez les sujets indemnes.

Face à ces résultats, il a fallu définir des taux normaux de lipides sanguins ; tout comme pour la glycémie, il ne s'agit pas de normes à proprement parlé mais de valeurs qui ont été établies de façon statistique d'après des enquêtes prospectives en déterminant à partir de quelle valeur le nombre d'AVC, en particulier les accidents coronaires, devenait significativement important. *Pour ce qui est de la cholestérolémie totale, l'étude MRFIT [Stamler J. et al., 1986] a par exemple montré que le risque coronarien était quasi inexistant pour un taux de cholestérol total inférieur à 1,70 g/l, mais devenait réellement significatif au-delà de 2 g/l. La limite de cholestérolémie totale considérée comme normale est de 2 g/l.*

Mais il faut savoir que dans l'organisme, les lipides, qui sont insolubles, doivent pour circuler dans le sang être transportés par des complexes moléculaires spécifiques et hydrosolubles qu'on appelle lipoprotéines. Pour le cholestérol, ces lipoprotéines sont principalement de deux types : les LDL (Low Density Lipoproteins) ou lipoprotéines de basse densité qui constituent la forme majeure de transport du cholestérol depuis le foie où il est synthétisé jusqu'aux tissus périphériques qui l'utilisent ; et les HDL (High Density Lipoproteins) ou lipoprotéines de haute densité, spécialisées dans le « transport reverse » du cholestérol c'est à dire son recyclage depuis les tissus périphériques pour permettre son recaptage par le foie ainsi que son élimination, en particulier dans les voies biliaires. **Le taux de LDL-C ne doit pas excéder 1,50 g/l tandis que le taux de HDL-C doit rester supérieur à 0,50 g/l.**

En terme de risque CV, il a été montré un lien entre hypercholestérolémie et maladies par athérosclérose, en particulier pour la maladie coronarienne. **L'élévation du taux de cholestérol total mais surtout celle du LDL-C est associée à une augmentation du risque cardio-vasculaire** ; ceci a été retrouvé de façon curvi-linéaire et concordante entre plusieurs études épidémiologiques inter- et intra- populations. *Par exemple, l'étude MRFIT [Stamler J. et al., 1986] - qui a été menée aux Etats-Unis sur 361 662 hommes de moins de 57 ans pendant 6 ans - a mis en exergue une aggravation du risque coronarien, chiffré par le nombre de décès à 10 ans par coronaropathie pour 1000, sous l'influence de l'augmentation du taux de cholestérol total : ce risque était multiplié par 2 lorsque la cholestérolémie totale passait de 2 à 2,5 g/l et par 3 entre 2 et 3 g/l.*

On a aussi constaté que **la pente de la relation entre cholestérolémie et risque coronaire est beaucoup plus forte dans les pays à forte prévalence de la maladie coronarienne par rapport aux pays où cette prévalence est faible**. Par conséquent, un niveau donné de cholestérolémie totale ou de LDL-C ne peut pas être associé de façon universelle à un risque coronarien absolu mais doit être intégré à la prise en compte d'autres facteurs :

- Celle des autres FR CV, puisque le risque CV global d'un individu est d'autant plus élevé que l'hypercholestérolémie s'associe à d'autres FR - ils se potentialisent les uns les autres.
- Celle des facteurs géographiques, sur lesquels influent en particulier les facteurs nutritionnels.

**L'abaissement du taux de HDL-C et l'hypertriglycéridémie sont aussi des FR CV.**

Pour ce qui concerne le HDL-C, son augmentation apparaissait déjà a priori comme un facteur plutôt protecteur vis-à-vis des maladies CV, étant donné qu'il est impliqué dans le recyclage du cholestérol excédentaire ou déjà utilisé. Les études épidémiologiques l'ont prouvé, en montrant qu'une élévation du taux de HDL-C de 0,01 g/l (0,026 mmol/l) s'accompagnait d'une diminution du risque coronaire de 2% chez l'homme et 3% chez la femme. En revanche, un **taux bas de HDL-C < 0.40 g/l selon les recommandations - est considéré comme un FR CV supplémentaire**. *L'étude de Framingham [Gordon T. et al., 1977] a par exemple montré avec un suivi de 4 ans que*

*les sujets des deux sexes dont les taux de HDL-C étaient les plus faibles étaient exposés au risque de cardiopathie ischémique le plus élevé et vice-versa.* De même, la Trömsö Heart Study [Miller NE. et al., 1977] a démontré que le risque coronaire était inversement proportionnel au taux de HDL-C et ce, indépendamment des autres paramètres mesurés. Il faut savoir que la concentration de HDL-C est abaissée par le tabagisme et l'hypertriglycéridémie et au contraire augmentée par la consommation modérée d'alcool et surtout par les oestrogènes : ceci peut concourir à expliquer d'une part, que l'alcool puisse conférer en deçà d'un certain seuil de consommation une protection vis-à-vis du risque CV et, d'autre part, que le taux de HDL-C soit supérieur de 0,10 g/l en moyenne chez la femme en période d'activité génitale par rapport à l'homme, ce qui rendrait compte de la relation moins forte entre hypercholestérolémie et risque coronaire chez la femme avant la ménopause. Enfin, du fait de la relation inverse existant entre risque coronaire et taux de LDL-C d'un côté, taux de HDL-C de l'autre, il a été préconisé d'utiliser les ratios cholestérol total (CT)/HDL-C ou LDL-C/HDL-C en tant que prédicteurs du risque coronaire. L'étude de Framingham [Gordon T. et al., 1977] a notamment permis d'établir l'intérêt du ratio CT/HDL-C en montrant que le risque d'atteinte coronarienne était sensiblement augmenté lorsque ce ratio dépassait 5.

**Quant aux triglycérides (TG), leur élévation, définie à partir d'un taux plasmatique supérieur à 2g/l, est associée à une augmentation du risque coronaire.** Néanmoins, cette relation est largement dépendante de l'effet d'autres FR qui s'accompagnent fréquemment d'une élévation du taux de TG, en particulier l'obésité, le diabète, l'hypercholestérolémie, la baisse de HDL-C, l'HTA. De ce fait, même si certaines études épidémiologiques, comme l'étude de Assmann [Assmann G. et al., 1996], ont montré que l'hypertriglycéridémie est un facteur de risque indépendant de la maladie coronaire, les grands essais d'intervention se focalisent peu souvent sur l'évolution du taux de TG pour apprécier la baisse du risque CV.

### **3.1. Définition des dyslipidémies**

C'est une augmentation des lipoprotéines sériques. Ce sont des affections hétérogènes très fréquentes (4 à 10%) au sein de la population générale et l'un des principaux FR CV car 99% des dyslipidémies sont responsables de l'apparition de plaques d'athérome. Elles sont le plus souvent d'origine génétique mais les facteurs d'environnement, surtout nutritionnels, influent sur leur apparition.

Leur caractérisation est donc fondamentale car l'évolution diffère selon le cas.

#### **3.1.1. Physiopathologie :**

Les lipides sanguins que sont le cholestérol, les triglycérides et les phospholipides sont transportés sous une forme plus hydrosoluble : les lipoprotéines. Celles-ci sont constituées d'un noyau central (cholestérol ou TG) et d'une couche plus superficielle de phospholipides, de cholestérol et de protéines dénommées apolipoprotéines (Apo). Ces dernières ont un rôle de solubilité dans le plasma, de fixation au récepteur spécifique des lipoprotéines, et de régulation enzymatique.

En pathologie, ce sont surtout le cholestérol et les TG qui sont responsables de la formation de plaques d'athérome.

Les lipoprotéines appartiennent à 4 catégories qui migrent en électrophorèse selon l'ordre de présentation :

	<i>Taille</i>	<i>Composition</i>	<i>Rôle</i>	<i>Athérogénicité</i>
Chylomicrons	Très grosse	TG +++	Transport des TG de l'intestin->foie	
VLDL	Grosse	TG Cholestérol	Distribution des TG vers les tissus	
LDL	Moyenne	Cholestérol Apo B	Distribution du cholestérol à toutes les cellules	Principales particules athérogènes
HDL	Petite	Cholestérol Apo AI et AII	Retour du cholestérol en excès vers le foie	Protectrices

Tableau I : Les différentes lipoprotéines

Il existe deux types de dyslipidémies jouant un rôle important dans l'apparition des maladies CV :

- l'hypercholestérolémie
- l'hypertriglycéridémie

Il y a 15 ans, une vaste étude américaine [Stamler J. et al., 1986] a conclu que le chiffre normal du cholestérol était de 2 g/l ou moins (au lieu de 2,50 g/l). Dans ce chiffre, il faut tenir compte des « deux cholestérols »: le bon ou HDL, et le mauvais ou LDL. Ainsi, doser le cholestérol total est souvent insuffisant.

Il faut connaître le HDL et le LDL, ainsi que les TG, lipides désormais impliqués dans le risque CV après des années de débats.

### 3.1.2. Classification des dyslipidémies :

Dès 1956, Fredrickson [Fredrickson DS. et al., 1967] a proposé une classification qui a pris son nom et qui a été reprise et développée par l'OMS (organisation mondiale de la santé).

Elle est fondée sur les modifications électrophorétiques de la répartition des lipoprotéines.

L'inconvénient de cette classification est la possibilité de variation du phénotype d'un jour à l'autre. De plus, l'électrophorèse n'est pas pratiquée systématiquement et ses données sont surtout qualitatives.

En France, une classification simplifiée a été proposée par De Gennes [De Gennes JL., 1971], en 1971, dans le souci de simplifier la classification internationale.

→ Les hyperlipoprotéinémies primitives :

<i>Classification de De Gennes</i>	<i>Classification de Fredrickson</i>	<i>Fréquence</i>	<i>Caractère athérogène</i>
<b>Hypercholestérolémies pures:</b>			
- Hypercholestérolémie familiale	<b>IIa</b>	+++	+++
- Hypercholestérolémie «polygénique»	<b>IIa</b>	+++	+++
<b>Hypertriglycéridémies pures:</b>			
- Hyperchylomicronémie ( <b>exogène</b> )	<b>I</b>	rare	a priori non
- Hypertriglycéridémie <b>endogène</b>	<b>IV</b>	+++	+
- Hypertriglycéridémie <b>endogène et exogène</b>	<b>V</b>	rare	+
<b>Hyperlipidémies mixtes:</b>			
- Hyperlipidémie familiale combinée	<b>IIb, IV</b>	+++	+++
- Dys-bêta-lipoprotéinémie familiale	<b>III</b>	rare	+++

Tableau II : Classification des hyperlipoprotéinémies primitives



→ L'hyperlipidémie secondaire ou d'origine médicamenteuse :

	<i>Hypercholestérolémie</i>	<i>Hypertriglycéridémie</i>	<i>Hyperlipidémie mixte</i>
<b>Hyperlipidémie secondaire</b>			
Hypothyroïdie	+++		+
Syndrome néphrotique	+++		++
Insuffisance rénale chronique		++	+
Cholestase	+++		
Infection par le VIH		++	
<b>Hyperlipidémie d'origine médicamenteuse</b>			
Corticoïde		++	
Ciclosporine			++
Oestrogène par voie orale		++	
Rétinoïdes		++	
Interféron alpha		++	
Traitements anti-rétroviraux		+	++

Tableau III : Hyperlipidémie secondaire ou d'origine médicamenteuse

**3.2. Evaluation du risque cardiovasculaire global**

La notion de «risque CV global » individuel se définit comme la probabilité, pour un individu, de développer une maladie CV dans un temps donné (généralement 10 ans) en fonction de plusieurs FR considérés simultanément. Le risque CV global permet d'adapter la prise en charge et prévenir la survenue d'accidents graves.

Les méthodes de prédiction sont fondées sur des « équations de risque ». Il s'agit des fonctions mathématiques des FR qui calculent une probabilité de survenue d'un événement. Les équations de risque sont générées à partir d'enquêtes épidémiologiques qui mesurent les relations existant entre les FR et des événements CV.

La modélisation de la relation permet d'établir une équation prédictive du risque de type :

« probabilité de survenue d'un événement CV » =  $b_0 + b_1FR_1 + b_2FR_2 + b_3FR_3 + \dots + b_nFR_n$  où  $b_0$  est le risque moyen de la population, FR (1 à n) un facteur de risque, et  $b$  (1 à n) un terme de pondération pour le FR.

A l'heure actuelle, plusieurs dizaines d'équations de risque CV ont été proposées dans les publications scientifiques.

### 3.2.1. Dénombrement des facteurs de risque

C'est en prévention primaire que l'évaluation du risque aide à prendre les décisions thérapeutiques. La maladie coronaire est multifactorielle, chaque FR indépendant doit être pris en compte dans l'évaluation du risque global [NCEP ATP II, 1993] [Delahaye F. et al., 1995].

Ainsi, une simple addition du nombre de FR présents chez le patient est adaptée à la pratique quotidienne. Le niveau de risque d'un patient dépend du nombre de FR qu'il présente, ainsi que de leur intensité.

Ceci permet de définir trois niveaux de risque:

- ➔ risque faible: aucun FR associé à la dyslipidémie.  
(USA-> 0 ou 1 FR)
- ➔ risque intermédiaire: au moins un FR associé à la dyslipidémie.  
(USA-> > 2 FR)
- ➔ haut risque: antécédents de maladie CV avérée ou risques équivalents.  
(USA -> > 2 FR)

### 3.2.2. Les équations de risque

L'équation américaine recommandée par l'adult treatment panel III of the national cholesterol education program (NCEP ATP III) [NCEP ATP III, 2001] est basée sur les résultats d'une étude épidémiologique menée dans une population résidant en Amérique du nord (**étude de Framingham**). Cette équation permet de prédire le risque d'IDM et de décès coronaires à 10 ans.

Ainsi, en fonction des FR présents, un risque faible (risque à 10 ans < 10% si 0 à 1 FR), moyen (risque à 10 ans de 10 à 20% si 2 FR ou plus) ou élevé (risque à 10 ans > 20% si prévention secondaire ou risque équivalent), peut être évalué par cette équation.

Age (ans)	Points
20-34	-9
35-39	-4
40-44	0
45-49	3
50-54	6
55-59	8
60-64	10
65-69	11
70-74	12
75-79	13

Age (ans)	Points
20-34	-7
35-39	-3
40-44	0
45-49	3
50-54	6
55-59	8
60-64	10
65-69	12
70-74	14
75-79	16

CT (mg/dl)	points âge (années)				
	20-39	40-49	50-59	60-69	70-79
<160	0	0	0	0	0
160-199	4	3	2	1	0
200-239	7	5	3	1	0
240-279	9	6	4	2	1
≥280	11	8	5	3	1

CT (mg/dl)	points âge (années)				
	20-39	40-49	50-59	60-69	70-79
<160	0	0	0	0	0
160-199	4	3	2	1	1
200-239	8	6	4	2	1
240-279	11	8	5	3	2
≥280	13	10	7	4	2

	points âge (années)				
	20-39	40-49	50-59	60-69	70-79
Non-fumeur	0	0	0	0	0
Fumeur	8	5	3	1	1

	points âge (années)				
	20-39	40-49	50-59	60-69	70-79
Non fumeur	0	0	0	0	0
Fumeur	9	7	4	2	1

HDL (mg/dl)	points
≥60	-1
50-59	0
40-49	1
<40	2

HDL (mg/dl)	points
≥60	-1
50-59	0
40-49	1
<40	2

PA systolique (mm Hg)	non traitée	traitée
<120	0	0
120-129	0	1
130-139	1	2
140-159	1	2
≥160	2	3

PA systolique (mm Hg)	non traitée	traitée
<120	0	0
120-129	1	3
130-139	2	4
140-159	3	5
≥160	4	6

total des points	risque à 10 ans (%)
<0	<1
0	1
1	1
2	1
3	1
4	1
5	2
6	2
7	3
8	4
9	5
10	6
11	8
12	10
13	12
14	16
15	20
16	25
≥17	≥30

total des points	risque à 10 ans (%)
<9	<1
9	1
10	1
11	1
12	1
13	2
14	2
15	3
16	4
17	5
18	6
19	8
20	11
21	14
22	17
23	22
24	27
≥25	≥30

Tableau IV: Score de Framingham pour les **hommes**

Tableau V : Score de Framingham pour les **femmes**

L'équation **SCORE** (Systematic Coronary Risk Evaluation) [De Backer et al., 2003], recommandée par la société européenne de cardiologie (l'ESC), est basée sur un grand nombre d'études prospectives réalisées en Europe.

L'objectif du projet SCORE est de développer un système d'estimation du risque pour l'utiliser dans la gestion du risque CV dans la pratique clinique en Europe. Le projet européen SCORE a rassemblé dans un même travail douze études de cohortes européennes avec 88080 femmes et 117098 hommes représentant 2,7 millions de personnes-années de suivi ; 7934 morts CV dont 5652 morts coronaires ont été observées. Contrairement à l'équation Framingham qui s'attachait aux événements CV mortels et non mortels, l'équation SCORE rapporte les événements mortels uniquement.

Les formules proposées évaluent la mortalité coronaire et CV non coronaire à 10 ans selon l'origine géographique : l'une pour les pays à bas risque (Belgique, France, Grèce, Italie, Luxembourg, Espagne, Suisse et Portugal), l'autre pour les pays à haut risque (autres pays d'Europe).

Deux modèles ont été développés : un basé sur le cholestérol total (CT) et l'autre sur le ratio CT/HDL-C.

Dans chaque cas, les FR entrant dans le modèle étaient le sexe, le tabac et la pression artérielle systolique (PAS).

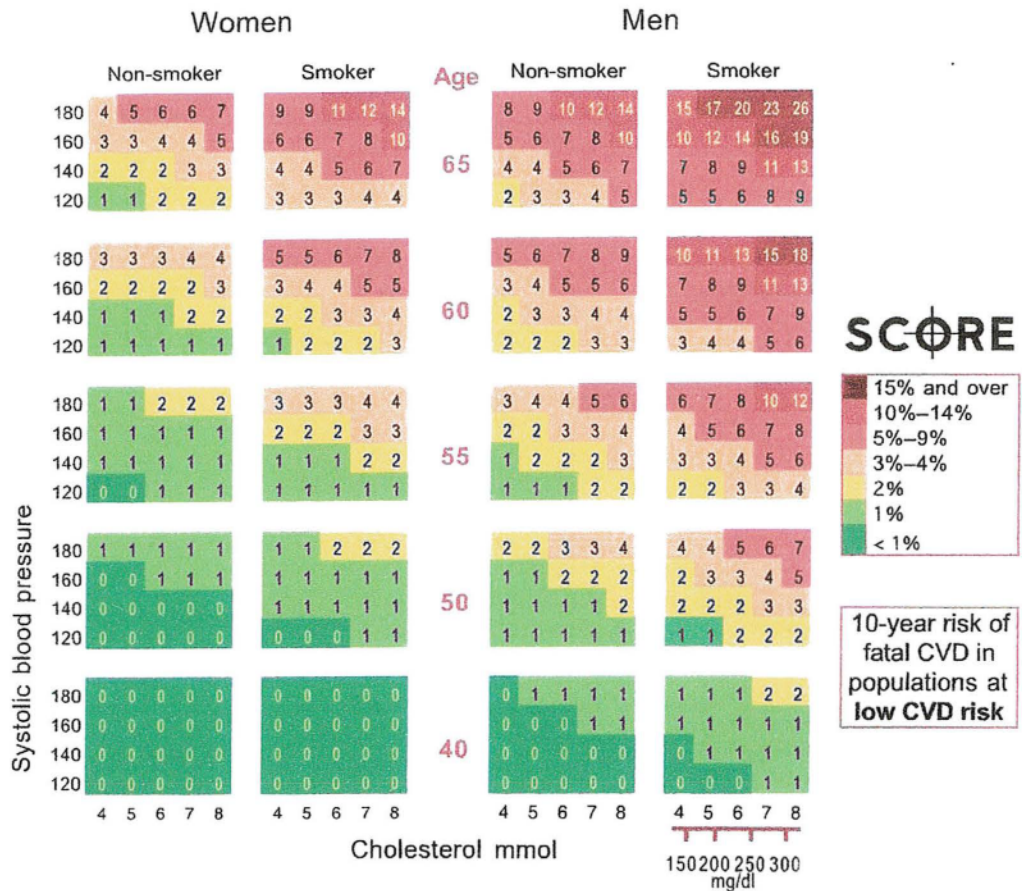


Figure 1 : Evaluation de la mortalité CV à 10 ans dans les populations à bas risque. Modèle basé sur le CT. [Conroy R.M., 2003].

Chez le diabétique, à chaque combinaison de FR, le risque sera au moins multiplié par 2 chez l'homme et par 4 chez la femme [Conroy R.M., 2003].

Cependant, il faut souligner qu'aux USA, le risque CV est supérieur à celui des Français et que ces équations n'ont pas été validées en France. Néanmoins, l'utilisation de ce type d'équation peut être intéressante dans le cadre d'une démarche pédagogique, pour permettre au patient de suivre l'évolution de son risque CV et ainsi augmenter son adhésion au traitement.

**3.2.3. Définition des patients relevant d'une prise en charge thérapeutique en prévention secondaire ou à risque équivalent [AFSSAPS, 2005] :**

→ les patients ayant des antécédents:

- de maladie coronaire avérée (angor stable et instable, revascularisation, IDM, IDM silencieux documenté),
- de maladie vasculaire avérée (AVC ischémique, artériopathie périphérique à partir du stade II).

→ les patients ayant un diabète de type 2, sans antécédent vasculaire mais ayant un haut risque CV défini par:

- une atteinte rénale<sup>o</sup>
- ou au moins deux des FR suivants :
  - âge
  - antécédents familiaux de maladie coronaire précoce
  - tabagisme actuel ou arrêté depuis moins de 3 ans
  - HTA permanente traitée ou non
  - HDL-C < 0,40 g/l quel que soit le sexe
  - microalbuminurie (>30 mg/24h)

(Europe -> \* CT ≥ 3,2 g/l \* LDL-C ≥ 2,4 g/l \* PA ≥ 180/110 mmHg)

→ les patients ayant un risque > 20% de faire un événement coronarien dans les 10 ans (risque calculé à partir d'une équation de risque) \*\*.

(Europe -> patients avec plusieurs FR dont le risque à 10 ans est ≥ à 5% de développer une maladie CV fatale).

<sup>o</sup> Protéinurie > 300mg/24h ou clairance de la créatinine estimée par la formule de Cockcroft-Gault < 60 ml/min.

Formule de Cockcroft-Gault :

Clairance de la créatinine (ml/min/1,73 m<sup>2</sup>) =  $\frac{[140 - \text{âge (ans)} \times \text{poids (kg)}]}{\text{créatininémie } (\mu\text{mol/l})} \times K$

avec K = 1,23 chez l'homme et 1,04 chez la femme

\*\* cf. ANAES : Recommandations sur les méthodes d'évaluation du risque CV global.

### **3.2.4. Bilan complémentaire [AFSSAPS, 2005]**

La mesure de la glycémie à jeun doit être proposée de façon systématique en cas de dyslipidémie. Le diabète de type 2 est par ailleurs une cause de dyslipidémie (facteur de majoration du risque CV).

En fonction du contexte clinique, d'autres examens complémentaires seront réalisés, notamment pour rechercher une cause à la dyslipidémie.

En l'état actuel des connaissances, les dosages de CRP, Lp(a), et homocystéine, ainsi que des explorations telles que l'électrocardiogramme (ECG), l'ECG d'effort, l'imagerie carotidienne (mesure de l'épaisseur intima-média [EIM]), ne sont pas justifiés de manière systématique chez les patients dyslipidémiques asymptomatiques. Leur intérêt doit faire l'objet d'une évaluation et de recommandations spécifiques.

### **3.3. Définition des préventions primaire et secondaire**

**La prévention primaire** s'adresse aux patients indemnes de toute pathologie cardiaque ou vasculaire, cliniquement décelable; elle porte sur les FR CV et a pour objectif d'éviter la survenue ultérieure d'accidents CV : angor, IDM, AVC, AOMI, mort subite d'origine CV.

**La prévention secondaire** concerne les patients ayant déjà présenté un accident CV; elle porte non seulement sur les FR mais aussi sur la maladie CV constituée, qui peut nécessiter une approche spécifique. Elle a pour objectifs:

- D'éviter la récurrence ultérieure d'accidents CV.
- De dépister les autres localisations de la maladie athéromateuse.

# **DEUXIEME PARTIE :**

## **Prise en charge des dyslipidémies**



## **1. DEPISTAGE DES DYSLIPIDEMIES [AFSSAPS, 2005]**

Il fait appel aux dosages des lipides sériques. Le bilan lipidique doit toujours être réalisé après 12 heures de jeûne. Les méthodes de dosage utilisées doivent être standardisées, évaluées et régulièrement contrôlées.

