



HAL
open science

Le rôle du pharmacien d'officine dans l'accompagnement des hypercholestérolémies

Antoine Duchaud

► **To cite this version:**

Antoine Duchaud. Le rôle du pharmacien d'officine dans l'accompagnement des hypercholestérolémies . Sciences pharmaceutiques. 2017. dumas-01528486

HAL Id: dumas-01528486

<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-01528486>

Submitted on 29 May 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.

THESE

PRESENTEE ET PUBLIQUEMENT SOUTENUE DEVANT LA FACULTE DE
PHARMACIE DE MARSEILLE

LE 19 MAI 2017

PAR

M Antoine DUCHAUD

Né le 3 Décembre 1991 à Ajaccio

EN VUE D'OBTENIR

LE DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR EN PHARMACIE

TITRE :

LE ROLE DU PHARMACIEN D'OFFICINE DANS
L'ACCOMPAGNEMENT DES HYPERCHOLESTEROLEMIES

JURY :

Président : Pr. Frédérique GRIMALDI

Membres : Pr. Philippe CHARPIOT – Vice Doyen – Chargé des relations internationales

Dr. Philippe PIGNON – Pharmacien d'officine

Dr. Pierre ROSTINI – Praticien Hospitalier – Spécialité Médecine d'Urgence

27 Boulevard Jean Moulin – CS 30064 - 13385 MARSEILLE Cedex 05
Tel. : 04 91 83 55 00 – Fax : 04 91 80 26 12

ADMINISTRATION :

Doyen : Mme Françoise DIGNAT-GEORGE
Vice-Doyens : M. Jean-Paul BORG, M. Philippe CHARPIOT, M. Pascal RATHELOT
Chargés de Mission : M. David BERGE-LEFRANC, M. François DEVRED, Mme Caroline DUCROS, Mme Pascale BARBIER
Conseiller du Doyen : M. Patrice VANELLE
Doyens honoraires : M. Jacques REYNAUD, M. Pierre TIMON-DAVID, M. Patrice VANELLE
Professeurs émérites : M. José SAMPOL, M. Jean-Pierre REYNIER
Professeurs honoraires : M. Guy BALANSARD, M. Jacques BARBE, M. Yves BARRA, Mme Claudette BRIAND, M. Jacques CATALIN, Mme Andrée CREMIEUX, M. Aimé CREVAT, M. Bernard CRISTAU, M. Gérard DUMENIL, M. Alain DURAND, Mme Danielle GARÇON, M. Maurice JALFRE, M. Joseph JOACHIM, M. Maurice LANZA, M. José MALDONADO, M. Patrick REGLI, M. Jean-Claude SARI
Chef des Services Administratifs : Mme Florence GAUREL
Chef de Cabinet : Mme Sandrine NOURIAN
Responsable de la Scolarité : Mme Myriam TORRE

DEPARTEMENT BIO-INGENIERIE PHARMACEUTIQUE

Responsable : Professeur Philippe PICCERELLE

PROFESSEURS

BIOPHYSIQUE

M. Vincent PEYROT
M. Hervé KOVACIC

GENIE GENETIQUE ET BIOINGENIERIE

M. Christophe DUBOIS

PHARMACIE GALENIQUE, PHARMACOTECHNIE INDUSTRIELLE,
BIOPHARMACIE ET COSMETIQUE

M. Philippe PICCERELLE

MAITRES DE CONFERENCES

BIOPHYSIQUE	M. Robert GILLI Mme Odile RIMET-GASPARINI Mme Pascale BARBIER M. François DEVRED Mme Manon CARRE M. Gilles BREUZARD Mme Alessandra PAGANO
GENIE GENETIQUE ET BIOTECHNOLOGIE	M. Eric SEREE-PACHA Mme Véronique REY-BOURGAREL
PHARMACIE GALENIQUE, PHARMACOTECHNIE INDUSTRIELLE, BIOPHARMACIE ET COSMETOLOGIE	M. Pascal PRINDERRE M. Emmanuel CAUTURE Mme Véronique ANDRIEU Mme Marie-Pierre SAVELLI
NUTRITION ET DIETETIQUE	M. Léopold TCHIAKPE

A.H.U.

CULTURE ET THERAPIE CELLULAIRE	M. Jérémy MAGALON
--------------------------------	-------------------

ENSEIGNANTS CONTRACTUELS

ANGLAIS	Mme Caroline MONTET
---------	---------------------

DEPARTEMENT BIOLOGIE PHARMACEUTIQUE

Responsable : Professeur Philippe CHARPIOT

PROFESSEURS

BIOCHIMIE FONDAMENTALE, MOLECULAIRE ET CLINIQUE	M. Philippe CHARPIOT
BIOLOGIE CELLULAIRE	M. Jean-Paul BORG
HEMATOLOGIE ET IMMUNOLOGIE	Mme Françoise DIGNAT-GEORGE Mme Laurence CAMOIN Mme Florence SABATIER-MALATERRE
MICROBIOLOGIE	M. Jean-Marc ROLAIN M. Philippe COLSON
PARASITOLOGIE ET MYCOLOGIE MEDICALE, HYGIENE ET ZOOLOGIE	Mme Nadine AZAS-KREDER

MAITRES DE CONFERENCES

BIOCHIMIE FONDAMENTALE, MOLECULAIRE ET CLINIQUE	Mme Dominique JOURDHEUIL-RAHMANI M. Thierry AUGIER M. Edouard LAMY Mme Alexandrine BERTAUD Mme Claire CERINI Mme Edwige TELLIER M. Stéphane POITEVIN
HEMATOLOGIE ET IMMUNOLOGIE	Mme Nathalie BARDIN Mme Dominique ARNOUX Mme Aurélie LEROYER M. Romaric LACROIX
MICROBIOLOGIE	Mme Michèle LAGET M. Michel DE MEO Mme Anne DAVIN-REGLI Mme Véronique ROUX M. Fadi BITTAR Mme Isabelle PAGNIER Mme Sophie EDOUARD
PARASITOLOGIE ET MYCOLOGIE MEDICALE, HYGIENE ET ZOOLOGIE	Mme Carole DI GIORGIO M. Aurélien DUMETRE Mme Magali CASANOVA Mme Anita COHEN
BIOLOGIE CELLULAIRE	Mme Anne-Catherine LOUHMEAU

A.H.U.

HEMATOLOGIE ET IMMUNOLOGIE	Mme Sylvie COINTE
----------------------------	-------------------

DEPARTEMENT CHIMIE PHARMACEUTIQUE

Responsable : Professeur Patrice VANELLE

PROFESSEURS

CHIMIE ANALYTIQUE, QUALITOLOGIE ET NUTRITION	M. Henri PORTUGAL Mme Catherine BADENS
CHIMIE PHYSIQUE – PREVENTION DES RISQUES ET NUISANCES TECHNOLOGIQUES	M. Philippe GALLICE
CHIMIE MINERALE ET STRUCTURALE – CHIMIE THERAPEUTIQUE	M. Pascal RATHELOT M. Maxime CROZET
CHIMIE ORGANIQUE PHARMACEUTIQUE	M. Patrice VANELLE M. Thierry TERME
PHARMACOGNOSIE, ETHNOPHARMACOLOGIE, HOMEOPATHIE	Mme Evelyne OLLIVIER

PROFESSEURS ASSOCIES A TEMPS PARTIEL (P.A.S.T.)GESTION PHARMACEUTIQUE, PHARMACOECONOMIE
ET ETHIQUE PHARMACEUTIQUE OFFICINALE

M. Jean-Pierre CALISSI

MAITRES DE CONFERENCES

BOTANIQUE ET CRYPTOLOGAMIE, BIOLOGIE CELLULAIRE

Mme Anne FAVEL
Mme Joëlle MOULIN-TRAFFORT

CHIMIE ANALYTIQUE, QUALITOLOGIE ET NUTRITION

Mme Elisabeth SCHREIBER-DEURMENY
Mme Catherine DEFOORT
M. Alain NICOLAY
Mme Estelle WOLFF
Mme Elise LOMBARDCHIMIE PHYSIQUE – PREVENTION DES RISQUES ET
NUISANCES TECHNOLOGIQUESM. David BERGE-LEFRANC
M. Pierre REBOILLON

CHIMIE THERAPEUTIQUE

Mme Catherine DIANA
Mme Sandrine FRANCO-ALIBERT
Mme Caroline DUCROS
M. Marc MONTANACHIMIE ORGANIQUE PHARMACEUTIQUE
HYDROLOGIEM. Armand GELLIS
M. Christophe CURTI
Mme Julie BROGGI
M. Nicolas PRIMAS
M. Cédric SPITZ
M. Sébastien REDON

PHARMACOGNOSIE, ETHNOPHARMACOLOGIE, HOMEOPATHIE

M. Riad ELIAS
Mme Valérie MAHIOU-LEDDER
Mme Sok Siya BUN
Mme Béatrice BAGHDIKIAN**MAITRES DE CONFERENCE ASSOCIES A TEMPS PARTIEL (M.A.S.T.)**

CHIMIE ANALYTIQUE, QUALITOLOGIE ET NUTRITION

Mme Anne-Marie PENET-LOREC

CHIMIE PHYSIQUE – PREVENTION DES RISQUES ET
NUISANCES TECHNOLOGIQUES

M. Thierry ATHUYT

DROIT ET ECONOMIE DE LA PHARMACIE

M. Marc LAMBERT

DROIT ET COMMUNICATION PHARMACEUTIQUES A L'OFFICINE
ET GESTION DE LA PHARMAFAC

M. Philippe BESSON

AHU

CHIMIE ORGANIQUE PHARMACEUTIQUE

Mme Manon ROCHE

ATER

CHIMIE ANALYTIQUE

Mme Camille DESGROUAS

DEPARTEMENT MEDICAMENT ET SECURITE SANITAIRE

Responsable : Professeur Benjamin GUILLET

PROFESSEURS

PHARMACIE CLINIQUE	Mme Diane BRAGUER
PHARMACODYNAMIE	M. Benjamin GUILLET
TOXICOCINETIQUE ET PHARMACOCINETIQUE	M. Athanassios ILIADIS
TOXICOLOGIE GENERALE	M. Bruno LACARELLE
TOXICOLOGIE DE L'ENVIRONNEMENT	Mme Frédérique GRIMALDI

MAITRES DE CONFERENCES

PHARMACODYNAMIE	Mme Suzanne MOUTERDE-MONJANEL
PHYSIOLOGIE	Mme Sylviane LORTET Mme Emmanuelle MANOS-SAMPOL
TOXICOCINETIQUE ET PHARMACOCINETIQUE	M. Hot BUN M. Joseph CICCOLINI Mme Raphaëlle FANCIULLINO
TOXICOLOGIE GENERALE ET PHARMACIE CLINIQUE	M. Pierre-Henri VILLARD M. Stéphane HONORÉ Mme Caroline SOLAS-CHESNEAU Mme Marie-Anne ESTEVE

A.H.U.

PHARMACODYNAMIE	M. Philippe GARRIGUE
-----------------	----------------------

ATER

PHARMACODYNAMIE	M. Guillaume HACHE Mme Ahlel BOUHLEL
-----------------	---

CHARGES D'ENSEIGNEMENT A LA FACULTE

Mme Nathalie AUSIAS, Pharmacien-Praticien hospitalier
M. Pierre BERTAULT-PERES, Pharmacien-Praticien hospitalier
Mme Martine BUES-CHARBIT, Pharmacien-Praticien hospitalier
M. Gérard CARLES, Pharmacien-Praticien hospitalier
Mme Nicole FRANCOIS, Pharmacien-Praticien hospitalier
Mme Sophie GENSOLLEN, Pharmacien-Praticien hospitalier
Mme Christine PENOT-RAGON, Pharmacien-Praticien hospitalier
M. Stéphane PICHON, Pharmacien titulaire
M. Alain RAGON, Pharmacien-Praticien hospitalier
M. Badr Eddine TEHHANI, Pharmacien – Praticien hospitalier

Mise à jour le 1^{er} décembre 2015

REMERCIEMENTS

À Mme Frédérique GRIMALDI,

De m’ avoir aussi bien accompagné et conseillé dans la réalisation de ce travail. Merci pour votre disponibilité et votre sympathie.

À M Philippe CHARPIOT ,

D’ avoir aimablement intégré ce jury, ainsi que pour tout ce que vous faites pour moi et les autres étudiants de cette faculté au quotidien.

À M Philippe PIGNON,

De me faire l’honneur et le grand plaisir d’intégrer le jury de cette thèse, ainsi que pour tous ses conseils et le savoir qu’il a su me partager ces dernières années.

À M Pierre ROSTINI,

D’ avoir accepté de faire partie de ce jury, au nom de l’amitié que te porte mes parents.

À Mme Marie-Catherine GUIDICELLI et toute la Pharmacie Nouvelle,

Pour votre accueil, votre sympathie et vos compétences. Grâce à vous ce stage de fin d’étude aura été aussi agréable que formateur.

À mes parents, pour leur soutien inconditionnel.

Ceux à qui je dois tout, et même un peu plus.

À mon frère Jean-Laurent, je ne te remercie pas de m'avoir présenté L_AT_EX, mais merci de m'avoir aidé sur L_AT_EX.

Tes conseils en informatique et dans tout le reste sont toujours précieux.

À Jean-Paul et Guillaume, pour toutes ces soirées.

Rendez-vous ce week-end, même jour, même heure, même table.

À Fred, mon second frère.

Une amitié qui dure depuis 25 ans, et ce n'est que le début !

À Sébastien, Franck, Jean-Mi, Georgi-sec, Larissa, mais surtout à Raymond pour ce voyage inoubliable.

Champagne !

À Elsa, ma camarade de musique, de sport, de belote et de bringue.

Surtout de bringue.

À Camille, sur qui je peux toujours compter.

Pour tous ces bons moments passés et pour tous ceux à venir.

À Christelle, pour sa folie.

Merci pour ton sourire communicatif, tes goûts musicaux si raffinés et ta motivation constante pour aller boire des coups.

À toute l'équipe de la Pharmacie des Palmiers, qui risque de devoir me supporter encore un moment.

Merci pour votre accueil dès mes premiers pas dans une officine.
Merci de m'accompagner tous les jours avec vos compétences et votre bonne humeur.

L'Université n'entend donner aucune approbation, ni improbation aux opinions émises dans les thèses. Ces opinions doivent être considérées comme propres à leurs auteurs.

Table des matières

Table des matières	13
1 Le cholestérol	18
1.1 Histoire du cholestérol	18
1.2 Les lipides physiologiques	26
1.2.1 Métabolisme lipidique	26
1.2.2 Les dyslipidémies	29
1.2.2.1 Epidémiologie	29
1.2.2.2 Risque cardio-vasculaire	32
1.3 Athérosclérose	37
1.3.1 Définition	37
1.3.2 Les différents types de lésions	37
1.3.3 Anatomopathologie	41
2 Prise en charge des hypercholestérolémies	44
2.1 Recommandations	44
2.2 Régime alimentaire	47
2.2.1 Le régime méditerranéen	52
2.2.2 Le régime PORTFOLIO	53
2.3 Les statines	54
2.3.1 Propriétés communes	54
2.3.1.1 Histoire des statines	54
2.3.1.2 Mécanisme d'action	60
2.3.1.3 Les effets pléiotropes	63
2.3.2 Les différentes statines	72

2.3.2.1	Pravastatine	72
2.3.2.2	Simvastatine	76
2.3.2.3	Fluvastatine	80
2.3.2.4	Atorvastatine	83
2.3.2.5	Rosuvastatine	86
2.3.2.6	Pitavastatine	89
2.3.2.7	Lovastatine	90
2.3.2.8	Cérvastatine	93
2.3.3	Effets indésirables	96
2.3.3.1	Les effets indésirables musculaires	97
2.3.3.2	Augmentation du risque de diabète	102
2.3.3.3	Augmentation du risque d'accident vasculaire cérébral hémorragique	102
2.3.3.4	Autres effets indésirables	103
2.3.4	Interactions	104
2.3.4.1	Inhibition de la P-gp	105
2.3.4.2	Inhibition de la captation hépatique	105
2.3.4.3	Inhibition de l'élimination rénale	106
2.3.4.4	Activité des cytochromes	106
2.3.5	Tableau récapitulatif	107
2.3.6	Controverses	107
2.4	Autres classes médicamenteuses	112
2.4.1	Les fibrates	113
2.4.2	L'ézétimibe	116
2.4.3	Les résines	118
2.4.4	La niacine	119
2.4.5	Mipomersen	120
2.4.6	Anti-PCSK9	121
3	Les alternatives	124
3.1	Le CoEnzyme Q10	124
3.2	Vitamine D	126
3.3	Les Oméga-3	127

3.4	Phytothérapie	130
3.5	Homéopathie	133
3.6	Aromathérapie	133
3.7	Les compléments alimentaires	135
3.7.1	La « levure de riz rouge »	135
3.7.2	LipOriz	137
3.7.3	Limicol	138
3.7.4	Molval	141
	Bibliographie	144

Introduction

« Le cholestérol bouche les artères »

Une vérité absolue, irréfutable, inaliénable. Une affirmation ancrée dans les esprits de manière tellement profonde qu'elle en devient un dogme. Cependant cette idée n'est que relativement récente dans l'histoire de la médecine, et son acceptation par la communauté scientifique n'a pas toujours été évidente. Récemment, certains ouvrages, pourtant écrits par des médecins respectables et renommés, remettent en cause le paradigme du cholestérol. Leur point de vue est qu'il est inutile de s'acharner à baisser absolument la cholestérolémie des patients, et que cela est même dangereux. Oui, le cholestérol est une molécule indispensable au bon fonctionnement de l'organisme, et oui, les hypocholestérolémiants sont des médicaments qui, comme tous les médicaments, présentent un certain nombre d'effets indésirables parfois incommodes. Les chiffres ne mentent pas : 75% des patients arrêtent leur traitement par statines au cours des 2 premières années. Il reste néanmoins à savoir si ces polémiques sont la conséquence ou la cause de cette inobservance. Comment réfuter cette théorie à la vue de la pléthore d'études montrant le rôle néfaste du cholestérol et le bénéfice apporté par l'introduction des hypolipémiants dans l'arsenal thérapeutique ?

Depuis plus d'un siècle, de nombreux travaux, aussi bien chez l'homme que chez l'animal, ont associé la présence d'une cholestérolémie élevée à une mortalité précoce. Du gavage de rats par du cholestérol à l'étude des variations génétiques prédisposant à l'athérosclérose, la communauté scientifique n'a pas cessé d'étudier la relation entre dyslipidémie et risque cardio-vasculaire. Les mécanismes reliant les deux phénomènes sont longtemps restés inconnus, et gardent encore aujourd'hui une part de mystère. Mais une chose reste certaine dans l'esprit de l'écrasante majorité des praticiens : une baisse du taux de cholestérol entraîne une baisse du risque d'apparition d'un événement cardio-vasculaire. Dès lors, de quelles armes disposons nous pour lutter contre l'hypercholestérolémie ?

Dans un premier temps, nous présenterons l'histoire du cholestérol ainsi que les lipoprotéines qui le véhiculent. Nous définirons ensuite les dyslipidémies et nous étudierons leur prévalence au sein de la population mondiale et française, et comment évaluer leurs conséquences sur la santé. Par la suite, l'étude de l'athérosclérose nous permettra de comprendre l'origine des ces risques et nous donnera des clés pour la prévention du risque cardiovasculaire.

Le second chapitre est consacré au traitement de l'hypercholestérolémie. Nous commencerons par présenter les méthodes diététiques, puis les traitements médicamenteux recommandés. Parmi ceux-ci, nous insisterons sur les statines, molécules de référence du traitement de l'hypercholestérolémie. L'histoire et la pharmacologie des statines seront décrites, ainsi que leurs effets pléiotropes. Chaque statine utilisée dans la thérapeutique sera ici détaillée, en précisant la place de chacune dans le protocole thérapeutique en vigueur. Leurs effets indésirables et interactions seront analysés, avec une attention particulière portée sur les effets indésirables musculaires. Certaines controverses portant sur la théorie du cholestérol et des statines seront abordées. Un point sur les autres thérapeutiques médicamenteuses disponibles clôturera ce chapitre.

Dans l'ultime chapitre, les alternatives existantes sur le marché sont étudiées. Nous verrons tout d'abord les compléments destinés à prévenir les effets indésirables des statines. Nous présenterons ensuite les alternatives dites "naturelles" prétendant un effet hypolipémiant, issus des domaines de la phytothérapie, de l'homéopathie et de l'aromathérapie. Nous insisterons d'autre part sur la "levure de riz rouge" et ses dangers. Enfin, nous étudierons quelques compléments alimentaires ayant présenté des résultats intéressants en terme de baisse de la cholestérolémie.

Chapitre 1

Le cholestérol

1.1 Histoire du cholestérol

Découverte

En 1758, un juriste français passionné de médecine, François-Paul Poulletier de la Salle, découvre en étudiant des calculs biliaires une substance « *d'apparence lamelleuse, brillante feuilletée et cristalline* », que ses contemporains classent dans la même catégorie des sels avec le sel sédatif (acide borique) et le sel de Benjoin (acide benzoïque). Loin de se douter de l'importance future de sa découverte, et malgré la curiosité de ses confrères, il ne publie aucun article à ce sujet. Antoine-François de Fourcroy, l'un des ses élèves et collaborateurs, mena ses travaux à terme, enseigna et publia de nombreux articles sur les détails concernant cette nouvelle molécule. Il la nomma « adipocire », en raison de son aspect gras et blanchâtre. Par la suite, cette substance sera retrouvée en divers sites de l'organisme dont le cerveau, et sera comparée au « blanc de baleine » et considérée comme une « altération contre nature »[1].