Le bilan en première intention consiste en une exploration d'une anomalie lipidique (EAL) comportant la détermination des concentrations du CT, des TG et du HDL-C par une méthode adéquate, afin de permettre le calcul du LDL-cholestérol par la formule de Friedewald, si la triglycéridémie est inférieure à 4g/l (4,6 mmol/l):

$$\text{LDL-C (g/l)} = \text{CT (g/l)} - \text{HDL-C (g/l)} - \frac{\text{TG (g/l)}}{5}$$

$$\text{LDL-C (mmol/l)} = \text{CT (mmol/l)} - \text{HDL-C (mmol/l)} - \frac{\text{TG (mmol/l)}}{2,2}$$

Si les TG sont  $\geq 4$  g/l (4,6 mmol/l), quel que soit le niveau du CT, le LDL-C ne peut être calculé (un dosage direct du LDL-C est cependant possible): on est en présence d'une hypertriglycéridémie (plus rarement d'une hyperlipidémie mixte) devant faire l'objet d'une prise en charge adaptée.

Si le sujet n'a pas de FR CV et si le LDL-C est  $< 1,60$  g/l (4,1mmol/l), les TG  $< 1,50$  g/l (1,7 mmol/l) et le HDL-C  $> 0,40$  g/l (1,0 mmol/l): le bilan lipidique est normal. Il n'est pas justifié de répéter le bilan, sauf en cas d'apparition d'un FR CV.

En l'absence d'un changement des habitudes alimentaires ou d'une intervention médicamenteuse spécifique, d'un événement CV ou d'une augmentation du poids, la répétition d'un bilan lipidique plus d'une fois tous les 5 ans n'est pas justifiée. En règle générale, la réalisation d'un bilan lipidique de dépistage au-delà de 80 ans n'est pas justifiée.

## **2. REGLES HYGIENO-DIETETIQUES [AFSSAPS, 2005]**

Le traitement diététique bien conduit peut permettre d'éviter l'instauration d'un traitement médicamenteux dans de nombreux cas. Il doit pour cela être instauré avec une motivation suffisante du prescripteur et du patient. Les modifications du régime alimentaire ont pour but essentiellement la diminution de la consommation des graisses d'origine animale, (acides gras saturés), et la correction pondérale si nécessaire. Elles doivent être présentées sous forme positive.

Les modifications du régime alimentaire comprennent 4 catégories de mesures :

1. Une limitation de l'apport en acides gras saturés (graisses d'origine animale), au profit des acides gras mono ou poly-insaturés.
2. Une augmentation de la consommation en acides gras poly-insaturés oméga 3 (poissons).
3. Une augmentation de la consommation de fibres et de micronutriments naturels (fruits, légumes et produits céréaliers).
4. Une limitation du cholestérol alimentaire, voire l'utilisation d'aliments enrichis en stérols végétaux.

A ces recommandations, s'ajoute la nécessité de limiter la consommation d'alcool, de contrôler le poids et de corriger une sédentarité excessive.

Le traitement diététique est proposé à tous les patients qui n'ont pas une concentration optimale, correspondant à l'objectif thérapeutique déterminé en fonction des FR présents. Il sera poursuivi le plus longtemps possible.

Les recommandations nutritionnelles pour les patients dyslipidémiques sont simples et comprennent:

→ Les recommandations nutritionnelles qui entraînent une baisse du cholestérol :

- Acides gras :

La diminution des apports en graisses saturées (beurre, fromages, viandes grasses, charcuterie) est l'objectif principal. Les graisses insaturées entraînant une diminution du CT et du LDL-cholestérol, sont donc autorisées dans le régime des sujets hypercholestérolémiques. Les graisses insaturées sont de deux types : polyinsaturées (huiles de tournesol, maïs, colza – chef de file des huiles riches en oméga 3 – acide alpha-linoléique – et margarines préparées avec ces huiles) et monoinsaturées (huiles d'olive et de colza surtout).

Par ailleurs les apports lipidiques ne doivent pas dépasser 30% de la ration calorique.

- Cholestérol alimentaire :

Même s'il représente une très faible proportion du cholestérol total présent dans l'organisme, le cholestérol alimentaire joue un rôle qualitatif important : il existe une relation entre le taux sanguin de cholestérol et la consommation alimentaire en cholestérol, surtout chez les sujets hypercholestérolémiques.

Il convient de diminuer l'apport alimentaire de cholestérol autour de 300 mg/j. Le cholestérol se trouve surtout dans le jaune d'œuf, le beurre, les abats (de 150 à 2000 mg de cholestérol pour 100g). Quant aux viandes, à la charcuterie, aux laitages non écrémés, ils contiennent environ de 70 à 110 mg de cholestérol pour 100g de produit.

Néanmoins, il faut retenir que l'influence du cholestérol alimentaire est variable selon les individus et reste le plus souvent nettement inférieure à celle des graisses saturées.

La priorité reste donc la diminution des graisses saturées.

- Fibres et glucides alimentaires :

L'apport glucidique doit compenser la réduction calorique liée à la restriction lipidique. Les glucides complexes seront préférés aux sucres raffinés. Les apports totaux doivent atteindre 50-55% de la ration calorique totale. Des apports glucidiques élevés ont été associés à des hypertriglycémies et à une diminution des concentrations de HDL-C. L'apport de certaines fibres alimentaires de l'ordre de 20 à 50 g/j (son d'avoine, gomme guar, fibres de soja...) peut améliorer le profil lipidique.

Les fruits et légumes sont des sources importantes de vitamines et de fibres alimentaires contribuant à la diminution de l'index glycémique. Des études d'observation ont montré une incidence moindre des accidents coronaires ou des AVC chez les consommateurs habituels de fruits et légumes. Cependant, ces résultats ne démontrent pas formellement, comme un essai d'intervention randomisé, les bénéfices cardiovasculaires des fruits et légumes. Leur apport doit être contrôlé dans les hypertriglycémies car le fructose stimule la synthèse des TG.

- Autres mesures:

A côté des recommandations classiques destinées à abaisser le LDL-C (régime dit anti-cholestérol standard) et des recommandations à effet pléiotrope (protection CV par des mécanismes indépendants de la baisse éventuelle du cholestérol), il existe de nouvelles approches complémentaires. Il s'agit en particulier, de produits enrichis en stérols végétaux (margarines, spécialité laitière), qui ont l'agrément de l'Association Française de Sécurité Sanitaire des Aliments (AFSSA). Administrés à la dose de 2 g, les stérols végétaux abaissent le LDL-C d'environ 10%, ils permettent ainsi à eux seuls, une diminution équivalente à celle obtenue avec le régime classique. Les autres approches possibles sont l'utilisation de fibres (psyllium, bêta glucan) ou de soja. Ces approches sont complexes en pratique et justifient un avis spécialisé. Ces mesures sont additives, la diminution totale du LDL-C pouvant atteindre 30% [Jenkins DJ. et al., 2003]. Aucune de ces mesures n'a été testée dans des essais d'intervention évaluant le degré d'athérosclérose ou les événements cliniques.

→ Les recommandations nutritionnelles qui ont fait leur preuve en prévention CV : les huiles de poisson

Les huiles de poisson provenant des mers froides (riches en acides gras tels que l'acide docosahexaénoïque [DHA] et l'acide eicosapentaénoïque [EPA]) ont des propriétés hypotriglycéridémiantes. La consommation d'EPA et de DHA diminue les TG plasmatiques et augmente, à un moindre degré, le HDL-C. Ils diminuent également la PA et la survenue d'arythmies et améliorent l'hémostase. Une consommation régulière de poisson (2 à 3 fois par semaine) est recommandée. Ces objectifs sont atteints en substituant en partie les graisses d'origine animale (beurre, fromages, viandes grasses, charcuterie, les préparations industrielles) par des graisses d'origine végétale (huiles riches en acides gras mono et/ou polyinsaturés, margarines molles) et par le poisson.

→ Vitamines et suppléments vitaminiques :

La consommation de suppléments vitaminiques n'apporte pas d'avantages pour le contrôle des niveaux des lipoprotéines et la protection CV.

→ Alcool :

Dans la population, la relation entre la consommation d'alcool et la mortalité est en forme de U ou de J. La consommation optimale est comprise entre 10 et 30g d'alcool par jour chez l'homme et 10 à 20g par jour chez la femme [Rehm JT. et al., 1997]. La diminution de la mortalité coronaire est la principale cause de réduction de la mortalité sans évidence d'un bénéfice supérieur d'une boisson [Rimm EB. et al., 1996] [Marques-Vidal P. et al., 2004] [Renaud SC., 1999]. En revanche la consommation aiguë est associée à un risque accru de mort subite et d'AVC. Aucune étude randomisée n'a prouvé le bénéfice de l'alcool sur la morbi-mortalité CV. L'apport d'alcool doit être contrôlé dans les hypertriglycéridémies, l'HTA et le surpoids.

→ Sel :

Le sel n'a pas d'impact sur les lipides plasmatiques, mais il influence les niveaux de PA. Une méta-analyse des essais randomisés d'une durée supérieure à 6 mois portant sur la consommation de sel, a montré une diminution de la PAS et de la pression artérielle

diastolique (PAD) de 1,1 et 0,5 mm Hg chez les sujets normotendus et de 1,5 et 0,7 mm Hg chez les patients hypertendus [Sacks FM. et al., 2001]. De plus les études d'interventions communautaires ont montré qu'une réduction des apports en sel s'accompagnait d'une diminution de la PA dans la communauté.

→ Contrôle du poids :

La recherche d'un poids satisfaisant est un objectif prioritaire dans les dyslipidémies, particulièrement dans les formes mixtes et dans l'hypertriglycéridémie isolée.

L'indice de masse corporelle ou IMC (poids/taille<sup>2</sup>) devrait demeurer, si possible, inférieur à 25 kg/m<sup>2</sup> chez les patients dyslipidémiques. La diminution du poids s'accompagne généralement d'une diminution modérée de la cholestérolémie et d'une diminution plus franche de la triglycéridémie. Chez le patient obèse, l'amaigrissement s'accompagne d'une augmentation de la concentration de HDL-C circulant.

- La perte de poids est obtenue en diminuant les apports caloriques et en augmentant l'activité physique.
- La diminution des apports caloriques est concentrée sur les aliments de haute densité énergétique, tels que les lipides alimentaires (9 kcal/g) et l'alcool (7 kcal/g).
- La diminution des graisses saturées, d'origine animale, est la cible privilégiée en raison de ses effets sur le profil lipoprotéique.
- Les apports lipidiques devront être, si possible, entre 30 et 35% de l'apport énergétique total.
- L'activité physique doit être adaptée à l'état physiologique du patient, et notamment à son degré de surcharge pondérale. Elle facilite la perte de poids et le maintien après amaigrissement. Une perte de poids de 10% en 6 mois est un objectif réaliste. Lorsque la perte de poids est achevée, l'objectif devient le maintien d'un poids stable. Pour cela, les aliments riches en lipides devront être remplacés par des légumes, des fruits et des produits céréaliers.

### **3. TRAITEMENTS MEDICAMENTEUX**

Les hypolipémiants ont pour propriété d'abaisser les concentrations sanguines du CT, du LDL-C et/ou des TG, et d'augmenter la concentration sanguine du HDL-C.

Les trois classes thérapeutiques les mieux évaluées et disponibles en France sont :

- **les résines**
- **les fibrates**
- **les statines**

Par ailleurs, il faut noter l'arrivée de deux nouvelles classes d'hypolipémiants dans l'arsenal thérapeutique:

- les inhibiteurs de l'absorption intestinale du cholestérol, dont le premier représentant est **l'ézétimibe**
- **l'acide nicotinique** (vitamine B3)

De plus, **le colesevelam**, une résine commercialisée dans certains pays, est en cours d'enregistrement en France.

Les progrès n'ont été possibles que grâce à une meilleure connaissance de l'expression des gènes impliqués dans le métabolisme du cholestérol et des lipoprotéines.

Les mécanismes d'action des résines et des statines apparaissent comme des modifications du métabolisme du cholestérol hépatique dont une des conséquences est la modulation du métabolisme des LDL.

#### **Métabolisme du cholestérol hépatique :**

Le cholestérol hépatocytaire résulte en partie de la synthèse endogène réalisée à partir de l'acétate, cette synthèse étant régulée par l'HMGCoA réductase (3 Hydroxy-3 Méthylglutaryl coenzyme A réductase), et de l'apport de cholestérol à partir du milieu extracellulaire grâce d'une part à la captation des remnants de chylomicrons qui transportent le cholestérol alimentaire absorbé par l'intestin, d'autre part à la captation des LDL, lipoprotéines qui transportent environ 75% du cholestérol plasmatique. Le cholestérol hépatocytaire peut être directement excrété dans la bile ou catabolisé en acides biliaires, également excrétés dans la bile [Chiang JYL. et al., 1996]. L'excrétion biliaire représente la sortie essentielle du cholestérol hors de l'organisme.

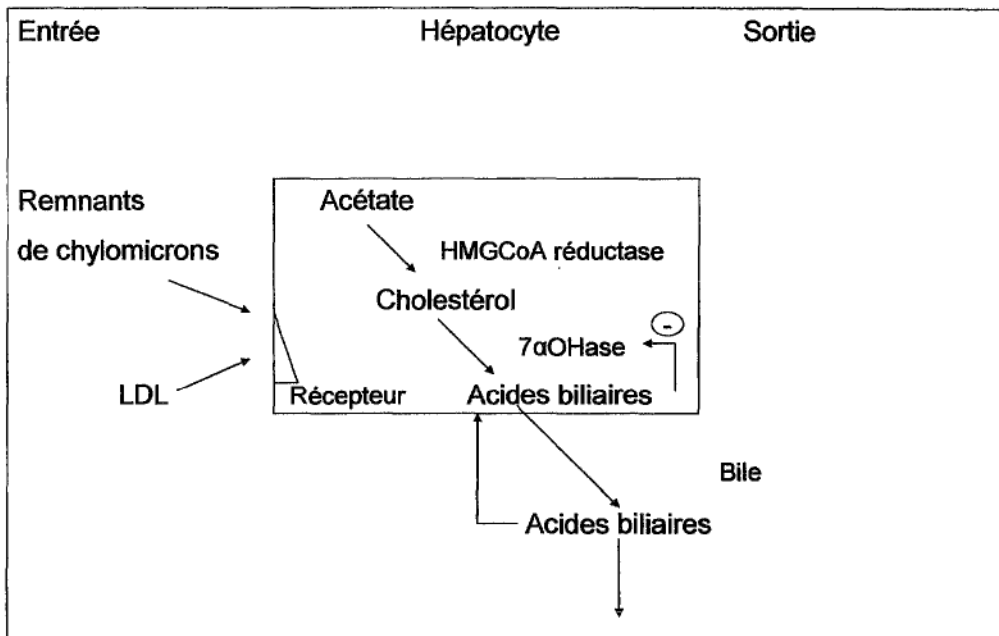


Figure 2: Facteurs intervenant dans l'homéostasie du cholestérol intrahépatocytaire  
[Luc G., 2001]

Le métabolisme du cholestérol intrahépatique est régulé de telle sorte que son contenu reste constant. Les éléments de régulation sont constitués par une action directe du cholestérol sur l'HMGCoA réductase (accélération de la dégradation de l'HMGCoA réductase) et sur des facteurs nucléaires qui vont moduler l'expression des gènes codant pour des protéines intervenant dans le métabolisme du cholestérol.

La régulation des enzymes déterminant la concentration intracellulaire du cholestérol dépend de l'activité d'un facteur nucléaire appelé SREBP2 (Sterol Regulatory Element-Binding Protein de type 2) [Horton JD et al., 1999]. Le SREBP2 est ancré dans la membrane du réticulum endoplasmique. Cette protéine comprend une partie N-terminale projetée dans le cytoplasme, une région médiane comportant deux hélices  $\alpha$  hydrophobes qui traversent la membrane du réticulum endoplasmique, régions séparées par un segment situé à l'intérieur de la lumière du réticulum, et un long segment C-terminal, la partie régulatrice qui est dans le cytoplasme.



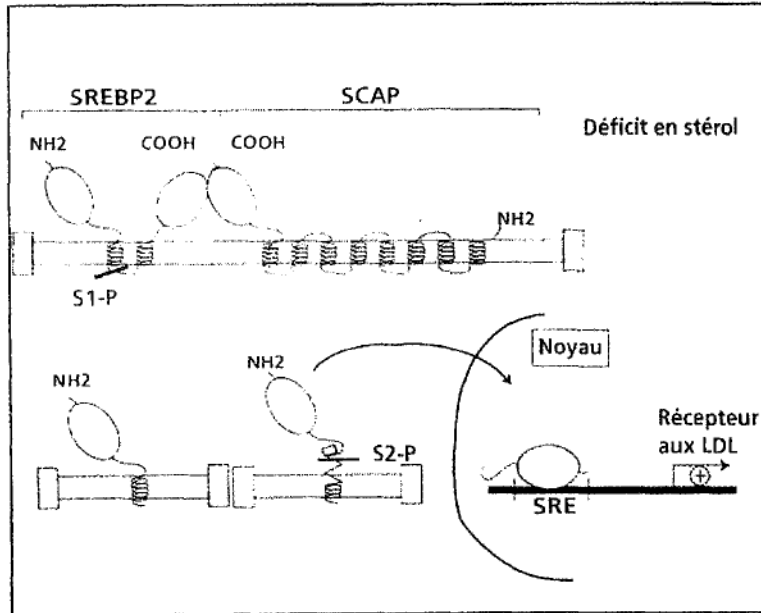


Figure 3: Mécanisme d'action des statines  
[Luc G., 2001]

Une autre protéine appelée SCAP (SREBP cleavage-activating protein) joue un rôle majeur. En présence de stérol, cette protéine est inactive et aucune réaction n'apparaît. En l'absence de stérol, un complexe entre SREBP2 et SCAP se forme et induit deux clivages protéiques successifs qui libèrent la partie N-terminale du SREBP2, formant ainsi le facteur de transcription qui va migrer dans le noyau [Ye J. et al., 2000]. Le SREBP2 nucléaire va se lier à des régions spécifiques des promoteurs de certains gènes, induisant leur expression, comme les gènes de l'HMGCoA synthase, l'HMGCoA réductase, la farnesyl diphosphate synthase, la squalène synthase et le CYP 51, enzymes qui permettent la synthèse du cholestérol à partir de l'acétyl CoA, et du LDL-récepteur.

### **3.1. Aspect pharmacologique des différents hypolipémiants**

#### **3.1.1. Les résines échangeuses d'ions ou chélatrices des acides biliaires :**

- La cholestyramine (Questran®)

##### a) Mécanisme d'action :

Les acides biliaires synthétisés par le foie et excrétés dans la bile sont normalement réabsorbés en majeure partie par l'intestin pour former un cycle entéro-hépatique qui s'effectue 5 à 10 fois par jour. La perte d'acides biliaires (la partie non réabsorbée par l'intestin), de 0,3 à 0,6 g/j, est compensée par une synthèse hépatique équivalente [Cohen DE, 1999]. Cette synthèse est régulée pour maintenir constant le pool d'acides biliaires ; l'enzyme qui joue un rôle essentiel dans cette régulation est la 7 $\alpha$ -hydroxylase (7 $\alpha$ OHase). La synthèse des acides biliaires est autorégulée puisque la 7 $\alpha$ OHase est inhibée par les acides biliaires [Crestani M. et al., 1994].

La cholestyramine, en se liant aux acides biliaires, empêche leur réabsorption et interrompt ainsi leur cycle entéro-hépatique. La conséquence en est une augmentation de la quantité d'acides biliaires non réabsorbés par l'intestin. De ce fait, le pool intrahépatocytaire d'acides biliaires diminue, l'inhibition de l'activité de la 7 $\alpha$ OHase sera levée et la synthèse d'acides biliaires augmente.

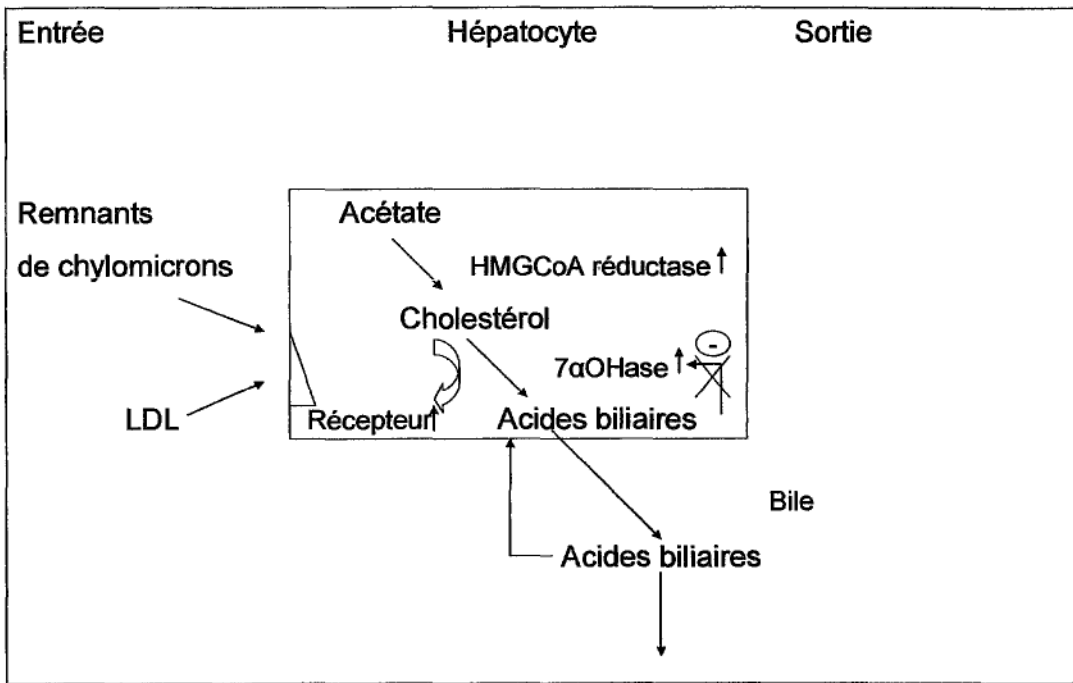


Figure 4: Mécanisme d'action des résines

[Luc G., 2001]

La cholestyramine augmente la transcription de la  $7\alpha\text{OHase}$  et ainsi multiplie cette activité hépatique par 4. L'augmentation transcriptionnelle de la  $7\alpha\text{OHase}$  est la conséquence de la mise en jeu d'un mécanisme complexe d'activation des acteurs de transcription. Cela conduit à une diminution de la concentration intrahépatocytaire de cholestérol accompagnée des mêmes phénomènes observés lors d'un traitement par une statine, c'est-à-dire une augmentation de la transcription des gènes impliqués dans la synthèse du cholestérol et du LDL-récepteur. La synthèse endogène du cholestérol augmente ainsi que la captation des LDL. Chez l'homme, l'augmentation de la captation des LDL prédomine sur celle de la synthèse endogène du cholestérol. En conséquence, la quantité de LDL qui est captée par les hépatocytes s'accroît et la concentration des LDL dans le milieu extracellulaire, et donc dans le plasma, baisse.

b) Indications :

Hypercholestérolémies essentielles de type IIa et IIb.

La cholestyramine n'est pas indiquée dans les hyperlipoprotéïnémies de type III, IV et V car elle augmente les triglycérides.

En prévention primaire [LRC-CPPT, 1984], la cholestyramine a démontré une diminution de 19% de la survenue des accidents coronariens chez des sujets porteurs d'une dyslipidémie de type IIa indemnes de symptômes coronariens.

En prévention secondaire, l'intérêt de la molécule n'a pas été démontré sur le plan clinique.

c) Posologie :

En moyenne : 1 sachet de 4g 3 fois/jour avant les repas. Dans certains cas, cette dose est susceptible d'être dépassée si la tolérance du traitement est satisfaisante.

d) Effets secondaires :

N'étant pas réabsorbée, la cholestyramine ne présente pas d'effets toxiques directs.

En revanche, les troubles gastro-intestinaux sont fréquents : gastralgies, nausées et constipation opiniâtre dues à la perte de l'effet laxatif des acides biliaries.

En cas d'administration prolongée et à de fortes posologies, il y a un risque de stéatorrhée avec carence en vitamines liposolubles (A, D, E, K) nécessitant une supplémentation vitaminique.

e) Contre-indications :

Insuffisance hépatique, obstruction complète des voies biliaries.

f) Précautions d'emploi :

La cholestyramine diminue l'absorption intestinale de certains médicaments dont l'activité thérapeutique peut être réduite (antivitamines K, digitaliques, hormones thyroïdiennes).

Elle diminue aussi l'effet des acides biliaries cholélitholytiques (acides chéno et ursodésoxycholiques).

Il faut observer un délai entre la prise de cholestyramine et les autres thérapeutiques (1 à 2 heures avant ou 4 heures après).

- Le colesevelam (Cholestagel®) (résine en cours d'enregistrement en France)

- Indications :

En association à une statine comme traitement d'appoint au régime alimentaire, afin d'obtenir une diminution supplémentaire du LDL-C, chez les patients présentant une hypercholestérolémie primaire isolée, en monothérapie si un traitement par statine est inapproprié ou mal toléré.

### 3.1.2. Les Fibrates :

Mis sur le marché en 1962.

- Le clofibrate (Lipavlon®), le plus ancien, aujourd'hui non commercialisé.

Les fibrates de seconde génération:

- Le fénofibrate (Lipanthyl® 67 mg, 145 mg, 160 mg, 200 mg)  
(Fégénor® 67 mg, 140 mg, 200 mg)  
(Sécalip® 100 mg, 300 mg)
- Le ciprofibrate (Lipanor® 100 mg)
- Le gemfibrozil (Lipur® 450 mg)
- Le bézafibrate (Béfizal® 200 mg, 400 mg LP)

a) Mécanisme d'action :

Ils agissent en activant des facteurs nucléaires appelés PPAR (Peroxisome Proliferator Activating Receptors) [Fruchart JC. et al., 1999]. Cette dénomination vient de leur effet stimulant la prolifération des peroxysomes chez le rongeur, mais cet effet est absent chez l'homme. Trois PPAR différents ont été identifiés ( $\alpha$ ,  $\delta$  ou  $\beta$  et  $\gamma$ ), chacun ayant des localisations tissulaires ainsi que des rôles différents. Le PPAR  $\alpha$ , qui est la cible des fibrates, est essentiellement exprimé dans le foie, le muscle et la paroi artérielle. Parmi les fibrates, le fénofibrate, le ciprofibrate et le gemfibrozil activent préférentiellement le PPAR  $\alpha$ , tandis que le bézafibrate active les trois types de PPAR de façon égale. L'activité hypocholestérolémiante des fibrates est en relation avec leur capacité à activer le PPAR  $\alpha$  ; cependant, les fibrates ont une faible affinité pour le PPAR  $\alpha$ .

Les PPAR régulent la transcription des gènes en formant un hétéro-dimère avec un autre récepteur nucléaire, le RXR (Retinoic X Receptor), lui-même activé par l'acide 9-cis rétinolique (AR). Cet hétéro-dimère se lie à une séquence spécifique de l'ADN présente dans le promoteur de certains gènes, séquence appelée PPRE (PPAR Response Element).

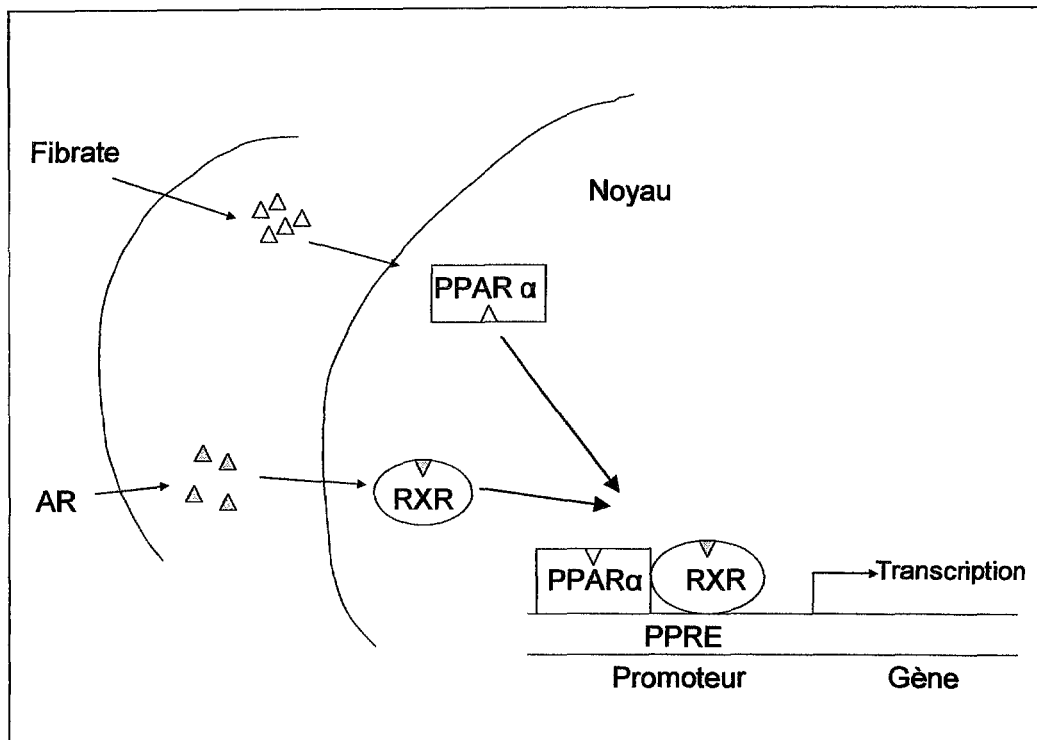


Figure 5: Mécanisme d'action des fibrates

[Luc G., 2001]

Les gènes cibles sont ceux qui interviennent dans le métabolisme des lipoprotéines et des acides gras, et ceux de la réaction inflammatoire [Torra IP. et al., 1999].

Effet sur le métabolisme des lipoprotéines et des acides gras :

Les gènes dont l'expression est modulée par une activation du PPAR  $\alpha$  sont ceux intervenant dans le métabolisme des lipoprotéines riches en TG et dans celui des HDL. L'activation du PPAR  $\alpha$  réprime l'expression de l'apo C III, qui est un inhibiteur de la lipoprotéine lipase (LPL). Ainsi, la diminution de la concentration de l'apo C III induite par la prise d'un fibrate lève partiellement l'inhibition de la LPL. L'activité de la LPL est ainsi augmentée. D'autre part, le gène de la LPL présente un PPRE dans le promoteur de son gène et peut donc être activé par le PPAR activé par un fibrate.

L'accroissement de la LPL accentue la lipolyse (hydrolyse des triglycérides des VLDL) et diminue ainsi les TG plasmatiques [Staels B. et al., 1998].

Les fibrates sont des hypolipémiants qui augmentent la concentration des HDL. Cet effet est la conséquence de la régulation des gènes des protéines majeures des HDL, l'apo A I et l'apo A II, par le PPAR  $\alpha$ . Le PPAR  $\alpha$  activé par un fibrate augmente la transcription du gène de l'apo A I et en conséquence la synthèse de l'apo A I [Berthou L. et al., 1996]. De façon similaire, un traitement par fibrate chez l'homme élève nettement la concentration de l'apo A II. La transcription de l'apo A II est plus forte que celle de l'apo A I, si bien que lors d'un traitement par fibrate, les HDL contenant l'apo A I et l'apo A II (Lp A I/A II) sont en hausse, alors que celles ne contenant que l'apo A I (Lp A I) ont tendance à diminuer.

b) Indications :

Hypercholestérolémies et hypertriglycéridémies endogènes de l'adulte, isolées (type IIa et IV) ou associées (type IIb et III) :

- Lorsqu'un régime adapté assidu s'est avéré insuffisant.
- D'autant plus que la cholestérolémie après régime reste élevée et/ou qu'il existe des FR associés.

La poursuite du régime est toujours indispensable.

A l'heure actuelle, on ne dispose pas d'essais contrôlés à long terme démontrant l'efficacité des fibrates dans la prévention primaire ou secondaire des complications de l'athérosclérose.

Une mention spéciale existe pour le fénofibrate (Lipanthyl® 160 mg) qui est indiqué pour le traitement des hyperlipoprotéïnémies secondaires lorsque l'hyperlipoprotéïnémie persiste même en cas de traitement efficace d'une maladie sous-jacente (par ex. dyslipidémie chez le diabétique).

En prévention primaire, l'étude HHS (Helsinki Heart Study) [Frick MH. et al., 1987] a montré avec le gemfibrozil une diminution du risque coronarien chez des sujets hyperlipidémiques.

c) Effets secondaires :

Ils sont le plus souvent bien tolérés.

Des désordres mineurs d'origine digestive sont malgré tout fréquents : gastralgies, diarrhées. Il faut surveiller au cours du traitement une élévation possible des enzymes hépatiques (transaminases).

Des atteintes musculaires sont également possibles avec faiblesse, crampes et douleurs, voire une rhabdomyolyse, en particulier en cas d'association avec une statine. C'est la raison pour laquelle une surveillance du taux de CPK (Créatine phosphokinase) peut être justifiée.

Les troubles cutanés (rash érythémateux, alopecies ou dermatoses) sont rares.

Le risque de développement de lithiase biliaire, décrit avec le clofibrate, n'a jamais été démontré avec les fibrates les plus récents.

d) Contre-indications et précautions d'emploi :

Insuffisances hépatique et rénale.

Il est déconseillé de les utiliser chez les femmes enceintes et en période d'allaitement.

Chez l'enfant, l'innocuité à long terme n'étant pas démontrée et les effets propres sur le développement d'un organisme en croissance n'étant pas connus, l'utilisation ne doit s'envisager que devant des troubles lipidiques sévères et sensibles au traitement (mentions valables pour Lipanthyl 67® micronisé (M), Befizal 200®, Lipur®, Lipanor® et les génériques du fénofibrate). Le Lipanthyl 200® M et le fénofibrate 300 générique sont réservés à l'adulte. Il n'y a pas de mention chez l'enfant pour le Befizal 400®.

e) Interactions médicamenteuses:

- Il est contre-indiqué d'associer deux fibrates.
- Il est déconseillé d'associer une statine à un fibrate.
- Il est recommandé de surveiller l'INR (International Normalized Ratio) en cas d'association d'un fibrate à un antivitamine K.
- Les fibrates potentialisent les traitements anticoagulants qui nécessitent une adaptation de la posologie de l'anticoagulant (environ 1/3 de la posologie usuelle).



### 3.1.3. Les statines :

Cette classe comprend :

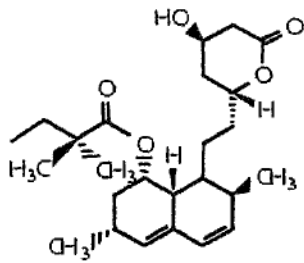
- La lovastatine (non commercialisée en France)
- La simvastatine (Zocor® Lodalés® 5, 20, 40 mg)
- La pravastatine (Elisor® Vasten® 20, 40 mg)
- La fluvastatine (Lescol® Fractal® 20, 40, 80 mg LP)
- L'atorvastatine (Tahor® 10, 20, 40 mg)
- La rosuvastatine (Crestor® 5, 10, 20 mg)
- La cérivastatine, en raison de ses effets indésirables a été retirée du marché en 2001.

Nouvelle statine en développement : la pitavastatine

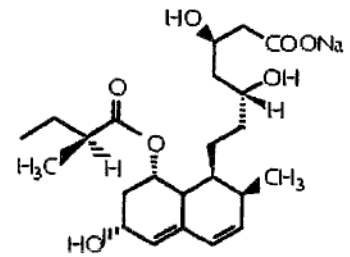
a) Mécanisme d'action : (cf. figure 3 p.38)

Le mécanisme d'action principal de toutes les statines est d'inhiber la biosynthèse du cholestérol par inhibition compétitive de l'HMG-CoA réductase. Cette inhibition compétitive est due à l'analogie structurale des statines avec l'HMG-CoA, le substrat naturel de l'enzyme.

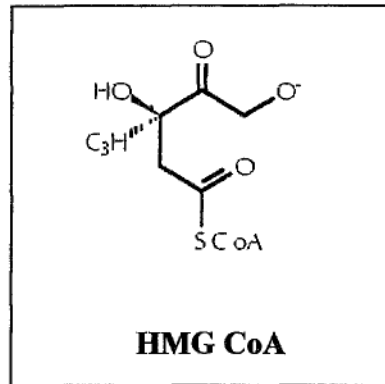
Toutes contiennent dans leur structure chimique le noyau hydroxy-naphtalène de l'HMG-CoA sous forme active. Seules la lovastatine et la simvastatine sont des pro-drogues, administrées sous forme lactonique, et activées secondairement après hydroxylation enzymatique du noyau.



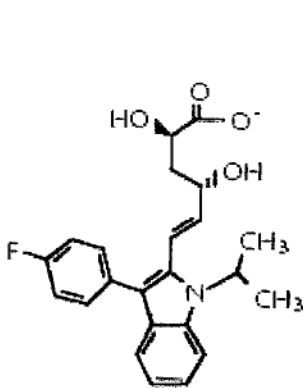
**Simvastatine**



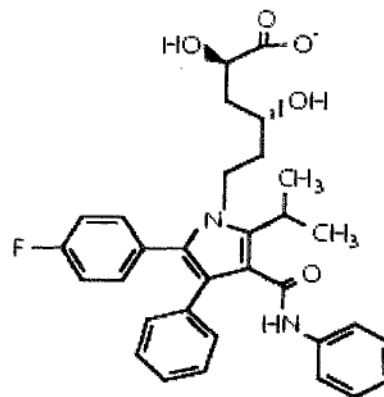
**Pravastatine**



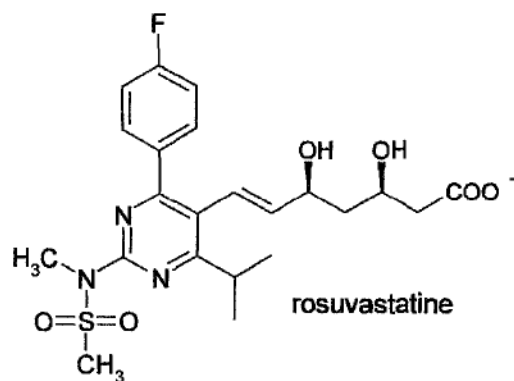
**HMG CoA**



**Fluvastatine**



**Atorvastatine**



**rosuvastatine**

Figure 6: Structures moléculaires des différentes statines

L'HMG-CoA réductase est l'enzyme qui catalyse l'étape limitante de conversion de l'HMG-CoA en mévalonate, le précurseur du cholestérol. Son inhibition provoque une diminution de la concentration intracellulaire en stérols et la SCAP est activée. Le SREBP2 et la SCAP interagissent alors et permettent l'action d'une protéase (S1-P). Une deuxième protéase (S2-P) intervient ensuite pour libérer la partie N-terminale du SREBP2. Celle-ci migre alors vers le noyau cellulaire où elle reconnaît certaines régions spécifiques du promoteur (SRE : Sterol Response Element) d'une vingtaine de gènes, qui sont alors surexprimés. Parmi ceux-ci, le gène du LDL-récepteur dont le nombre est ainsi augmenté. La captation des LDL est augmentée et le LDL-C plasmatique diminue.

Un nouvel équilibre apparaît puisque l'entrée des LDL dans la cellule augmente le cholestérol intracellulaire et rétablit une concentration cellulaire en cholestérol normale.

#### b) Pharmacocinétique :

##### ➤ **Absorption intestinale :**

Toutes les statines sont rapidement absorbées. L'absorption varie de 30% avec la lovastatine à 98% avec la fluvastatine. La concentration maximale (C<sub>max</sub>) est atteinte entre 0,5 à 3 heures après l'absorption.

Elles présentent 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 25%. La pitavastatine en cours de développement est caractérisée par une meilleure biodisponibilité proche de 80%.

La prise alimentaire diminue la biodisponibilité de la pravastatine, de la fluvastatine et de l'atorvastatine sans pour autant en modifier l'effet hypocholestérolémiant.

##### ➤ **Distribution :**

Les statines ont une forte liaison aux protéines plasmatiques (environ 95%) excepté pour la pravastatine qui est liée à 50% à l'albumine. Les statines présentent toutefois peu d'interactions pharmacocinétiques par déplacement de leur fixation aux protéines plasmatiques.

La lipophilie des statines varie selon les molécules. La simvastatine et l'atorvastatine sont lipophiles alors que la pravastatine, la fluvastatine 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 l'interaction statine-HMG-CoA réductase et permet aux molécules d'être excrétées en évitant une métabolisation excessive par les cytochromes P450 (CYP).

➤ **Métabolisme :**

La plupart des statines sont métabolisées au niveau du foie par le système intracellulaire du cytochrome P450 3A4 (CYP 3A4) soit complètement (simvastatine, atorvastatine) soit partiellement (pravastatine). La fluvastatine est métabolisée par un autre cytochrome, le CYP 2C9. La rosuvastatine est métabolisée partiellement par les CYP 3A4, 2D6, 2C9 et 2C19.

➤ **Excrétion :**

La demi-vie des premières statines apparues sur le marché est courte (1 à 4h), nécessitant la mise au point galénique de formes à libération prolongée afin d'éviter plusieurs prises quotidiennes du médicament. Les statines les plus récentes (atorvastatine, rosuvastatine) ont une demi-vie plus longue (11 à 30h), ce qui permet de limiter le nombre de prises quotidiennes et donc de faciliter l'observance au traitement. L'allongement de la demi-vie d'élimination peut toutefois entraîner un risque d'accumulation.

Les statines sont majoritairement éliminées par excrétion biliaire (de 60 à 98%). Ainsi l'insuffisance rénale (IR) ne modifie pas de façon majeure leur demi-vie d'élimination. En cas d'IR sévère, il faut toutefois préférer l'utilisation de l'atorvastatine et de la fluvastatine dont l'élimination rénale est très faible alors que la pravastatine, qui est hydrophile, doit 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. A titre d'exemple, il est notable que chez le sujet âgé les concentrations plasmatiques d'atorvastatine (longue demi-vie plasmatique, métabolisation hépatique par le CYP 3A4) sont plus élevées que chez le sujet jeune sans aucune répercussion clinique (effet hypolipémiant identique). Le sexe influence

également les concentrations plasmatiques des statines. Les aires sous la courbe sont supérieures chez la femme (10 à 20%) sans aucune conséquence clinique.

	Simvastatine	Pravastatine	Fluvastatine	Atorvastatine	Rosuvastatine
<b>Prodrogue</b>	Oui	Non	Non	Non	Non
<b>Absorption</b>					
- Biodisponibilité (%)	4	17	24	12	20
- Tmax (h)	1,4-3,7	1-1,5	4	1-2	5
- Cmax (ng/mL)	10-34	45-55	448	27-66	
<b>Distribution</b>					
- Liaison protéique (%)	> 90	50	98	98	90
- Lipophilie	Lipophile	Hydrophile	Hydrophile	Lipophile	Hydrophile
<b>Métabolisme</b>					
- Extraction hépatique (%)	85	50	95	98	90
- Métabolites	Actifs	Inactifs	Inactifs	Actifs	Non
<b>Excrétion</b>					
- ½ vie (H)	2	1,5-2	2-3	14	19
- Urine (%)	2	30	7	2	10
- Fécès (%)	98	70	93	98	90

Tableau VI: Pharmacocinétique des différentes statines

c) Indications :

➤ **Communes à toutes les statines :**

Hypercholestérolémies pures, de type IIa et les hypercholestérolémies mixtes, de type IIb en complément d'un régime et assidu.

➤ **Spécifiques :**

• **Simvastatine**

- ➔ Hypercholestérolémies mixtes de type III
- ➔ En prévention primaire (étude HPS : Heart Protection Study), [MRC/BHF, 2002] : prévention des complications CV chez les patients diabétiques sans antécédents coronariens ni cérébrovasculaires ayant un haut risque CV avec au moins un des FR suivants : HTA, âge  $\geq$  65 ans, créatininémie élevée, tabagisme présent ou passé, avec ou sans hyperlipidémie associée.
- ➔ En prévention secondaire (étude 4S : Scandinavian Simvastatin Survival Study) [4S, 1994] : prévention des complications CV chez les patients ayant des antécédents de maladie coronaire avérée, d'AVC, d'artériopathie périphérique, avec ou sans hyperlipidémie associée.

• **Pravastatine**

- ➔ En prévention primaire (étude WOSCOPS : West Of Scotland Coronary Prevention Study Group) [Shepherd et al., 1995] : réduction des IDM et de la mortalité.
- ➔ En prévention secondaire (études CARE : Cholesterol And Recurrent Events [Sacks et al., 1996] et LIPID : Long term Intervention with Pravastatin in Ischaemic Disease [LIPID, 1998]) : réduction du risque d'accident coronarien grave, de la mortalité coronarienne totale, des AVC chez le coronarien avéré en cas de cholestérolémie normale ou élevée.
- ➔ Transplanté cardiaque, quel que soit le taux de cholestérol initial, diminution des rejets aigus de greffe et réduction de la mortalité.

• **Fluvastatine**

- ➔ Pour la forme LP 80 mg uniquement (étude LIPS : Lescol Intervention Prevention Study) [Serruys PW. et al., 2002]: après angioplastie coronaire, le traitement par fluvastatine permet une réduction du risque d'évènements coronaires graves.

- Atorvastatine
  - ➔ Hypercholestérolémie familiale homozygote
  - ➔ Hypercholestérolémies mixtes de type III
  - ➔ Atorvastatine 10 mg est indiquée dans la réduction des événements coronaires, chez des patients hypertendus traités avec 3 facteurs de risque en prévention primaire, avec ou sans hyperlipidémie associée (étude ASCOT : Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial) [Sever PS. et al., 2003].
  - ➔ Atorvastatine 10 mg est indiquée dans la prévention des événements coronaires et cérébrovasculaires chez les patients diabétiques de type 2 avec un autre FR , avec ou sans hyperlipidémie associée (étude CARDS : Collaborative Atorvastatin Diabetes Study) [Colhoun HM. et al., 2004].
  
- Rosuvastatine
  - ➔ Hypercholestérolémie familiale homozygote, en complément d'un régime et d'autres traitements hypolipémiants (notamment l'aphérese des LDL) ou lorsque ces traitements ne sont pas appropriés.
  - ➔ Hypercholestérolémie familiale hétérozygote.

d) Contre-indications :

➤ **Communes à toutes les statines :**

- Absolues:
  - Hypersensibilité à l'un des constituants
  - Affection hépatique évolutive, insuffisance hépatique sévère
  - Elévation prolongée des transaminases sériques : ASAT (Aspartate aminotransférase), ALAT (Alanine aminotransférase) > 3N
  - Femme qui allaite
  - Cas particulier de la grossesse : ce n'est pas une contre-indication des statines sauf pour la rosuvastatine. La découverte d'une grossesse lors d'un traitement par statine nécessite l'arrêt du traitement.

- Relatives :

- Associations aux fibrates -> risque de potentialisation des effets indésirables à type de rhabdomyolyse.

- **Spécifiques** :

SIMVASTATINE	PRAVASTATINE	FLUVASTATINE	ATORVASTATINE	ROSUVASTATINE
<u>CI absolues</u>	<u>CI absolues</u>		<u>CI absolues</u>	<u>CI absolues</u>
Itraconazole	IR sévère		Itraconazole	Ciclosporine
Kétoconazole			Kétoconazole	IR sévère
Antiprotéases			Antiprotéases	Myopathies
Delavirdine			Delavirdine	Femme sans
<u>CI relatives</u>			Telithromycine	contraception
Jusdepamplemousse				Grossesse

Tableau VII : Contre-indications spécifiques des différentes statines

**Contre-indications particulières pour la ROSUVASTATINE 40 mg :**

- IR modérée
- Hypothyroïdie
- Antécédents personnels ou familiaux de maladies musculaires génétiques
- Antécédents personnels d'atteintes musculaires avec un autre inhibiteur de l'HMGC<sub>o</sub>A réductase ou un fibrate
- Consommation excessive d'alcool
- Situations favorisant une élévation des taux plasmatiques de rosuvastatine
- Patients japonais et chinois
- Associations aux fibrates

**En cas d'insuffisance rénale :**

- Simvastatine

- ➔ en cas d'IR sévère (Cl créatinine < 30 ml/min) : prudence pour des posologies > 10 mg/j.



- Pravastatine
  - ➔ contre-indiquée en cas d'IR sévère.
  - ➔ Posologies limitées à 10 mg/j en cas d'IR modérée.
- Atorvastatine et fluvastatine
  - ➔ pas de contre-indication ni d'adaptation posologique.

e) Interactions médicamenteuses :

➤ **Communes à toutes les statines:**

- Associations médicamenteuses déconseillées: Fibrates -> majorent l'apparition d'effets indésirables à type de rhabdomyolyse.
- Associations médicamenteuses nécessitant des précautions d'emploi: Antivitamines K -> risque hémorragique accru -> surveillance de l'INR et adaptation posologique.