FIGURE 1.1 – Antoine-François de Fourcroy (1755-1809) [2]

Michel-Eugène Chevreul, grand chimiste du XIX^e siècle, reconnu pour son travail sur les acides gras et la saponification, reprit les travaux de Poulletier et de De Fourcroy. Il décrit en 1816, redéfinit ses caractéristiques physico-chimiques en un corps gras insaponifiable, et la renomme « cholestérine » (du grec *chole* = bile et *stereos* = solide). Il ne parvint cependant pas à préciser son rôle, ni s'il s'agit une substance physiologique ou un produit morbide. Sa présence dans le cerveau humain mais aussi dans le jaune d'oeuf fit abandonner l'idée que celle-ci n'était qu'un déchet.

C'est un autre grand chimiste français, Marcellin Berthelot, qui, en 1859, donna à cette substance son nom définitif : le cholestérol. Il montra en effet que la cholestérine était un alcool ayant la propriété de former des esters et lui adjoint donc le suffixe approprié « -ol ». L'Américain Austin Flint, montra lui que la cholestérine était produite dans les tissus nerveux, qu'elle diffusait dans le sang et découvrit au foie une nouvelle fonction : la séparation de la cholestérine du sang et son élimination sous forme de stercorine qu'il détaillait dans son ouvrage *Experiments Regarding a New Function of the Liver, Separating the Cholesterin of the Blood and Eliminating it as Stercorin* (1862)[3].

Mais jusqu'alors, personne n'avait réussi à définir un rôle, qu'il soit physiologique ou pathologique, à ce cholestérol. C'est seulement au début du XX^e siècle que furent mises en œuvre des recherches pour mieux comprendre le rôle de celui-ci. Des propriétés anti-toxiques

et anti-hémolytiques lui étaient attribuées, et on le disait indispensable aux défenses de l'organisme. Il fut utilisé dans le traitement de la tuberculose, du tétanos ou des anémies. Ce sont Georges Lemoine et son collaborateur Ernest Gérard, professeurs de clinique médicale à Lille, qui ont été les premiers à suspecter une fonction délétère du cholestérol en 1908, en le considérant comme un agent actif de la constitution de la « *bouillie athéromateuse* » décrite dans les lésions d'athérome. Un pharmacien français, Henri-Félix Boudet retrouva le cholestérol en 1833 dans le sang de sujets sains et ictériques soumis à la saignée. Louis-René Lecanu, un autre pharmacien français, prouve que le cholestérol circule dans le sang en 1841[4].

Alfred Becquerel fixe par la suite la valeur de normale de la cholestérolémie entre 32 et 175 mg/kg de sang et remarque son augmentation en cas d'ictère. Par la suite, les travaux sur l'extraction et les méthodes de dosage du cholestérol se multiplièrent jusqu'au début du XXe siècle. Adrien Grigaut comprit que le cholestérol était transporté dans le sang par les lipoprotéines. John W. Gofman, physicien américain, découvre par la suite qu'il existe plusieurs sortes de ces lipoprotéines en les séparant par ultra-centrifugation analytique. C'est lui qui renseigne leur composition, mais aussi leurs rôles dans l'organisme, dans une série d'articles publiés entre 1949 et 1956[5]. Lui et son équipe parvinrent à définir le rôle protecteur des HDL (High Density Lipoprotein) et le danger lié au LDL (Low Density Lipoprotein) et IDL (Intermediate Density Lipoprotein) dans la maladie coronaire[6].

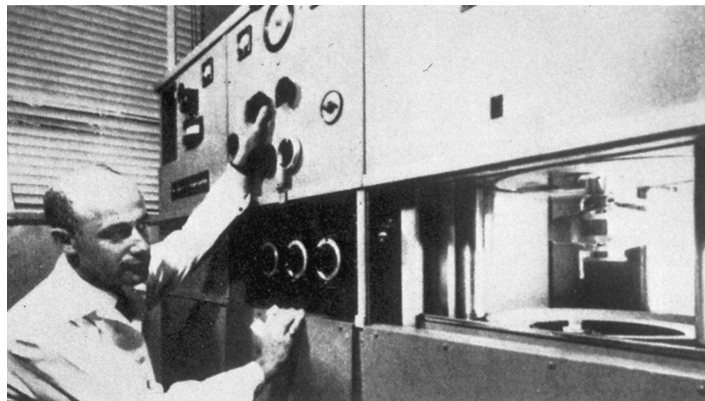


FIGURE 1.2 – John Gofman employant la centrifugation analytique en 1948 [7]

Rôle pathologique

Les études de Bacmeister et Havers décrivent en 1913 un lien entre une cholestérolémie anormale et certaines caractéristiques personnelles : une hypercholestérolémie était remarquée chez des patients obèses, diabétiques, atteint de néphrite ou d'athérosclérose évolutive ; dans le même temps, une hypocholestérolémie était notée chez les patients au régime pauvre en graisses, de mauvais état général et dans des situations d'hyperthermie. En 1833, le médecin français Pierre Rayer fait le lien entre hypercholestérolémie et amas de graisses présents sous la peau, souvent au niveau des paupières, qu'il nommera xanthomes. C'est le symptôme le plus visible d'une hyperlipidémie. Le cholestérol avait d'abord été considéré comme une substance ayant une action toxique directe, responsable d'une auto-intoxication, mais les travaux de Rayer ont poussé à penser que c'est son accumulation qui est pathologique[8].

En 1843, Julius Vogel décrit les lésions athéromateuses artérielles comme des « tables rhomboïdes mélangées à une masse amorphe et granuleuse » au sein desquelles il découvre du cholestérol. Rudolph Virchow fait le lien entre une altération de la nutrition et les dépôts de cholestérol présent dans l'athérome. Anatole Chauffard reprend cette idée, et émet la théorie selon laquelle la « cholestérine » était d'autant plus présente dans une espèce animale que son régime comportait une plus grande quantité de graisse ou de cholestérine.

Les travaux de Nicolaï Anitschkow sur le rôle du cholestérol dans l'athérosclérose sont souvent cités comme l'une des plus grandes découvertes du XXe siècle. En 1913, en nourrissant des lapins avec de l'huile de tournesol additionnée de cholestérol, il obtint des lésions évocatrices d'athérome, alors que l'huile de tournesol seule était sans effet. Il renouvela l'expérience avec un régime enrichi en jaunes d'œufs (riches en cholestérol), et remarqua les mêmes résultats. Anitschkow attribua ces lésions à l'hypercholestérolémie liée à l'apport excessif de cholestérol qui, chez le lapin, atteignait jusqu'à 10 g/L.

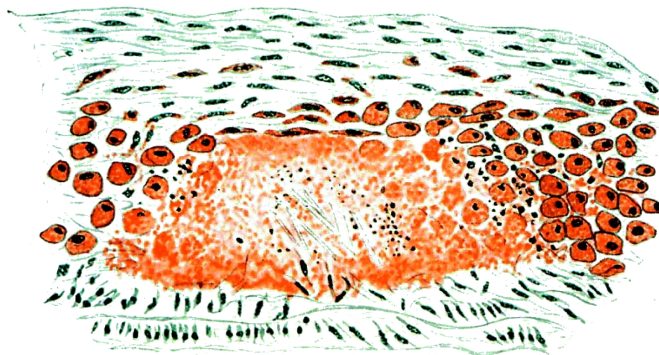


FIGURE 1.3 – Dessin par Anitschkow d'une plaque athéromateuse contenant du cholestérol dans l'aorte d'un lapin [9]

Mais jusqu'aux années 1950 et la reconnaissance de ses travaux par Gofman, la seule trace de la théorie d'Anitschkow est un article publié en 1933 dans le premier numéro de la revue *Atherosclerosis*[10]. La communauté scientifique lui reprochait des résultats expérimentaux qui ne purent être retrouvés chez le rat ou le chien, et des taux de cholestérol observés chez le lapin très étonnants voire non crédibles.

Cholestérol et risque coronaire

A la fin du XIXe siècle, des parents consultaient des médecins et des dermatologues pour la présence de nodules sur les tendons ou le visage de leurs enfants, bénins mais qu'ils jugeaient esthétiquement insupportables. Ces enfants étaient par ailleurs souvent atteints de troubles cardio-vasculaires à très jeune âge. Il s'agissaient en fait de xanthomes, témoins d'une hypercholestérolémie. En 1889, Lehzen et Knauss décrivaient le cas d'un enfant ayant présenté une xanthomatose à l'âge de 3 ans et mort subitement à 11 ans. L'autopsie révéla des dépôts xanthomateux dans les artères principales dont l'aorte et les artères coronaires. Sa sœur, âgée de 9 ans, présentait également une xanthomatose cutanée sévère. On a su par la suite qu'il s'agissait d'un cas d'hypercholestérolémie familiale homozygote, très rare (1 cas pour 1 million de naissances)[11]. En 1908, Pinckus et Pick, furent les premiers à démontrer que les lipides des lésions artérielles étaient des cristaux de cholestérol et non pas des triglycérides. Et en 1938, un médecin norvégien, Carl Müller, relie la présence des xanthomes à l'angor dans des communautés à forte consanguinité.

La démonstration que la partie délétère du cholestérol sanguin chez ces patients était contenue dans les fractions LDL et IDL a été apportée par John W. Gofman en 1952, en observant qu'après ultra-centrifugation, la proportion de cholestérol à la surface était plus importante chez les patients atteints d'hypercholestérolémie familiale homozygote. La découverte du récepteur au LDL-cholestérol par Joseph Goldstein et Michael Brown et son rôle dans la régulation de la concentration du LDL-cholestérol sanguin date de 1970, elle met fin à la théorie selon laquelle un seul et même gène conduirait à une hypercholestérolémie et augmenterait le risque cardio-vasculaire dans cette pathologie[11].

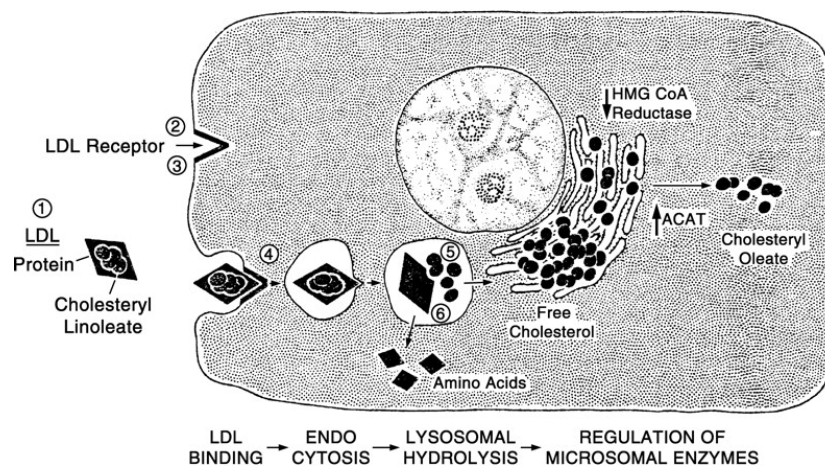


FIGURE 1.4 – Hypothèse de Goldstein et Brown sur le métabolisme du récepteur au LDL [11]

Cependant, l'extrapolation à la population générale de ces données, qui concernaient des patients avec une cholestérolémie extraordinairement élevée, a été considérée comme abusive chez de nombreux spécialistes. Sans étude épidémiologique, il était impossible d'établir un seuil à partir duquel la concentration en cholestérol devenait problématique, et que la baisse de la cholestérolémie apporterait un bénéfice quelconque.[8]

L'étude des sept pays

Analyser les effets des lipides sur la santé en fonction de leur classe (acides gras saturés (AGS), acides gras monoinsaturés (AGMI), acides gras polyinsaturés (AGPI)) a été la révolution des années 1960 avec, en particulier, l'étude « des 7 pays ». Dans cette étude de 1957, l'américain Ancel Keys, a reporté le suivi thérapeutique sur dix ans d'environ 12 000 hommes. Ceci a permis de montrer que la mortalité cardiovasculaire (en particulier par in-

farctus du myocarde) était à cette époque très faible en Grèce (inférieure à 10 cas/10 000), faible en Yougoslavie (inférieure à 20 cas/10 000) et en Italie (inférieure à 30 cas/10 000), mais élevée aux Pays-Bas (environ 40 cas/10 000) et très élevée en Finlande et aux USA (environ 50 cas/10 000). Cette mortalité par maladie cardiovasculaire était très inférieure en Europe du sud, en particulier en Crète. Ces meilleurs résultats étaient attribués à l'alimentation, en particulier à de moindres consommations de lipides saturés d'origine animale. Keys affirmait dans sa publication l'existence d'une association positive entre apport en AGS et mortalité coronarienne (10 ans/10 000 habitants), les apports les plus élevés en AGS atteignant, par exemple, 23,7% de la ration énergétique en Carélie du nord (Finlande); et une relation inverse entre apport en AGMI et mortalité coronarienne [12, 13].

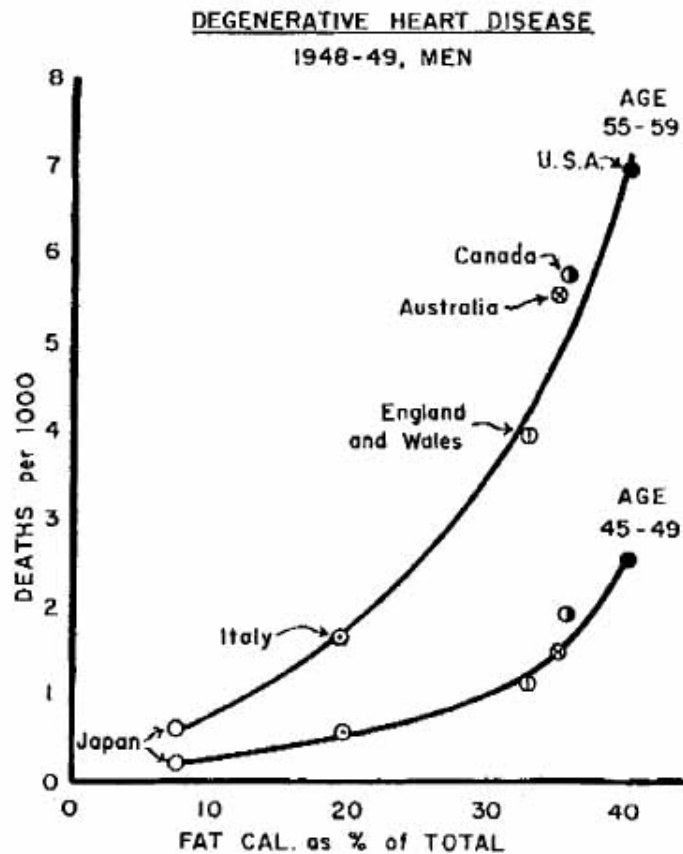


FIGURE 1.5 – Corrélation entre pourcentage d'acides gras des apports caloriques et risque cardio-vasculaire mortel dans l'étude des 7 pays [14]

Correction de l'hypercholestérolémie

A la fin des années 1960, le consensus veut que l'on ne traite plus l'hypercholestérolémie comme un simple facteur de risque. Elle doit devenir une cible thérapeutique. Mais de nombreux praticiens, y compris des professeurs renommés, continuaient à nier l'intérêt de traiter l'hypercholestérolémie. Ces opposants freinèrent le développement de thérapeutiques pendant plus de 10 ans, posant un réel problème de santé publique.

En 1984, le National Health Institute des États-Unis fixa comme objectif thérapeutique une baisse de la cholestérolémie. Cet avis a été fondé sur les résultats de l'essai Lipid Research Clinics Coronary Primary Prevention Trial[15], dans lequel en utilisant la cholestyramine comme agent hypocholestérolémiant, les investigateurs ont établi que la diminution de 1 % du cholestérol sanguin réduisait de 2 % l'incidence des maladies ischémiques du cœur. Dès lors, la diminution du LDL-cholestérol devient un objectif majeur de santé publique, voire une grande cause nationale. Le National Cholesterol Education Program (1985) est alors développé à l'intention des médecins nord-américains, mais toujours avec des doutes concernant la sécurité et l'efficacité des traitements chez les femmes et personnes âgées.

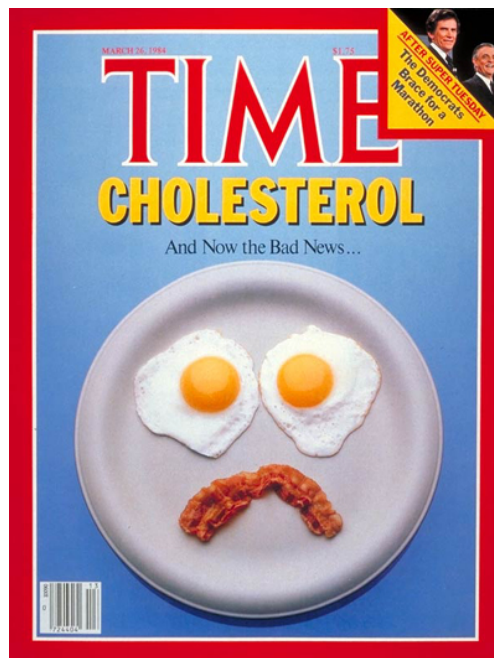


FIGURE 1.6 – La couverture du Time magazine du 26 mars 1984 [16]

Dès 1961, l'American Heart Association recommandait de limiter la part des graisses

à 25-35 % de l'apport énergétique, notamment chez les coronariens. Puis des traitements médicamenteux ont été envisagés. La delta-4-cholesténolone, composé proche du cholestérol, avait été considérée comme hypocholestérolémiant. Mais l'accumulation de cholestanol, composé pro-athérogène, a joué un rôle contre-productif.

En 1957, une molécule, ayant la propriété d'inhiber la dernière étape de la synthèse du cholestérol et d'entraîner une pseudo-hypocholestérolémie avait été développée : le triparanol. Mais encore une fois, elle provoquait une accumulation de desmostérol, différente du cholestérol seulement par une double liaison, et qui s'avère aussi athérogène que lui. Sa commercialisation fut interrompue en 1963, en raison d'effets indésirables graves (cataracte irréversible, lésions cutanées, perte de cheveux...). Au début des années 1970, les fibrates de deuxième génération apparaissent, mais leur activité hypocholestérolémiante reste modérée et inconstante.

En 1974, Joseph Goldstein et Michael Brown s'intéressèrent à l'hypercholestérolémie familiale et recherchèrent un déficit génétique. Ayant développé un dosage de la 3-hydroxy-3-méthylglutaryl-coenzyme A, enzyme limitante de la synthèse du cholestérol, ils observent sur des cultures de fibroblastes que les protéines de transport de type LDL suppriment l'activité de cette enzyme par l'intermédiaire d'un récepteur spécifique, absent chez les patients atteints d'hypercholestérolémie familiale homozygote. Ce travail, qui leur valu le prix Nobel de médecine en 1984, est à la base de la pharmacologie des statines[8].

1.2 Les lipides physiologiques

1.2.1 Métabolisme lipidique

Représentant 40% de l'énergie utilisée chez les vertébrés, les lipides sont la première source d'énergie de l'organisme. Ils sont soit apportés par l'alimentation (voie exogène) soit synthétisés dans le foie (voie endogène), puis sont acheminés vers les organes consommateurs par le système sanguin. Mais leur lipophilie ne leur permet pas de circuler librement dans le sang. Ils nécessitent donc l'intervention de véhicules hydrophiles : les lipoprotéines.

La solubilisation et l'intégrité structurelle de celles-ci sont médiées par les apolipoprotéines. Ces apolipoprotéines ont également un rôle dans la régulation de certaines enzymes et sont des ligands de récepteurs membranaires. Les apolipoprotéines diffèrent selon les lipoprotéines.

	LIAISON	P.M.	FONCTION	SITE DE SYNTHÈSE
APO A I	HDL (II) CHYLOMICRONS	28 000	Activateur de la LCAT	FOIE, INTESTIN
APO A II	HDL CHYLOMICRONS	16 000	Structure des HDL	FOIE, INTESTIN
APO A IV	HDL, VLDL CHYLOMICRONS	46 000	Inconnue	INTESTIN
APO B100	LDL, VLDL	550 000	Synthèse et sécrétion des VLDL. Liaison avec récepteur	FOIE
APO B48	CHYLOMICRONS REMNANTS	250 000	Structurelle, fisyntèse	INTESTIN
APO C I	HDL CHYLOMICRONS VLDL	6 000	Activateur de la LCAT	FOIE
APO C II	HDL CHYLOMICRONS VLDL	7 000	Activateur de la LPL	FOIE
APO C III	HDL CHYLOMICRONS VLDL	7 000	Stabilise la surface Inhibe l'Apo C2	FOIE
APO D	HDL	21 000	Inhibe la LPL dans l'échange des esters de cholestérol	FOIE
APO E	HDL, VLDL CHYLOMICRONS REMNANT LDL	34 000	Captation des remnants par le foie	FOIE MACROPHAGES
E2	Non reconnu par le récepteur			
E3	Reconnus par le récepteur B et E situé sur la membrane de l'hépatocyte			
E4				

FIGURE 1.7 – Les apolipoprotéines, leur localisation et leurs fonctions [17]

Voie exogène

Les triglycérides et le cholestérol apportés par l'alimentation se combinent avec les phospholipides et l'apo-B48 présents dans l'entérocyte pour former la plus volumineuse des lipoprotéines : le chylomicron (Figure 1.8). Ce chylomicron passe dans la lymphe puis dans la circulation générale, où il acquiert les apo-C et apo-E. Il y subit l'action de la *LipoProtéine Lipase* (LPL) qui libère les triglycérides de son noyau, pour être captés par les tissus adipeux et musculaire. Il reste alors une particule, appelé le remnant, pauvre en triglycérides, et dépourvu de l'apo-CII nécessaire à l'action de la LPL. Il est riche en cholestérol estérifié et en apo-E, qui permet son internalisation dans le foie par le biais du récepteur aux LDL. Il sera dans le foie catabolisé en acide biliaire, utilisé dans la synthèse de la membrane cellulaire ou libéré dans la circulation par les VLDL.

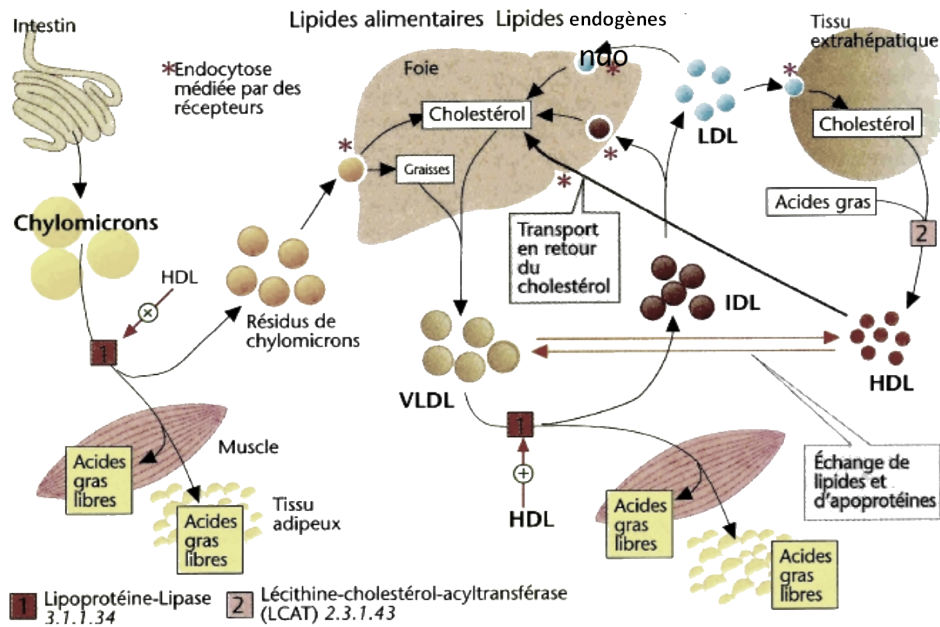


FIGURE 1.8 – Cycle de vie des lipoprotéines [18]

Voie endogène

Lorsque des tissus périphériques ont besoin de lipides, le foie libère une autre lipoprotéine : Very Low Density Lipoprotein (VLDL), riche en triglycérides, contenant en son centre du cholestérol estérifié et présentant à sa surface l'apo-CII et l'apo-B100. Ces VLDL subissent alors l'action de la LPL, libérant les triglycérides et diminuant leur taille. Ils deviennent les IDL (Intermediate Density Lipoprotein).

Ces IDL vont être soit recaptés par le foie, soit subir une nouvelle fois l'action de la LPL pour devenir les Low Density Lipoprotein (LDL).

Les LDL, riches en cholestérol estérifiés, sont recaptés par le foie ou libèrent le cholestérol dans les tissus périphériques, de par la liaison des apo-B et apo-E aux récepteurs aux LDL.

Les lysosomes dégradent les apolipoprotéines en acides aminés et les esters de cholestérol deviennent du cholestérol libre.

Retour du cholestérol au foie

Le surplus de cholestérol des tissus périphériques est excrété dans la circulation générale sous forme de High Density Lipoprotein (HDL). Ces HDL sont constitués de l'apo-A1 syn-

thétisée par le foie, ainsi que du cholestérol, des phospholipases et d'autres apolipoprotéines issues de la dégradation des VLDL et des chylomicrons. Le cholestérol libre est estérifié par la *Lecithine Cholesterol Acyl Transferase* (LCAT) activée par l'apo-A1, passe de l'enveloppe au noyau du HDL qui devient un HDL3, puis un HDL2 après une nouvelle action de LCAT.

Ces HDL2 peuvent redevenir des HDL3 sous l'action des *Cholesterol Ester Transfer Proteins* (CETP), qui échangent les esters de cholestérol des HDL2 avec des triglycérides des VLDL et chylomicrons. Les HDL2 peuvent également délivrer du cholestérol estérifié aux tissus stéroïdogènes pour la synthèse d'hormones stéroïdes, ou être internalisées dans les cellules hépatiques par reconnaissance de l'apo-A1 : c'est le transport reverse[19, 18, 20, 21].

1.2.2 Les dyslipidémies

1.2.2.1 Epidémiologie

Définition

Les dyslipidémies regroupent les anomalies qualitative ou quantitative d'un ou de plusieurs lipides plasmatiques : cholestérol total, HDL-cholestérol, LDL-cholestérol, triglycérides.

En 1967, Fredrickson identifie par électrophorèse 5 grands types d'hyperlipidémies. Cette classification sera adoptée en 1972 par l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS) :

Hyperlipoprotéinémie		Autre nom	Cause	Lipoprotéine concernée	Bilan biologique	Principaux symptômes	Aspect du sérum
<u>Type I</u>	<u>a</u>	Hyperchylomicronémie familiale	↘ LPL	↗ Chylomicrons	↗ ↗ TG	Xanthome Pancréatite Hépatosplénomégalie	Surnageant crémeux
	<u>b</u>	Déficit en apoCII familial	ApoC2 altérée				
<u>Type II</u>	<u>a</u>	Hypercholestérolémie familiale	Déficiences du LDL-R	↗ LDL	↗ ↗ LDL-c	Xanthelasma Gérontoxon Xanthome tendineux	Limpide
	<u>b</u>	Hyperlipidémie combinée familiale	↘ LDL-R et ↗ ApoB	↗ LDL ↗ VLDL	↗ ↗ TG ↗ ↗ LDL-c	/	Trouble
<u>Type III</u>		Dysbetalipoprotéinémie familiale	Défaut de la synthèse d'ApoE	↗ IDL	↗ ↗ CT ↗ TG	Xanthome palmaire	Trouble
<u>Type IV</u>		Hypertriglycéridémie familiale	↗ production VLDL	↗ VLDL	↗ TG	Pancréatite	Trouble
<u>Type V</u>			↗ production VLDL ↘ LPL	↗ VLDL ↗ Chylomicrons	↗ ↗ ↗ TG	/	Surnageant crémeux

FIGURE 1.9 – La classification de Fredrickson [22]

En pratique courante, il serait très onéreux et fastidieux d'analyser aussi précisément chaque patient, ces examens restent donc dans le domaine des lipidologues. On se satisfera d'un simple bilan lipidique, le seul remboursé par l'Assurance Maladie, dosant les concentrations de cholestérol total, de HDL-cholestérol et de triglycérides. On utilisera donc des seuils numériques pour caractériser les hyperlipidémies.

Ainsi on distingue :

- L'hypercholestérolémie pure : définie par une concentration en cholestérol total (CT) > 2g/L et une triglycéridémie (TG) < 1,5g/L
- L'hyperlipidémie mixte : avec CT > 2 g/L et TG > 1,5 g/L
- L'hypertriglycéridémie pure : CT < 2 g/L et TG > 1,5 g/L

— La baisse isolée du HDL-cholestérol : CT < 2 g/L et TG < 1,5 g/L mais HDL-c < 0,40g/L chez les hommes ou HDL-c < 0,50 g/L chez les femmes [23].

Prévalence

Au niveau mondial, l’OMS parle d’une prévalence de l’hypercholestérolémie (pour CT > 1,9 g/L ou 5 mmol/L) de 39%, avec une prédominance féminine (40% contre 37% chez les hommes). Les continents les plus touchés sont l’Europe et l’Amérique. On distingue également une relation nette entre le niveau de richesse d’une population et sa cholestérolémie [24].

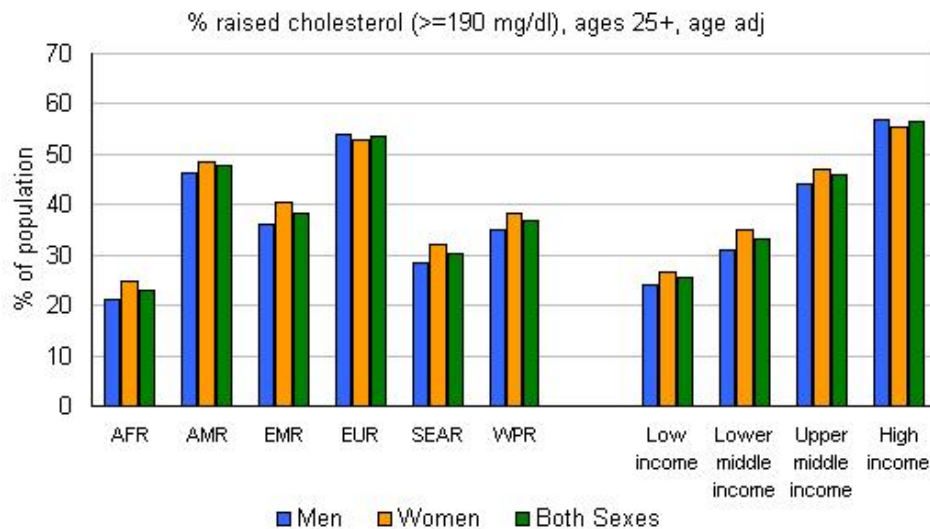


FIGURE 1.10 – Répartition mondiale, géographique et sociale, de l’hypercholestérolémie [24]

En France, parmi les études qui se sont intéressées à la prévalence des dyslipidémies dans la population générale, une seule s’est attardée sur une population sans maladie cardiovasculaire et non-traitée, il s’agit du projet MONICA-FRANCE (MONItoring of trends and determinants of Cardiovascular diseases)[25]. Planifiée par l’OMS, organisée sur 10 ans dans 39 centres répartis dans 27 pays, MONICA est la plus grande étude épidémiologique jamais menée sur les cardiopathies, elle recensait les événements cardio-vasculaires et leurs facteurs de risque dans chaque population [26]. En France, les 3 centres étaient situés à Toulouse, Strasbourg et Lille [27].

On y retrouve une prévalence de l'hypercholestérolémie pure de l'ordre de 30%, soit la plus répandue, suivie de la HDL-cholestérolémie basse à 12% (Figure 1.11).

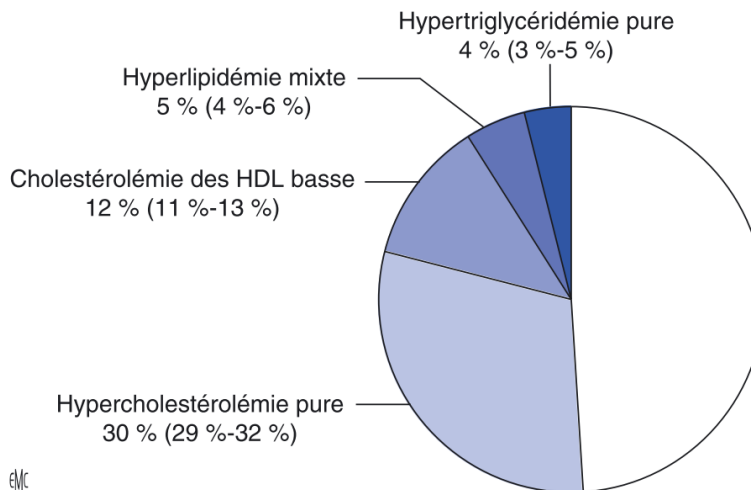


FIGURE 1.11 – Prévalence des dyslipidémies en France [28]

Dans l'Etude Nationale Nutrition Santé (ENNS) de 2006, concernant 3887 sujets de 15 à 74 ans, traités ou non pour une dyslipidémie, 43,9% des 18-74 ans présentaient une dyslipidémie (50,5% des hommes et 37,6% des femmes). Cette proportion augmentait avec l'âge, ainsi la classe d'âge la plus touchée est celle des 55-74 ans, avec une prévalence pour les hommes de 67% et pour les femmes de 59,8%. Seulement la moitié de ceux-ci étaient traités par hypolipémiants [29].

Au sein de la population atteinte d'un syndrome coronaire stable, ces proportions sont modifiées : selon une étude américaine, 23% des coronariens présentaient une hypercholestérolémie, 33% une hypertriglycéridémie et 38% une hypo HDL-cholestérolémie [30].

1.2.2.2 Risque cardio-vasculaire

Depuis les années 1950, une multitude d'études ont été publiées mettant en relation les dyslipidémies et le risque cardio-vasculaire. Les plus importantes ont été l'étude des 7 pays d'Ansel Keys, et l'étude de Framingham, dans laquelle la population entière d'une petite ville a été suivie. Ont été recensés leurs apports caloriques, activités physiques et autres habitudes de vie. Toutes ces études ont conclu au même résultat : une corrélation positive entre hyperlipidémie et mortalité cardio-vasculaire.

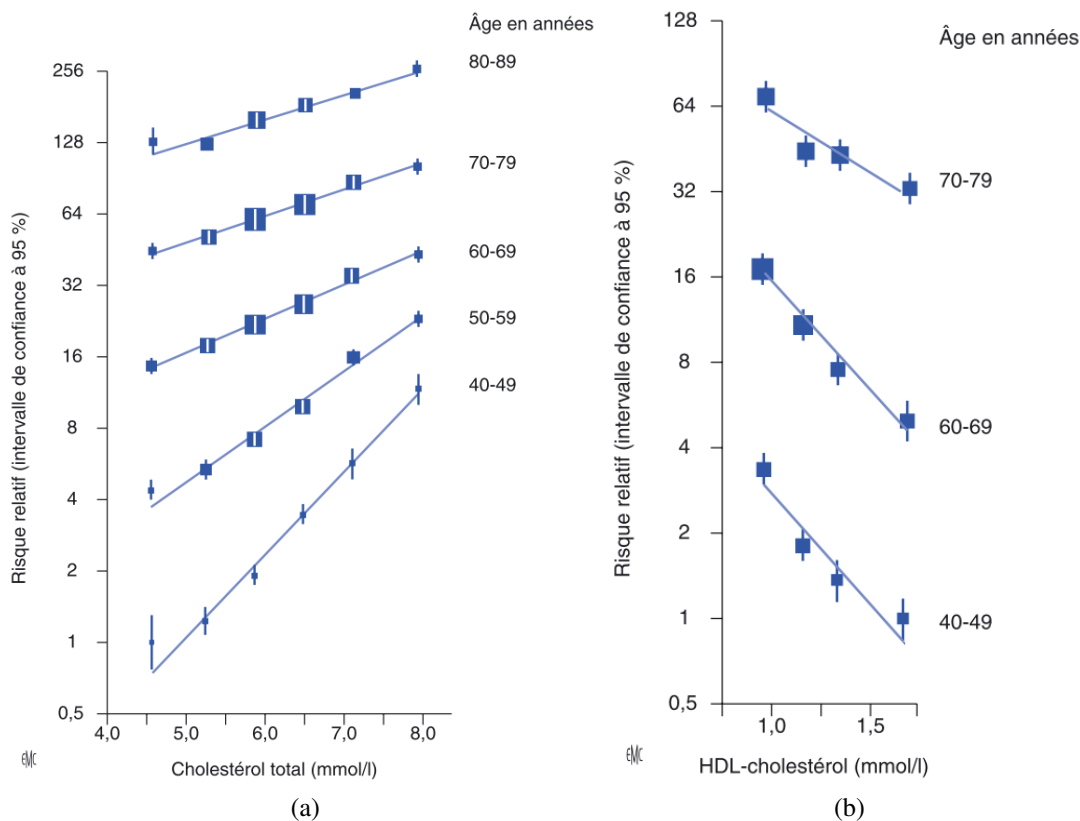


FIGURE 1.12 – Relation entre cholestérolémie totale (a) ou HDL-c (b) et mortalité cardiaque [28]

Une méta-analyse de 61 études et plus de 900 000 sujets a été publiée en 2007 [31]. Les données recueillies concluent à une relation positive entre cholestérol total et apparition d'un risque cardio-vasculaire linéaire et sans seuil. Chaque baisse d'1 mmol/L (0,39 g/L) de cholestérol total induit une diminution de 50% du risque chez les 40-49 ans, de 33% chez les 50-69 ans et de 17% chez les 70-89 ans. D'autre part, le rapport cholestérol total/HDL-cholestérol semble être le meilleur prédicteur du risque.

Cependant, lorsque l'on s'attarde au risque d'accident vasculaire cérébral en particulier, la relation entre cholestérol total et risque n'est que très faible entre 40 et 60 ans, et elle n'est pas du tout remarquable au delà de 60 ans [28].

En 1989, une étude définit l'importance du HDL-c dans la protection cardio-vasculaire [32]. Cette méta-analyse regroupe 4 grands essais portant sur le risque cardio-vasculaire et recoupe les informations obtenues avec la concentration sanguine des HDL-c des sujets. Elle

conclue qu'une hausse de 0,01 g/L de HDL-c entraîne une baisse du risque d'apparition d'un évènement cardio-vasculaire de 2 à 3%. La méta-analyse de 2007 [31] confirme ces données en affirmant qu'une hausse de 0,12 g/L de HDL-c est associée à une baisse de 30% du risque de décès par cardiopathie ischémique (Figure 1.12b).

Evaluation du risque

Il existe plus de 40 modèles d'évaluation du risque cardio-vasculaire, dont 23 issus des résultats de l'étude nord-américaine de Framingham.

L'équation de Framingham, publiée en 1990 par l'équipe d'Anderson [33], est le premier et le plus mondialement utilisé de ces modèles. Il prend en compte l'âge, le sexe, la pression artérielle systolique et diastolique, la cholestérolémie totale, le HDL-c, le tabagisme et le diabète.

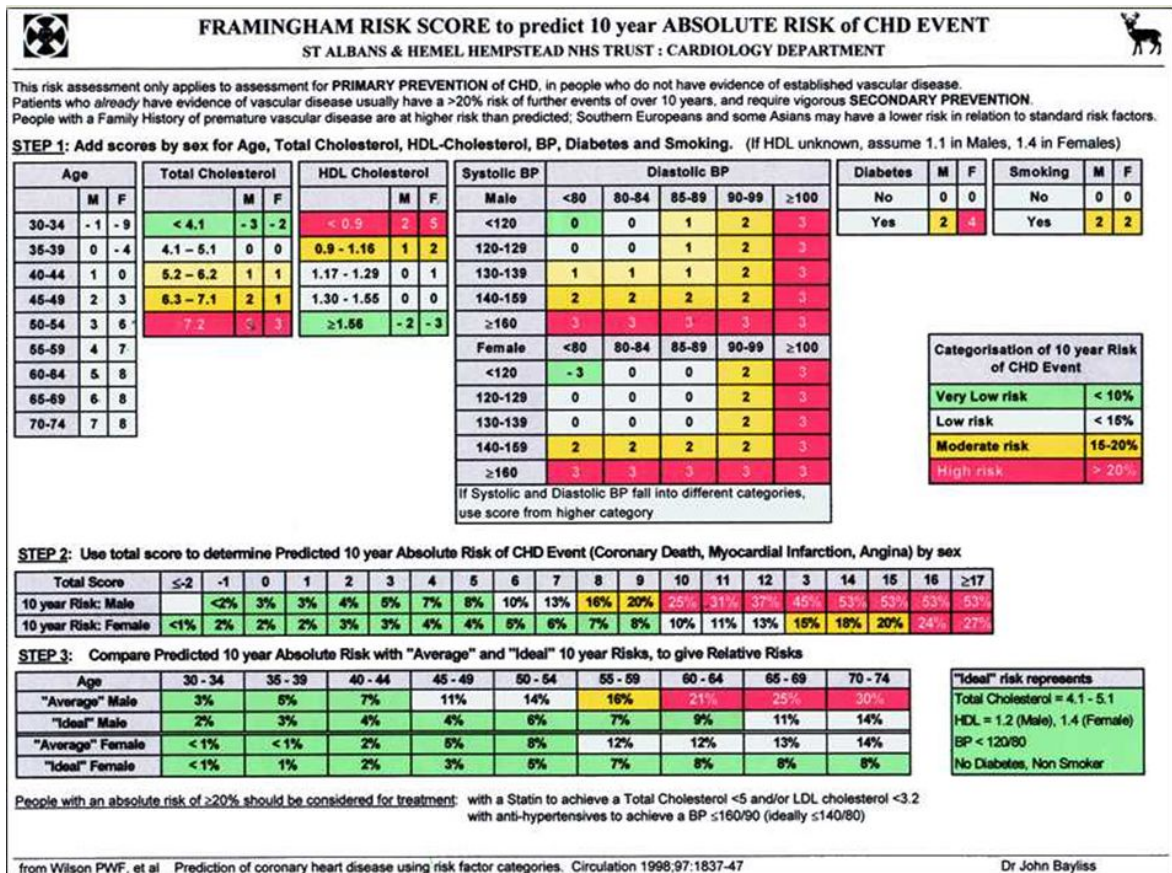


FIGURE 1.13 – L'équation de Framingham [33]

On obtient une valeur numérique, à reporter dans un tableau pour connaître son risque de subir un évènement cardio-vasculaire, fatal ou non, sur 10 ans.

Ce risque est donc basé sur l'étude de Framingham, qui s'est déroulée aux Etats-Unis. La variation de ce risque selon un facteur géographique n'est alors pas prise en compte dans ce modèle. C'est pour cela qu'en France et dans toute l'Europe, on utilise depuis 2003 une échelle basée sur le projet SCORE (Systematic COronary Risk Evaluation)[34]. Ce projet a rassemblé les résultats de 12 études de cohorte regroupant 2,7 millions de personnes-années, excluant les sujets ayant déjà subi un infarctus du myocarde, et recensé tous les décès d'origine cardio-vasculaire dans le but d'établir une échelle de risque.