➤ **Spécifiques :**

Simvastatine	Pravastatine	Fluvastatine	Atorvastatine	Rosuvastatine
<u>Associations CI :</u> Itraconazole ;Kétoconazole Antiprotéases Delavirdine	<u>Association</u> <u>CI :</u> aucune	<u>Association</u> <u>CI :</u> aucune	<u>Associations CI :</u> Itraconazole ;Kétoconazole Antiprotéases Delavirdine Telithromycine	<u>Association</u> <u>CI :</u> ciclosporine
<u>Associations avec PE :</u> Vérapamil Erythromycine, Clarythromycine Ciclosporine Amiodarone	<u>Association</u> <u>avec PE:</u> aucune	<u>Association</u> <u>avec PE:</u> aucune	<u>Associations avec PE :</u> Vérapamil Erythromycine, Clarythromycine Ciclosporine	<u>Associations</u> <u>avec PE :</u> Antiacides Erythromycine Contraception orale THS
<u>Association déconseillée :</u>  Jus de pamplemousse	<u>Association à</u> <u>prendre en</u> <u>compte :</u> aucune	<u>Association</u> <u>à prendre en</u> <u>compte :</u> aucune	<u>Association à prendre en</u> <u>compte :</u>  Jus de pamplemousse	

Tableau VIII : Interactions médicamenteuses spécifiques des statines

- Pharmacodynamiques :

Ces interactions sont, bien sûr, en rapport avec les propriétés pharmacologiques des statines. Elles correspondent à l'addition ou la synergie d'effets indésirables des statines par d'autres classes médicamenteuses présentant les mêmes effets indésirables. A l'instar des statines, les fibrates sont également à l'origine de myotoxicité. L'association de ces deux classes de médicaments entraîne un risque accru de survenue de rhabdomyolyse. Ce risque musculaire est commun à l'ensemble de la classe des hypocholestérolémiants.

- Pharmacocinétiques :

Le mécanisme d'interaction se situe principalement au niveau de leur métabolisme hépatique et intestinal par les CYP 3A4. D'une façon générale, les médicaments inhibiteurs du CYP 3A4 vont augmenter les taux plasmatiques de statines en ralentissant leur métabolisme, alors que les activateurs enzymatiques accélèrent au contraire leur élimination.

Les deux statines largement métabolisées par le CYP 3A4 sont la simvastatine et l'atorvastatine. Les inhibiteurs du CYP 3A4 (antifongiques azolés, erythromycine, clarithromycine, ciclosporine, diltiazem, verapamil, anti-protéases, jus de pamplemousse) peuvent entraîner une forte augmentation de leurs concentrations plasmatiques conduisant donc à des risques d'accumulation par surdosage. D'autre part certaines statines sont transportées par un transporteur membranaire actif, la P-glycoprotéine (P-gp), présent au niveau de la bordure en brosse entérocytaire. Cette protéine est une protéine d'efflux qui contribue à chasser les statines dans la lumière intestinale et à diminuer ainsi leur biodisponibilité. La plupart des inhibiteurs du CYP 3A4 étant également inhibiteurs de la P-gp, les interactions médicamenteuses avec les statines sont le résultat conjoint du métabolisme CYP 3A4 dépendant et de leur transport P-gp dépendant. En cas de prescription d'une statine chez un patient déjà traité par un médicament métabolisé par le CYP 3A4, il est logiquement recommandé d'utiliser une statine non métabolisée par ces isoenzymes (pravastatine) ou de surveiller étroitement les enzymes musculaires pour prévenir un risque éventuel de rhabdomyolyse pendant la durée de la co-prescription.

Les médicaments inducteurs enzymatiques du CYP 3A4, comme les barbituriques et la rifampicine vont en revanche accélérer le métabolisme hépatique des statines et en réduire les concentrations plasmatiques.

Un renforcement du suivi thérapeutique de la digoxine semble nécessaire, des augmentations de digoxinémie de l'ordre de 20% ayant été décrites lors de co-prescription avec les statines.

La fluvastatine et la rosuvastatine, principalement métabolisées par le CYP 2C9 et la pravastatine non métabolisée au niveau hépatique et intestinal, présentent donc globalement un moindre risque d'interactions médicamenteuses pharmacocinétiques.

f) Mise en garde et précautions d'emploi :

➤ **Communes à toutes les statines:**

➔ Surveillance hépatique [AFSSAPS, 2005]:

Un contrôle périodique des transaminases doit être effectué la première année de traitement et à intervalles plus rapprochés en cas d'élévation de celles-ci.

L'arrêt du traitement est justifié devant une augmentation persistante des ASAT et des ALAT, au-delà de 3 fois la limite supérieure de la normale.

Les statines doivent être utilisées avec précaution chez les patients consommant des grandes quantités d'alcool ou ayant des antécédents hépatiques.

➔ Surveillance musculaire :

### **RISQUE MUSCULAIRE DES STATINES [AFSSAPS, 2002]**

En août 2001, la cérvastatine a été retirée du marché suite à des cas de rhabdomyolyses sévères parfois fatales. Celles-ci ont été observées principalement aux USA entre 1999 et 2001 et sont survenues essentiellement en association avec le gemfibrozil et/ou aux dosages forts de cérvastatine (> 0,4 mg).

**Quels sont les effets musculaires ?**

• **Quels sont les effets indésirables musculaires décrits avec les statines ?**

Toutes les statines sont susceptibles d'entraîner des troubles musculaires : un certain nombre de patients présentent des symptômes mineurs à type de douleur ou une sensibilité musculaire inexplicée, fatigue musculaire, crampes, associés ou non à une

augmentation modérée des CPK (< 5 N) ; très rarement (de l'ordre de 1 cas sur 10 patient-années), une rhabdomyolyse survient, associée ou non à une insuffisance rénale, pouvant dans certains cas être fatale. Elle apparaît en quelques jours, généralement en début de traitement, de façon imprévisible : myalgies intolérables, faiblesse musculaire importante, destruction musculaire massive associées à une élévation majeure des CPK (en général > 30 ou 40 N) conduisant à une myoglobulinurie. Le pronostic est conditionné par la gravité de l'insuffisance rénale associée.

- **La rhabdomyolyse est-elle prévisible?**

Aucun élément clinique ni biologique ne permet de prédire la survenue d'une rhabdomyolyse. Toutefois il existe des situations (définies ci-dessous) qui prédisposent à l'atteinte musculaire, sans préjuger de sa sévérité.

- **Quel est le mécanisme de ces effets musculaires?**

Le mécanisme n'est pas clairement établi à ce jour. Cette toxicité est probablement liée au mécanisme d'action des statines (inhibition de l'HMGCoA réductase), conduisant à l'inhibition de la synthèse d'ubiquinones, étape de synthèse ultérieure, indispensables au métabolisme énergétique des mitochondries.

### **Recommandations pour le bon usage des statines**

- **Il n'existe pas de contre-indication d'ordre musculaire à la prescription d'une statine**

Cependant, une maladie musculaire génétique ou un antécédent d'effet indésirable musculaire à un hypocholestérolémiant sont des situations à risque qui nécessiteront l'évaluation soigneuse du rapport bénéfice/risque et une surveillance particulière.

- **Certaines associations augmentent le risque musculaire**

*Associations contre-indiquées :*

- Simvastatine et atorvastatine en association avec itraconazole, kétoconazole, delavirdine, anti-protéases. Ces médicaments augmentent les concentrations de statine. Utiliser une autre statine ou interrompre la statine pendant la durée du traitement associé.

*Associations déconseillées :*

- Toutes les statines en association avec les fibrates, eux-mêmes toxiques pour le muscle (prescription réservée à certaines hyperlipidémies mixtes sévères).
- Simvastatine avec le jus de pamplemousse car il augmente les concentrations de cette statine.

- **Le risque musculaire est dose-dépendant**

Pour l'atorvastatine, la fluvastatine et la simvastatine, l'utilisation de la posologie maximale autorisée de 80 mg ne saurait être envisagée après 70 ans que sous surveillance clinique (signes musculaires) et biologique (CPK) étroite. Il n'y a pas d'indication pour prescrire d'emblée une forte dose.

- **L'hypothyroïdie majore le risque musculaire**

Penser à une hypothyroïdie, au besoin faire un dosage de TSH (Thyroid stimulating hormone).

- **Le dosage des CPK nécessite :**

- D'être pratiqué plus de 2 jours après un effort musculaire intense,
- D'être systématiquement contrôlé à nouveau dans les 5 à 7 jours, en cas d'augmentation notable.

En effet, les CPK, marqueurs biologiques de la lyse musculaire, sont peu spécifiques en raison de leur grande sensibilité à l'activité physique et d'une variabilité individuelle marquée.

- **Un dosage des CPK devra être effectué avant traitement dans les situations à risque**

Il n'existe pas de justification scientifique à pratiquer un dosage initial systématique des CPK dans la population générale.

Ce dosage des CPK doit être réservé aux situations suivantes :

- Insuffisance rénale,
- Hypothyroïdie,
- Antécédents personnels ou familiaux de maladie musculaire génétique,
- Antécédents personnels d'effet indésirable musculaire avec un fibraté ou une statine,
- Abus d'alcool,
- Age > 70 ans, d'autant plus qu'il existe d'autres FR musculaires.

L'intérêt sera dans ce cas de disposer d'un dosage de référence en cas d'élévation ultérieure sous traitement. De plus, si le taux de CPK (d'origine musculaire) est supérieur à 5N, l'instauration du traitement sera différée.

De même, dans ces situations, il est nécessaire de bien évaluer l'intérêt du traitement et de surveiller le patient au plan clinique.

- **Tout symptôme musculaire inexpliqué apparaissant sous traitement doit faire pratiquer un dosage des CPK.**
- **A l'inverse, la surveillance systématique des CPK n'a aucun intérêt actuellement démontré en l'absence de signes cliniques.**

Il faut savoir qu'une élévation importante des CPK s'accompagne d'une petite élévation des transaminases d'origine musculaire.

- Si les CPK sont augmentées au-delà de 5N, le traitement doit être interrompu.
- Si les signes musculaires sont importants avec une gêne fonctionnelle quotidienne, un arrêt du traitement doit être envisagé, même si les CPK sont inférieures à 5N.
- Si les signes musculaires sont mineurs et les CPK inférieures à 5N, le traitement peut être continué.
- A distance de l'arrêt et si l'évolution le permet, on peut ré-introduire une autre statine, sous surveillance, en augmentant progressivement les doses.

- Si une maladie musculaire génétique est suspectée, le traitement doit être interrompu.

- **En principe, les signes musculaires disparaissent totalement après l'arrêt définitif d'un traitement par statine**

Les signes cliniques et biologiques régressent dans la quasi-totalité des cas, mais peuvent parfois persister plusieurs mois après l'arrêt de la statine. Selon les données disponibles, il ne persiste notamment aucune faiblesse musculaire à distance. La persistance de troubles musculaires doit inciter à consulter un spécialiste pour rechercher une autre cause et notamment une pathologie musculaire sous-jacente.

➤ **Spécifiques :**

Simvastatine	Pravastatine	Fluvastatine	Atorvastatine	Rosuvastatine
<p>Prescription non recommandée chez l'enfant.</p> <p>Sujet âgé &gt; 70 ans : doses &gt; 40 mg envisagées sous surveillance.</p> <p>Attention en cas de prescription concomitante avec un inhibiteur du CYP 450.</p>	<p>Prescription non recommandée chez l'enfant.</p>	<p>Prescription non recommandée chez l'enfant.</p>	<p>Dans le traitement des hypercholestérolémies familiales homozygotes il n'existe à l'heure actuelle que peu de données chez l'enfant.</p>	<p>Prescription non recommandée chez l'enfant.</p> <p>Effets rénaux : protéinurie détectée à la posologie de 40 mg.</p>

Tableau IX: Précautions d'emploi spécifiques aux statines

g) Effets secondaires :

Les plus fréquents sont

➤ **Cliniques** :

- D'ordre digestif : constipation, flatulence, dyspepsie, douleurs abdominales, nausées, diarrhée ;
- Céphalées, asthénie, insomnie ;
- Rush cutané.

➤ **Biologiques** :

- Elévation des ASAT et/ou des ALAT
- Elévation des CPK.

Plus rarement, des atteintes musculaires (à type de crampes ou myalgies) ont été rapportées, parfois associées à une rhabdomyolyse.

### 3.1.4. L'ézétimibe (Ezetrol®)

a) Mécanisme d'action :

L'ézétimibe bloque l'absorption intestinale du cholestérol, quelle qu'en soit son origine. La cible moléculaire de l'ézétimibe est toujours inconnue. L'ézétimibe radiomarqué se concentre à la surface des villosités intestinales.

L'ézétimibe a été découvert lors de la recherche d'inhibiteurs potentiels de l'ACAT (Acétyl-coenzyme A cholestérol acyl transférase), mais ne présente pas cette activité in vivo.

Son mécanisme d'action est compatible avec une inhibition d'un transporteur du cholestérol à travers la membrane luminale des entérocytes, dont l'existence est suggérée par les résultats de nombreux travaux expérimentaux. Un transporteur spécifique a été identifié (réf : NCP1L1). L'ézétimibe est répertorié comme étant un inhibiteur de l'absorption du cholestérol, et non comme inhibiteur d'un transporteur spécifique du cholestérol. Le cholestérol alimentaire ne représente qu'une faible proportion du cholestérol qui transite dans l'intestin, car l'essentiel provient de la bile ;



par conséquent, le LDL-C ne diminue pas de façon différente selon que l'alimentation des patients est riche ou pauvre en cholestérol. En bloquant l'absorption intestinale du cholestérol, l'ézétimibe interrompt son cycle entérohépatique. La diminution du retour du cholestérol vers le foie a pour effet de lever l'inhibition de l'activité d'un facteur de transcription dénommé SREBP (sterol receptor element binding protein), qui stimule l'expression de la synthèse du récepteur aux LDL (R-LDL), particulièrement dans le foie, mais aussi la synthèse du cholestérol, en augmentant l'expression de l'HMG-CoA réductase et d'autres enzymes impliquées dans le synthèse du cholestérol.

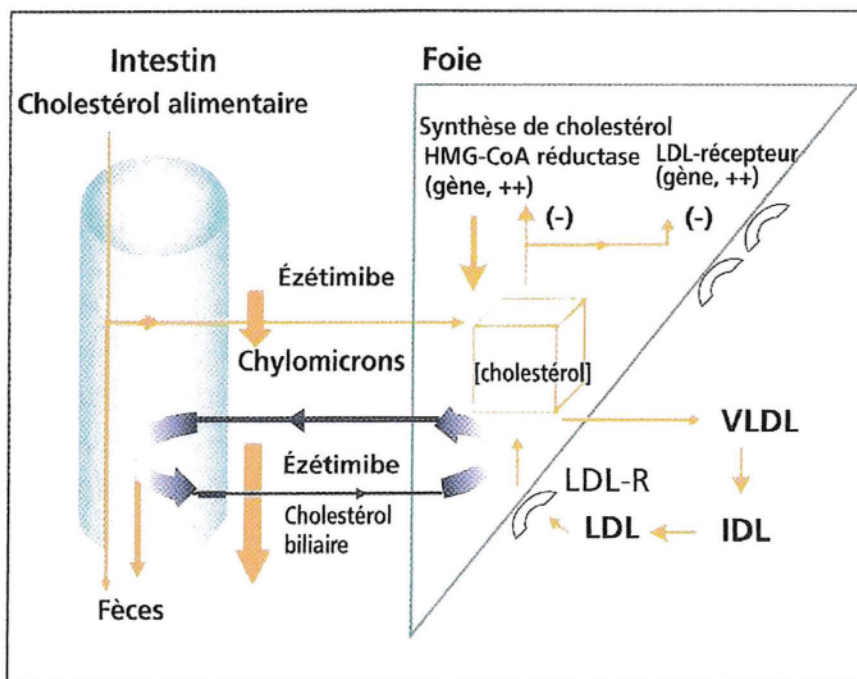


Figure 7 : Mécanisme d'action de l'ézétimibe : inhibition de l'absorption intestinale du cholestérol. [Fruchart JP. et al., 2005]

## b) Métabolisme :

L'ézétimibe subit une glucuronidation rapide et importante dans la paroi intestinale et apparaît dans la circulation portale et la bile en quelques heures.

Il se lie fortement aux protéines sériques et est métabolisé par le foie en un métabolite glucuronidé, qui représente 80 à 90% de l'ézétimibe circulant.

90% de l'ézétimibe et/ou du métabolite glucuronidé sont éliminés dans les selles et 10% dans les urines. Le métabolite de l'ézétimibe inhibe l'absorption du cholestérol par l'intestin, subit le cycle entéro-hépatique et regagne l'intestin où se situe son site

d'action. L'existence de ce cycle entéro-hépatique est responsable de la longue durée d'action de l'ézétimibe, et classe cette molécule parmi les médicaments « systémiques ».

Bien que le métabolisme de l'ézétimibe soit presque exclusivement limité au cycle entéro-hépatique, la périphérie du corps est faiblement exposée à cette molécule où les concentrations dosées sont très faibles.

c) Pharmacocinétique :

Même si l'ézétimibe semble agir de façon spécifique au niveau de la paroi intestinale, cette action se fait par l'intermédiaire d'une diffusion systémique, mais le produit a un effet de premier passage important, et sa longue demi-vie biologique s'explique par un cycle entérohépatique en raison de son excrétion biliaire et de sa réabsorption digestive sur plusieurs cycles. L'ézétimibe subit une glycuronidation dans la paroi intestinale et le foie.

La demi-vie d'élimination pour l'ézétimibe et le dérivé glycuronide est approximativement de 22 heures.

La pharmacocinétique de l'ézétimibe ne dépend pas du sexe, de l'âge ou de la fonction rénale ou hépatique. Néanmoins, par principe, l'ézétimibe ne doit pas être prescrit chez les patients avec une dysfonction hépatique modérée ou sévère. Chez les adolescents et les enfants de plus de 10 ans, aucun ajustement posologique n'est nécessaire. Chez les enfants de moins de 10 ans, les données cliniques disponibles sont insuffisantes. Par conséquent, le traitement par l'ézétimibe n'est pas recommandé.

En raison de son mécanisme d'action, l'ézétimibe peut être associé aux statines. Les études pharmacocinétiques de l'ézétimibe avec les statines n'ont montré aucune interaction cliniquement significative.

L'ézétimibe n'interfère pas avec l'activité des systèmes enzymatiques de métabolisation des médicaments comme le CYP 450 ou la N-acétyltransférase chez l'homme.

Le risque d'interaction pharmacocinétique de l'ézétimibe semble être bas, comme illustré par l'absence d'interaction médicalement significative avec la warfarine, le glipizide, la digoxine, les contraceptifs oraux, les antiacides ou la cimétidine.

En revanche, la cholestyramine diminue de 55% les concentrations systémiques de l'ézétimibe, et ces deux produits ne doivent pas être administrés en même temps.

d) Tolérance :

- En monothérapie : céphalées, douleurs abdominales, diarrhées.
- En co-administration avec une statine : céphalées, asthénie, douleurs abdominales, constipation, diarrhées, flatulences ou nausées, myalgies.

e) Interactions médicamenteuses :

L'ézétimibe n'a pas d'effet sur le système enzymatique des CYP 450, et son métabolisme passe par la glucuronidation. Il n'interfère pas avec l'absorption des vitamines liposolubles et n'a pas d'interaction pharmacocinétique avec les antiacides, la cimétidine, la warfarine, les contraceptifs oraux, la digoxine et les sulfonurées.

L'ézétimibe augmenterait discrètement les concentrations plasmatiques d'acide fénofibrique et de gemfibrozil. L'utilisation de cette association chez l'homme n'étant pas étudiée, cette association n'est pas recommandée.

f) Indications :

- En association avec une statine comme traitement adjuvant au régime chez les patients ayant une hypercholestérolémie primaire (hétérozygote familiale ou non familiale) et qui ne sont pas contrôlés de façon appropriée par la statine seule.
- En monothérapie comme traitement adjuvant au régime chez les patients ayant une hypercholestérolémie primaire (familiale ou non) pour lesquels un traitement par statine est inapproprié ou est mal toléré.
- Dans l'hypercholestérolémie familiale homozygote, l'ézétimibe est indiqué en association avec une statine, souvent comme traitement complémentaire aux LDL-aphéreses.
- Dans la sitostérolémie homozygote familiale comme traitement adjuvant au régime.

g) Contre-indications :

- Grossesse, allaitement
- Affection hépatique évolutive ou élévation persistante et inexplicée des transaminases.

### 3.1.5. L'association fixe ézétimibe + simvastatine (Inegy® 10 mg/20 mg et 10 mg/40 mg)

#### a) Mécanisme d'action :

L'association inhibiteurs de l'HMG-CoA réductase (statines) – ézétimibe est extrêmement efficace pour réduire le LDL-C, car les deux types de molécules agissent de façon complémentaire.

Les statines renforcent l'action de l'ézétimibe en inhibant l'augmentation de la synthèse de cholestérol hépatique que provoque indirectement ce médicament en bloquant le cycle entéro-hépatique du cholestérol.

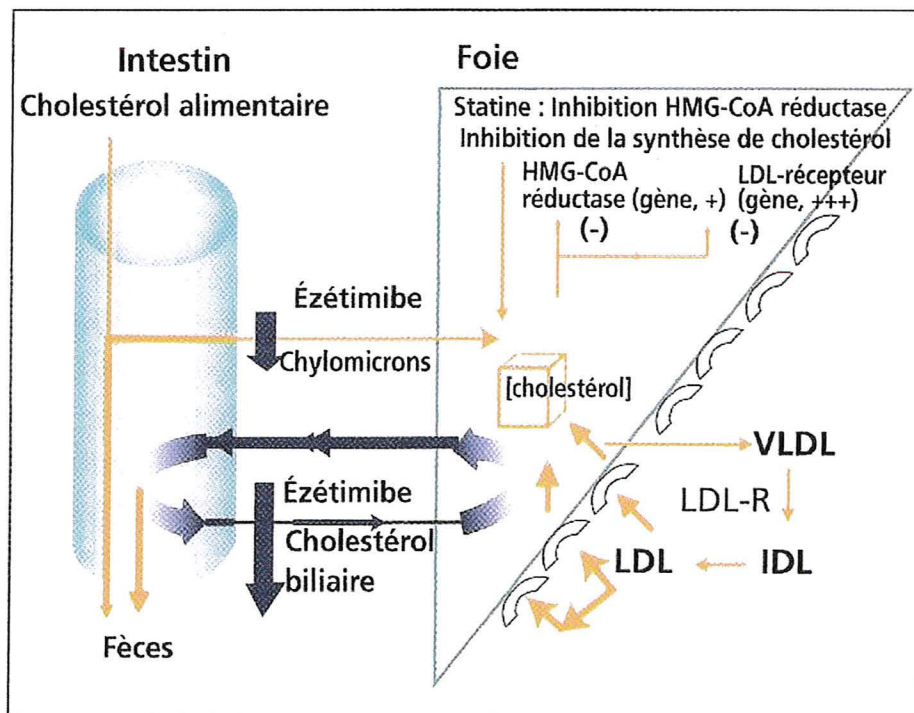


Figure 8: Mécanisme d'action de l'association ézétimibe + statine.

[Fruchart JP. et al., 2005]

L'action des deux principes actifs est complémentaire. La statine agit en inhibant l'HMG-CoA réductase nécessaire au foie pour produire le cholestérol et l'ézétimibe inhibe l'absorption intestinale du cholestérol d'origine biliaire et alimentaire.

b) Indications :

Traitement adjuvant au régime chez les patients ayant une hypercholestérolémie primaire (familiale hétérozygote et non familiale) ou une dyslipidémie mixte lorsque l'utilisation d'une association est appropriée: patients non contrôlés de façon appropriée par une statine seule, ou patients recevant déjà une statine et de l'ézétimibe. Dans les hypercholestérolémies familiales homozygotes (HFHo), cette association est indiquée comme traitement adjuvant au régime.

**3.1.6. L'acide nicotinique (Niaspan® LP 375, 500, 750 et 1000 mg)**

Le plus ancien médicament hypolipémiant ayant montré une baisse de la mortalité CV sous sa forme à libération immédiate.

a) Mécanisme d'action :

Il inhibe la mobilisation des acides gras libres à partir des tissus périphériques et de là réduit la synthèse des TG. Il inhibe également la sécrétion de VLDL et la transformation des VLDL en LDL.