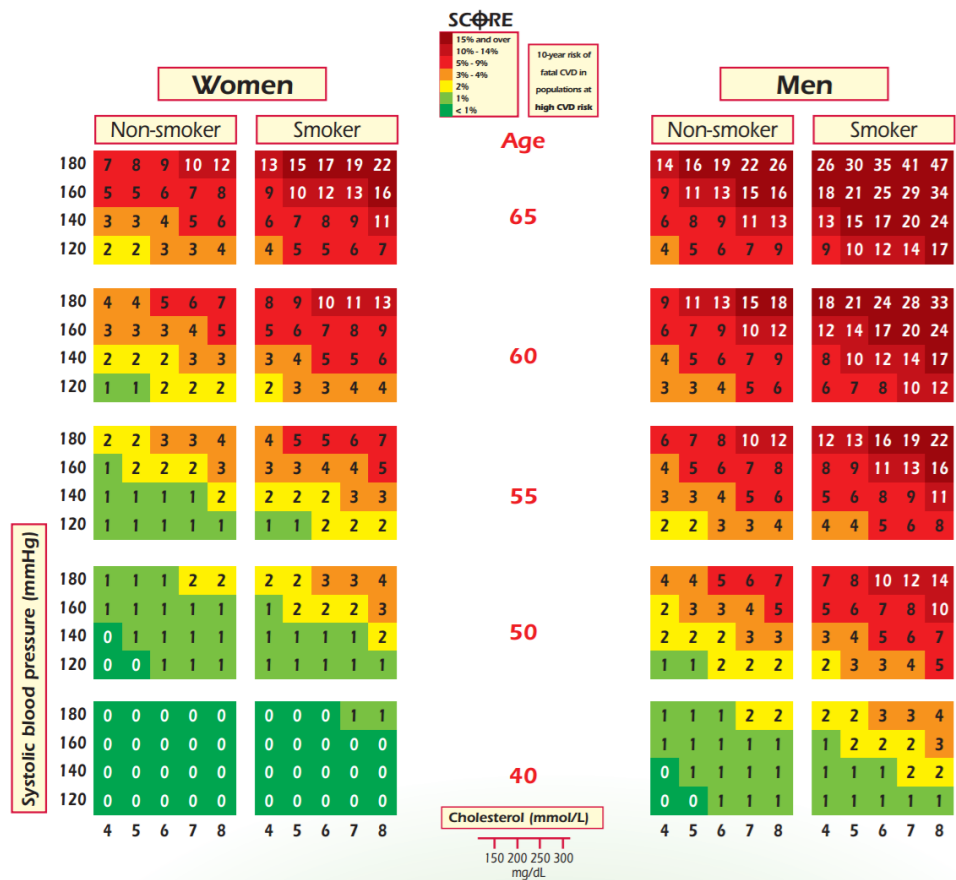


FIGURE 1.14 – Le risque de mortalité cardio-vasculaire dans les pays à faible risque selon l'échelle SCORE [35]

Pour lire ce risque, il faut tout d'abord choisir entre l'échelle des pays à bas risque (An-

dorre, Allemagne, Autriche, Belgique, Chypre, Danemark, Espagne, Finlande, France, Grèce, Islande, Irlande, Israël, Italie, Luxembourg, Malte, Monaco, Norvège, Pays-Bas, Portugal, Royaume-Uni, Saint-Marin, Slovénie, Suède et Suisse) et celle des pays à haut risque (tous les autres pays d'Europe et du pourtour méditerranéen) [36]. Il faut ensuite se reporter à la case correspondante à l'état de fumeur du patient, son âge et sa pression artérielle systolique. La valeur inscrite correspond à son risque moyen d'accident cardio-vasculaire mortel sur les 10 prochaines années. On considère qu'un patient est à très haut risque si ce chiffre est supérieur à 10%, et à haut risque s'il est compris entre 5 et 10%. A noter que les patients ayant un antécédent personnel d'évènement cardio-vasculaire, un diabète avec l'atteinte d'un organe, et une insuffisance rénale sévère sont directement catégorisés comme à très haut risque, et que les patients avec une cholestérolémie totale $> 3,10$ g/L, une pression artérielle $> 180/110$ mmHg, un diabète de type II ou une insuffisance rénale modérée sont considérés à haut risque.

SCORE possède l'avantage d'être plus représentatif de la population française, mais l'équation de Framingham a davantage fait ses preuves dans le monde. Pour son utilisation en pratique, un réajustement est nécessaire en Europe, par une division par 1,5 voire 2 du risque. L'échelle SCORE ne prend en compte que les évènements mortels, et n'apporte donc aucun élément en terme de morbidité (il faudrait multiplier le résultat par 3 pour avoir le risque cardio-vasculaire total), et est limitée à la tranche d'âge 40-65 ans[35, 37].

Ces échelles comportent des biais : aucune mention de l'activité ou de la sédentarité, des antécédents personnels ou familiaux, de l'origine ethnique, du niveau social, de la présence d'une insuffisance rénale... Elles ne sont donc fiables qu'en prévention primaire, dans certaines situations bien définies. Ce sera le rôle du clinicien de réajuster le risque avec l'aide de l'anamnèse et de l'examen clinique et biologique de son patient.

D'autres échelles sont à l'étude, intégrant de nouveaux facteurs de risques, comme le nombre de globules blancs, la glycémie à jeun, l'épaisseur intima-média de la carotide, le score calcique, le niveau d'homocystéine plasmatique, le niveau de protéine C réactive circulante, la fonction plaquettaire, la fonction rénale... Mais aucune de ces nouvelles méthodes n'apporte un avantage significatif par rapport aux actuelles [38].

1.3 Athérosclérose

1.3.1 Définition

Le terme « athérosclérose » a été proposé pour la première fois en 1904 par Felix Marchand, soulignant à la fois la composante athéromateuse (du grec *athara* signifiant bouillie) et scléreuse (durcissement d'un organe par accumulation de collagène) des lésions retrouvées dans les artères des patients. L'OMS définit en 1954 l'athérosclérose comme « une association variable de remaniements de l'intima des artères de gros et moyen calibre consistant en une accumulation locale de lipides, de glucides complexes, de sang et de produits sanguins, de tissu fibreux et de dépôt calcaires ; le tout s'accompagnant de modifications de la media. » [39].

Ces éléments conduisent à la formation de la plaque d'athérome, qui, en s'érodant ou se rompant, entraîne une thrombose dans des vaisseaux de petit calibre, conduisant à un évènement cardio-vasculaire potentiellement mortel.

1.3.2 Les différents types de lésions

En 1995, l'American Heart Association (AHA) classe, suite aux travaux de Stary[40], les lésions d'athérosclérose en six stades, selon la taille et la composition de la plaque.

Type lésionnel	Terme proposé	Description
I	Macrophages spumeux isolés	Macrophages spumeux isolés dans l'intima Absence de lipides extracellulaires
II	Strie lipidique	Couches de macrophages spumeux Cellules musculaires lisses dans l'intima chargées de lipides Fines particules lipidiques extracellulaires disséminées
III	Préathérome	Modifications de type II associées à de multiples dépôts lipidiques extracellulaires formant de petits agrégats
IV	Athérome	Modifications de type II associées à de multiples dépôts lipidiques extracellulaires massifs et confluents (noyau lipidique)
V	Plaque athéroscléreuse	Modifications de type IV associées à des dépôts massifs de collagène (chape fibreuse) recouvrant le noyau lipidique (Va), avec calcifications (Vb)
VI	Plaque athéroscléreuse compliquée	Modifications de type V avec rupture de la chape fibreuse (VIa), hémorragie intraplaque (VIb) ou thrombose (VIc)

FIGURE 1.15 – Classification des lésions d'athérosclérose selon Stary [41]

Lésions de type I : Lésions initiales

Retrouvées chez les enfants et les adolescents, ce sont des lésions microscopiques avec infiltration dans l'intima de cellules spumeuses (Figure 1.16). Ces cellules sont essentiellement des macrophages, qui en se gorgeant de LDL oxydés, adhèrent à l'endothélium vasculaire et jouent un rôle essentiel dans le processus d'athérosclérose. Elles augmentent l'adhésion des monocytes à l'endothélium et entraînent l'évolution vers les lésions de type II.

Lésions de type II : Stries lipidiques

Elles sont présentes chez la moitié des enfants de 1 an, disparaissant au cours de l'enfance et réapparaissant vers 15 ans. On retrouve dans ces lésions un amas macroscopique de cellules spumeuses, majoritaires, ainsi que la présence de cellules musculaires lisses et des lymphocytes T. Dans le type IIa, rare, elles contiennent plusieurs couches de cellules musculaires lisses, et donnent naissance aux lésions de type III. Le type IIb, pauvre en cellules musculaires, n'évolue que chez les sujets à LDL-c très élevé.

Lésions de type III : Pré-athérome

C'est à partir de ce stade que la lumière artérielle se réduit par épaissement de l'intima. Ces lésions apparaissent entre 10 et 20 ans chez l'homme et sont irréversibles. Elles sont constituées de gouttelettes lipidiques extracellulaires et présentes dans les cellules musculaires, contenant majoritairement du cholestérol estérifié (à 77%).

Lésions de type IV : Athérome

Retrouvées chez l'homme de 20 à 30 ans Les pools de vésicules lipidiques, en fusionnant, forment le core lipidique. Ce core désorganise la structure de l'intima : des dépôts de calcium et des capillaires apparaissent, le sous-endothélium est infiltré par des cellules inflammatoires et des cellules chargées en lipides. La plaque formée peut alors devenir fibreuse (type V) ou se rompre (type VI).

Lésions de type V : Fibroathérome

Chez l'homme, après 40 ans, il y a production de tissu fibreux dans l'intima. Ce tissu est riche en collagène et cellules musculaires lisses : c'est la chape fibreuse. Composée de 60% de cellules musculaires lisses, 25% de cellules macrophagiques et 15% de lymphocytes T, elle peut contenir plusieurs centres lipidiques et une calcification (type Va), une épaisse chape fibreuse (type Vb), ou un centre lipidique très faible, et des cellules inflammatoires et des lipides absents (type Vc)[41].

Lésions de type VI : Lésions compliquées

Elles surviennent après 40 ans par complications des lésions de type IV ou V. Les lésions de type VIa présentent des fissures à leur surface, pouvant emporter les gouttelettes lipidiques dans le sang voire le détachement total de la plaque. Les lésions de type VIb se caractérisent par une hémorragie ou un hématome au sein de la plaque. Les lésions de type VIc, provoquent elles une thrombose par l'agrégation des plaquettes, qui peut être occlusif dans les artères de moyen calibre[42].

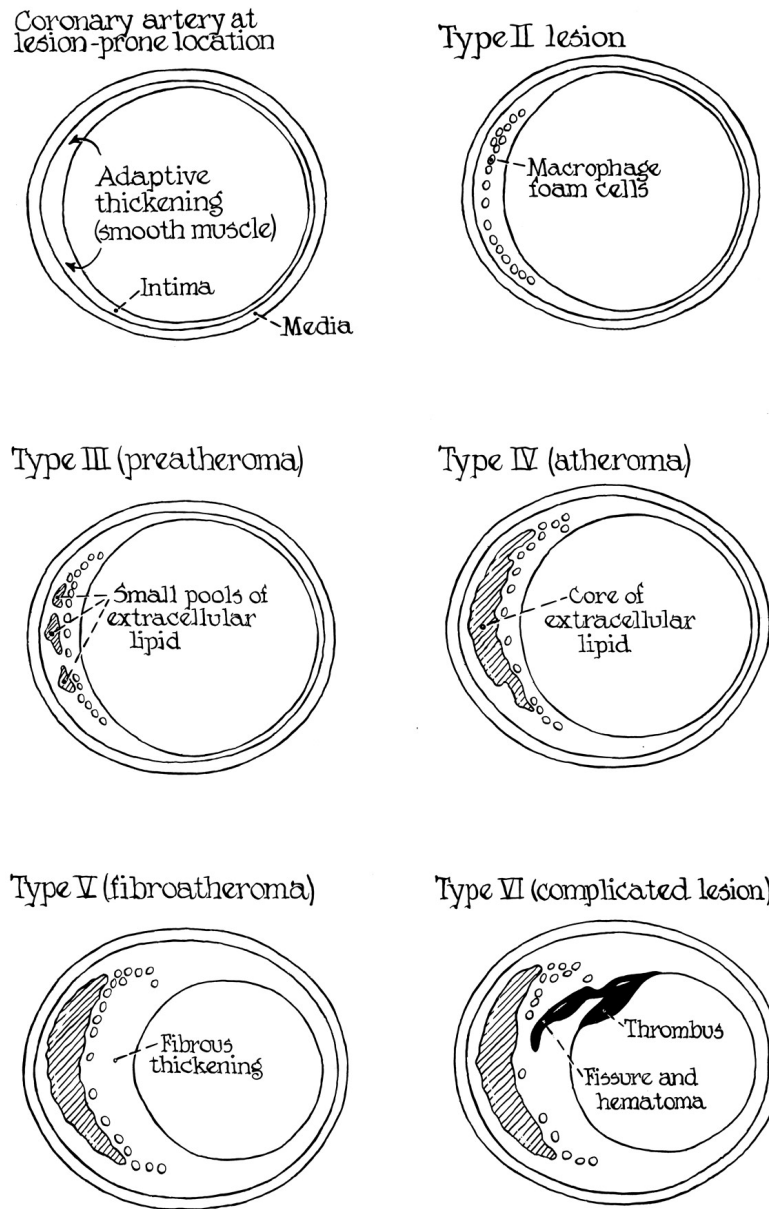


FIGURE 1.16 – Représentation des différentes lésions par Stary [40]

Dans l'hypercholestérolémie familiale, la mutation de certains gènes peut entraîner une apparition précoce de l'athérosclérose. Ces gènes sont ceux codant pour le récepteur aux LDL, l'apoB100 et la proprotéine convertase subtilisine/kexine type 9 (PCSK9), favorisant la dégradation des récepteurs aux LDL. Les sujets atteints présentent des dépôts de cholestérol au niveau de la peau et des tendons en plus de la paroi artérielle. Ils risquent de développer

une maladie coronaire dès leurs 20 ans pour la forme homozygotes, ou 40 ans pour la forme hétérozygote [43].

1.3.3 Anatomopathologie

Captation des LDL

Les macrophages, pour se transformer en cellules spumeuses, doivent internaliser un grand nombre de LDL. Pourtant, la régulation négative des récepteurs aux LDL devrait théoriquement empêcher une surconcentration intracellulaire de ceux-ci. Il doit donc exister une autre voie que la liaison apoB100 - récepteur aux LDL pour expliquer ce phénomène. Il s'agit en fait de l'oxydation de ces LDL. En effet, dans la paroi athéroscléreuse, par l'intermédiaire des NADPH oxydase, myéloperoxydase, xanthine déshydrogénase, NO synthase et lipooxygénase, une peroxydation intervient à la surface des LDL, où les acides gras sont transformés en cétones et aldéhydes. Ces aldéhydes se lient aux résidus lysine de l'apoB100 et empêchent leur reconnaissance par le récepteur aux LDL. Les LDL vont également entraîner une dysfonction endothéliale, responsable de la perte du pouvoir vasodilatateur des artères et de la sécrétion du NO, molécule anti-inflammatoire, anti-oxydante, anti-plaquettaire, anti-thrombotique, anti-proliférative et inhibitrice de la synthèse matricielle.

Ces LDL non reconnus par leur récepteur physiologique vont donc faire leur entrée dans le macrophage par trois phénomènes. Tout d'abord d'autres récepteurs, les scavengers (éboueurs), tels que SR-AI, SR-AII, CD36, CD68 et LOX-1 (ou SR-E) qui ne subissent aucune régulation négative. Ensuite, la phagocytose dont sont capables les macrophages : les LDL ont en effet une affinité pour les glycosaminoglycanes et forment un complexe insoluble que le macrophage va phagocyter. Enfin, les LDL oxydés vont être la cible d'anticorps auto-immuns, ce complexe immun sera capté par les macrophages.

Les LDL oxydés vont aussi être à l'origine du phénomène inflammatoire, et sont également responsables de la chimioattraction des monocytes et de leur différenciation en macrophages par le facteur de croissance M-CSF. Ils vont ensuite, avec les cytokines pro-inflammatoires, induire l'expression de molécules favorisant l'adhérence des macrophages à l'endothélium : VCAM-1 et ICAM-1. Les macrophages participent à la fabrication et à la stabilité de la plaque.

Composante inflammatoire

Un élément important du processus d'athérosclérose est l'inflammation. Les macrophages et les lymphocytes entretiennent cette inflammation chronique par le biais de cytokines : $\text{TNF}\alpha$, les interleukines IL1, IL6, IL8, IL12, $\text{IFN}\gamma$... Elles provoquent également le recrutement des monocytes par la libération de la MCP-1 et induisent l'expression de VCAM-1 et ICAM-1, et des métalloprotéases MMP-2, MMP-3 et MMP-9 qui dégradent la matrice extracellulaire. Le $\text{TNF}\alpha$ et l'IL1 augmentent l'activité procoagulante du facteur tissulaire, suppriment l'activité anticoagulante du système thrombomoduline-protéine C, diminuent l'activation de l'activateur du plasminogène et augmentent la production de son inhibiteur. Les cytokines pro-inflammatoires sont capables d'induire l'apoptose de tout les types cellulaires présents dans la plaque, en particulier les macrophages, les lymphocytes T, et les cellules musculaires lisses, stabilisatrices de la plaque.

En revanche, les macrophages produisent aussi l'IL10, cytokine anti-inflammatoire, inhibant la production de $\text{TNF}\alpha$, des MMP (tout en stimulant la production de leur inhibiteur TIMP-1), de l'activation du facteur de transcription de $\text{NF-}\kappa\text{B}$ et l'expression du facteur tissulaire. L'IL10 est donc une molécule antiathérogène et antithrombotique.

Les conséquences de l'inflammation sont la formation du centre nécrotique et la rupture de la plaque, provoquée par la dégradation de la matrice extra-cellulaire.

Conséquences de l'athérosclérose

L'athérosclérose est, la plupart du temps, une maladie silencieuse. Ses seuls symptômes interviennent lors de la rupture ou l'érosion de la plaque. Les plaques les plus enclines à se rompre sont les plaques peu serrées, molles et riches en lipides. Cette rupture est due à l'évolution de la taille du centre nécrotique par rapport à la taille totale de la plaque, de la dégradation de la chape fibreuse et du défaut de réparation par les cellules musculaires lisses.

L'érosion des plaques est indépendante de tout phénomène inflammatoire. Elle est responsable de plus de 40% des morts subites.

Cette rupture ou érosion peut provoquer un autre phénomène : la thrombose artérielle. L'activation du facteur tissulaire par contact avec le sang et le facteur VIIa va en effet entraîner une cascade enzymatique à l'origine de la formation de thrombine et d'un dépôt de fibrine.

Dans les artères coronaires, la rupture de la plaque peut entraîner une occlusion totale ou partielle de la lumière : c'est le syndrome coronarien aigu (ou angor instable), ou l'infarctus

du myocarde. L'occlusion brutale d'une ou plusieurs artères cérébrales provoque un accident vasculaire cérébral ischémique. Dans les membres inférieurs, une sténose progressive provoquera une claudication intermittente, symptomatique seulement à l'effort, alors qu'une occlusion brutale provoquera une ischémie aigue du membre inférieur [41, 42, 44].

Chapitre 2

Prise en charge des hypercholestérolémies

2.1 Recommandations

Au niveau national

En France, l'Afssaps, dans ses recommandations de 2005, s'appuie pour l'évaluation du risque cardio-vasculaire sur les valeurs du bilan lipidique couplé à la somme des facteurs de risques.

Ce bilan doit être réalisé après 12 heures de jeûne, y sont dosés le cholestérol total, le HDL-c, les triglycérides, et le LDL-c est calculé par la formule de Friedewald : $LDLc = TC - HDLc - \frac{TG}{5}$ (en g/L) ou $LDLc = TC - HDLc - \frac{TG}{2,2}$ (en mmol/L). Ce calcul n'est réalisable que si la triglycéridémie est $< 4\text{g/L}$ ($4,6\text{mmol/L}$). Dans le cas inverse le LDL-c peut être dosé directement.

Chez un patient sans facteur de risque, le bilan lipidique est considéré normal pour :

- LDL-c $< 1,60\text{ g/L}$ ($4,1\text{ mmol/L}$)
- TG $< 1,50\text{ g/L}$ ($1,7\text{ mmol/L}$)
- HDL-c $> 0,40\text{ g/L}$ (1 mmol/L)

L'objectif thérapeutique sera de baisser la valeur du LDL-c, selon le nombre de facteurs de risque du patient.

Aucun facteur de risque : LDL-c $< 2,2\text{ g/L}$ ($5,7\text{ mmol/L}$)

1 facteur de risque : LDL-c $< 1,90\text{ g/L}$ ($4,9\text{ mmol/L}$)

2 facteurs de risque : LDL-c < 1,60 g/L (4,1 mmol/L)

Plus de 2 facteurs de risque : LDL-c < 1,30 g/L (3,4 mmol/L)

Antécédents de maladie cardio-vasculaire : LDL-c < 1 g/L (2,6 mmol/L)

Sont considérés comme à faible risque les patients sans facteur de risque associé à une dyslipidémie, à risque intermédiaire ceux en présentant au moins 1, et à haut risque les patients en prévention secondaire, sujets au diabète de type 2 associé à une défaillance rénale ou au moins 2 facteurs de risque, et les patients présentant un risque de subir un évènement coronarien dans les 10 ans supérieur à 20%.