Effet majeur : augmente le HDL-C.

b) Indications :

Traitement des dyslipidémies, en particulier chez les patients atteints d'une dyslipidémie mixte ou combinée, caractérisée par des taux élevés de LDL-C, de TG et de faibles taux de HDL-C, ainsi que chez les patients atteints d'hypercholestérolémie primaire. L'acide nicotinique doit être utilisé chez ces patients en association avec un inhibiteur de l'HMG-CoA réductase lorsque l'effet sur l'abaissement du cholestérol par les inhibiteurs de l'HMG-CoA réductase en monothérapie n'est pas suffisant. Il peut être utilisé en monothérapie chez les patients présentant une intolérance aux inhibiteurs de l'HMG-CoA réductase. Un régime alimentaire adapté et d'autres stratégies non pharmacologiques (par ex. exercice physique, perte de poids) doivent être poursuivis pendant le traitement.

c) Effets indésirables :

Flush et prurit.

d) Contre-indications :

Insuffisance hépatique sévère.

Association possible avec des résines ou fibrates => meilleure efficacité dans la prévention CV.

Recommandations de l'ATP III (Adult treatment panel III) :

Utiliser l'acide nicotinique seul chez les patients à haut risque avec une dyslipidémie athérogène sans élévation du LDL-C, en association chez les patients avec une dyslipidémie athérogène avec élévation du LDL-C.

### 3.2. Comparaison de l'efficacité des différents hypolipémiants

#### 3.2.1. Effets lipidiques :

##### → des statines

Les statines baissent le LDL-C plasmatique de 25 à 60% chez les patients hypercholestérolémiques et les niveaux de TG de 10 à 30%. Leurs effets sur les niveaux de HDL-C sont toutefois plus modestes (+6 à +12%) [Knopp RH., 1999]. L'effet hypocholestérolémiant des statines est maximal après 4 à 6 semaines de traitement.

Il existe un effet dose et une réponse variable selon les molécules utilisées. La réponse à une majoration posologique n'est pas linéaire. De façon générale, le doublement de la dose minimale entraîne une réduction supplémentaire du LDL-C d'environ 6%.

Les statines ont des efficacités différentes sur la baisse du LDL-C.

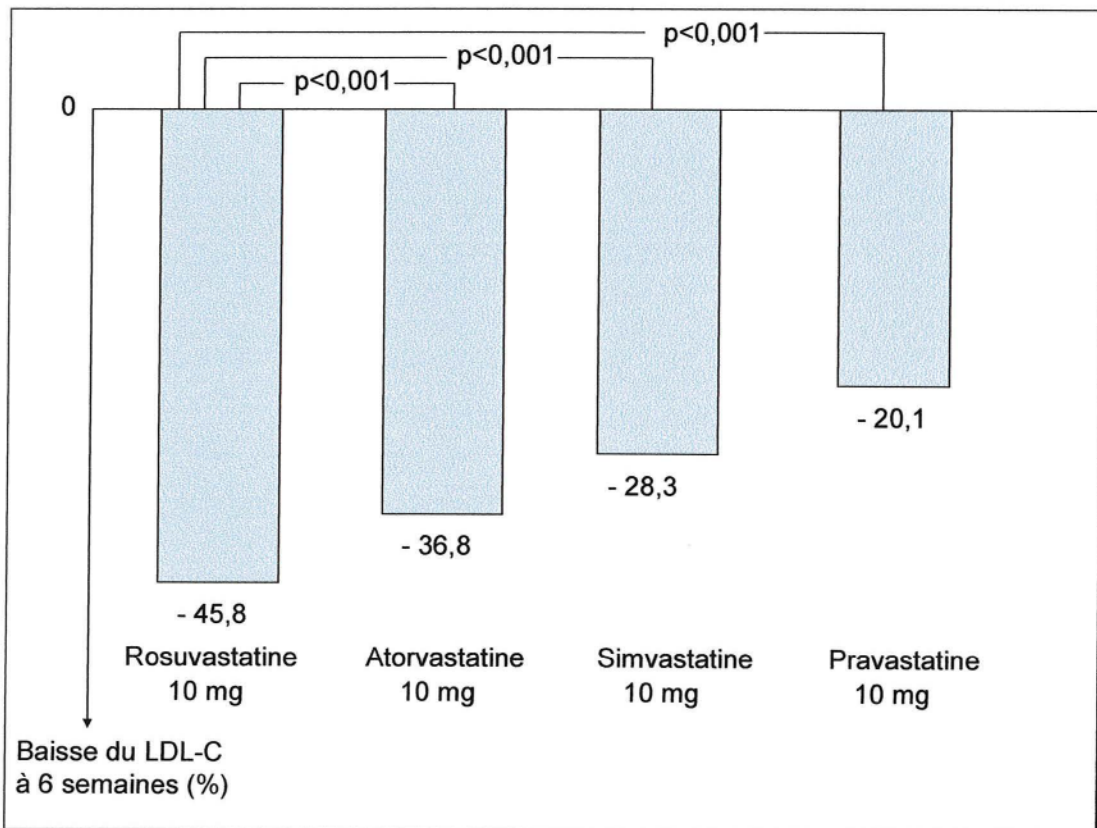


Figure 9: Efficacité des différentes statines sur le LDL-C.

[Jones PH. et al., 2003]

L'étude **CURVES**, randomisée pendant 8 semaines, a ainsi objectivé la capacité accrue de l'atorvastatine à abaisser les taux de LDL-C chez le patient hypercholestérolémique comparativement aux autres statines actuellement disponibles [Jones P. et al., 1998]. Ces résultats ont été confirmés depuis sur le long terme. Après un an de traitement, les réductions des taux sériques de LDL-C induites par l'atorvastatine sont apparues significativement supérieures à celles engendrées par la pravastatine et la simvastatine [Dart A. et al., 1997].

La rosuvastatine, s'avère plus puissante que l'atorvastatine à court et moyen terme [Davidson M. et al., 2002]. Dans une étude randomisée de un an chez des patients hypercholestérolémiques ( $160 \text{ mg/dl} < \text{LDL-C} < 250 \text{ mg/dl}$ ), les patients traités par 9,3 ou 13,4 mg/j (doses moyennes) de rosuvastatine ont eu des taux de LDL-C plus bas que ceux traités par atorvastatine (20,8 mg). Les patients traités par 13,4 mg/j de rosuvastatine ont également eu une plus grande diminution de leurs taux plasmatiques d'apo B et une augmentation plus importante de leurs taux sériques de HDL-C qu'avec l'atorvastatine [Olsson et al., 2002].

Une étude similaire comparant la rosuvastatine à la pravastatine et la simvastatine a également montré que 9,3 ou 13,4 mg/j (doses moyennes) de rosuvastatine étaient plus efficaces que 32,6 mg/j de pravastatine ou 36,3 mg/j de simvastatine pour diminuer les taux de LDL-C [Brown W. et al, 2002]. En revanche la baisse des taux de TG observée dans ces conditions n'était significative qu'en comparaison à la pravastatine.

La pitavastatine, enfin, est également en cours de développement. Son efficacité hypolipémiante serait comparable à celle de l'atorvastatine [Igel M. et al., 2002].



	Atorvastatine 80mg	Atorvastatine 80mg	Simvastatine 40mg	Simvastatine 40mg
	Variation à 2 ans (%)	Taux à 2 ans	Variation à 2 ans (%)	Taux à 2 ans
CT	-42	5.73mmol/l (222mg/dl)	-34	6.71mmol/l (259mg/dl)
TG	-29	1.23mmol/l (109mg/dl)	-18	1.41mmol/l (125mg/dl)
HDL-C	+13	1.32mmol/l (51mg/dl)	+13	1.30mmol/l (50mg/dl)
LDL-C	-51	3.88mmol/l (150mg/dl)	-41	4.81mmol/l (186mg/dl)

Tableau X : Modifications du CT, des TG, du HDL-C et du LDL-C chez des patients atteints d'hypercholestérolémie familiale recevant un «traitement agressif» d'atorvastatine 80 mg ou un traitement conventionnel de simvastatine 40 mg pendant 2 ans dans l'étude ASAP (Antioxidant Supplementation in Atherosclerosis Prevention) [Smilde TJ. et al., 2001].

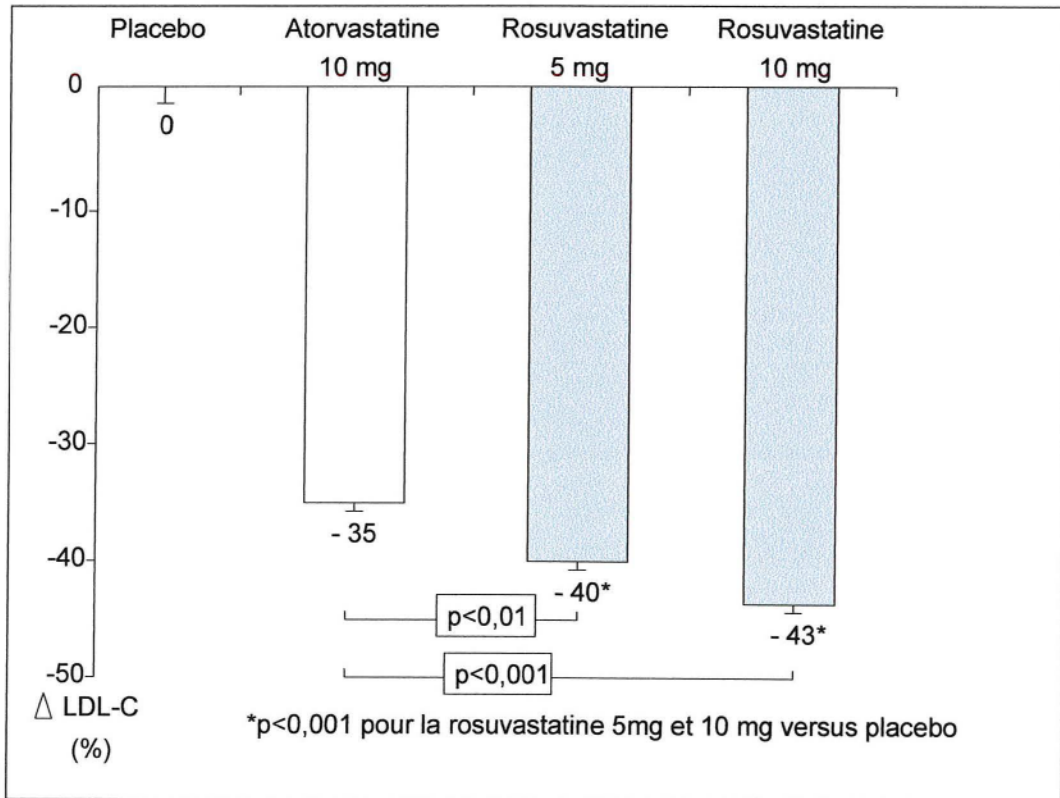


Figure 10 : Réduction du LDL-C avec la rosuvastatine 5 mg, 10 mg, atorvastatine 10 mg, ou placebo après 12 semaines de traitement chez des patients avec une hypercholestérolémie primaire. [Davidson M. et al., 2002].

→ des autres hypolipémiants

Drogues	Effets sur les lipides et les lipoprotéines
Résines échangeuses d'ions (Cholestyramine 4-16g, Colestipol 5-20g, Colesevelam 2.6-3.8g)	Baisse du LDL de 15 à 30% Augmentation du HDL de 3 à 5% TG inchangés ou augmentés
Acide nicotinique	Baisse du LDL de 5 à 25% Augmentation du HDL de 15 à 35% Baisse des TG de 20 à 50%
Fibrates (Gemfibrozil 600mg x 2/j, Fenofibrate 200mg, Clofibrate 1000mg x 2/j)	Baisse du LDL de 5 à 20% Augmentation du HDL de 10 à 20% Baisse des TG de 20 à 50%

Tableau XI : Effets lipidiques des autres hypolipémiants

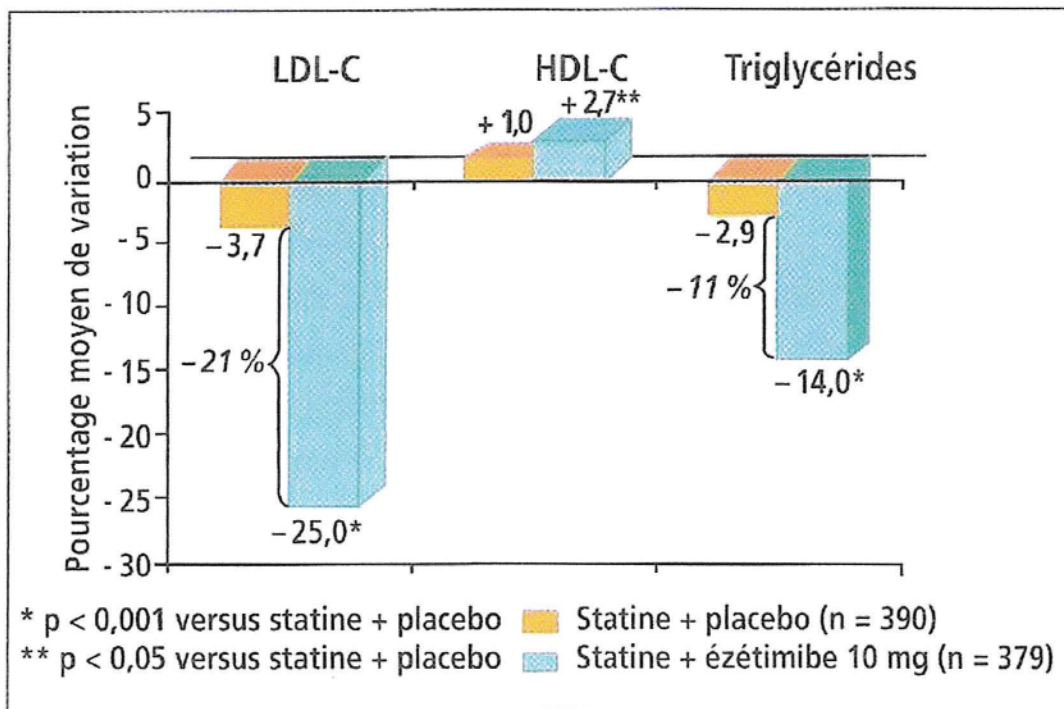


Figure 11 : Effets sur les paramètres lipidiques de l'ézetimibe ajouté à un traitement en cours par statine [Farnier M. ,2005].

### 3.2.2. Effets cliniques :

#### → des statines

Les études de prévention CV comparant un traitement par statine à un placebo ont montré que le bénéfice est d'autant plus important en terme de réduction du risque absolu que le traitement s'adresse à des patients à haut risque CV. Chez les patients à haut risque, l'objectif d'un taux de LDL-C inférieur à 1 g/l est communément admis, mais la définition d'un objectif thérapeutique précis reste difficile.

Pour les patients à haut risque, l'intérêt d'un traitement intensif par rapport à un traitement plus conventionnel fait toujours l'objet de débats. En effet, peu d'études comparant des stratégies thérapeutiques sont actuellement disponibles. Les premières études parues ont utilisé des critères intermédiaires d'évaluation comme l'évolution de l'épaisseur intima-média carotidienne dans l'étude **ASAP** [Salonen JT. et al., 2000] ou l'étude **ARBITER** (Arterial Biology for the Investigation of the Treatment Effects of Reducing cholesterol) [Taylor AJ. et al., 2002] et l'évolution du volume de l'athérome coronaire apprécié par ultrasons intravasculaires dans l'étude **REVERSAL** (Reversing Atherosclerosis with Aggressive Lipid Lowering) [Nissen SE. et al., 2004]. Ces études ont apporté des arguments en faveur d'une stratégie de traitement intensif.

Les études comparatives avec objectifs cliniques parues à ce jour sont des études réalisées dans les syndromes coronaires aigus : l'étude **PROVE-IT** (Pravastatin or Atorvastatin Evaluation and Infection Therapy) a comparé un traitement intensif par atorvastatine 80 mg/j par rapport à un traitement conventionnel par pravastatine 40 mg/j [Cannon CP. et al., 2004], et l'étude **A to Z** a comparé un traitement par simvastatine 40 puis 80 mg/j à un traitement par placebo durant 4 mois puis simvastatine 20 mg/j [De Lemos JA. et al., 2004].

D'autres études comme l'étude **TNT** (Treating to New Targets) [La Rosa John C. et al., 2005] et l'étude **IDEAL** (Incremental Decrease in Endpoints Through Aggressive Lipid Lowering) [Pedersen Terje R. et al., 2005] viennent d'être publiées.

- Dans l'étude **PROVE-IT** [Cannon CP. et al., 2004] menée auprès de 4162 patients âgés en moyenne de 58 ans, récemment hospitalisés pour un syndrome coronaire aigu, le traitement a été institué dans les 10 jours qui ont suivi l'événement. L'abaissement du LDL-C de 51% à une concentration de 0,62 g/l (1,6 mmol/l) obtenu sous atorvastatine par rapport à l'abaissement de 22% à une concentration

de 0,95 g/l obtenu sous pravastatine, s'est accompagné d'une réduction de 16% (22,4% sous atorvastatine contre 26,3% sous pravastatine [RR (risque relatif) : 0,84 (IC (intervalle de confiance) 95% : 0,74-0,95)] du critère principal. Le critère principal de jugement était le délai entre la randomisation et le premier événement qui pouvait être un décès de toute cause, un IDM, un angor instable documenté nécessitant une réhospitalisation, une revascularisation ou un AVC. L'effet bénéfique de l'atorvastatine est apparu dès le premier mois de traitement et s'est maintenu pendant la durée de l'étude. Il a toutefois été plus marqué chez les patients qui n'étaient pas traités par statine avant leur entrée dans l'étude et chez les patients qui avaient une concentration initiale de LDL-C supérieure ou égale à 1,25 g/l. Il faut également noter une augmentation des enzymes hépatiques significativement plus fréquente sous atorvastatine 80 mg que sous pravastatine 40 mg (3,3% contre 1,1% ;  $p < 0,001$ ).

- Dans l'étude A to Z [De Lemos JA. et al., 2004], 4497 patients avec syndrome coronaire aigu, non traités par statine antérieurement et ayant un CT  $\leq 2,50$  g/l ont été randomisés dans un délai moyen de 3,7 jours après le syndrome coronaire aigu soit sous placebo pendant 4 mois puis simvastatine 20 mg, soit sous simvastatine 40 mg pendant 1 mois puis simvastatine 80 mg et suivis deux ans. Le critère principal regroupant les décès CV, les IDM, les réadmissions pour syndrome coronaire aigu et les AVC n'a pas atteint la significativité ( $p=0,14$ ), avec toutefois une tendance à une réduction des événements dans le groupe traitement intensif par rapport à la stratégie de traitement retardé. La réduction du risque est de 11% à 2 ans (14,4% vs 16,7%) [RR : 0,89 (IC95% : 0,76-1,04)] et les courbes ne divergent pas avant au moins 8 mois de traitement. A noter également l'apparition de 9 cas de myopathie (taux de CPK  $>$  à 10 fois la limite supérieure de la norme associé à des symptômes musculaires) dans le groupe simvastatine 80 mg.
- L'étude TNT [La Rosa John C. et al., 2005] a été un essai thérapeutique contrôlé, randomisé, conduit en double aveugle, effectué afin d'évaluer si un traitement par atorvastatine 80 mg/j était plus efficace que 10 mg/j pour réduire le risque d'événements CV majeurs chez des coronariens chroniques stables, âgés de 35 à 75 ans et ayant un taux de LDL-C  $<$  1,30 g/l (3,4 mmol/l).  
10 001 patients parmi les 15 464 patients éligibles ont été randomisés dont le suivi moyen a été de 4,9 ans.

Durant l'étude, la valeur moyenne du LDL-C était de 0,77 g/l chez les patients ayant reçu l'atorvastatine à 80mg/j et de 1,01 g/l chez ceux ayant reçu l'atorvastatine à 10 mg/j.

L'incidence des événements du critère primaire (événements CV majeurs : somme des décès coronaires, des IDM non mortels non en rapport avec une procédure, des arrêts cardiaques ressuscités et des AVC mortels ou non) a été de 8,7% chez les patients ayant reçu l'atorvastatine à la dose de 80 mg/j et de 10,9% chez ceux ayant reçu 10 mg/j, correspondant à une diminution significative du risque relatif de 22% [RR : 0,78 (IC95% : 0,69-0,89 ; p<0,001)].

L'incidence des événements indésirables attribuables au traitement a été de 8,1% chez les patients du groupe atorvastatine à la dose de 80mg/j et de 5,8% chez ceux ayant reçu 10 mg/j (p<0,001). Les taux d'arrêt de traitement pour effets indésirables ont été respectivement de 7,2% et 5,3% (p<0,001). Il n'y a pas eu d'élévation prolongée des CPK ; 5 cas de rhabdomyolyse ont été rapportés : 2 dans le groupe 80 mg et 3 dans le groupe 10 mg (aucun n'était lié au traitement lui-même).

L'étude TNT confirme l'hypothèse qu'elle évaluait : abaisser le LDL-C aux alentours de 0,80 g/l permet de diminuer l'incidence des événements CV majeurs par rapport au maintien du LDL-C à 1g/l chez des patients ayant une maladie coronaire stable.

- L'étude **IDEAL** [Pedersen Terje R. et al., 2005], réalisée selon le mode PROBE (Prospective, Randomized, Open-label, Blinded end-point Evaluation), a comparé une stratégie hypolipémiante intensive par atorvastatine 80 mg/j à un traitement plus classique par simvastatine 20 à 40 mg/j chez 8888 sujets ayant un antécédent d'IDM, âgés en moyenne de 62 ans et suivis pendant une moyenne de 4,8 ans. Lors de l'inclusion dans l'étude, plus de 75% des patients recevaient déjà une statine, 79% de l'aspirine, 75% un bêta-bloquant et 30% un IEC. Comme la majorité des patients étaient déjà traités par statine avant le début de l'étude, la baisse du LDL-C a été modérée, mais cependant plus importante sous atorvastatine (LDL-C moyen de 81 mg/dl) que sous simvastatine (104 mg/dl). L'atorvastatine 80 mg a permis une réduction de 11% du critère primaire : les événements coronariens majeurs (IDM non fatals, décès coronariens ou arrêts cardiaques ressuscités), mais le seuil de significativité n'a pas été atteint pour ce critère composite (RR : 0,89 ; CI95% : 0,78-1,01; p=0,07).

En revanche, il y a eu une réduction significative en faveur de l'atorvastatine pour les IDM non fatals (-17%), les revascularisations coronaires (-23%), les événements CV majeurs (-13%) et l'ensemble des événements CV (-16%).

Aucune différence de mortalité n'a été constatée entre les deux groupes, aussi bien pour la mortalité CV que pour la mortalité non CV.

Le traitement par atorvastatine 80 mg a été bien toléré avec un taux d'événements indésirables comparable dans les deux groupes.

- [L'étude **SEARCH** (Study of the Effectiveness of Additional Reductions in Cholesterol and Homocysteine) qui compare simvastatine 20 mg versus 80 mg n'est pas encore publiée].

#### → des fibrates

L'effet bénéfique des fibrates sur la morbi-mortalité coronaire, en prévention secondaire, dépend de la concentration initiale du HDL-C et de la présence ou non d'une hypertriglycémie.

- L'étude **HHS** (Helsinki Heart Study) [Frick MH. et al., 1987] est une étude randomisée, en double-insu, d'une durée de 5 ans, qui avait pour objectif d'évaluer les effets du gemfibrozil sur l'incidence des coronaropathies chez des hommes d'âge moyen sans antécédent personnel de coronaropathie, mais ayant un haut risque CV, en raison d'altérations du bilan lipidique. Dans cette étude, le gemfibrozil a montré une réduction de 34% des événements CV [RR :0,66 (IC95% :0,65-0,93)]; ce bénéfice étant plus marqué pour les IDM non fatals. Toutefois, le gemfibrozil n'a pas diminué la mortalité totale et même a eu tendance à l'augmenter lors d'un suivi à distance.
- L'étude **VA-HIT** (Veterans Affairs High-Density Lipoprotein Cholesterol Intervention Trial) [Rubins HB. et al., 1999] est une étude randomisée, en double-insu comparant 1200 mg/j de gemfibrozil à un placebo. Elle a été menée chez 2531 hommes âgés en moyenne de 64 ans et ayant des antécédents de maladie coronaire documentée. A l'inclusion, ces patients avaient une concentration moyenne basse de HDL-C (0,32 g/l), de LDL-C (1,11 g/l), de CT (1,75 g/l) et de TG (1,6 g/l). Au terme d'un suivi médian de 5,1 ans, il a été observé :

- a) une réduction de 22% du risque de survenue d'un IDM non fatal ou d'un décès d'origine coronaire (17,3% vs 21,7%) [RR : 0,78 (IC95% : 0,47-0,92)].
- b) pas de modification significative de la concentration de LDL-C, mais réduction significative de 31% de la concentration des TG et augmentation significative de 6% de la concentration de HDL-C ( $p < 0,001$ ).

Dans cette étude, aucune réduction de la mortalité totale n'a été mise en évidence.

- Dans l'étude **BIP** (Bezafibrate Infarction Prevention) [BIP, 2000], l'efficacité du bézafibrate 400 mg/j a été comparée à celle d'un placebo chez 3090 coronariens ayant une concentration basse de HDL-C ( $\leq 0,45$  g/l) et/ou une hypertriglycéridémie, pendant 6,2 ans. Dans cette population, le bézafibrate n'a significativement réduit l'incidence de survenue, ni d'IDM, ni d'une mort subite.
- L'étude **FIELD** (Fenofibrate Intervention and Event Lowering in Diabetes) [Keech A. et al., 2005] est une étude randomisée qui a permis d'évaluer l'intérêt du fénofibrate (200 mg/j) contre un placebo pour la prévention CV chez les diabétiques de type 2.

En Australie, Nouvelle Zélande et en Finlande, près de 10 000 patients diabétiques de type 2 ont été suivis pendant 5 ans. Il s'agissait en majorité de patients sans antécédent CV (76%), sans indication ni contre-indication à un traitement hypocholestérolémiant. L'âge moyen des patients était de 62 ans. 63% étaient des hommes, 40% avaient au moins 65 ans. La durée moyenne du diabète était de 5 ans. 56% étaient hypertendus.

Dans cette population à risque CV modéré, le critère principal de jugement était l'évaluation des décès d'origine coronaire et les IDM non mortels. Les critères secondaires et tertiaires étaient l'évaluation de la totalité des événements CV et l'évolution de la microangiopathie.

Sur le plan métabolique, le fénofibrate fait baisser les TG (-27%) et le LDL-C (-11%) et induit une augmentation du HDL-C (+ 3,5%).

Sur le plan clinique, au terme du suivi, l'étude Field montre une diminution significative de 24% des IDM non mortels ( $p=0,01$ ) et une augmentation non significative de 19% des décès d'origine coronarienne ( $p=0,22$ ) dans le groupe fénofibrate comparativement au groupe placebo. Toutefois, sur le critère principal regroupant ces deux événements, la différence de 11% en faveur du fénofibrate n'a

pas atteint le seuil de significativité statistique ( $p=0,16$ ) sur l'ensemble de cette population de diabétiques à faible risque.

Un certain nombre de résultats favorables ont été constatés sur les critères secondaires et tertiaires. Ainsi, une baisse significative de 11% du risque d'événement CV a été constatée dans le groupe fénofibrate (13% contre 14% ;  $p=0,035$ ). Ce bénéfice est essentiellement lié à la baisse de l'incidence des IDM non mortels associée à une diminution très significative de 21% des revascularisations coronaires (6% contre 7% ;  $p=0,003$ ) et de 20% de l'ensemble des revascularisations ( $p=0,001$ ).

Le fénofibrate exerce également un effet favorable sur la microangiopathie marquée par une diminution de l'incidence de la microalbuminurie (-14%) et moins de recours au traitement par laser pour une rétinopathie (-30%).

A noter que la prescription d'une statine a été deux fois plus fréquente dans le groupe placebo (17% contre 8%).

La tolérance du fénofibrate est excellente avec un taux d'arrêt de traitement identique dans les deux groupes.



### **3.3. Les grandes études de prévention primaire et secondaire**

De nombreux essais d'intervention ont été réalisés en prévention primaire et secondaire afin d'évaluer les bénéfices d'un traitement hypolipémiant dans la prévention de la maladie CV en termes de morbi-mortalité, les bénéfices étant exprimés en réduction du risque absolu (différence entre le risque absolu de la population non traitée et celui de la population traitée) ou en réduction de risque relatif (RR). Les résultats des études d'intervention peuvent être également exprimés sous forme de nombre d'événements évités en traitant un certain nombre de patients pendant la durée de l'essai (qui a été généralement de 5 à 6 ans).

#### **a) En prévention primaire :**

##### **→ Etude WOSCOPS [Shepherd J. et al., 1995] :**

Il s'agit d'une étude écossaise menée chez 6595 hommes à risque CV particulièrement élevé (CT : 7 mmol/l). Dans cette étude 40 mg de pravastatine administré pendant 5 ans versus un placebo, a réduit le risque de :

- 31% pour la survenue d'événement coronaire ( $p < 0,001$ ),
- 32% pour la mortalité CV ( $p = 0,033$ ).

##### **→ Etude AFCAPS-TexCAPS (Air Force/Texas Coronary Atherosclerosis Prevention Study) [Downs JR. et al., 1998]:**

Il s'agit d'une étude menée en double-insu chez 5608 hommes et 997 femmes ayant un HDL-C inférieur à la normale. Cette étude a comparé 20-40 mg de lovastatine et un placebo. Après un suivi de 5 ans, la lovastatine a réduit le risque de :

- 37% des événements coronaires majeurs [RR : 0,63 (IC 95% : 0,50-0,79)],
- 40% des IDM [RR: 0,60 (IC 95% : 0,43-0,83)].

**b) En prévention secondaire :**

→ Etude 4S [4S, 1994]:

Il s'agit d'une étude scandinave, multicentrique randomisée en double-insu versus placebo: 4444 patients coronariens (angor stable ou antécédent d'infarctus du myocarde récent), des deux sexes, ayant une hypercholestérolémie (2,10 à 3,10 g/l, soit 5,5 à 8 mmol/l), ont reçu soit 20-40 mg/j de simvastatine soit un placebo. Le suivi moyen a été de 5,4 ans. La simvastatine a permis, comparativement au groupe placebo, de réduire le risque de :

- 30% pour la mortalité totale (8% versus 12%) [RR: 0,70 (IC95% : 0,58-0,85)],
- 34% pour les événements coronaires majeurs (19% versus 28%) [RR: 0,66 (IC95% : 0,59-0,75)],
- 42% pour la mortalité d'origine coronaire (5% versus 8,5%) [RR: 0,58 (IC95% : 0,46-0,73)],
- 37% pour le recours à des gestes de revascularisation myocardique (11,3% versus 17,2%) [RR: 0,63 (IC95% : 0,54-0,74)],
- 30% pour les AVC (2,7% versus 4,3%) [RR : 0,70 (IC95% :0,52-0,96)]. A noter qu'il s'agit d'une étude post-hoc.

→ Etude CARE [Sacks FM. et al., 1996]

C'est une étude multicentrique, randomisée, en double-insu versus placebo, qui a été menée aux Etats-Unis et au Canada: 4159 patients coronariens (avec antécédents d'IDM), des deux sexes, âgés de 21 à 74 ans, ayant un CT normal inférieur à 2,40 g/l soit 6,21 mmol/l, ont reçu soit 40 mg/j de pravastatine soit un placebo. Le suivi moyen a été de 4,9 ans. La pravastatine a permis, comparativement au groupe placebo, de réduire le risque de :

- 24% pour les événements coronaires (10,2% versus 13,2%) [RR: 0,76 (IC95% :0,64-0,91)],
- 27% pour le recours à des gestes de revascularisation myocardique (14,1% versus 18,8%) [RR: 0,73 (IC95% :0,63-0,85)],
- 31% pour les AVC (2,6% versus 3,8%) [RR: 0,69 (IC95% : 0,48-0,97)].

→ Etude **LIPID** [LIPID, 1998]

C'est une étude multicentrique, randomisée, en double-insu, versus placebo, menée en Australie et Nouvelle-Zélande : 9014 patients coronariens (avec antécédents d'IDM ou d'angor stable), des deux sexes, âgés de 31 à 75 ans, ayant une concentration de CT entre 1,55 et 2,71g/l, soit 3,99 et 6,99 mmol/l, ont reçu soit 40 mg/j de pravastatine, soit un placebo. Le suivi moyen a été de 6,1 ans. La pravastatine a permis, comparativement au groupe placebo, de réduire le risque de :

- 24% pour les décès d'origine coronaire (6,4% versus 8,3%) [RR : 0,76 (IC95%: 0,65-0,88)],
- 24% pour les événements coronaires graves (12,3% versus 15,9%) [RR: 0,76 (IC95% :0,68-0,85)],
- 22% pour la mortalité totale (11% versus 14,1%) [RR : 0,78 (IC95%: 0,69-0,87)],
- 20% pour le recours à des gestes de revascularisation myocardique (13% versus 15,7%) [RR: 0,80 (IC95%: 0,72-0,90)],
- 19% pour les AVC (3,7% versus 4,5%) [RR : 0,81 (IC95% :0,66-1)].

→ Etude **HPS** [MRC/BHF 2002] [Collins R. et al., 2004]

Il s'agit d'une étude menée en prévention primo-secondaire, ayant montré qu'un traitement par 40 mg/j de simvastatine réduisait significativement le risque cardiovasculaire des patients à haut risque, c'est-à-dire risque coronaire et risque de premier AVC. Il est à noter qu'aucun effet de la simvastatine sur le risque de récurrence d'AVC n'a été mis en évidence.

Cette étude multicentrique, randomisée, en plan factoriel (2X2) a comparé en double-insu, d'une part 40 mg/j de simvastatine à un placebo, et d'autre part une association de vitamines anti-oxydantes (vitamine E 600 mg/j, vitamine C 250 mg/j, bêta-carotène 20 mg/j) à un placebo.

Au total, 20 536 patients, dont 5082 femmes, âgés de 40 à 80 ans (5086 patients étaient âgés de plus de 70 ans) ont été inclus quelque soit leur concentration en cholestérol. A l'inclusion le LDL-C était < 1,16 g/l pour 33% des patients, entre 1,16 g/l et 1,35 g/l pour 25% des patients et >1,35 g/l pour 42% des patients.

Ces patients avaient un risque élevé de décès coronaire à 5 ans :

- **13 386 (65%)** patients avaient des antécédents de maladie coronaire, dont 9520 (41%) des antécédents d'IDM associés à :
  - Une AOMI (4047),
  - Un diabète (1981),
  - Une maladie cérébrovasculaire (1460).
- **7150 (35%)** patients n'avaient pas d'antécédents de maladie coronaire. Parmi ceux-ci :
  - 3982 avaient un diabète,
  - 2701 une AOMI,
  - 1820 une maladie cérébrovasculaire.
- Parmi les 8457 (41%) patients ayant une HTA traitée, seuls 237 (1%) avaient une HTA isolée (sans diabète, ni antécédents CV associés).

Les critères principaux de jugement étaient la mortalité totale, la mortalité par décès d'origine coronaire et la mortalité d'autres causes.

Les critères secondaires étaient les suivants :

- Causes spécifiques de décès d'origine non coronaire,
- Événements coronaires majeurs (IDM non fatal ou décès d'origine coronaire),
- Événements vasculaires majeurs (combinant les événements coronaires majeurs, les AVC de tout type et la nécessité de recourir à une revascularisation coronaire ou non coronaire).
- AVC mortels ou non mortels de tout type.

Après 5 ans de traitement, la simvastatine à 40 mg/j a réduit le risque de :

- 13% pour la mortalité toute cause (12,9% vs 14,7%) [RR: 0,87 (IC95% : 0,81-0,94)],
- 17% pour la mortalité de cause vasculaire (7,6%vs 9,1%) [RR: 0,83 (IC95% :0,75-0,91)], dont une réduction significative de 18% des décès de cause coronaire (5,7% vs 6,9% ; p=0,0005).
- Aucune réduction significative de la mortalité non vasculaire n'a été observée (5,3% vs 5,6%) [RR: 0,95 (IC95% :0,85-1,07)].

Aucune corrélation entre la baisse initiale de LDL-C et l'abaissement du risque CV n'a été observée.

La simvastatine a également permis une réduction de :

- 38% de l'incidence du premier IDM non mortel (3,5% vs 5,6%) [RR: 0,62 (IC95%: 0,54-0,70)],
- 30% des revascularisations coronaires (5,0% vs 7,1%) [RR: 0,70 (IC95%: 0,62-0,78)] et de 16% des revascularisations non coronaires (4,4% vs 5,2%) [RR: 0,84 (IC95%: 0,74-0,95)].
- 25% de l'incidence du premier AVC fatal ou non (4,3% vs 5,7%) [RR: 0,75 (IC95%: 0,66-0,85)], (dont une réduction de 30% de l'incidence du premier AVC ischémique (2,8% vs 4,0%) [RR: 0,70 (IC95%: 0,60-0,81)]. Aucun effet sur les AVC hémorragiques (0,5% vs 0,5%) [RR: 0,95 (IC95%: 0,65-1,40)], n'a été observé.

Dans l'analyse pré-spécifiée du sous-groupe de patients (n=3280) ayant des antécédents cérébrovasculaires [Collins R. et al., 2004], l'incidence des AVC n'a pas été significativement modifiée par 40 mg/j de simvastatine (10,3% vs 10,4%) [RR: 0,98 (IC95%: 0,79-1,22)]. Il est à noter que dans ce sous-groupe de patients : 63% avaient eu un AVC ischémique, 46% un AIT, 10% une endartériectomie carotidienne ou une angioplastie. La moyenne d'âge était plus élevée que celle des patients sans antécédents cérébrovasculaires, un traitement antihypertenseur était plus fréquent et la PA était plus élevée.

En revanche, dans le sous-groupe de patients sans antécédents cérébrovasculaires (17 256 patients), la simvastatine a réduit de 34% l'incidence du premier AVC (3,2% vs 4,8%) [RR: 0,66 (IC95%: 0,57-0,76)].

Dans les autres sous-groupes de patients, la simvastatine a réduit l'incidence du premier AVC en moyenne de 25% chez les patients coronariens ou ayant un diabète, quel que soit l'âge, la PA ou les concentrations lipidiques.

Il faut souligner que cet effet préventif cérébrovasculaire n'a été observé qu'après 2 ans de traitement (p=0,0004).

La simvastatine (40 mg/j) permet donc de réduire l'incidence du premier AVC chez des patients sans antécédents cérébrovasculaires. Chez les patients ayant des antécédents d'AVC, elle ne réduit pas les récives, un bénéfice qui reste mieux démontré par les antihypertenseurs.

→ Etude **LIPS** [Serruys PW. et al., 2002] [Cannon CP. et al., 2004]

Cette étude a pour la première fois évalué en double-insu, les effets d'une statine sur le risque CV de patients coronariens ayant récemment bénéficié d'une première angioplastie coronaire.

Dans cette étude, 1677 patients coronariens (84% d'hommes) ayant récemment bénéficié avec succès d'une première angioplastie coronaire, âgés en moyenne de 60 ans et ayant une concentration moyenne de LDL-C de 1,31 g/l (soit 3,4 mmol/l) et une concentration de TG inférieure à 4 g/l (soit 4,5 mmol/l), ont été randomisés entre fluvastatine et placebo, dans un délai médian de 2 jours après l'angioplastie.

Après un suivi de 3,9 ans, la fluvastatine 80 mg/j, a permis une réduction de :

- 22% de l'incidence du critère principal (IDM non fatals et décès coronaires, pontage aorto-coronaire, nouvelles procédures de revascularisation) (21,4% vs 26,7%) [RR: 0,78 (IC95%: 0,64-0,95)], indépendamment de la concentration du CT.
- 34% du risque d'événements cardiaques majeurs chez les patients pluritronculaires (23% vs 33,9%) [RR: 0,66 (IC95%: 0,48-0,91)].
- 47% du risque d'événements cardiaques majeurs chez les diabétiques (21,7% vs 37,8%) [RR: 0,53 (IC95%: 0,29-0,97)].

→ Etude **MIRACL** (Myocardial Ischemia Reduction with Aggressive Cholesterol Lowering study) [Schwartz GG et al., 2001]

Cette étude a montré que l'atorvastatine, administrée à la posologie de 80 mg/j dans les 2 à 3 jours suivant l'hospitalisation de patients souffrant d'angor instable ou d'IDM sans onde Q, réduit significativement (baisse de 16%) le risque de récives d'événements ischémiques (risque combiné de survenue d'un décès, d'un IDM non mortel, d'un arrêt cardiaque réanimé, d'une récive symptomatique d'ischémie myocardique nécessitant une réhospitalisation) et la fréquence des AVC après 16 semaines de traitement.

L'étude confirme la bonne tolérance de l'atorvastatine à forte dose.

Le bénéfice est observé dans une population dont le taux de LDL-C est initialement normal ou bas (LDL-C moyen = 1,24 g/l).

### c) Populations spécifiques:

Une méta-analyse récente portant sur 38 études en prévention primaire et secondaire, confirme également l'effet bénéfique des hypolipémiants dans la prévention des AVC [Corvol JC. et al., 2003]. Cette méta-analyse rapporte une réduction du risque d'AVC de 17% ( $p < 0,001$ ) sous hypolipémiant, la plus forte réduction étant observée sous statines (-26% ;  $p < 0,001$ ). Cette réduction était similaire à celle observée dans l'étude HPS [MRC/BHF, 2002]. Par ailleurs, une corrélation significative entre la réduction du risque d'AVC et le pourcentage de réduction du CT ( $r = -0,46$  ;  $p < 0,001$ ), de la concentration initiale du cholestérol ( $r = -0,47$  ;  $p < 0,001$ ) et de la concentration de cholestérol obtenue en fin d'étude ( $r = -0,69$  ;  $p < 0,001$ ) a été retrouvée. La plus forte corrélation a été retrouvée entre la réduction du risque d'AVC et la concentration de cholestérol obtenue en fin d'étude ( $r = 0,48$ ). Cependant, il est possible que l'hypoHDLémie soit un facteur de risque d'AVC plus puissant que l'hyperLDLémie, une analyse récente de l'étude VA-HIT ayant montré que le gemfibrozil est plus efficace sur les AVC lorsque les concentrations de HDL-C et de LDL-C sont bas [Rubins HB. et al., 2001]. Quoi qu'il en soit, les hypolipémiants réduisent le risque d'AVC chez les patients coronariens, ce bénéfice étant probablement lié à la baisse des concentrations sériques du cholestérol, la baisse la plus importante étant obtenue avec les statines [Corvol JC. et al., 2003].

Des bénéfices significatifs sont confirmés chez des patients à haut risque : sujet âgé de 70 à 80 ans [MRC/BHF, 2002] [Shepherd J. et al., 2002], femme ménopausée [MRC/BHF, 2002], patient ayant des antécédents vasculaires (AVC ou AOMI) [MRC/BHF, 2002], diabétique [MRC/BHF, 2002] [Serruys PW. et al., 2002], hypertendu [Sever PS. et al., 2003], patient ayant subi une angioplastie coronaire [Serruys PW. et al., 2002].

#### → Sujets âgés de 70 à 80 ans

- Dans l'étude HPS [MRC/BHF, 2002], le traitement par 40 mg/j de simvastatine pendant 5 ans, a réduit de 25% les événements vasculaires majeurs de façon similaire dans les trois tranches d'âge < 65 ans, 65-70 ans, > 70 ans. De plus, chez 1263 patients âgés de 75 à 80 ans à l'inclusion, le taux de ces événements a été de 23,1% sous simvastatine versus 32,3% sous placebo ( $p = 0,0002$ ).

- L'étude **PROSPER** (Prospective Study of Pravastatin in the Elderly at Risk) [Shepherd J. et al., 2002] est une étude menée en prévention primo-secondaire, multicentrique, randomisée, en double insu, menée chez 5804 patients (52% de femmes), âgés de 70 à 82 ans à haut risque d'événements vasculaires (antécédents coronaires, cérébraux ou périphériques, fumeurs, diabétiques ou hypertendus), sans hyperlipidémie (concentration moyenne de cholestérol total de 2,21 g/l, de LDL-C de 1,47 g/l, de HDL-C de 0,50 g/l et de TG de 1,33g/l). Avec un suivi de 3,2 ans, 40 mg/j de pravastatine versus placebo a permis une réduction de :
  - 15% de l'incidence du critère principal (décès coronaires, IDM non mortels, AVC mortels ou non) (14,1% vs 16,2%) [RR: 0,85 (IC95% : 0,74-0,97)],
  - 19% du risque d'IDM non fatal et de décès coronaire (10,1% versus 12,2%) [RR: 0,81 (IC95% :0,69-0,94)].

Dans cette étude, aucune réduction de l'incidence des événements cérébrovasculaires n'a été observée (4,7% vs 4,5%) [RR: 1,03 (IC95%: 0,81-1,31)]. Le bénéfice clinique n'a été retrouvé que dans le sous-groupe de patients ayant des antécédents vasculaires. Dans les analyses de sous-groupes en fonction des paramètres lipidiques, le bénéfice n'existe que pour les patients dans le tertile le plus bas de HDL-C (<0,43 g/l).

Aucune différence entre les deux groupes n'a été observée sur l'incidence des myalgies et des rhabdomyolyses. Cependant, contrairement aux autres études d'intervention menées avec la pravastatine, d'avantage de cancers ont été observés [RR : 1,25 (IC95%: 1,04-1,51), p=0,020]. Selon les auteurs de l'étude, il est probable que ces cancers existaient avant l'inclusion des patients dans l'étude. Toutefois, ces résultats incitent à la prudence chez le sujet âgé : en prévention secondaire le traitement est justifié ; en prévention primaire, le traitement doit être réservé aux patients à haut risque (LDL-C élevé et surtout HDL-C bas).

### → Femmes ménopausées

Chez 5082 femmes à haut risque CV, 40 mg/j de simvastatine a réduit de 25% le risque combiné d'événements coronaires et vasculaires majeurs (étude HPS) [MRC/BHF, 2002].



### → Patients ayant des antécédents vasculaires (AVC ou AOMI)

- Si l'étude MRFIT [Stamler J. et al., 1986] a démontré une relation inverse entre la concentration de cholestérol total et l'incidence des AVC hémorragiques, elle a néanmoins révélé une corrélation positive entre la concentration de CT et l'incidence des AVC ischémiques et des AIT (accidents ischémiques transitoires).
- L'efficacité des hypolipémiants dans la prévention des AVC restait à démontrer sur une large population de patients à haut risque. Les études d'intervention 4S [4S, 1994], CARE [Sacks FM et al., 1996] et LIPID [LIPID, 1998], menées en prévention secondaire, ont montré l'efficacité des statines (simvastatine et pravastatine) dans la prévention des AVC, avec cependant pour principal défaut, d'avoir inclus un nombre insuffisant de patients, compte tenu de la faible incidence des AVC chez les patients d'âge moyen [Girard S. et al., 1998].
- Dans le sous-groupe de patients sans antécédent coronaire mais ayant des antécédents d'AVC (n=3200), ou une AOMI (n=6768) de l'étude HPS [MRC/BHF, 2002], la simvastatine a permis une réduction de 25% du risque de survenue d'événements vasculaires majeurs (accidents coronaires, AVC ischémiques, angioplasties et amputations). Ces patients ont donc obtenu les mêmes bénéfices sous statine, que les patients coronariens.

### → Patients diabétiques de type II

Les études HPS et CARDS ont apporté les preuves du bénéfice d'un traitement par une statine chez le patient diabétique à haut risque, avec ou sans dyslipidémie [MRC/BHF, 2002] [Colhoun HM. et al., 2004].

- Dans l'étude **HPS**, une analyse pré-spécifiée [Collins R. et al., 2003], en intention de traiter du sous-groupe de patients diabétiques (n=5963) âgés de 40 à 80 ans, ayant soit une HTA soit des antécédents CV, montre l'intérêt d'un traitement par la simvastatine 40 mg/j chez les patients diabétiques même en l'absence d'antécédents CV.

Le traitement par 40 mg/j de simvastatine pendant 4,8 ans a permis de réduire chez l'ensemble des patients diabétiques de :

- 27% l'incidence des événements coronaires majeurs (9,4% versus 12,6%) [RR: 0,73 (IC95% :0,67-0,79) ;

- 20% la mortalité coronaire (6,5% vs 8,0%) [RR: 0,80 (IC95% :0,66-0,96)] ;
- 37% le risque d'IDM non fatal (3,5% vs 5,5%) [RR: 0,63 (IC95% :0,50-0,80)] ;
- 24% l'incidence du premier AVC fatal ou non (5,0% vs 6,5%) [RR: 0,76 (IC95%: 0,61-0,94)] ;
- 17% l'incidence des revascularisations (8,7% vs 10,4%) [RR: 0,83 (IC95% : 0,70-0,97)].

Le bénéfice a été observé indépendamment de la concentration en cholestérol.