* **Facteurs de risque cardiovasculaire associés à une dyslipidémie**

- **Age** - homme de 50 ans ou plus
- femme de 60 ans ou plus
- **Antécédents familiaux de maladie coronaire précoce**
- infarctus du myocarde ou mort subite avant 55 ans chez le père ou chez un parent du 1^{er} degré de sexe masculin ;
- infarctus du myocarde ou mort subite avant 65 ans chez la mère ou chez un parent du 1^{er} degré de sexe féminin.
- **Tabagisme actuel** ou arrêté depuis moins de 3 ans
- **Hypertension artérielle permanente traitée ou non traitée** (*se reporter aux recommandations spécifiques*)
- **Diabète de type 2 traité ou non traité** (*se reporter aux recommandations spécifiques*)
- **HDL-cholestérol < 0,40 g/l (1,0 mmol/l)** quel que soit le sexe

Facteur protecteur

- **HDL-cholestérol ≥ 0,60 g/l (1,5 mmol/l)** : soustraire alors "un risque" au score de niveau de risque

FIGURE 2.1 – Les facteurs de risque cardio-vasculaire selon l’Afssaps [45]

Une prise en charge devra systématiquement être mise en oeuvre chez les patients présentant un LDL-c > 1,60 g/L et les patients présentant au moins 1 facteur de risque. Ils doivent bénéficier d’un accompagnement diététique, associée à de l’activité physique (équivalente à 30 minutes de marche rapide par jour), l’arrêt du tabac et le traitement de l’hypertension ou du diabète de type 2 le cas échéant.

Le traitement diététique sera maintenu 3 mois au minimum. Si les objectifs ne sont pas atteints, on y associera une prescription médicamenteuse hypolipémiante, à la posologie minimale efficace si la tolérance est acceptable. Les traitements par hypolipémiants sont au maximum de leur efficacité à partir de 4 semaines. Les traitements médicamenteux à utiliser en première intention sont les statines, que l’on pourra associer à de l’ézétimibe ou à une résine si les objectifs de LDL-c ne sont pas atteints, ou à de l’acide nicotinique si le HDL-c

est trop faible. On pourra, selon les cas, les associer au fénofibrate si la triglycéridémie est insatisfaisante.

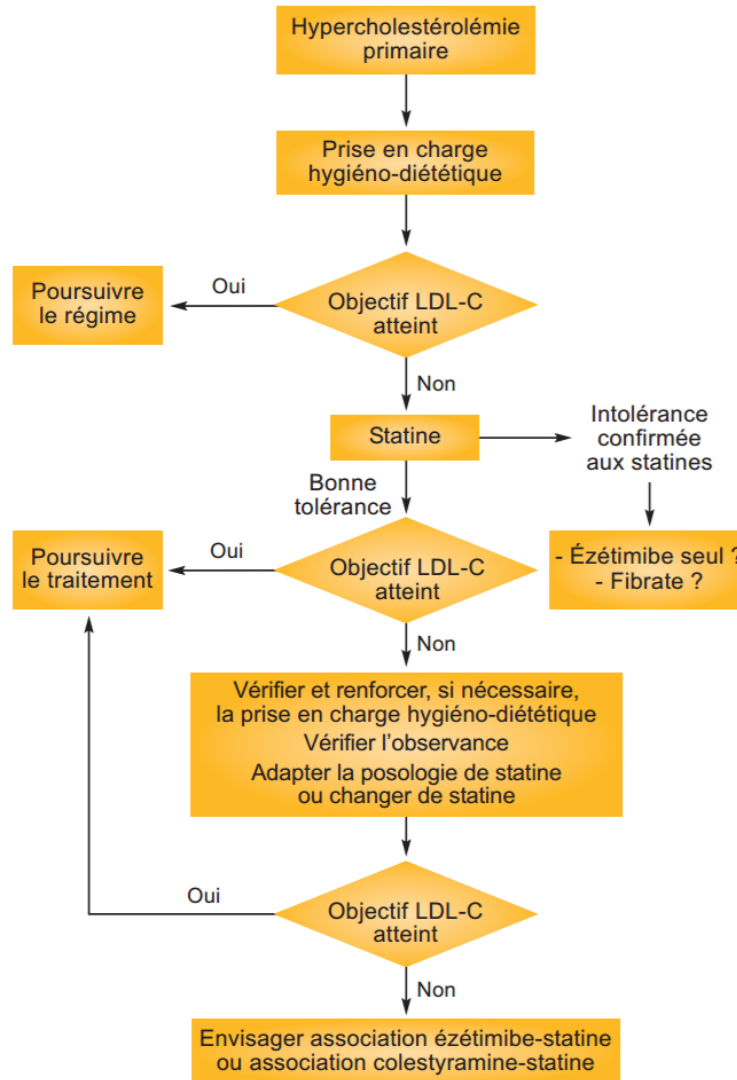


FIGURE 2.2 – Arbre décisionnel dans la prise en charge des hypercholestérolémies [46]

Le démarrage d'un traitement médicamenteux après 80 ans n'est pas recommandé. En revanche, en prévention secondaire, il doit être systématique, le plus précoce possible, et toujours associé à un accompagnement diététique, un arrêt du tabac et une activité physique [47, 48, 49].

Au niveau européen

L'European Society of Cardiology et l'European Atherosclerosis Society (ESC/EAS) ont publié en 2016 de nouvelles recommandations, confortant les précédentes. L'évaluation du risque se fait grâce à l'échelle SCORE [34]. Quatre niveaux de risques de mortalité cardio-vasculaire à 10 ans sont définis :

Risque faible : <1%

Risque modéré : entre 1 et 5%

Risque élevé : entre 5 et 10%, facteur de risque marqué, diabète, insuffisance rénale chronique modérée.

Risque très élevé : >10%, antécédent personnel d'évènement cardio-vasculaire, insuffisance rénale chronique sévère, diabète avec atteinte d'un organe fonctionnel.

Là encore, l'objectif de la prise en charge sera une baisse du LDL-c, mais les valeurs cibles seront plus strictes : <1,9 g/L pour le risque faible, <1,15 g/L pour le risque modéré, <1 g/L pour le risque élevé et <0,70g/L ou une réduction de moitié du LDL-c initial si le risque est très élevé [50, 45, 51].

2.2 Régime alimentaire

Les règles hygiéno-diététiques doivent être la première mesure mise en place pour diminuer le risque cardio-vasculaire. Avec l'arrêt du tabac et l'activité physique, le mauvais équilibre alimentaire fait partie des facteurs de risque corrigeables.

La prescription d'un régime alimentaire est un acte thérapeutique à part entière, qui nécessite une étude préalable des comportements nutritionnels de son patient et un accompagnement régulier couplés à de solides connaissances de la diététique. Le praticien devra prendre en compte l'activité physique, le contexte familial, religieux, et le niveau socio-économique du patient, sans omettre le maintien de la qualité gustative pour améliorer l'observance de sa prescription.

Consommation d'alcool

A faible dose, la consommation quotidienne d'alcool offre un effet protecteur vis-à-vis des maladies cardio-vasculaires. Ainsi, une abstention totale n'est pas recommandée, mais il

convient de rester sous la barre des 20g/j chez les femmes et 30g/j chez les hommes, en raison de la toxicité de l'alcool à forte doses, et de l'apparition de cirrhose, cancers, maladies neurologiques et accidents provoqués. Cependant, en cas d'hypertriglycéridémie, l'alcool sera à proscrire car très riche en calories. L'étude Nationale Nutrition Santé (ENNS) a révélé que chez 76,6% des français consommateurs d'alcool, les apports étaient conformes aux recommandations.

Produits de la pêche

Bien que les acides gras poly-insaturés (AGPI) omega-3 retrouvés dans les poissons gras n'influent pas ou peu sur le LDL-c, ils diminuent jusqu'à 30% la triglycéridémie avec une consommation quotidienne de 2 à 3g. L'acide eicosapentaénoïque (EPA) et l'acide docosahéxaénoïque (DHA) améliorent également la fonction endothéliale, diminuent les signes d'inflammation et la présence de macrophages dans la plaque, ont un effet anti-thrombotique par inhibition du thromboxane, et préservent du stress oxydatif. De plus, ils ajoutent de l'onctuosité aux plats. Il conviendrait donc de les utiliser en remplacement des acides gras saturés (AGS). L'American Heart Association recommande que les AGMI représentent 10 à 25% de l'apport calorique total. En France l'objectif national est la consommation au moins semi-hebdomadaire de produits issus de la pêche, mais seulement 30% des adultes y parviennent.

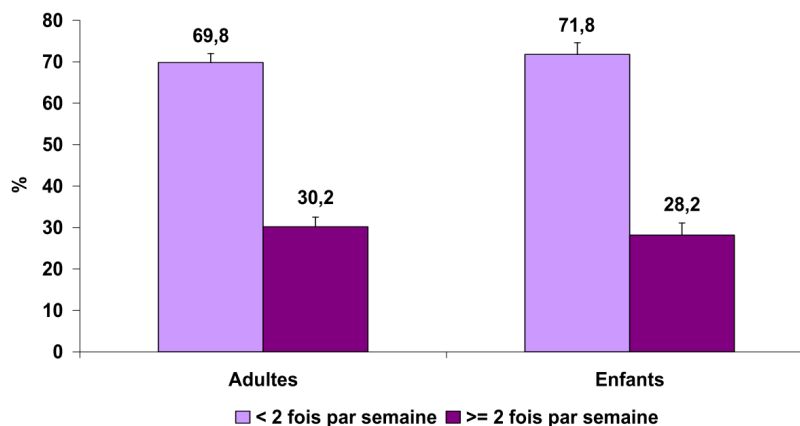


FIGURE 2.3 – Consommation hebdomadaire des produits de la pêche [29]

Acides gras saturés

Le beurre et le fromage sont les plus grandes sources d'AGS en France. Le beurre peut être totalement exclu du régime alimentaire sans perturber son équilibre. Concernant les fromages, on privilégiera les fromages riches en eau, le fromage blanc, les yaourts et le lait demi-écrémé pour leur apport en calcium. Les fromages secs, à pâte pressée (emmental, comté) sont les plus riches en matières grasses. Les viandes et charcuteries sont également une source d'AGS. On préférera la viande blanche comme la volaille (sans peau) ou le lapin. Parmi les viandes rouges, on choisira des viandes maigres comme le cheval, et on évitera le mouton, très gras.

En France, la part des AGS parmi les lipides totaux est de 37,8%, elle devrait être inférieure à 35%. L'ESC/EAS recommande une consommation d'AGS correspondant à moins de 10 voire 7% de l'apport calorique total chez les patients hypercholestérolémiques.

Produits riches en cholestérol

Le cholestérol alimentaire représente seulement 15 à 20% du cholestérol de l'organisme, mais son apport doit être réduit pour diminuer la cholestérolémie. Le jaune d'oeuf correspond à la moitié du cholestérol ingéré, les autres sources de cholestérol sont les viandes, la charcuterie, et les laitages non écrémés. L'ESC/EAS préconise un apport inférieur à 300mg/j.

Huiles végétales

Il convient d'utiliser avec équilibre les huiles contenant des acides gras poly-insaturés (AGPI) comme l'huile de tournesol et celles contenant des acides gras mono-insaturés (AGMI). Il faudra cependant éviter l'huile de palme et l'huile de coprah, pourtant utilisées massivement dans l'industrie alimentaire.

Phytostérols

Les phytostérols sont des composés naturels issus de certains végétaux, dont la structure est proche de celle du cholestérol. Dans la lumière intestinale, ils rentrent de ce fait en compétition avec celui-ci, qui voit son absorption diminuer. Ceci entraîne de plus une stimulation de la synthèse des récepteurs aux LDL et donc la captation du LDL-c sanguin. Ainsi la consommation de 2g de phytostérols quotidien baisse le cholestérol total de 7% et le LDL-c de 10%.

Les principaux phytostérols sont le sitostérol, le campestérol et le stigmastérol. On les retrouve principalement dans les huiles végétales, ainsi que dans certains fruits frais et secs. L'EAS propose de les utiliser à raison d'au moins 2g/j chez les patients à risque cardiovasculaire moyen non éligibles au traitement médicamenteux, en adjuvant des hypocholestérolémiants chez des patients à haut risque et LDL-c encore trop élevé, ou à partir de 6 ans chez les patients atteints d'hypercholestérolémie familiale.

Fibres et sucres

Pour une augmentation de 10g/j de fibres, on obtient une diminution du risque de mortalité coronaire de 19%[52]. Les fibres possèdent en effet le pouvoir de baisser le LDL-c, de diminuer l'inflammation (par abaissement de la protéine C réactive) et leur index glycémique très faible permet de protéger du diabète.

Selon l'ESC/EAS, l'apport calorique des sucres (incluant les fibres) doit être compris entre 45 et 55%, dont moins de 10% de sucres simples. En France, l'ENNS a révélé que ces apports étaient en moyenne de 45,5%, et 73,9% des individus présentaient un apport inférieur à 12,5% par les sucres simples, tous sexes et âges confondus.

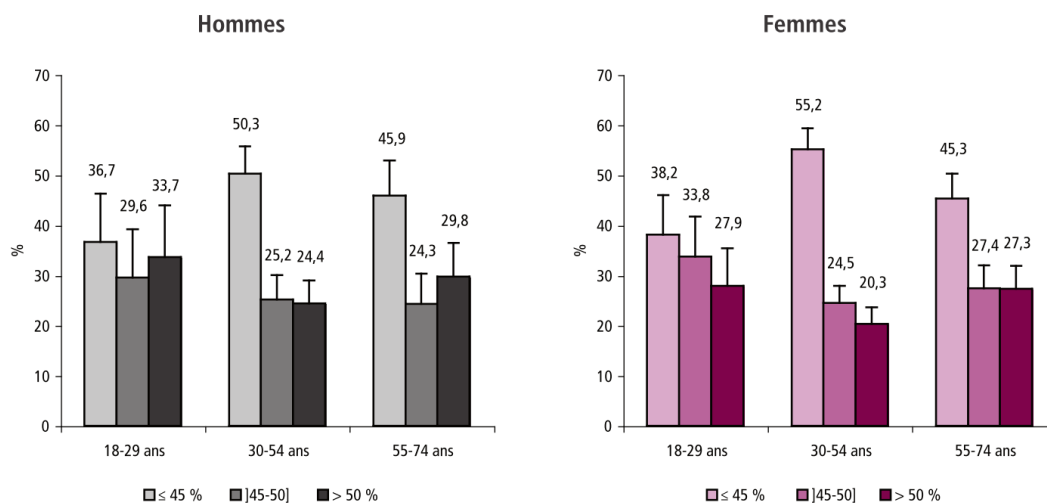


FIGURE 2.4 – La proportion d'apport calorique glucidique chez les adultes en France [29]

Les fibres sont retrouvées dans les fruits, légumes, noix et céréales complètes. En plus d'être une excellente source de fibres, les céréales sont riches en protéines et pauvres en lipides, elles apportent des vitamines du groupe B et permettent de baisser le taux d'homocys-

téine. La consommation de produit de l'avoine, psyllium, pectine et gomme guar permettent également de baisser le LDL-c. Cette diminution serait due à une absorption moindre du cholestérol, un cycle entéro-hépatique des sels biliaires diminué, et une inhibition de la synthèse hépatique du cholestérol.

Soja

Il existe deux type de soja : le soja vert (pousse) et le soja jaune, présent dans le lait et les sauces au soja, le tofu, le miso... Ce soja jaune possède des qualités hypocholestérolémiantes, encore une fois par inhibition de l'absorption du cholestérol. La Food and Drugs Administration (FDA) recommande depuis 1999 une consommation de 25g/j de protéines de soja, mais en France, le manque de précision sur l'action du soja et la difficulté de la mise en place de cette supplémentation a conduit les autorités sanitaires à ne pas valider cette recommandation. 30g de protéines de soja correspondent en effet à un steak de tofu de 200g, un yaourt au soja et un verre 200mL de lait de soja. L'ESA/EAS reste également prudente à ce sujet en l'absence d'études plus précises.

Fruits et légumes

La consommation de fruits et légumes est associée à une baisse du risque cardio-vasculaire, ainsi qu'à une diminution de l'incidence des cancers (notamment des voies aéro-digestives supérieures), de plus, leur faible apport énergétique permet un contrôle du poids et apportent du potassium et des anti-oxydants. Les recommandations nationales parlent d'une consommation de 3,5 portions de fruits et légumes par jour (soit 280g), dans l'idéal 5 portions par jour (400g). Selon l'ENNS, 35% des adultes consommaient moins de 3,5 portions par jour, et 43% plus de 5 portions par jour, cette proportion augmentant largement avec l'âge [29, 50, 53, 54].

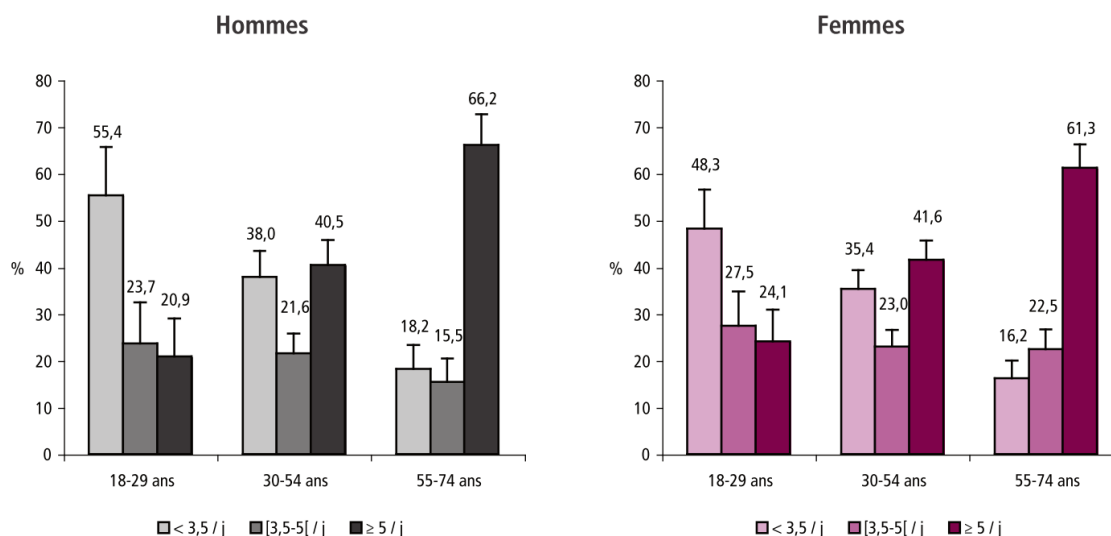


FIGURE 2.5 – La consommation de fruits et légumes des français [29]

2.2.1 Le régime méditerranéen

En 1994, le Dr Michel de Lorgeril publie une étude menée sur 5 ans portant sur 303 patients ayant déjà été victimes d'un accident cardio-vasculaire. Il avait été remarqué que le risque cardio-vasculaire variait géographiquement même au sein d'un seul pays. En France, le bassin méditerranéen était le moins touché. Après division des sujets en un groupe témoin et un groupe sous régime méditerranéen, il observe dans ce dernier une baisse du risque de mortalité cardio-vasculaire de 30%. Les sujets du groupe test consommaient moins de lipides, d'acides gras saturés, de cholestérol et d'acide linoléique mais plus d'acide oléique et alpha-linoléique. Leur taux d'albumine, de vitamines E et C étaient augmentés, et leur taux de granulocytes abaissés. L'indice de masse corporelle, la pression artérielle et le bilan lipidique est resté inchangé dans les deux groupes [55].

Depuis, de nombreuses études se sont intéressées au régime méditerranéen [56, 12], y compris dans la prévention primaire [57]. Ces études mènent toutes à penser que ce régime est protecteur vis-à-vis du risque cardio-vasculaire et de l'apparition du syndrome métabolique. Il présente des propriétés anti-athérogènes, anti-oxydantes, anti-inflammatoires et anti-mutagènes [53].

Bien qu'il n'existe pas de définition stricte du régime méditerranéen, on peut noter que celui-ci est riche en fruits et légumes, AGMI et AGPI, céréales peu raffinées, huile d'olive,

noix, céréales, produits laitiers peu gras et dans une moindre mesure de poissons, de volaille et de vin rouge. Il est pauvre en AGS, viande rouge, desserts sucrés et produits laitiers secs [54, 50, 53].

2.2.2 Le régime PORTFOLIO

Le protocole PORTFOLIO implique la consommation de produits favorables à la fonction cardio-vasculaire comme les flocons d'avoine, les haricots, les fruits et légumes, les amandes ou encore le soja. Pour 1000kcal il présente environ 1g de stérols végétaux estérifiés, 8,5g de fibres solubles, 18g de protéines de soja et 14g d'amandes entières. Ainsi 22% des calories sont apportées sous forme de protéines, 6,3% sous forme de graisse saturée et on retrouve 54mg de cholestérol pour 1000kcal.

Les résultats d'études sur l'évolution de la LDL-cholestérolémie révèlent que ce modèle est aussi efficace qu'un traitement par lovastatine à 20mg/j[58].

Étude	Design (N)	Régime Témoin	Modèle Portfolio	Régime Témoin avec les Statines
<i>Metabolism</i> , 2002, 51 , 1596-1604	Étude d'intervention non randomisée (N = 13)		29 % ^a	
<i>Metabolism</i> , 2003, 52 , 1478-1483	Étude comparative randomisée en parallèle (N = 25)	12,1 % ^a	35 % ^a	
<i>JAMA</i> , 2003, 290 , 502-510	Étude comparative randomisée en parallèle (N = 46)	8 % ^b	28,6 % ^a	30,9 % ^a
<i>Am. J. Clin. Nutr.</i> , 2005, 81 , 380-387	Étude comparative randomisée en schéma croisé (N = 34)	8,5 %	29,6 % ^a	33,3 % ^a

^a différence statistiquement significative entre le début et après quatre semaines (P < 0,001) ;

^b différence statistiquement significative entre le début et après quatre semaines (P < 0,002).

FIGURE 2.6 – Comparaison de la baisse du LDL-c avec le régime PORTFOLIO et sous statine [58]

Cependant, ce mode alimentaire est tellement spécifique et éloigné de nos habitudes nutritionnelles que le maintien de son observance au long court est compliqué et son efficacité est donc très compromise[53].