- Dans l'étude **CARDS** [Colhoun HM. et al., 2004] réalisée spécifiquement chez le diabétique de type II en prévention primaire, 2838 diabétiques d'âge moyen 62 ans avec une ancienneté moyenne du diabète d'environ 8 ans et ayant un autre FR associé ont été traités pendant en moyenne près de 4 ans par atorvastatine 10 mg ou placebo. Le traitement par l'atorvastatine 10 mg /j a permis une réduction de :
  - 37% de l'incidence du critère principal (décès coronaires, IDM non mortels incluant les IDM silencieux, angors instables nécessitant une hospitalisation, arrêts cardiaques réanimés, revascularisations coronaires et AVC) (5,8% vs 9%) [RR: 0,63 (IC95%: 0,48-0,83)] ;
  - 36 % des événements coronaires majeurs (3,6% vs 5,5%) [RR: 0,64 (IC95% :0,45-0,91)] ;
  - 31% des procédures de revascularisation coronaire (1,7% vs 2,4%) [RR: 0,69 (IC95%: 0,41-1,16)] ;
  - 48% des AVC (1,5% vs 2,8%) [RR: 0,52 (IC95%: 0,31-0,89)] ;
  - 32% des événements CV majeurs (9,4% vs 13,4%) [RR: 0,52 (IC95%: 0,31-0,89)] ;
  - 27% de la mortalité totale (4,3% vs 5,8%) [RR: 0,73 (IC95%: 0,52-1,01)].

Le bénéfice a été observé dans tous les sous-groupes et en particulier indépendamment des paramètres lipidiques de base.

#### → Patients hypertendus à haut risque

- L'étude **ASCOT-LLA** (Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial-Lipid Lowering Arm) [Sever PS. et al., 2003] a montré que l'adjonction au traitement antihypertenseur d'une statine chez des patients hypertendus avec au moins 3 FR associés, réduisait significativement le risque CV. Dans cette étude, 24% des patients étaient diabétiques, 10% présentaient un AVC, 5% présentaient une artériopathie des membres inférieurs et 4% présentaient une autre pathologie CV.

Parmi les 19 342 patients âgés de 40 à 79 ans inclus dans l'étude, 10305 avaient une concentration de CT  $\leq$  2,50 g/l (6,5 mmol/l). Ils ont reçu 10 mg/j d'atorvastatine vs placebo pendant 3,3 ans. L'étude prévue pour 5 ans a été interrompue prématurément en raison du bénéfice observé dans le groupe atorvastatine.

L'adjonction au traitement antihypertenseur de l'atorvastatine 10 mg/j, a permis de réduire de :

- 36% le critère principal (IDM non fatal et décès coronaires) (1,9% vs 3,0%) [RR: 0,64 (IC95% :0,50-0,83)] ;
- 27% les AVC fatals et non fatals (1,7% vs 2,4%) [RR: 0,73 (IC95% :0,56-0,96)] ;
- 21% l'ensemble des événements CV et des revascularisations (7,5% vs 9,5%) [RR: 0,79 (IC95% :0,69-0,90)] ;
- 13% la mortalité totale (3,6% vs 4,1%) [RR: 0,87 (IC95%: 0,71-1,06)].

Malgré les progrès réalisés par les techniques de revascularisation, en particulier par l'angioplastie coronaire avec pose d'un stent « actif », après un accident cardiaque majeur, le risque de récurrences demeure très important : il est de 40% dans les 5 ans et de 60% dans les 10 ans. Pour améliorer la survie des coronariens, il convient donc de prendre toutes les mesures permettant de stabiliser l'athérosclérose, en particulier, d'instituer les traitements qui ont montré dans les vastes études d'intervention, leur efficacité dans la prévention CV : aspirine, anti-agrégants plaquettaires, bêta-bloquants, inhibiteurs de l'enzyme de conversion et statines.

Nom de l'étude (effectif)	Type d'étude	Durée du suivi	Taux de base de LDL-C	Nature des traitements	Réduction des événements cardiovasculaires et de la mortalité
4S (N=4464)	Prévention secondaire coronaire	5,4 ans	1,88 g/l	Simvastatine 20/40 mg vs placebo	-34% événements coronaires majeurs (19% vs 28% ; p<0,00001) -30% mortalité totale (8% vs 12% ; p=0,0003)
WOSCOPS (N=6595)	Prévention primaire	5 ans	1,92 g/l	Pravastatine 40 mg vs placebo	-31% IDM non mortels et décès coronaires (p<0,001) -22% mortalité totale (p=0,051)
CARE (N=4159)	Prévention secondaire coronaire	4,9 ans	1,39 g/l	Pravastatine 40 mg vs placebo	-24% IDM non mortels et décès coronaires (12,3% vs 13,2% ; p=0,003) -9% mortalité totale (NS)
LIPID (N=9014)	Prévention secondaire coronaire	6,1 ans	1,50 g/l	Pravastatine 40 mg vs placebo	-24% IDM non mortels et décès coronaires (12,3% vs 15,9% ; p<0,001) -22% mortalité totale (11% vs 14,1% ; p<0,001)
AFCAPS/ TexCAPS (N=6605)	Prévention primaire	5 ans	1,50 g/l	Lovastatine 20/40 mg vs placebo	-37% événements coronaires majeurs (10,2% vs 13,2% ; p<0,001) Pas de réduction de la mortalité totale
HPS (N=20536)	Essentiellement prévention secondaire et diabète	5 ans	1,32 g/l	Simvastatine 40 mg vs placebo	-24% événements vasculaires majeurs(a) (19,8% vs 25,2% ; p<0,0001) -13% mortalité totale (12,9% vs 14,7% ; p=0,0003)
LIPS (N=1677)	Prévention secondaire coronaire (post-angioplastie)	3,9 ans	1,31 g/l	Fluvastatine 80 mg vs placebo	-22% événements cardiaques majeurs (b) (21,4% vs 26,7% ; p=0,01) -31% mortalité totale (4,3% vs 5,9% ; p=0,10)
PROSPER (N=5804)	Prévention chez sujets âgés > 70 ans	3,2 ans	1,47 g/l	Pravastatine 40 mg vs placebo	-15% IDM non mortels, décès coronaires et AVC mortels ou non (14,1% vs 16,2% ; p=0,014) Pas de réduction de la mortalité totale (10,3% vs 10,5% ; NS)
ASCOT-LLA (N=10305)	Prévention chez sujets hypertendus	3,3 ans	1,31 g/l	Atorvastatine 10 mg vs placebo	-36% IDM non mortels et décès coronaires (1,9% vs 3,0% ; p=0,0005) -13% mortalité totale (3,6% vs 4,1% ; NS)
PROVE-IT (N=4161)	Syndromes coronaires aigus	2 ans	1,06 g/l*	Atorvastatine 80 mg vs pravastatine 40 mg	-16% critère principal (c) (atorvastatine 22,48% vs pravastatine 26,3% ; p=0,005 en faveur de l'atorvastatine) -28% mortalité totale (2,2% vs 3,2% ; p=0,07)
CARDS (N=2838)	Prévention primaire chez diabétiques de type II	3,9 ans	1,19 g/l	Atorvastatine 10 mg vs placebo	-37% critère principal (d) (5,8% vs 9% ; p=0,001) -27% mortalité totale (4,3% vs 5,8% ; p=0,059)
A to Z (N=4497)	Syndromes coronaires aigus	2 ans	1,22 g/l#	Simvastatine 40/80 mg vs placebo (4mois) puis simvastatine 20 mg	-11% critère principal (e) (14,4% vs 16,7% ; p=0,14) -21% mortalité totale (5,5% vs 6,7% ; p=0,08)
TNT (N= 10001)	Prévention secondaire coronaire	4,9 ans	< 1,3 g/l	Atorvastatine 80 mg vs atorvastatine 10 mg	-22% critère principal (f) (8,7% vs 10,9% ; p<0,001) Pas de réduction de la mortalité totale
IDEAL (N=8888)	Prévention secondaire coronaire	4,8 ans	1,21 g/l	Atorvastatine 80 mg vs simvastatine 20 mg	-11% critère principal (g) (9,3% vs 10,4% ; NS) Pas de réduction de la mortalité totale
MIRACL (N=3086)	Syndromes coronaires aigus	16 semaines	1,24 g/l	Atorvastatine 80 mg vs placebo	-16% critère principal (h) (14,8% vs 17,4% ; p=0,048)

\* 25% des patients traités à l'inclusion ; # taux de base du groupe placebo

(a) événements vasculaires majeurs = événements coronaires, vasculaires cérébraux et procédures de revascularisation

(b) événements cardiaques majeurs = décès cardiaques, IDM non mortels et procédures de revascularisation

(c) critère principal = décès de toute cause, IDM, angor instable nécessitant une réhospitalisation, procédures de revascularisation et AVC

(d) critère principal = décès coronaires, IDM, hospitalisation pour angor instable, arrêts cardiaques ressuscités, revascularisations coronaires et AVC

(e) critère principal = décès cardiovasculaires, IDM, réhospitalisation pour syndrome coronaire aigu et AVC

(f) critère principal = décès coronaires, IDM non mortels non en rapport avec une procédure, arrêts cardiaques ressuscités et AVC mortels ou non.

(g) critère principal = IDM non fatals, décès coronaires ou arrêts cardiaques ressuscités.

(h) critère principal = décès, IDM non mortel, arrêt cardiaque réanimé, récurrence symptomatique d'ischémie myocardique nécessitant une réhospitalisation.

Tableau XII: Récapitulatif des études de prévention cardiovasculaire par les statines

#### **4. LES RECOMMANDATIONS ACTUELLES**

L'abaissement des concentrations sériques de LDL-C est le meilleur indicateur d'efficacité de la prévention CV par les hypolipémiants et c'est à partir de ce paramètre simple à obtenir, qu'il a été décidé de définir les recommandations de dépistage et de prise en charge du patient dyslipidémique. Néanmoins, la prise en compte d'autres paramètres lipidiques, comme les concentrations du HDL-C et celles des TG, est nécessaire, et des résultats d'essais de prévention en cours pourraient à l'avenir modifier la stratégie actuellement proposée.

La prise en charge thérapeutique du patient dyslipidémique intègre la correction de l'ensemble des FR. Elle a pour but de retarder l'apparition ou la récurrence des complications cliniques de l'athérosclérose.

##### **4.1. Les recommandations françaises [AFSSAPS, 2005]**

Les objectifs thérapeutiques en fonction des valeurs du LDL-C résultent d'un accord professionnel en l'absence d'essais de prévention comparant une cible thérapeutique à une autre. En fonction du nombre de FR présents, ces objectifs sont les suivants :

- En l'absence de FR, les concentrations de LDL-C doivent être inférieures à 2,20 g/l (5,7 mmol/l) ;
- En présence d'un FR, les concentrations de LDL-C doivent être inférieures à 1,90 g/l (4,9 mmol/l) ;
- En présence de deux FR, les concentrations de LDL-C doivent être inférieures à 1,60 g/l (4,1 mmol/l) ;
- En présence de plus de deux FR, les concentrations de LDL-C doivent être inférieures à 1,30 g/l (3,4 mmol/l);
- En présence d'antécédents de maladie CV avérée ou de risques équivalents, les concentrations de LDL-C doivent être inférieures à 1g/l (2,6 mmol/l).

Ces objectifs thérapeutiques ne s'appliquent pas à l'hypercholestérolémie familiale. En effet, le risque vasculaire élevé de cette pathologie peut justifier un traitement plus précoce.

## Schéma général de prise en charge du patient :

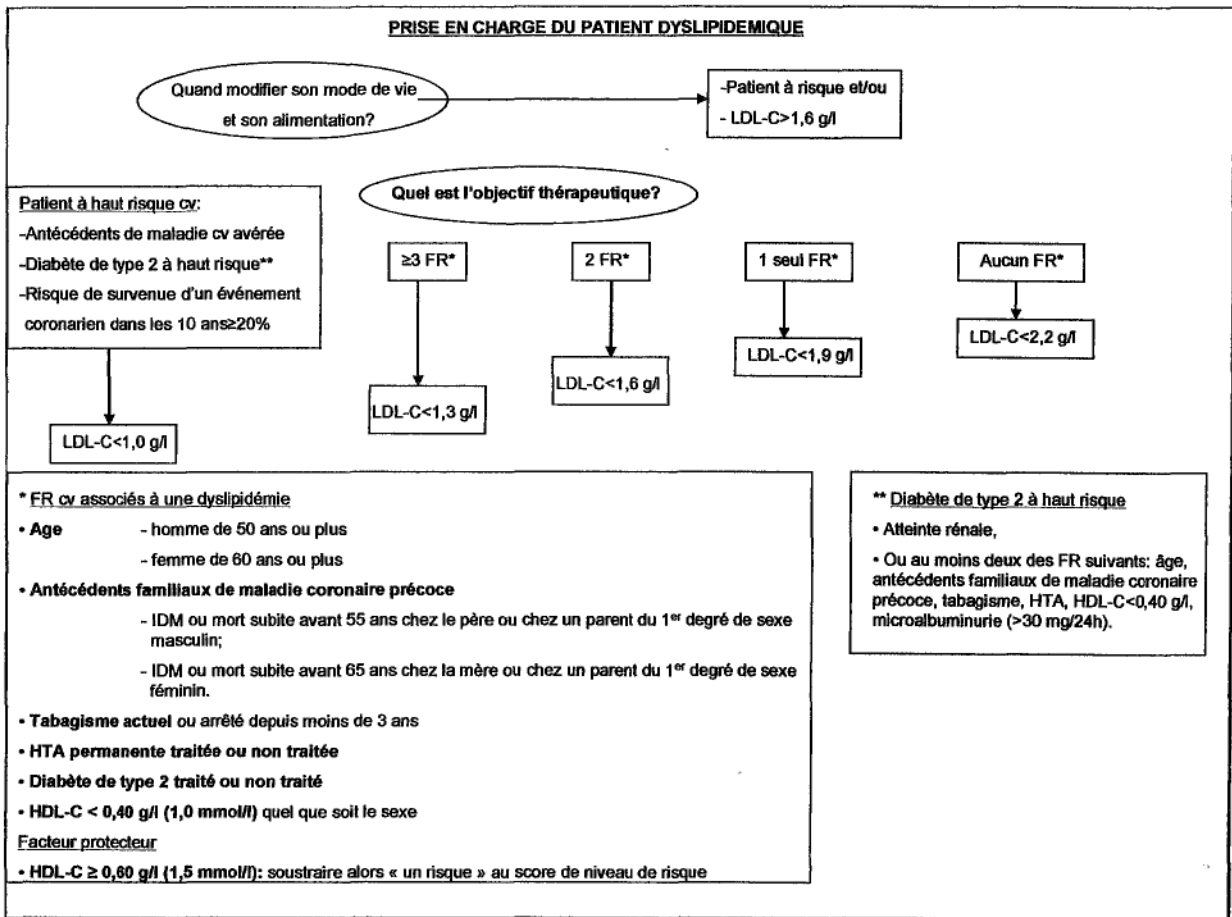


Figure 12 : Prise en charge du patient dyslipidémique [AFSSAPS 2005]

Tout sujet ayant un LDL-C > 1,60 g/l (4,1 mmol/l), ainsi que tout sujet ayant au moins un FR CV, doit bénéficier d'une prise en charge diététique, afin de modifier son mode de vie et son alimentation.

Le traitement diététique sera toujours associé à des conseils d'activité physique régulière, comme par exemple, la marche rapide quotidienne pendant 30 minutes.

Une prise en charge des FR associés est nécessaire : tabagisme, diabète de type II, HTA.

a) En prévention primaire

1. Le traitement diététique sera proposé en monothérapie pour une période minimum de 3 mois.
2. Il sera poursuivi même si l'objectif thérapeutique est atteint. La négociation d'objectifs simples, peu nombreux et adaptés à chaque patient, est la clé du succès et de la pérennisation du régime diététique. Ainsi, il convient d'éviter les régimes trop restrictifs conduisant à des déséquilibres alimentaires et à des troubles du comportement alimentaire.
3. Si l'objectif thérapeutique n'est pas atteint au-delà de 3 mois d'un régime diététique bien conduit, une thérapie médicamenteuse visant à obtenir une diminution supplémentaire du LDL-C, doit être instituée, en complément du traitement diététique.

b) Patient à haut risque CV, en prévention secondaire ou à risque équivalent

1. Le traitement médicamenteux hypolipémiant et la dose prescrite, doivent être par principe ceux qui ont fait leurs preuves dans des grands essais d'intervention [cf. AMM (autorisation de mise sur le marché) des produits]. L'habitude est de commencer par une posologie faible et de l'augmenter par la suite en fonction de l'efficacité et de la tolérance. L'utilisation de fortes doses voire d'association d'hypolipémiants est à envisager au cas par cas et ne doit pas se faire au détriment d'une bonne tolérance et observance du traitement.
2. Le traitement médicamenteux doit être institué le plus précocement possible, associé à la prescription diététique et à la correction des autres FR (sédentarité, tabagisme, surpoids).
3. Il n'existe pas de preuve absolue permettant de définir un objectif thérapeutique : il dépend de chaque cas particulier (tolérance du traitement, concentrations initiales du cholestérol). La règle générale est d'obtenir des concentrations de LDL-C **inférieures à 1 g/l** (2,6 mmol/l). Pour certains patients en prévention secondaire coronaire, des données récentes (étude TNT [La Rosa John C. et al., 2005] et IDEAL [Pedersen Terje R. et al., 2005]) seraient en faveur d'un objectif thérapeutique plus bas sous traitement (stratégie dite « intensive »). Le rapport bénéfice/risque de cette stratégie « intensive » reste à être évalué précisément. En

effet, l'utilisation de fortes doses de statine est associée à un risque musculaire et /ou hépatique plus important.

#### 4.2. Les recommandations européennes [De Backer G. et al., 2003]

- a) en général : CT < 1,90 g/l (5 mmol/l)  
LDL-C < 1,15 g/l (3 mmol/l)
- b) chez les patients atteints d'une maladie cardiovasculaire et les patients diabétiques :  
CT < 1,75 g/l (4,5 mmol/l)  
LDL-C < 1 g/l (2,5 mmol/l)
- c) chez les patients asymptomatiques

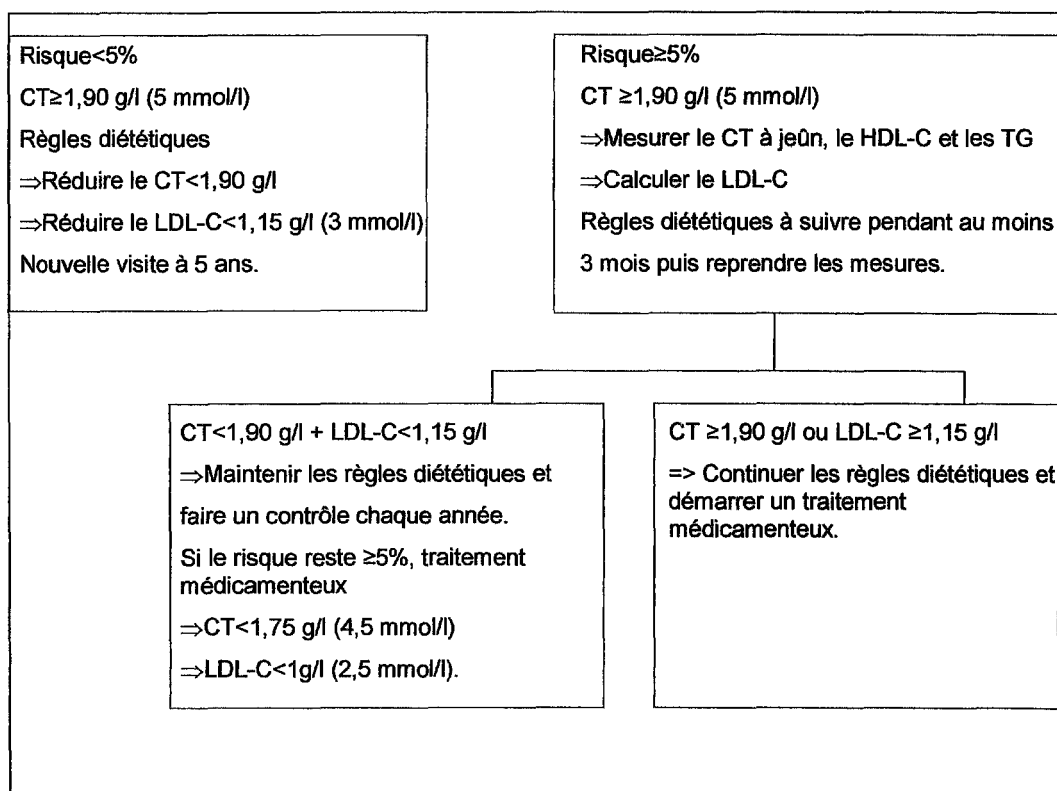


Figure 13 : Recommandations lipidiques chez les patients asymptomatiques. Estimation du risque de décès par maladie CV utilisant l'équation SCORE.



#### 4.3. Les recommandations américaines [Grundy Scott M. et al., 2004]

Degré du risque	LDL-C cible	Instauration de règles hygiéno-diététiques	Instauration d'une thérapeutique médicamenteuse
<b>Haut risque:</b> Maladie coronarienne ou risque équivalent (risque à 10 ans > 20%)	< 1 g/l (Option thérapeutique: cible < 0,70 g/l pour les patients à très haut risque)	$\geq 1$ g/l	$\geq 1$ g/l (<1g/l :thérapeutique médicamenteuse en option)
<b>Modérément à haut risque :</b> > 2 FR (risque à 10 ans de 10 à 20%)	< 1,3g/l (Option thérapeutique : cible < 1 g/l)	$\geq 1,3$ g/l	$\geq 1,3$ g/l (1 à 1,29 g/l : thérapeutique médicamenteuse en option)
<b>Risque modéré :</b> > 2 FR (risque à 10 ans < 10%)	< 1,3 g/l	$\geq 1,3$ g/l	$\geq 1,6$ g/l
<b>Bas risque :</b> 0 à 1 FR	< 1,6 g/l	$\geq 1,6$ g/l	$\geq 1,9$ g/l (1,6 à 1,89 g/l : thérapeutique médicamenteuse en option)

Maladie coronarienne = antécédent d'IDM, angor stable ou instable, procédures de revascularisation, ou ischémie myocardique avérée.

Risque équivalent = athérosclérose non coronarienne, diabète et > 2 facteurs de risque avec un risque à 10 ans > 20%.

Tableau XIII: Recommandations de l'ATP III pour les valeurs cibles de LDL-C ainsi que pour les valeurs seuil d'instauration de règles hygiéno-diététiques et du traitement médicamenteux selon le risque du patient et basées sur les preuves des dernières études cliniques.

- Le changement de mode de vie reste une modalité essentielle en pratique clinique pour réduire le risque CV au-delà de la baisse du LDL-C.
- Chez les patients à haut risque, l'objectif recommandé est un LDL-C < 1 g/l.
  - Atteindre un LDL-C < 0,7 g/l est une option thérapeutique sur la base de résultats d'essais cliniques, spécifiquement pour les patients à très haut risque.
  - Si le LDL-C est  $\geq 1$  g/l, une thérapeutique médicamenteuse est indiquée en plus du changement de mode de vie.
  - Si le LDL-C est < 1 g/l, l'instauration d'une thérapeutique médicamenteuse pour obtenir un LDL-C < 0,7 g/l est une option thérapeutique basée sur les preuves d'études cliniques.
  - Si une personne à haut risque à des TG élevés ou un HDL-C bas, il est possible d'associer un fibrate ou l'acide nicotinique avec le médicament hypolipémiant. Quand les TG sont  $\geq 2$  g/l, le non-HDL-C (VLDL + LDL-C) est une deuxième cible thérapeutique, avec un objectif supérieur de 0,3 g/l par rapport à l'objectif de LDL-C identifié.
- Pour les personnes modérément à haut risque, il est recommandé d'atteindre un LDL-C < 1,3 g/l ; un LDL-C cible < 1g/l est une option thérapeutique basée sur les preuves d'études cliniques. Quand le LDL-C est entre 1 et 1,29 g/l, l'instauration d'une thérapeutique hypolipémiante pour atteindre un LDL-C < 1 g/l est une option thérapeutique basée sur les preuves d'études cliniques.
- Toute personne à haut risque ou modérément à haut risque ayant des FR en rapport avec son mode vie (obésité, sédentarité, TG élevés, HDL-C bas ou syndrome métabolique) doit changer son style de vie en regard du taux de LDL-C.
- Quand une thérapeutique hypolipémiante est utilisée chez les personnes à haut risque ou modérément à haut risque , la dose utilisée doit être suffisante pour abaisser le LDL-C d'au moins 30 à 40%.