2.3 Les statines

2.3.1 Propriétés communes

2.3.1.1 Histoire des statines

La découverte

Suite à la découverte du lien entre LDL-cholestérol et maladies cardio-vasculaires, de nombreux chercheurs et laboratoires pharmaceutiques se sont penchés sur la fabrication d'un médicament capable de diminuer la cholestérolémie. Le cholestérol sanguin étant majoritairement endogène, fabriqué dans le foie par une série de 30 réactions biochimiques, de nombreuses molécules ont été testées : le triparanol, bloquant la dernière étape de synthèse, provoquait une accumulation d'autres stérols, responsables de pertes de vision irréversibles. Rudolf Alstchul découvre les propriétés hypocholestérolémiantes de l'acide nicotinique en 1955. En 1958, le clofibrate donne naissance à la première génération de fibrates, mieux tolérées que celui-ci, mais avec des effets modérés sur le cholestérol. La cholestyramine, résine échangeuse d'ions, montre des effets prometteurs mais est mal tolérée par les patients [59].

C'est dans les années 1960, quand le métabolisme du cholestérol a été mieux connu, que sera décrite sa synthèse. Sa première étape est la seule réaction limitante : la réduction de l'Hydroxyméthylglutaryl-Coenzyme A (HMG-CoA) en mévalonate, catalysée par la HMG-CoA réductase. Cette enzyme deviendra la cible thérapeutique principale des agents hypocholestérolémiantes.

En 1968, à Tokyo, Akira Endo, un biologiste japonais étudiant les antibiotiques, émet l'idée que certains champignons synthétiseraient des antibiotiques inhibant l'HMG-CoA réductase, en tant que mécanisme de défense contre les microbes, qui ont besoin de stérols pour leur croissance. Inspiré par les travaux de Fleming, découvreur de la pénicilline, il trouve en 1971 dans une culture une molécule active déjà connue, la citrinine. En 1972, il découvre, encore une fois dans une culture de *Penicillium citrinum*, une molécule capable d'inhiber la synthèse du cholestérol aussi bien *in vitro* que *in vivo*, et la nomme compactine. En étudiant la structure de celle-ci, il lui remarque de grandes similitudes avec la HMG-CoA, substrat

naturel de la HMG-CoA réductase. Il en conclue que son action est donc une inhibition compétitive de l'enzyme [60].

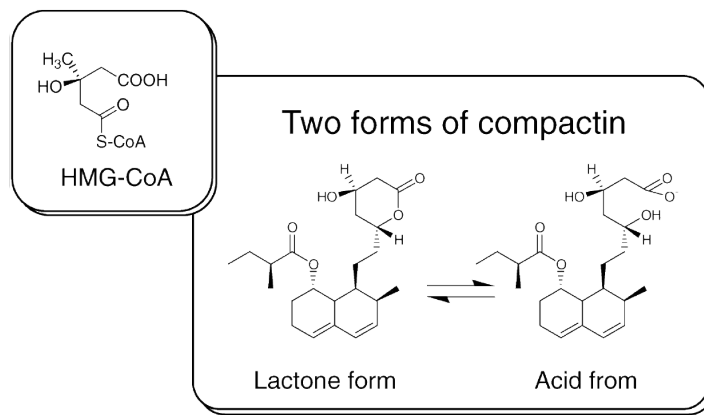


FIGURE 2.7 – Comparaison structurelle entre HMG-CoA et Compactine [61]

L'inefficacité de la compactine chez le rat a été une surprise chez Endo et son équipe. Mais il découvrirent que la production de cholestérol baissait en réalité les 8 premières heures après chaque dose, avant de reprendre de façon plus importante. Les cellules hépatiques produisaient en effet après un certain temps plus d'HMG-CoA réductase pour pallier la baisse de production de cholestérol. Par la suite, en 1976, l'effet hypocholestérolémiant de la compactine a été démontré sur des lapins, des chiens et des singes [61].

Dans le même temps, au laboratoire Beecham Pharmaceutical, en Angleterre, des chercheurs trouvent la présence de compactine dans une autre souche, le *Penicillium brevicompactum*, mais comme Endo, ne parviennent pas à montrer ses effets hypocholestérolémiants chez le rat.

C'est à la même période que Michael Brown et Joseph Goldstein ont découvert le récepteur aux LDL, et montré que l'activité HMG-CoA réductase était réduite par l'apport de LDL. La compactine fut développée par le laboratoire japonais Sankyo chez l'animal, et, à partir de 1976 chez l'homme pour traiter l'hypercholestérolémie familiale. En 1978, Endo s'associe au médecin Akira Yamamoto à Osaka pour traiter le premier patient : une jeune fille de 17 ans atteinte d'hypercholestérolémie familiale homozygote. Sa cholestérolémie est passée, après un traitement de 2 semaines par compactine à 500mg/j, de 1000mg/dL à 700mg/dL. Mais une forte élévation des enzymes hépatiques et une dystrophie musculaire ont poussé les chercheurs à baisser la dose de compactine à 200mg quotidien. Les effets sur la cholestérolémie ont été plus discrets que ceux attendus mais les xanthomes tubéreux et du tendon d'achille ont

été significativement réduits. Le traitement fut toutefois poursuivi à une dose plus faible, puis testé, à partir de 1978, chez les patients avec hypercholestérolémie familiale hétérozygote ou une hyperlipidémie combinée familiale. Ils présentaient une baisse de la cholestérolémie d'environ 30% sans effets indésirables notables[62].

Parallèlement, en juillet 1976, un accord avait été conclu entre les firmes Sankyo et le laboratoire américain Merck pour partager des informations sur la compactine, également nommée mévastatine. Merck débuta des recherches pour trouver d'autres inhibiteurs de l'HMG-CoA réductase. En 1978, Alfred W. Alberts découvre la mévinoline dans une fermentation d'*Aspergillus terreus*. La même année, Endo isole la monacoline K à partir de *Monascus ruber*. Il fallu peu de temps pour se rendre compte qu'il s'agissait d'une seule et même molécule, qui sera renommée lovastatine [63]. Ultérieurement, il fut trouvé que la lovastatine était produite par d'autres sources naturelles, comme la pleurote en huître ou la levure rouge du riz (Figure 2.8). La lovastatine était légèrement supérieure à la mévastatine en termes d'inhibition de l'HMG-CoA réductase et d'abaissement du cholestérol plasmatique dans des modèles animaux. Les essais cliniques de phase I et IIa débutèrent chez des volontaires sains, en avril 1980.

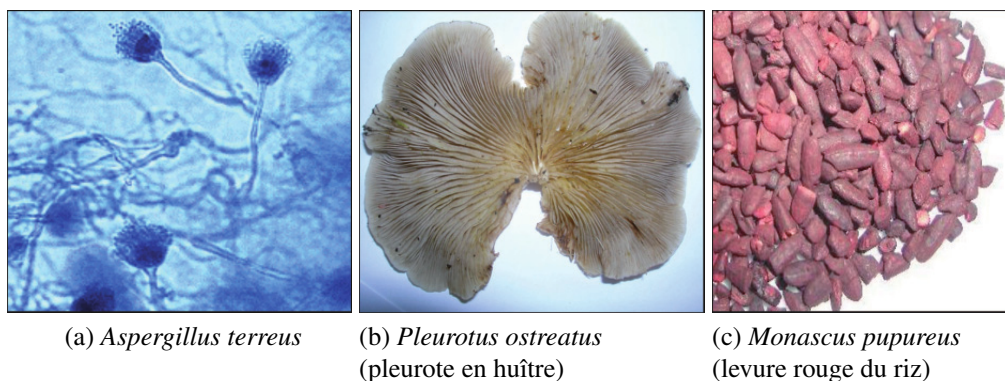


FIGURE 2.8 – Sources naturelles de lovastatine [59]

En septembre 1980, Sankyo arrête ses essais sur la compactine pour des raisons qui ne sont pas rendues publiques, mais sûrement liées à une sévère toxicité chez l'animal, notamment des cataractes et l'apparition de certains cancers chez le chien. Merck, qui travaille alors sur la lovastatine, proche structurellement de la compactine, décide d'arrêter également

ses études. L'avenir de la lovastatine était largement compromis et le projet des statines fut abandonné.

Après cette période d'incertitudes, le développement clinique de la lovastatine fut repris aux États-Unis en 1982, initialement dans des formes sévères d'hypercholestérolémies, essentiellement des formes familiales hétérozygotes. Les travaux de Goldstein et Brown sur les récepteurs aux LDL ont également pu montrer que la lovastatine augmentait la synthèse de ceux-ci, favorisant alors la captation des LDL et baissant donc la cholestérolémie par un second mécanisme. Ces découvertes leur valurent le prix Nobel de médecine en 1985. Des résultats très significatifs d'abaissement du LDL-C ont alors été obtenus, sans effets secondaires notables. Une synergie fut également établie lorsque la lovastatine était associée à la cholestyramine, une résine séquestrante des acides biliaires. On obtenait alors un abaissement du LDL-cholestérol de 50 à 60%, contre 30% avec la lovastatine seule[64].

Arrivée des statines sur le marché

De 1982 à 1987, la lovastatine est utilisée pour traiter des formes graves d'hypercholestérolémie, entraînant un risque cardio-vasculaire très important, chez des sujets non répondant aux thérapeutiques disponibles à l'époque. Les patients étaient rares et très bien surveillés, par crainte de la survenue d'effets toxiques graves. A la vue des réductions drastiques de LDL-cholestérol observées et du peu d'effets indésirables observés, Merck commence des essais chez des patients à haut risque cardio-vasculaire et des études de toxicité à long terme chez des chiens. Chez plus de 1200 patients, les taux de cholestérol ont largement baissé et aucune tumeur n'a été observée chez les chiens. Alors que l'on envisageait jusque là que les statines seraient réservées aux rares patients atteints d'hypercholestérolémie familiale homozygote, la lovastatine pu alors être approuvée par la Food and Drug Administration (FDA), et commercialisée aux États-Unis en 1987.

Devant l'attrait thérapeutique mais également commercial que présentait cette molécule, de nombreux chercheurs ont essayé de créer de nouvelles statines. A partir de la lovastatine, on a simplement ajouté un groupement méthyl : la simvastatine était née, présentant une activité d'inhibition de l'HMG-CoA réductase 2 à 3 fois plus importante que la lovastatine. Elle a d'abord été commercialisée en Suède en 1988, puis adoptée par le monde entier. La pravastatine quant à elle a été synthétisée à partir de la compactine (ou mévastatine) par transformation microbienne en utilisant *Streptomyces carbophilus*. Elle diffère de celle-ci par un cycle lactone ouvert, sous forme d'acide, qui est la forme active des statines. La pravastatine

est apparue sur le marché en 1991. Depuis lors, toutes les autres statines développées sont entièrement synthétiques. La fluvastatine, racémique, sort en 1994, suivie de l'atorvastatine en 1997, la cérivastatine en 1998 puis la rosuvastatine en 2003[65].

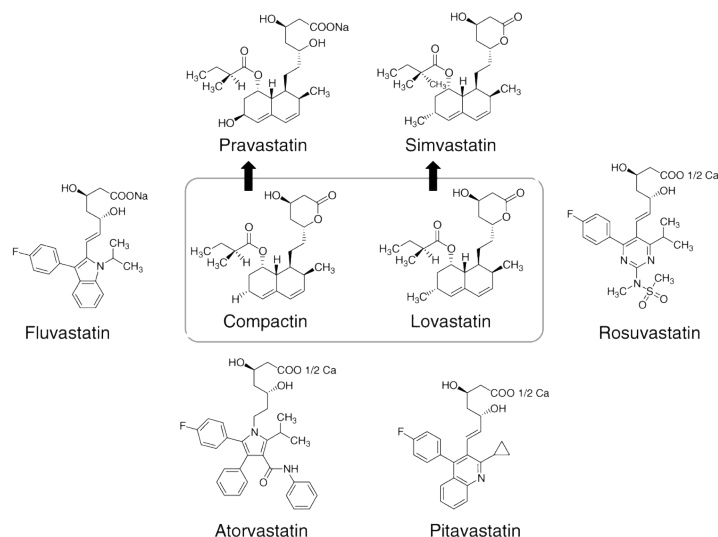


FIGURE 2.9 – Les statines naturelles, semi-synthétiques et synthétiques [61]

Les grandes études

Les opposants à la théorie disant que la baisse de la cholestérolémie pouvait sauver des vies étant encore nombreux, un certain nombre de grandes études ont été menées pour convaincre les sceptiques. Ceux-ci reprochaient aux précédentes de ne traiter que des cas extrêmes, et délaissaient les femmes et les personnes âgées. Il reconnaissent que la mortalité cardiovasculaire baissait mais beaucoup considéraient que la baisse du cholestérol induisait une augmentation de la mortalité non-cardiovasculaire, en particulier par cancer et mort violente. La mortalité générale n'était selon eux pas améliorée.

En 1994, Terje Pedersen présente à un congrès de cardiologie de l'American Heart Association l'étude 4S (Scandinavian Simvastatin Survival Study) [66] : 4 444 patients coronariens et hypercholestérolémiques (LDL-c moyen de 1,90g/L), âgés de 35 à 70 ans, ont reçu soit la simvastatine 20 ou 40 mg par jour, soit un placebo. Au terme d'un suivi médian d'un peu plus de 5 ans, il a été observé une réduction de la mortalité totale de 30%, avec réduction de la mortalité coronaire de 42% et ce sans augmentation de la mortalité non-cardiovasculaire. Ce fut la première des longues études publiées pendant cette période qui réussirent à convaincre

toute la communauté scientifique et les autorités publiques du bienfait du traitement par statines.

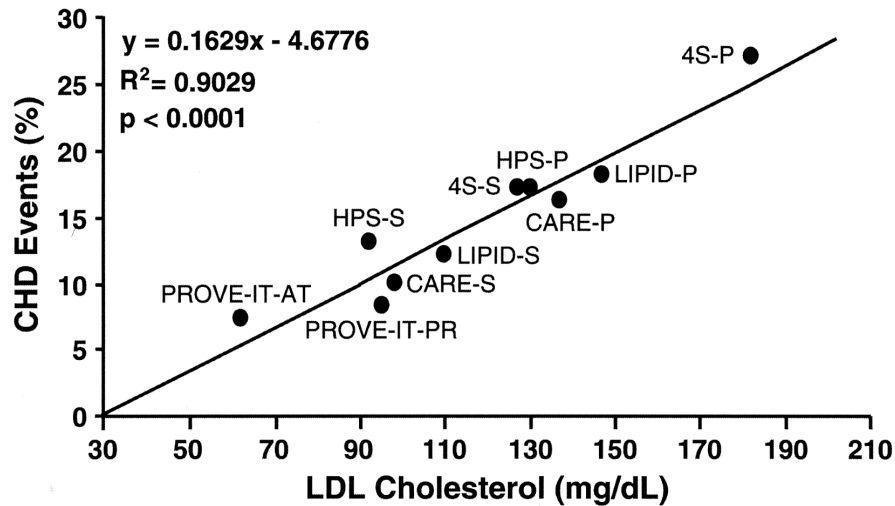


FIGURE 2.10 – Mise en commun des populations de différentes grandes études (P pour placebo, S pour statine) [67]

Parmi les autres essais publiés figurent CARE[68] et LIPID [69] avec la pravastatine en prévention secondaire, WOSCOPS[70] avec la pravastatine encore, mais en prévention primaire, et AFCAPS/TexCAPS[71] avec la lovastatine en prévention primaire également. HPS[72] fut certainement l'une des études les plus importantes, tant par l'ampleur de la population incluse (plus de 20 000 patients), que par l'importance des résultats en prévention secondaire et pour les patients diabétiques. D'autres essais ont été réalisés dans des populations à risques : ALLHAT et ASCOT-LLA chez les patients hypertendus, CARDS et JUPITER chez les diabétiques, PROSPER chez les sujets âgés, SPARCL chez les patients avec antécédents d'accident vasculaire cérébral, LIPS en post-angioplastie... D'autres essais ont eu comme objectif de comparer deux stratégies de traitements par statine afin d'essayer de montrer qu'un traitement intensif par statine à forte dose était plus efficace qu'un traitement par statine à plus faible dose, ou moins puissante : TNT, IDEAL, ALLIANCE chez les coronariens stabilisés, PROVE-IT TIMI 22 et A to Z chez les patients après un syndrome coronaire aigu[59].

Actualités

En 2001 est lancée sur le marché la cétivastatine, plus puissante que ses prédécesseurs mais

qui allait s'avérer également plus toxique. En effet, là où les autres statines étaient administrées à des doses comprises entre 10 et 40mg/j, la cérivastatine s'est montrée efficace à des doses de 0,3 et 0,4mg/j. Efficace mais pas suffisante selon le laboratoire Bayer qui la commercialise, et qui décide de créer un dosage de 0,8mg pour arriver à une baisse du LDL-c comparables à ses concurrentes. Mais l'augmentation de la dose a entraîné une augmentation des effets indésirables, notamment musculaires. Elle était de plus souvent utilisée en association avec le gemfibrozil, une molécule de la classe des fibrates présentant également des effets indésirables musculaires. Les résultats furent désastreux : de très nombreux cas de rhabdomyolyses ont été recensés, dont plus de 50 mortels. La cérivastatine fut retirée du marché en 2003. Nous reviendrons sur cet épisode dans la partie dédiée à la cérivastatine.

Dès lors la suspicion envers les statines ne cessa de s'amplifier, notamment récemment des ouvrages tels que ceux du Dr Michel De Lorgeril (« *L'horrible vérité sur les médicaments anticholestérol : comment les statines empoisonnent en silence* »[73] « *Cholestérol, mensonges et propagande* »[74]) et des Pr Debré et Even (« *Guide des 4000 médicaments utiles, inutiles ou dangereux* » [75]), ainsi qu'une multitude de documentaires, reportages, articles de presse et sites internet plus ou moins fiables remettant en cause la sécurité des statines et l'intérêt de traiter l'hypercholestérolémie dans la prévention cardio-vasculaire.

Dans le même temps, la communauté scientifique et les autorités publiques insistent sur le fait que le rapport bénéfice/risque des statines, régulièrement réévalué, reste très positif[76, 72]. En pratique quotidienne, les patients intolérants à toute dose de statines sont finalement très rares. Par contre, des effets secondaires plus modérés, en particulier musculaires, sont fréquents et nécessitent une discussion avec le patient avec parfois nécessité d'ajuster le traitement. Le bénéfice cardiovasculaire est tel qu'un traitement par statine est réellement incontournable chez les patients à haut risque cardiovasculaire.

D'autres produits sont actuellement en développement notamment les inhibiteurs de la Proprotéin Convertase Subtilisin/Kexin type 9 (PCSK9) : évolocumab, alirocumab et bocozicumab. Ils ouvrent de nouveaux espoirs thérapeutiques, mais à la vue de leur coût très élevé, ceux-ci seront sûrement réservés aux cas d'extrême hypercholestérolémie non corrigés par l'usage de statines[59].

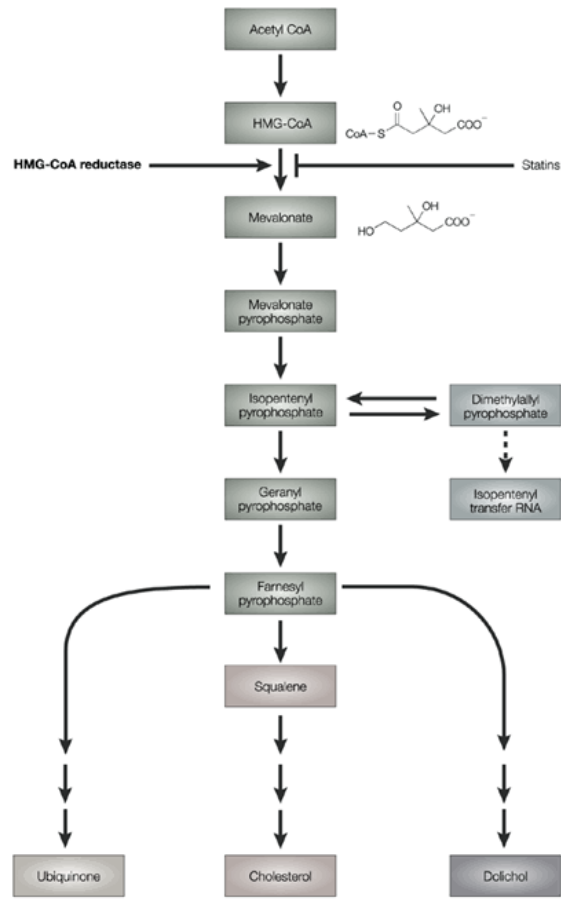
2.3.1.2 Mécanisme d'action

Les cellules disposent de deux voies d'enrichissement en cholestérol : une voie endogène permettant la synthèse de novo du cholestérol à partir de l'acétylCoA, et une voie exogène

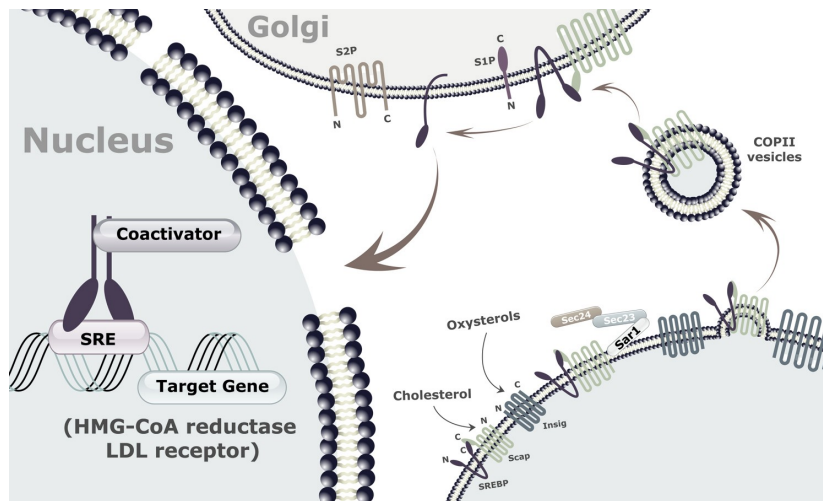
utilisant l'apport de cholestérol extracellulaire dans la cellule par la capture puis l'internalisation et la dégradation des LDL.

Les statines inhibent la biosynthèse du cholestérol par inhibition compétitive et réversible de l'*HMG-CoA réductase* (Figure 2.11a). Cette inhibition est due à une analogie de structure avec l'HMG-CoA, substrat naturel de l'enzyme qui catalyse la transformation de l'HMG-CoA en mévalonate, étape limitante de la synthèse endogène du cholestérol. L'inhibition de l'HMG-CoA réductase s'effectue dans toutes les cellules mais plus particulièrement dans l'hépatocyte.

Cette diminution de concentration intracellulaire de cholestérol déclenche par un mécanisme de rétrocontrôle une augmentation de l'expression du LDL-récepteur (Figure 2.11b). En effet, la concentration intracellulaire de stérols régule l'expression des gènes chargés de coder pour les lipoprotéines qui permettent d'acheminer le cholestérol dans tout l'organisme. La régulation de l'expression des gènes qui contrôlent l'approvisionnement des cellules en cholestérol dépend de facteurs de transcription attachés à la membrane du réticulum endoplasmique. Ces facteurs correspondent aux *sterol regulatory element-binding proteins de type 1 et 2* (SREBP-I et SREBP-2). Lorsque la concentration de cholestérol intracellulaire est satisfaisante, l'extrémité cytoplasmique COOH terminale des SREBPs reste complexée avec l'extrémité COOH terminale d'une autre protéine intrinsèque membranaire : la *SREBP cleavage-activity protein* (SCAP). Lorsque la quantité de cholestérol intracellulaire diminue, comme sous l'action des statines, les extrémités COOH terminales de la SCAP et des SREBPs interagissent, déclenchant une activité protéolytique et le clivage des SREBPs. Les extrémités NH₂ terminales des SREBPs, devenues libres, migrent vers la membrane de l'appareil de Golgi avec la vésicule *COPII*, puis vers le noyau. Elles se fixent alors à des éléments de réponse dénommés *SRE-1* (sterol response element-1), promoteurs du codage des LDL-récepteurs et de l'HMG-CoA réductase, et augmentent leur synthèse. Le nombre de récepteurs aux LDL augmente alors dans la membrane cytoplasmique, ce qui permet à la cellule hépatique d'internaliser un plus grand nombre de LDL, cela entraîne une réduction du nombre de ces LDL dans le plasma et donc une réduction du LDL-cholestérol.



(a) La voie du mévalonate [65]



(b) La voie des SRBPs [77]

FIGURE 2.11 – Les deux voies d’action des inhibiteurs de la HMG-CoA réductase

Un traitement par statine diminue donc la durée de vie des LDL dans le plasma et augmente l'épuration hépatique des LDL plasmatiques. Par ailleurs, on observe une diminution de sécrétion des lipoprotéines VLDL par le foie (défaut d'assemblage), une dégradation intracellulaire de l'apo-B, constitutive des LDL ainsi qu'une augmentation des HDL anti-athérogènes [65, 78].

2.3.1.3 Les effets pléiotropes

Les statines inhibent de façon compétitive, réversible et dose-dépendante l'hydroxyl-méthyl-glutaryl coenzyme A, réduisant ainsi la formation de mévalonate. La réduction du cholestérol circulant est la conséquence première de cette inhibition enzymatique. Mais cette activité se situant très précocement dans la chaîne de synthèse, il est facile de concevoir que cette inhibition puisse causer une réduction relative de tous les métabolites en aval. Ces intermédiaires sont impliqués dans plusieurs activités métaboliques et contribuent à la formation de substances telles que isopentenyl-adénine de l'ARN de transfert, l'ubiquinone (Coenzyme Q10), le dolichol et le hème A. Une altération de l'action de ces métabolites a souvent été évoquée pour expliquer les actions multiples des statines, au delà des effets strictement liés à la baisse du LDL-cholestérol. Certains effets pléiotropes peuvent être la conséquence de l'abaissement du LDL-cholestérol mais plusieurs sont dûs à une action directe des statines et peuvent être dissociés de l'effet hypolipémiant. Nous étudierons l'effet des statines sur la fonction endothéliale, l'inflammation, la stabilisation de la plaque d'athérome, leurs effets sur la thrombogénèse, l'oxydation, l'immunomodulation, les cancers, le métabolisme osseux, les infections fongiques et la dégénérescence maculaire liée à l'âge (DMLA).

Effets sur la fonction endothéliale

Dans une étude de la vasoréactivité artérielle chez des sujets atteints d'hypercholestérolémie [79], l'induction d'une diminution du débit huméral distal entraîne une vasoconstriction plus importante, et une vasodilatation moindre que chez les sujets sains lors d'une ischémie induite. Cette dysfonction endothéliale, en plus du tonus vasculaire, altère également la perméabilité de l'endothélium, la prolifération des cellules musculaires lisses, ainsi que l'hémostase dans lequel ce tissu joue un rôle. La dysfonction endothéliale provoque une réponse de vasoconstriction plutôt que de vasodilatation à l'acétylcholine ou à ses analogues [80]. Elle

est d'autant plus importante que le nombre de facteurs de risque augmente, le niveau de LDL-cholestérol, l'âge, et après la ménopause. Elle est également aggravée par l'augmentation des lipoprotéines riches en triglycérides et la présence de lipoprotéines oxydées [81].

Les statines ont la capacité d'améliorer ce phénomène, et augmentent donc la perfusion myocardique dans les territoires hypoperfusés.

Les statines agissent directement sur la NO synthase endothéliale constitutive (eNOS), qui engendre le relargage de monoxyde d'azote, puissant vasodilatateur. Effet prouvé *in vitro* avec la lovastatine et la simvastatine [82] mais qui semble être un effet de classe. Les statines bloqueraient l'effet inhibiteur de la synthèse de monoxyde d'azote par les lipoprotéines oxydées, en augmentant la stabilité de l'ARN messager de eNOS.

Une étude montre une amélioration de 30% de la perfusion myocardique dans les segments ischémiques et de 5% dans les segments non ischémiques. Un effet endothélium-dépendant et non vasodilatateur direct est donc plutôt à envisager[83]. Une étude chez l'animal a montré que pour le même niveau de réduction lipidique obtenu sous statine ou diététique, la statine produisait une meilleure vasodilatation coronaire et une diminution plus nette de l'infiltration macrophagique des plaques.[84] [85]

Effets anti-inflammatoires

Un des paramètres principaux de l'instabilité des plaques d'athérome est la présence d'une inflammation. Ainsi l'IFN γ , produite par les lymphocytes T, diminue la synthèse du collagène et fragilise la plaque. D'autres cytokines, comme le TNF α et l'IL-1 stimulent l'expression des métalloprotéases dans les cellules musculaires lisses et les macrophages. Ces métalloprotéases clivent certaines liaisons de la plaque, ce qui provoque sa libération dans la circulation générale.

Les statines auraient un rôle anti-inflammatoire. La Protéine C Réactive (CRP), marqueur sensible de l'inflammation, a une valeur pronostique sur le risque de coronaropathie. Dans l'étude CARE [68], la pravastatine était plus efficace dans la réduction du risque de récurrence d'infarctus chez les patients ayant à l'entrée des marqueurs de l'inflammation plus élevés. A également été remarquée une baisse des concentrations de CRP dans le groupe pravastatine, en parallèle d'une hausse chez le groupe placebo, au bout de 5 ans d'étude : la concentration de CRP était plus basse de 37.8% dans le groupe traité par statine[81].

La fluvastatine, la pravastatine et le fénofibrate ont réduit, *in vitro*, la formation d'IL-6, induite par l'exposant de cellules musculaires lisses humaines à de l'angiotensine II[83][85].

Effets sur la stabilisation de la plaque d'athérome

Plus que la taille des lésions, la fragilité de la plaque est un facteur primordial du risque d'évènement cardio-vasculaire. Le risque de rupture de la plaque est déterminée par un ensemble de facteurs, dont notamment la proportion de la plaque en cholestérol (au-delà de 40 % la vulnérabilité est grande) et la solidité de la chape fibreuse qui la recouvre. Celle-ci est proportionnelle à sa proportion en collagène, et inversement proportionnelle à son contenu en macrophages. Le risque de rupture de la plaque est maximal au moment où celle-ci occupe la circonférence totale de l'artère. C'est à ce niveau que la concentration en macrophages et en lymphocytes T est la plus importante. Les macrophages sécrètent des métalloprotéases comme la collagénase, la gélatinase et la stromélysine, les plus puissantes des enzymes de dégradation du collagène. L'inhibition de ces métalloprotéases pourrait donc apporter une contribution essentielle à la stabilité de la plaque.

Des études indiquent que les statines ont la capacité de diminuer le contenu en lipides de la plaque, l'activité des métalloprotéases, la thromboplastine tissulaire, le nombre et la migration des macrophages et d'augmenter le collagène. Tous ces éléments vont dans le sens de la stabilisation de la plaque [81].

Chez les sujets traités par statines, on a constaté une augmentation du contenu en collagène de la plaque et une diminution du contenu en lipides et en LDL oxydées, ainsi qu'une réduction des métalloprotéases, du nombre de macrophages et du nombre de lymphocytes T par rapport aux témoins[83, 81]. Cependant, des essais ont également montré que les statines diminuaient la prolifération des cellules musculaires lisses, qui en théorie aide à la stabilisation de la plaque d'athérome et réduit sa tendance à se rompre[84].

Effets sur la thrombogénèse

L'hyperactivité plaquettaire est un facteur important dans l'augmentation du risque thrombotique chez les patients hypercholestérolémiques, par une modification de la composition lipidique des plaquettes qui accroît leur tendance à s'agréger. Elle est liée à une augmentation de la synthèse du thromboxane A2 et une augmentation de la concentration du calcium cytosolique.

Des études ont montré que les statines ralentissaient la coagulation en baissant l'activation de la prothrombine, en inhibant l'activation du facteur V, le clivage du fibrinogène, et en accélérant la désactivation du facteur Va. Les statines inhibent également l'expression du facteur tissulaire, une glycoprotéine qui en se liant avec le facteur VII induit la coagulation

en activant les facteurs IX et X [85]. Cet effet anti-thrombotique est par ailleurs atténué par l'aspirine, ce qui suggère un mode d'action commun [83]. Il n'est pas établi si cette activité anti-thrombotique est liée ou non au potentiel hypocholestérolémiant de chaque statine [84].

Effets anti-oxydants

L'oxydation des LDL étant un élément essentiel de leur pathogénicité, un effet anti-oxydant des statines pourrait avoir un effet bénéfique sur la fonction endothéliale. Une moindre susceptibilité à l'oxydation des LDL a été rapportée *in vitro* avec la simvastatine, la pravastatine et la fluvastatine [83]. En plus d'un effet anti-oxydant direct, la composition des lipoprotéines est modifiée par l'action des statines. Cette modification pourrait gêner l'oxydation de ces lipoprotéines. De plus, un traitement combinant une statine et un antioxydant confère une amélioration plus importante de la fonction endothéliale qu'un traitement par statines seules. L'association d'un anti-oxydant (le probucol) et de la lovastatine a montré une meilleure restauration de la vasodilatation des artères coronaires par rapport à un traitement par lovastatine seule [86].

L'étude de Moon de 2014 [87] a montré d'une part qu'un traitement de rosuvastatine à la dose 20mg/j, exerçait, après 1 mois de traitement, des effets anti-oxydants sur la peroxydation des lipides, mais pas concernant celle des protéines ou de l'ADN. D'autre part, cet effet anti-oxydant serait dû à des mécanismes liés à l'action hypolipémiante des statines aussi bien qu'à des mécanismes indépendants de celle-ci (notamment par la diminution de concentration de malondialdéhyde).

Effets immunologiques

Les statines ont des propriétés immunomodulatrices. Elles inhibent l'expression des antigènes de classe II du complexe majeur d'histocompatibilité à la surface des macrophages (induite par l'IFN γ), et des molécules de co-stimulation (CD-40, CD-80, CD-86) à la surface des cellules présentatrices de l'antigène. Selon plusieurs études, elles diminueraient également la synthèse des cytokines TH1 (IL-12, IFN γ , TNF α), induiraient la sécrétion des cytokines TH2 (IL-4, IL-5, IL-10) et entraîneraient la différenciation des cellules TH0 en cellules TH2 [88].

L'effet immunomodulateur des statines s'exerce par l'inhibition des molécules isoprénylées. Mais leur pouvoir hypocholestérolémiant pourrait également induire cet effet : la modification de la composition des membranes cellulaires en cholestérol pourrait modifier la

réponse lymphocytaire aux antigènes passant par le complexe majeur d'histocompatibilité et les molécules de co-stimulation.

Les statines permettent la modification de la réponse immunologique de type TH1 vers une réponse de type TH2, ce qui est un effet désirable dans un contexte de greffe [85]. Il faut être également vigilant quant à l'apparition de maladies auto-immunes induites par les statines : des cas de lupus, dermatomyosites et d'hépatites auto-immunes ont été recensés[88]

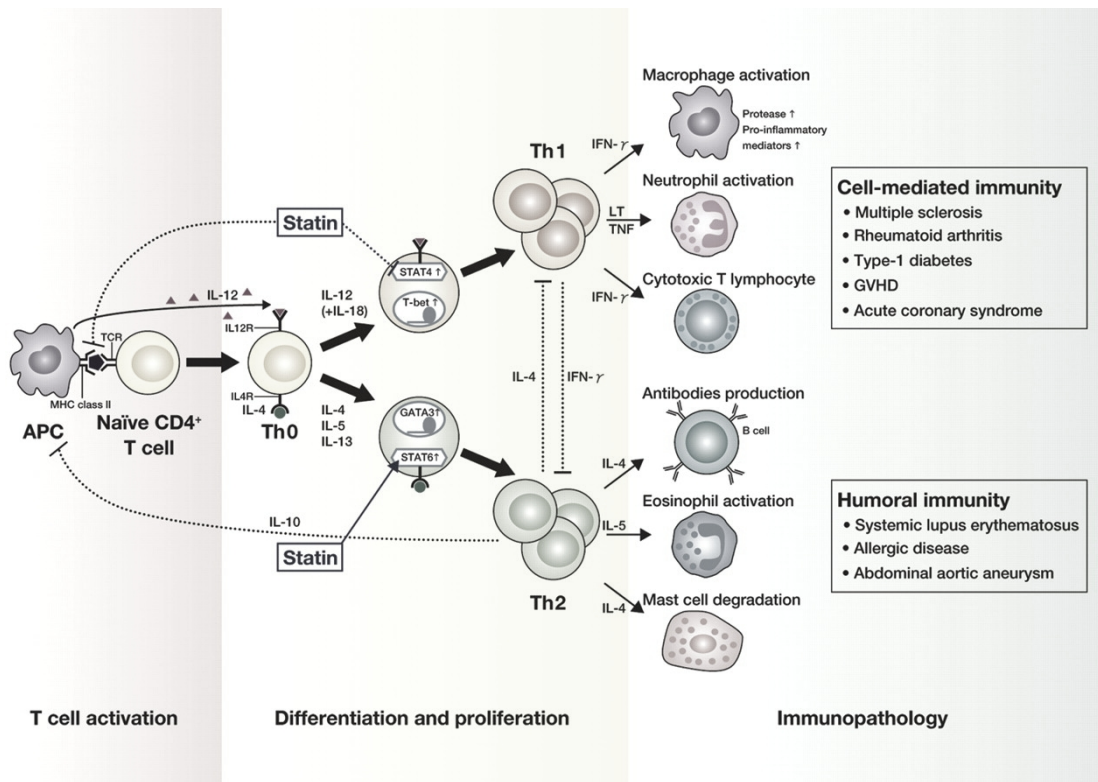


FIGURE 2.12 – Mécanismes immunologiques des statines [88]

Influence sur les cancers

Les statines, en particulier les plus lipophiles, ont démontré leurs effets d'inhibition de la prolifération cellulaire. L'effet antinéoplasique a été retrouvé dans toute une série de travaux portant sur des cellules tumorales : les neuroblastomes, les mélanomes, les cellules pancréatiques néoplasiques, les myoblastes du muscle strié, les lymphocytes B de tumeurs malignes, les cellules souches leucémiques, la leucémie myéloïde aiguë, les cellules cancéreuses prostatiques, le cancer de la vessie, les néoplasies mammaires, le cancer du côlon et

l'hépatocarcinome du rat [81]. Dans deux de ces études, la pravastatine, hydrophile, aurait elle aussi eu des effets positifs.

Ces effets antinéoplasiques peuvent être dûs à plusieurs phénomènes. Les statines pourraient bloquer la progression du cycle cellulaire causant un arrêt en phase G1 en jouant sur la farnéylation de la protéine *p21Ras*, qui serait réduite suite au déplacement de *p21Ras* vers le cytoplasme. La protéine G monomérique *Rho*, régulatrice de la croissance cellulaire, s'accumule également dans le cytoplasme quand en présence de la lovastatine.

L'effet des statines sur le cancer peut aussi être dû à leur capacité à induire l'apoptose : soit en augmentant l'expression de Bax (pro-apoptotique), en diminuant celle de Bcl-2 (anti-apoptotique), ou en augmentant la caspase 7 qui contribue à l'activation de la cascade des caspases résultant en la mort cellulaire [89].

La lovastatine peut diminuer les propriétés métastatiques du mélanome en inhibant l'adhérence, la motilité et l'invasivité des métastases pulmonaires. L'association du cisplatine et de la lovastatine augmente de façon dose-dépendante l'effet anticarcinogène de la lovastatine sur la prolifération des cellules de mélanome malin *in vitro* ainsi que sur des souris inoculées[81].

Une des grandes études des statines, l'étude AFCAPS/TextCAPS [71], regroupant 6 605 sujets, montre la diminution significative des mélanomes dans le groupe traité à la lovastatine par rapport au groupe placebo, en accord avec ces observations expérimentales[90]. A aussi été constaté que l'effet apoptotique était fortement accentué par des doses de sulindac (un anti-inflammatoire non stéroïdien). De plus, les adénomes du rectum dans le cancer du côlon sont diminués par la prise d'anti-inflammatoires, et les statines possèdent une telle activité.

Les statines seraient donc, selon les grands essais et les études de population, soit neutres soit protectrices quant à l'apparition et au développement des cancers. Les études subsistent pour définir leur rôle exact sur chaque tumeur et dans les sous-groupes d'individus particuliers, et leur intérêt en association avec d'autres médicaments, mais les résultats *in vitro* et la baisse (non significative) de fréquence d'apparition de cancers dans le groupe statines des essais cliniques 4S[66], CARE[68] et AFCAPS/TextCAPS[71] laissent envisager un rôle positif des statines en ce qui concerne la morbi-mortalité des cancers.

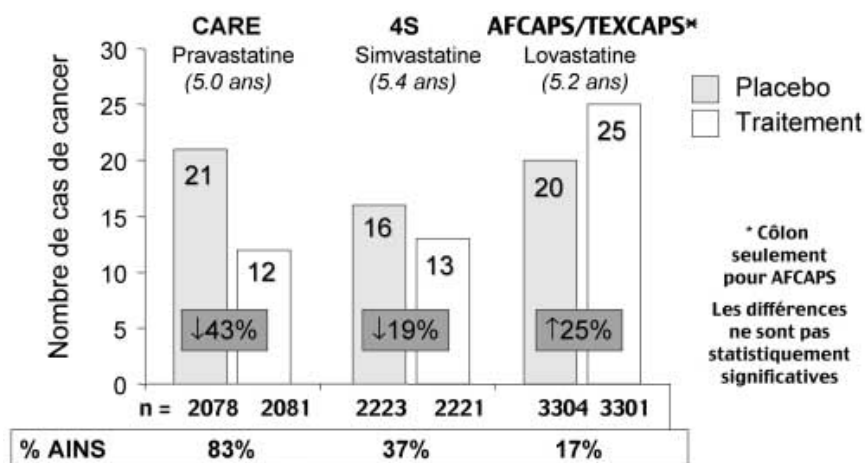


FIGURE 2.13 – Comparaison de l'incidence de différents cancers dans 3 grandes études sur les statines [81]

Influence dans le métabolisme osseux

Deux éléments ont fait initialement évoquer l'intérêt potentiel des statines dans le métabolisme osseux. Les bisphosphonates, comme les statines, inhibent la synthèse des molécules isoprénylées, nécessaires à l'activation des ostéoclastes. Le blocage de cette isoprénylation entraîne l'apoptose des ostéoclastes et tout comme les bisphosphonates, les statines ont diminué le nombre d'ostéoclastes dans le fémur proximal du rat au cours d'une étude [91]. Les statines ont par ailleurs un effet ostéoformateur par stimulation du promoteur de la *Bone Morphogenetic Protein 2* (BMP2), une protéine favorisant la différenciation ostéoblastique et augmentent la transcription de ce facteur de croissance *in vitro* même à de faibles concentrations. La BMP2 stimule à la fois la prolifération et la différenciation des ostéoblastes. De plus, les statines lipophiles ont montré favoriser la croissance de l'os de la calotte crânienne de la souris, aussi bien en culture de tissus *in vitro*, que par injection sous-cutanée *in vivo* [81].

La diminution du risque fracturaire chez les patients sous statines est de 45 % pour l'ensemble des fractures et beaucoup plus impressionnante encore pour les fractures de hanche (88 %) après ajustement (âge, sexe, IMC, tabagisme, traitement hormonal substitutif et corticoïde). Deux études se sont intéressées aux fractures du col fémoral et montrent une diminution du risque fracturaire de 50 % après ajustement (âge, pathologies chroniques, traitements)

dans une étude qui a concerné 1222 patients âgés de plus de 65 ans [92]. Aucune diminution du risque n'est retrouvée avec les fibrates ou les autres traitements hypolipémiants.