# **TROISIEME PARTIE :**

## **Applications cliniques**

## **1. ETUDE SPOT (Suivi des Pratiques vers les objectifs Thérapeutiques).**

**[Ferrières J. et al., 2005]**

L'objectif de l'étude SPOT était d'évaluer biologiquement les résultats de la prescription des hypolipémiants au long cours en France selon les objectifs définis par l'AFSSAPS en 2000. Un échantillon aléatoire de médecins a été recruté dans 21 régions françaises par les Observatoires Régionaux de la Santé (ORS). Pour être inclus dans l'étude SPOT, les patients devaient être traités par hypolipémiants depuis au moins 6 mois et avoir accepté une évaluation biologique à la suite de la consultation (réalisation d'un bilan lipidique : dosage du CT, des HDL et des TG). Un échantillon de 641 médecins a examiné 2479 patients traités en moyenne depuis 7 ans.

Ces patients d'âge moyen (63 +/- 11 ans) étaient traités en majorité par des statines (72%). Ils avaient un CT moyen à 2,10 +/- 0,39 g/l (5,41 +/- 1,01 mmol/l), des TG à 1,32 +/- 0,80 g/l (1,50 +/- 0,91 mmol/l) et un LDL-C à 1,26 +/- 0,36 g/l (3,25 +/- 0,93 mmol/l), reflétant les résultats antérieurs et confirmant la stabilité de leurs traitements.

En prévention primaire et chez les sujets à bas risque (0 à 1 FR associé), les objectifs de l'AFSSAPS étaient atteints dans 95% des cas.

En prévention secondaire ou chez les sujets à très haut risque (au moins 3 FR associés), 35% des patients avaient un LDL-C > 1,30 g/l (3,4 mmol/l).

L'étude SPOT, chez des sujets à priori stabilisés par leur hypolipémiant, apporte deux enseignements :

- ➔ La prévention CV par les hypolipémiants s'améliore en France.
- ➔ Les sujets les plus à risque atteignent moins souvent les objectifs recommandés alors que le bénéfice attendu du traitement est supérieur.

## **2. REGISTRE PRATIQUE**

### **Objectif**

Les dernières recommandations et l'arrivée de nouvelles molécules hypolipémiantes laissent à penser que la population est mal contrôlée sur le plan du LDL-C.

Le but de ce registre est de connaître le niveau de contrôle du LDL-C sous traitement médicamenteux dans une population de patients hospitalisés dans un service de cardiologie.

### **Méthodologie**

Cinquante trois patients hospitalisés dans le service de cardiologie et d'HTA du CHU de Grenoble ont été inclus consécutivement, quelque soit le motif d'hospitalisation.

Les dernières recommandations de l'AFSSAPS ont été utilisées pour définir les objectifs thérapeutiques à atteindre quant au niveau de LDL-C, en fonction du niveau de risque CV.

Les critères d'inclusion étaient les suivants :

- EAL à jeun disponible
- Traitement hypolipémiant en cours

## Résultats

### Caractéristiques de la population

	Moyenne
Age (années)	67.96±11.08
PA (mm Hg)	
PAS	140.62±31.30
PAD	77.15±14.66
BMI (kg/m <sup>2</sup> )	28.22±5.00
Taille (m)	1.66±0.08
Poids (kg)	77.38±14.68
Créatinine (μmol/l)	110.85±62.77
Glycémie (mmol/l)	6.22±3.58
Lipides (g/l)	
LDL-C	0.98±0.39
CT	1.77±0.47
TG	1.35±0.65
HDL-C	0.52±0.17

Tableau XIV : Caractéristiques de la population (1)



	Nombre (%)
Sexe masculin	27 (51)
Antécédents CV	
Accidents cérébrovasculaires (AIT/AVC)	6 (11)
Angor	19 (36)
AOMI/AAA	7 (13)
Familiaux	6 (11)
Coronariens	35 (66)
IDM	27 (51)
Insuffisance cardiaque	23 (43)
Facteurs de risque	
Diabétiques	19 (36)
HTA	46 (87)
Tabac actuel	4 (7.5)
Traitements hypolipémiants	
Statine	51 (96)
Fibrate	2 (4)

Tableau XV : Caractéristiques de la population (2)

#### Contrôle du LDL-C

- 41 patients sont à l'objectif soit 77%;
- Objectif LDL-C à atteindre / Nombre de patients :

< 1 g/l	44
< 1,3 g/l	3
< 1,6 g/l	4
< 1,9 g/l	2

#### Conclusion

Dans ce registre, 3 patients sur 4 sont à l'objectif thérapeutique du LDL-C. Ce résultat confirme notre « impression » de contrôle « assez satisfaisant » du LDL-C chez les patients hospitalisés dans un service de cardiologie. Il montre également que les objectifs de niveau de LDL-C définis par l'AFSSAPS sont souvent atteints avec les statines actuellement disponibles.

# CONCLUSION



**THESE SOUTENUE PAR : Marie-Hélène PLISSART**

**TITRE : Prise en charge des dyslipidémies. Revue de la littérature et recommandations actuelles.**

## **CONCLUSION**

En prévention primaire, le risque CV dépend du nombre de FR associés. Il convient donc d'évaluer le risque CV global en dénombrant les FR, puis de traiter la dyslipidémie par un régime hygiéno-diététique pendant au minimum 3 mois, qui après ce délai, sera associé au traitement médicamenteux si l'objectif thérapeutique n'est pas atteint.

En prévention secondaire, le risque CV est d'emblée élevé. Il convient donc de traiter systématiquement par une statine, sauf cas particuliers, tous les patients ayant des antécédents coronaires, d'AVC, ou d'AOMI, ou un diabète à haut risque. Il convient d'instituer ce traitement le plus tôt possible.

Les statines sont majoritairement prescrites de par leur efficacité démontrée sur le plan clinique et sur la baisse du LDL-C, meilleur indicateur d'efficacité de la prévention CV selon les nouvelles recommandations.


Les stratégies intensives chez le patient à haut risque démontrent une bonne tolérance de ces molécules, tant sur le plan musculaire qu'hépatique.

Les nouvelles molécules hypolipémiantes n'ont quant à elles démontré leur efficacité que sur des paramètres biologiques. Elles doivent donc encore prouver leur efficacité à partir de données cliniques.

**VU ET PERMIS D'IMPRIMER**

Grenoble, le 8 juin 2006

**LE DOYEN**



**Pr. P. DEMENGE**



**LE PRESIDENT DE THESE**



**Pr. C. RIBUOT**

**REFERENCES**  
**BIBLIOGRAPHIQUES**

1. AFSSAPS. Prise en charge thérapeutique du patient dyslipidémique.  
Mars 2005.
2. Assmann G., Schulte H., von Eckardstein A. Hypertriglyceridemia and elevated lipoprotein (a) are risk factors for major coronary events in middle-aged men.  
*Am. J. Cardiol.*, 1996; **77**: 1179-1184.
3. Berthou L., Duverger N., Emmanuel F. et al. Opposite regulation of human versus mouse apolipoprotein A-1 by fibrates in human apolipoprotein A-1 transgenic mice.  
*J Clin Invest* 1996; **97**: 2408-2416.
4. BIP. Secondary prevention by raising HDL cholesterol and reducing triglycerides in patients with coronary artery disease: the Bezafibrate Infarction Prevention (BIP) study.  
*Circulation* 2000; **102**: 21-27.
5. Brown WV., Bays HE., Hassman DR. et al. Efficacy and safety of rosuvastatin compared with pravastatin and simvastatin in patients with hypercholesterolemia: a randomized, double-blind, 52-week trial.  
*Am Heart J* 2002; **144**: 1036-1043.
6. Cannon CP., Braunwald E., McCabe CH. et al. Intensive versus moderate lipid lowering with statins after acute coronary syndromes.  
*N Engl J Med* 2004; **350**: 1495-1504.
7. Castelli WP. Epidemiology of coronary heart disease: the Framingham study.  
*Am. J. Med.*, 1984; **76**: 4-12.
8. Chiang JYL., Vlahcevic ZR. The regulation of cholesterol conversion to bile acids. In:  
*Advances in molecular and cellular biology.*  
London: JAI Press, 1996; 269-316.
9. Cohen DE. Hepatocellular transport and secretion of biliary lipids.  
*Curr Opin Lipidol* 1999; **10**: 295-302.

10. Colhoun HM., Betteridge DJ., Durrington PN. et al. Primary prevention of cardiovascular disease with atorvastatin in type 2 diabetes in the Collaborative Atorvastatin Diabetes Study (CARDS): multicentre randomised placebo-controlled trial.  
Lancet 2004; **364**: 685-696.
11. Collins R., Armitage J., Parish S. et al. Effects of cholesterol lowering with simvastatin on stroke and other major vascular events in 20536 people with cerebrovascular disease or other high risk conditions.  
Lancet 2004; **363**: 757-767.
12. Collins R., Armitage J., Parish S. et al. MRC/BHF Heart Protection Study of cholesterol lowering with simvastatin in 5963 people with diabetes: a randomised placebo controlled trial.  
Lancet 2003; **361**: 2005-2016.
13. Conroy R.M., Pyörälä K., Fitzgerald A.P. et al. Estimation of ten-year risk of fatal cardiovascular disease in Europe: the Score Project.  
Eur Heart J, 2003; **24**: 987-1003.
14. Corvol JC., Bouzamondo A., Sirol M. et al. Differential effects of lipid lowering therapies on stroke prevention: a meta-analysis of randomized trials.  
Arch Intern Med 2003; **163**: 669-676.
15. Crestani M., Karam WG., Chiang JY. Effects of bile acids and steroid /thyroid hormones on the expression of cholesterol 7 alpha-hydroxylase Mrna and the CYP7 gene in HepG2 cells.  
Biochem Biophys Res Commun 1994; **198**: 546-553.
16. Dart A., Jerums G., Nicholson G. et al. A multicenter, double-blind one year study comparing safety and efficacy of atorvastatin versus simvastatin in patients with hypercholesterolemia.  
Am J Cardiol 1997; **80** (1): 39-44.

17. Davidson M., Ma P., Stein E. et al. Comparison of effects on low density lipoprotein cholesterol and high density lipoprotein cholesterol with rosuvastatin versus atorvastatin in patients with type IIa or IIb hypercholesterolemia.  
Am J Cardiol 2002; **89**: 268-275.
18. De Backer G., Ambrosioni E., Borch-Johnsen K. et al. European guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice. Third Joint Task Force of European and Other Societies on Cardiovascular Disease Prevention in Clinical Practice.  
Eur. Heart. J. 2003; **24** : 1601-1610.
19. De Gennes JL. Les hyperlipidémies idiopathiques. Proposition d'une classification simplifiée.  
Presse Med 1971 ; **79** : 791-795.
20. Delahaye F., De Gevigney G. Prévention de la maladie coronaire en pratique clinique (2<sup>ème</sup> partie).  
Etud Eval Cardiovasc 1995 ; **2** : 129-141.
21. De Lemos JA., Blazing MA., Wiviott SD. et al. Early intensive versus a delayed conservative simvastatin strategy in patients with acute coronary syndromes: phase Z of the A to Z trial.  
Jama 2004; **292**: 1307-1316.
22. Downs JR., Clearfield M., Weis S. et al. Primary prevention of acute coronary events with lovastatin in men and women with average cholesterol levels: results of AFCAPS/ TexCAPS. Air Force/Texas Coronary Atherosclerosis Prevention Study.  
Jama 1998; **279**: 1615-1622.
23. Ferrières J., Lablanche J.M., Pouchain D. et al. Evaluation biologique des résultats du traitement hypolipémiant en France.  
Arch Mal Cœur 2005 ; **98** : 58-62.

24. Fredrickson DS., Levy RI, Lees RS. Fat transport in lipoproteins. An integrated approach to mechanisms and disorders.  
N Engl J Med 1967; **276**: 34-44, 94-103, 148-56, 215-25, 273-81.
25. Frick MH., Elo O., Haapa K. et al. Helsinki Heart Study: primary prevention trial with gemfibrozil in middle-aged men with dyslipidemia. Safety of treatment, changes in risk factors, and incidence of coronary heart disease.  
N Engl J Med 1987; **317**: 1237-1245.
26. Fruchart JC., Duriez P., Staels B. Peroxisome proliferator-activated receptor-alpha activators regulate genes governing lipoprotein metabolism, vascular inflammation and atherosclerosis.  
Curr Opin Lipidol 1999; **10**: 245-257.
27. Girard S., Bruckert E., Turpin G. Prévention des maladies artérielles périphériques par le traitement des dyslipidémies.  
Angéiologie 1998 ; **50** : 57-64.
28. Gordon T., Castelli WP., Hjortland MC. et al. High density lipoprotein as a protective factor against coronary heart disease. The Framingham study.  
Am. J. Med., 1977; **62**: 707-714.
29. Grundy S.M., Cleeman J.I., Noel Bairey Merz C. et al. Implications of Recent Clinical Trials for the National Cholesterol Education Program Adult Treatment Panel III Guidelines.  
Circulation, 2004; **110**: 227-239.
30. Harmonized guidelines on prevention of atherosclerotic cardiovascular diseases.  
Houston: International Atherosclerosis Society (IAS); 2003.
31. Horton JD., Shimomura I. Sterol regulatory element-binding proteins: activators of cholesterol and fatty acid biosynthesis.  
Curr Opin Lipidol 1999; **10**: 143-150.

32. Igel M., Sudhop T., Von Bergmann K. Pharmacology of 3-hydroxy-3-methylglutaryl-Coenzyme A reductase inhibitors (statins), including rosuvastatin and pitavastatin. *J Clin Pharmacol* 2002; **42**: 835-845.
33. Jenkins DJ., Kendall CW., Marchie A. et al. Effects of dietary portfolio of cholesterol-lowering foods versus lovastatin on serum lipids and C-reactive protein. *Jama* 2003; **290**: 502-510.
34. Jones PH., Davidson MH., Stein EA. et al. STELLAR Study Group. Comparison of the efficacy and safety of rosuvastatin versus atorvastatin, simvastatin, and pravastatin across doses (STELLAR Trial). *Am J Cardiol* 2003; **92** (2): 152-160.
35. Keech A., Simes RJ., Barter P. et al. Effects of long-term fenofibrate therapy on cardiovascular events in 9795 people with type 2 diabetes mellitus (the FIELD study): randomised controlled trial. *Lancet*, 2005; **366**: 1849-1861.
36. Knopp RH. Drug treatment of lipid disorders. *N Engl J Med* 1999; **341**: 498-511.
37. Jones P., Kafonek S., Laurora I. et al. Comparative dose efficacy study of atorvastatin versus simvastatin, pravastatin, lovastatin and fluvastatin in patients with hypercholesterolemia (the CURVES study). *Am J Cardiol* 1998; **81**:582-587.
38. La Rosa John C., Grundy Scott M., Waters David D. et al. Intensive Lipid Lowering with Atorvastatin in Patients with Stable Coronary Disease. *N Engl J Med* 2005; **352**: 1425-1435.
39. Libby P. Current concepts of the pathogenesis of the acute coronary syndromes. *Circulation* 2001; **104**: 365-372.
40. Libby P., Ridker PM., Maseri A. Inflammation and atherosclerosis. *Circulation* 2002; **105**: 1135-1143.



41. LIPID. Prevention of cardiovascular events and death with pravastatin in patients with coronary heart disease and a broad range of initial cholesterol levels. The Long Term Intervention with Pravastatin in Ischaemic Disease (LIPID) Study Group.  
N Engl J Med **1998**; 339: 1349-1357.
42. Luc G. Mécanismes d'action des hypolipémiants.  
La Lettre du Cardiologue - n° 343 – 2001.
43. Marques-Vidal P., Montaye M., Arveiler D. et al. Alcohol consumption and cardiovascular disease : differential effects in France and Northern Ireland. The PRIME study.  
Eur J Cardiovasc Prev Rehabil 2004; 11: 336-343.
44. Miller NE., Thelle DS., Forde OH. et al. The Tromso heart-study. High density lipoprotein and coronary heart disease: a prospective case-control study.  
Lancet, 1977; 1: 965-968.
45. MRC/BHF Heart Protection Study of cholesterol lowering with simvastatin in 20 536 high risk individuals : a randomised placebo-controlled trial.  
Lancet 2002; **360**:7-22.
46. NCEP ATP II. Summary of the second report of the National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel II).  
Jama 1993; 269: 3015-3023.
47. NCEP ATP III. Executive Summary of The Third Report of The National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, And Treatment of High Blood Cholesterol In Adults (Adult Treatment Panel III).  
Jama 2001; **285**: 2486-2497.
48. Nissen SE., Tuzcu EM., Schoenhagen P. et al. Effect of intensive compared with moderate lipid lowering therapy on progression of coronary atherosclerosis : a randomized controlled trial.  
Jama 2004; **291**: 1071-1080.

49. Olsson AG., Istad H., Luurila O. et al. Effects of rosuvastatin and atorvastatin compared over 52 weeks of treatment in patients with hypercholesterolemia.  
Am Heart J 2002; **144**: 1044-1051.
50. Pedersen Terje R., Faergeman Ole, Kastelein John J.P. et al. High-Dose Atorvastatin versus Usual-Dose Simvastatin for Secondary Prevention After Myocardial Infarction. The IDEAL Study: a randomized controlled trial.  
Jama 2005; **294**: 2437-2445.
51. 4S. Randomised trial of cholesterol lowering in 4444 patients with coronary heart disease: the Scandinavian Simvastatin Survival Study (4S).  
Lancet 1994; **344**: 1383-1389.
52. Rehm JT., Bondy SJ., Sempos CT. et al. Alcohol consumption and coronary heart disease morbidity and mortality.  
Am J Epidemiol 1997; **146**: 495-501.
53. Renaud SC., Gueguen R., Siest G. et al. Wine, beer, and mortality in middle-aged men from eastern France.  
Arch Intern Med 1999; **159**: 1865-1870.
54. Rimm EB., Klatsky A., Grobbee D. et al. Review of moderate alcohol consumption and reduced risk of coronary heart disease: is the effect due to beer, wine, or spirits.  
Bmj 1996; **312**: 731-736.
55. Rubins HB., Davenport J., Babikian V. et al. Reduction in stroke with gemfibrozil in men with coronary heart disease and low HDL cholesterol : The Veterans Affairs HDL Intervention Trial (VA-HIT).  
Circulation 2001; **103**: 2828-2833.
56. Rubins HB., Robins SJ., Collins D. et al. Gemfibrozil for the secondary prevention of coronary heart disease in men with low levels of high density lipoprotein cholesterol. Veterans Affairs High Density Lipoprotein Cholesterol Intervention Trial Study Group.  
N Engl J Med 1999; **341**: 410-418.

57. Sacks FM., Pfeffer MA., Moye LA. et al. The effect of pravastatin on coronary events after myocardial infarction in patients with average cholesterol levels. Cholesterol and Recurrent Events Trial Investigators.  
N Engl J Med 1996; **335**: 1001-1009.
58. Sacks FM., Svetkey LP., Vollmer WM. et al. Effects on blood pressure of reduced dietary sodium and the Dietary Approaches to Stop Hypertension (DASH) diet. DASH-Sodium Collaborative Research Group.  
N Engl J Med 2001; **344**: 3-10.
59. Salonen JT., Nyyssonen K., Salonen R. et al. Antioxidant Supplementation in Atherosclerosis Prevention (ASAP) study: a randomized trial of the effect of vitamins E and C on 3-year progression of carotid atherosclerosis.  
J Intern Med 2000; **248**: 377-386.
60. Serruys PW., de Feyter P., Macaya C. et al. Fluvastatin for prevention of cardiac events following successful first percutaneous coronary intervention : a randomized controlled trial.  
Jama 2002; **287**: 3215-22.
61. Sever PS., Dahlof B., Poulter NR. et al. Prevention of coronary and stroke events with atorvastatin in hypertensive patients who have average or lower than average cholesterol concentrations, in the Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial-Lipid Lowering Arm (ASCOT-LLA): a multicentre randomised controlled trial.  
Lancet 2003; **361**: 1149-1158.
62. Shepherd J., Blauw GJ., Murphy MB. et al. Pravastatin in elderly individuals at risk of vascular disease (PROSPER): a randomised controlled trial.  
Lancet 2002; **360**: 1623-30.
63. Shepherd J., Cobbe SM., Ford I. et al. Prevention of coronary heart disease with pravastatin in men with hypercholesterolemia. West of Scotland Coronary Prevention Study Group.  
N Engl J Med 1995; **333**: 1301-1307.

64. Staels B., Dallongeville J, Auwerx J et al. Mechanism of action of fibrates on lipid and lipoprotein metabolism.  
Circulation 1998; **98**: 2088-2093.
65. Stamler J., Wentworth D., Neaton JD. Is relationship between serum cholesterol and risk of premature death from coronary heart disease continuous and graded? Findings in 356 222 primary screenees of the Multiple Risk Factor Intervention Trial (MRFIT).  
Jama 1986; **256**: 2823-2828.
66. Taylor AJ., Kent SM., Flaherty PJ. et al. ARBITER: Arterial Biology for the Investigation of the Treatment Effects of Reducing Cholesterol: a randomized trial comparing the effects of atorvastatin and pravastatin on carotid intima medial thickness.  
Circulation 2002; **106**: 2055-2060.
67. The Lipid Research Clinics Coronary Primary Prevention Trial results. Reduction in incidence of coronary heart disease.  
Jama 1984; **251**: 351-364.
68. Torra IP., Gervois P., Staels B. Peroxisome proliferator-activated receptor alpha in metabolic disease, inflammation, atherosclerosis and aging.  
Curr Opin Lipidol 1999; **10**: 151-159.
69. Ye J., Dave UP., Grishin NV. et al. Asparagine-proline sequence within membrane-spanning segment of SREBP triggers intramembrane cleavage by site-2 protease.  
Proc Natl Acad Sci USA 2000; **97**: 5123-5128.

# ANNEXES

## LISTE DES TABLEAUX ET DES FIGURES

Figure 1	Evaluation de la mortalité CV à 10 ans dans les populations à bas risque. Modèle basé sur le CT.	P.26
Figure 2	Facteurs intervenant dans l'homéostasie du cholestérol intrahépatocyttaire	P.37
Figure 3	Mécanisme d'action des statines	P.38
Figure 4	Mécanisme d'action des résines	P.40
Figure 5	Mécanisme d'action des fibrates	P.43
Figure 6	Structure moléculaire des différentes statines	P.47
Figure 7	Mécanisme d'action de l'ézétimibe : inhibition de l'absorption intestinale du cholestérol	P.62
Figure 8	Mécanisme d'action de l'association ézétimibe + statine	P.65
Figure 9	Efficacité des différentes statines sur le LDL-C	P.68
Figure 10	Réduction du LDL-C avec la rosuvastatine 5 mg, 10 mg, atorvastatine 10 mg, ou placebo après 12 semaines de traitement chez des patients avec une hypercholestérolémie primaire	P.70
Figure 11	Effets sur les paramètres lipidiques de l'ézétimibe ajouté à un traitement en cours par statine	P.71
Figure 12	Prise en charge du patient dyslipidémique	P.91
Figure 13	Recommandations lipidiques chez les patients asymptomatiques. Estimation du risque de décès par maladie CV utilisant l'équation SCORE	P.93
Tableau I	Les différentes lipoprotéines	P.20
Tableau II	Classification des hyperlipoprotéinémies primitives	P.21
Tableau III	Hyperlipidémie secondaire ou d'origine médicamenteuse	P.22
Tableau IV	Score de Framingham pour les hommes	P.24
Tableau V	Score de Framingham pour les femmes	P.24
Tableau VI	Pharmacocinétique des différentes statines	P.50
Tableau VII	Contre-indications spécifiques des différentes statines	P.53
Tableau VIII	Interactions médicamenteuses spécifiques des statines	P.54
Tableau IX	Précautions d'emploi spécifiques aux statines	P.60
Tableau X	Modifications du CT, des TG, du HDL-C et du LDL-C chez des patients atteints d'hypercholestérolémie familiale recevant un traitement « agressif » d'atorvastatine 80 mg ou un traitement conventionnel de simvastatine 40 mg pendant 2 ans dans l'étude ASAP	P.70
Tableau XI	Effets lipidiques des autres hypolipémiants	P.71
Tableau XII	Récapitulatif des études de prévention CV par les statines	P.89
Tableau XIII	Recommandations de l'ATP III pour les valeurs cibles de LDL-C ainsi que pour les valeurs seuil d'instauration de règles hygiéno-diététiques et du traitement médicamenteux selon le risque du patient et basées sur les preuves des dernières études cliniques	P.94

Tableau XIV	Caractéristiques de la population (1)
Tableau XV	Caractéristiques de la population (2)

P.99
P.100



# Serment des Apothicaire

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 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 d'opprobre et méprisé de mes confrères si j'y manque.