L'efficacité potentielle des statines dans la polyarthrite rhumatoïde a été étudiée dans des modèles animaux et chez l'homme. Le processus inflammatoire observé au cours de l'athérome est ainsi proche de celui observé au cours de la polyarthrite rhumatoïde : activation des cellules endothéliales, des cellules T et augmentation de la protéine C réactive. Chez la souris arthritique, elles réduisent de façon significative la progression des arthrites dès le troisième jour de traitement. Les posologies employées lors de ces expériences sont cependant bien supérieures aux posologies utilisées chez l'homme. Ex-vivo, on a constaté une diminution de la réponse immune humorale et de la réponse cellulaire Th1 contre le collagène de type II chez les souris traitées par simvastatine. La production des cytokines pro-inflammatoires par contact avec les lymphocytes T avec les macrophages activés était moindre chez les souris traitées par simvastatine[88]. Les résultats cliniques des statines dans la polyarthrite rhumatoïde sont trop modestes pour les prescrire de façon systématique, mais des auteurs préconisent d'utiliser les statines chez les patients ayant une polyarthrite rhumatoïde et une dyslipidémie nécessitant un traitement.

En revanche, les données cliniques sont trop divergentes pour faire de l'ostéoporose une indication de ces traitements. Une part d'explication de cette discordance vient de la très faible absorption digestive des statines, de l'importance du premier passage hépatique, et donc de leur faible disponibilité pour le tissu osseux.

Activité antifongique

Les statines semblent avoir un rôle dans la prévention des infections fongiques et diminueraient leur morbi-mortalité. Un lien a été tissé entre une plus faible prévalence des infections à zygomycètes chez les diabétiques avec leur utilisation importante de statines.

En plus de l'HMG-CoA humaine, elles inhibent l'HMG-CoA fongique, conduisant à la réduction des taux d'ergostérol, déstructurant ainsi les membranes fongiques et le fonctionnement des mitochondries, et inhibant la croissance fongique. D'autres modes d'action pourraient également être impliqués dans l'activité antifongique des statines : il a été démontré que la diminution de la concentration des stérols intracellulaires libres de *S. cerevisiae* par la lovastatine favorisait l'incorporation des stérols du milieu et leur accumulation sous une forme non estérifiée [93]. Cet excès de stérols non estérifiés inhiberait la dégradation des dérivés stérols méthylés formés en excès en association avec les antifongiques azolés, stérols

devenant toxiques pour les membranes fongiques. Les statines agiraient ainsi de manière synergique avec les antifongiques. Enfin, les statines exercent une activité pro-apoptotique en rapport avec la diminution de la concentration intracellulaire de farnésyl pyrophosphate mais surtout de géranyl-géranyl pyrophosphate, modulant l'activité des protéines Ras et Bcl-2, respectivement pro et anti-apoptotiques. Cette activité a été décrite à-vis de *Mucor racemosus*, mais n'a pas été confirmée vis-à-vis de *C. albicans* [94].

Les statines exercent une activité antifongique in vitro sur de nombreuses espèces de levures et de champignons filamenteux pathogènes pour l'homme, dont *Candida sp.*, *Aspergillus sp.*, et des zygomycètes. L'efficacité des statines est cependant molécule et espèce fongique-dépendant.

Les concentrations efficaces des statines vis-à-vis des espèces fongiques testées étaient dans la plupart de ces études très élevées et impossibles à atteindre en clinique, mais l'effet synergique de concentrations usuelles de statines avec les différents antifongiques testés, en particulier les azolés, permettait d'abaisser significativement la concentration minimale inhibitrice de l'antifongique, ainsi que de rendre sensibles certaines souches résistantes aux triazolés. Le risque d'interactions avec des inhibiteurs du CYP450, tels que les antifongiques azolés, l'érythromycine et la ciclosporine A est cependant majeur, augmentant le risque d'apparition une hépatotoxicité mais surtout d'une myotoxicité par augmentation des concentrations plasmatiques de statines. La myotoxicité était le facteur limitant l'augmentation des doses mais l'administration concomitante de CoEnzyme Q10 prévenait la myotoxicité et permettait une augmentation significative des doses dans un étude de 1996[95]. Les autres caractéristiques pharmacocinétiques des statines sont en revanche favorables à leur utilisation comme antifongique, en particulier la diffusion dans les tissus potentiellement infectés (reins, foie, rate), importante pour la plupart des statines, ainsi que le passage de la barrière hémato-encéphalique de deux d'entre elles (pravastatine, rosuvastatine)[94].

Effets dans la DMLA

La dégénérescence maculaire liée à l'âge (DMLA) est la cause principale de cécité après 50 ans dans les pays industrialisés. La DMLA concerne environ 8% des français de tous âges, plus de 25% des plus de 75 ans. La forme sèche est la plus fréquente, d'évolution lente, elle provoque une perte des cellules de l'épithélium pigmentaire de la rétine. La forme humide, plus rare, est d'évolution plus rapide, et se caractérise par l'apparition de néo-vaisseaux sous la rétine qui gênent la vision [96].

En mai 2015 a été publiée dans la revue Nature une méta-analyse de 14 études [97], totalisant 235021 participants. Cette étude visait à évaluer la relation entre l'utilisation des statines et le risque d'apparition de la DMLA. Pour la DMLA précoce, les statines ont réduit le risque de 17%, et ont également procuré une protection contre l'avancement de la forme humide au stade avancé.

Les hypothèses soumises pour expliquer cet effet sont que l'athérosclérose et la cholestérolémie élevée sont des facteurs de risque d'apparition de la DMLA, ainsi en luttant contre ceux-ci, les statines présentent un potentiel protecteur contre cette pathologie. De plus, les statines exercent un effet anti-inflammatoire par la suppression de l'activation de la voie des macrophages, ainsi que la baisse de concentration de la protéine C réactive, protéine qui réduit la désactivation de la cascade du complément qui provoque une altération de l'épithélium pigmentaire de la rétine. Les statines, de par leur activité hypolipémiante, retardent également l'apparition de drusen, des dépôts de lipides se déposant sous la membrane de Bruch, premiers signes de la DMLA [97].

2.3.2 Les différentes statines

2.3.2.1 Pravastatine

Historique

Commercialisée en France par le laboratoire BRISTOL-MYERS SQUIBB sous le nom ELISOR et par le laboratoire SANOFI-ADVENTIS sous le nom VASTEN, cette molécule a obtenu son Autorisation de Mise sur le Marché (AMM) en 1989. Les spécialités ELISOR et VASTEN sont disponibles aux dosages 10, 20 et 40mg, sous forme de comprimés secs, à raison de 28 ou 84 comprimés par boîte.

En octobre 2005, BRISTOL-MYERS SQUIBB obtient l'AMM du PRAVADUAL, une association de 40mg de pravastatine et de 81 mg d'acide acétyl salicylique, uniquement en prévention secondaire chez des patients ayant un antécédent d'infarctus du myocarde ou d'angor instable, associé à un taux de cholestérol normal ou élevé. La commercialisation de PRAVADUAL a été arrêtée le 04/08/2014 par son laboratoire.[98]

La pravastatine a tout d'abord démontré ses effets bénéfiques en prévention secondaire :

— **L'étude LIPID** (Long Term Intervention with Pravastatin in Ischaemic Disease) [69] **1985**

Cette étude, réalisée en Australie et Nouvelle-Zélande, a inclus 9014 hommes et femmes de 31 à 75 ans, présentant un angor stable ou un antécédent d'infarctus du myocarde ainsi qu'une cholestérolémie comprise entre 1,55 et 2,71 g/L. Une dose quotidienne de 40mg de pravastatine a été administrée pendant 6 ans à l'un des groupes tandis que l'autre groupe s'est vu administré un placebo.

Au sein du groupe traité par pravastatine, on a observé à la fin du protocole une réduction du cholestérol total de 18%, du LDL-cholestérol de 25% et des triglycérides de 12%, en parallèle une augmentation du HDL-cholestérol a été observée. La mortalité coronarienne s'est alors vue reculer de 24%, la fréquence des infarctus (mortels ou non) a baissé de 23% et les accidents cérébraux ont diminué de 20%.

— **L'étude CARE** (Cholestérol And Recurrents Events) [68] **1995**

Elle a concerné 4159 hommes et femmes de 25 à 75 ans, avec un antécédent d'infarctus du myocarde et ayant une cholestérolémie inférieure à 2,4 g/L. Ici également, une dose quotidienne de 40 mg de pravastatine a été administrée au groupe test, et les résultats obtenus ont été comparés avec le groupe placebo.

Après 5 ans de traitement, une baisse de 20% du cholestérol total et de 28% du LDL-cholestérol a été observée, ainsi qu'une hausse de 5% du HDL-cholestérol. Ces variations ont entraîné une baisse de la récurrence d'évènements coronariens (-24%), un recul de la mortalité cardiovasculaire (-20%), de la mortalité par infarctus (-37%). Les fréquences d'apparition des accidents coronariens non létaux (-23%) et des accidents vasculaires cérébraux (-28%) ont également été réduites.

Ce bénéfice n'est cependant observé qu'à partir de la 3^{ème} année de traitement (mais ne cesse alors de croître avec le temps), et uniquement chez les patients présentant un taux de LDL-cholestérol initial supérieur à 1.25g/L.

La prévention primaire :

— **L'étude WOSCOPS** (West Of Scotland Coronary Prevention Study) [70] **1996**

Cette étude très importante dans l'histoire des statines a eu pour but de déterminer l'efficacité de la pravastatine sur des patients à risque mais sans antécédent cardio-vasculaire. On a pour cela recruté 6595 hommes de 45 à 64 ans, présentant une cholestérolémie comprise entre 2,48

et 2,95 g/L. Là encore, le groupe test (n=3302) a été traité par 40mg/jour de pravastatine et le groupe témoin (n=3293) par un placebo.

Après un suivi moyen de 4,9 ans, on observe dans le groupe pravastatine un niveau de cholestérol total sérique diminué de 20%, celui de LDL-cholestérol de 26%, le taux de triglycérides abaissé de 12%, et le HDL-cholestérol augmenté de 5%. Le nombre total d'évènements coronariens a été réduit de 31%, la mortalité cardiovasculaire de 32%, la mortalité coronarienne de 33% (résultats non significatifs sur la mortalité non cardio-vasculaire).

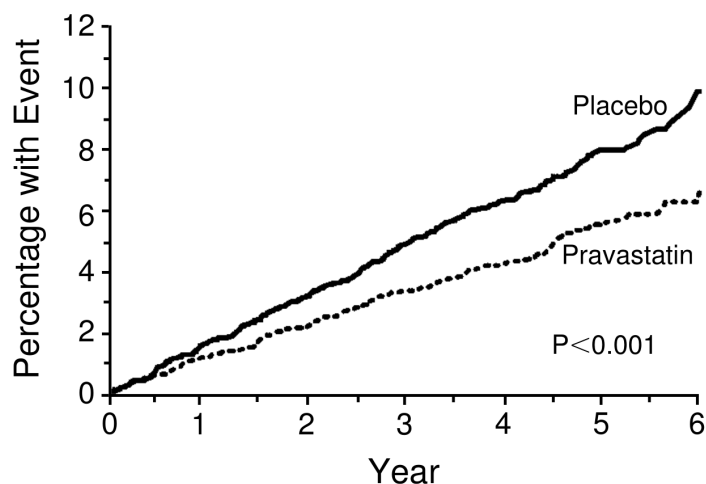


FIGURE 2.14 – Comparaison de l'incidence d'accidents cardio-vasculaires chez les groupes placebo et pravastatine 40mg/jour [99]

Ces éléments entraînent les auteurs de l'essai à affirmer en conclusion « *Nos résultats indiquent que baisser la cholestérolémie par pravastatine réduit le risque d'évènements coronariens chez les sujets asymptomatiques présentant une hypercholestérolémie* ». [99]

Pharmacocinétique

Bien que les structures des différentes statines soient similaires, seule la pravastatine présente un groupement hydroxyle en position 6. Ce groupement hydroxyle confère à la pravastatine une très forte nature hydrophile, qui l'empêche de pénétrer les cellules et tissus périphériques, et lui permet d'être le substrat de transporteurs actifs des cellules hépatiques où elle agit. Il

s'agit d'un inhibiteur sélectif de la HMG-CoA réductase, alors que la lovastatine par exemple est un inhibiteur lipophile non sélectif.

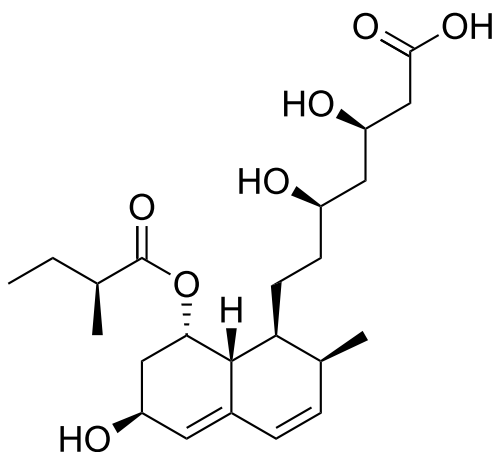


FIGURE 2.15 – La pravastatine [100]

Son absorption orale est de l'ordre de 34% et sa biodisponibilité de 17%. Son élimination se fait par voie rénale et hépatique, ses métabolites sont inactifs. Son pic de concentration (C_{\max}) est obtenu 1h après l'administration, sa demi-vie est de 1,8h ($t_{1/2}$). Elle se lie aux protéines plasmatiques à hauteur de 45%. Les valeurs de l'aire sous la courbe concentration-plasmatique/temps (AUC) ainsi que C_{\max} sont proportionnelles à la dose administrée, alors que le temps nécessaire pour atteindre C_{\max} (t_{\max}) et la demi-vie d'élimination sont indépendants de la dose.

Chez des patients présentant une cirrhose alcoolique, la valeur de l'AUC était 34% supérieure à celle des sujets sains. Ce résultat était attendu car la pravastatine est éliminée par le foie et le rein, avec un taux d'extraction hépatique de 0,66. Cette hausse de la valeur de l'AUC est due à une baisse de la clairance et de l'extraction de la molécule et de ses métabolites. Chez les patients présentant une insuffisance rénale, aucune différence n'a été observée sur AUC, C_{\max} et $t_{1/2}$.

Alors que l'administration concomitante de pravastatine et d'aspirine, d'acide nicotinique, de gemfibrozil ou de warfarine n'influence pas sa biodisponibilité, la prise de cholestyramine réduit de 40 à 50% l'AUC de la pravastatine. Cette interaction est due à la propriété anionique des statines et au mode d'action des résines chélatrices d'acide biliaire (liaison aux

molécules chargées négativement), elle peut être évitée en décalant la prise de pravastatine 1h avant ou 4h après la cholestyramine [101].

Place dans le protocole thérapeutique

Les résultats des études sur la pravastatine à dose quotidienne de 40mg ont montré une réduction du LDL-c de 30-35%, une hausse du HDL-c de 10 à 25% ainsi qu'une baisse de la triglycéridémie de 10 à 25%, quels que soit le sexe, l'âge ou la pathologie du sujet.

La HAS recommande une prise quotidienne de pravastatine à 10mg dans l'objectif d'une baisse de moins de 20% du LDL-c chez les sujets présentant 0 ou 1 facteur de risque, 2 facteurs de risque en cas de LDL-c <2.10g/L, 3 facteurs de risque avec $1,4 < \text{LDL-c} < 1,6$ g/L [76].

Ce protocole doit être accompagné de règles hygiéno-diététiques, notamment une alimentation équilibrée et un arrêt du tabagisme.

2.3.2.2 Simvastatine

Historique

La simvastatine arrive sur le marché français sous le nom de ZOCOR en 1988, commercialisée par le laboratoire MERCK SHARP et DOHME-CHIBRET (MSD). D'abord disponible à un dosage de 20mg, MSD obtient en 2005 l'AMM du ZOCOR 40mg. Le ZOCOR 5mg a été commercialisé de 1992 à son retrait du marché en 2014. Le laboratoire SANOFI-ADVENTIS commercialisait la simvastatine aux dosages 5, 20 et 40mg sous le nom de LODALES de 1989 (AMM du LODALES 20mg) à 2014.

Une association simvastatine (20 ou 40mg) et ézétimibe (10mg) est disponible depuis 2005 en France sous les noms INEGY et VYTORIN, produites par MSD. La première prescription est soumise à une demande d'accord préalable depuis juin 2014.

La prévention secondaire :

— L'étude 4S (Scandinavian Simvastatin Survival Study) [66] 1994

Il s'agit d'une des études les plus importantes dans l'histoire des statines, c'est elle qui provoque l'essor de celles-ci dans tout le monde occidental. Présentée par le laboratoire MERCK lors d'un prestigieux congrès de cardiologie aux USA, elle est encore aujourd'hui présentée comme la preuve irréfutable que les statines sont indispensables pour les survivants d'un évènement cardio-vasculaire.

Cette étude a concerné 4444 patients répartis sur 94 centres cliniques, elle cherchait à démontrer la baisse de la mortalité totale en premier lieu, et la baisse d'évènements coronaires majeurs par un traitement de 20 ou 40mg/j de simvastatine versus placebo. L'étude 4S a inclus des hommes et femmes (18%) âgés de 35 à 70 ans, ayant des antécédents d'insuffisance coronaire et une cholestérolémie totale comprise entre 2,13 et 3,1 g/L.

Après 6 semaines de traitement, le cholestérol sérique du groupe traité par simvastatine avait baissé de 28% (38% pour le LDL-c), après 1 an, 72% des patients sous simvastatine avaient atteint leur objectif de cholestérolémie totale. A la fin de l'étude (moyenne d'inclusion 5,4 ans), le cholestérol total avait baissé de 28%, le LDL-c de 35%, les triglycérides de 10% et le HDL-c augmenté de 8%. Cette correction de la dyslipidémie a entraîné une baisse de 30% de la mortalité totale, le risque d'apparition d'un évènement coronaire majeur de 34%, et le risque de mort ou d'un accident cardio-vasculaire lié à l'athérosclérose de 26%.

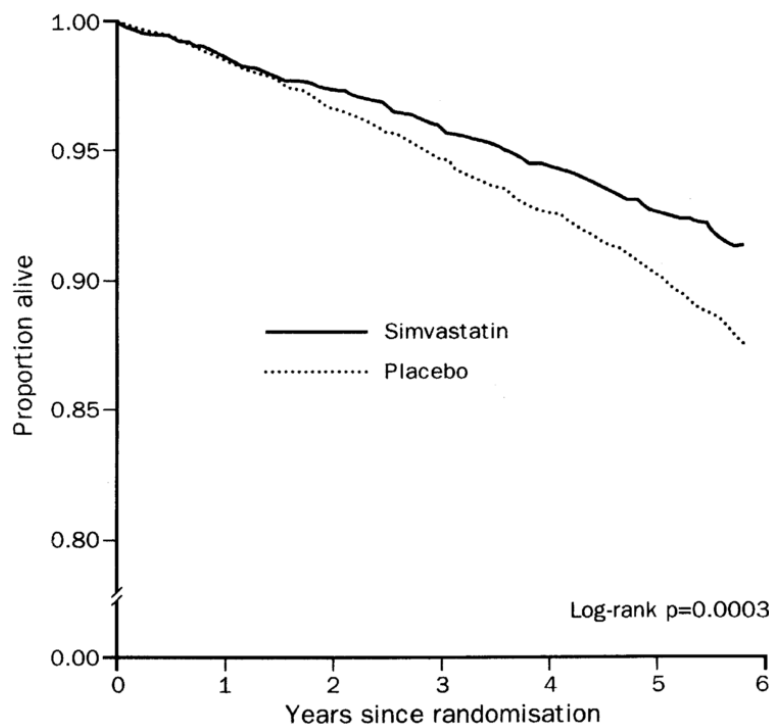


FIGURE 2.16 – Proportion de sujets vivants parmi les groupes placebo et simvastatine 40mg/j [66]

L'impact positif de la simvastatine est observé après un an de traitement et continue d'augmenter régulièrement au cours du temps.

Des effets indésirables ayant entraîné l'arrêt du traitement sont apparus à 129 reprises dans le groupe placebo pour 126 dans le groupe simvastatine. Un seul cas de rhabdomyolyse a été signalé chez une femme du groupe simvastatine à 20mg/j, qui s'est rétablie à l'arrêt du traitement [66].

La prévention primaire :

— L'étude HPS (Heart Prevention Study) [102] 2002

20536 adultes de 40 à 80 ans ont été répartis en 2 groupes, l'un sous placebo et l'autre sous une dose de 40mg de simvastatine quotidienne. Ces deux groupes étaient divisés en 2 sous groupes, auxquels était administré un cocktail de vitamines antioxydantes (600mg de vitamine E, 250mg de vitamine C et 20mg de β -carotène), soit un placebo.

Au terme de l'étude (5 ans), on peut remarquer une diminution du cholestérol total de 0,47 g/L, de LDL-c de 0,39 g/L, de triglycérides de 0,08 g/L et une augmentation du HDL-c de 0,12 g/L. Ces variations de lipidémie ont entraîné une réduction de 18% des morts coronaires, ainsi que pour toute cause vasculaire (1.9% contre 2.2% pour le groupe placebo), 5 ans de traitement par simvastatine préviendraient entre 70 et 100 patients sur 1000 de subir un évènement cardio-vasculaire majeur fatal ou non. Aucune réduction significative des morts pour cause non vasculaire n'a pu être observée. Il est important de noter que cette baisse du risque cardio-vasculaire est identique quel que soit la valeur LDL-c d'origine. En effet, même les patients présentant un taux de LDL-c < 1,2 g/L ou une cholestérolémie totale < 1,94 g/L (en deçà des valeurs d'hypercholestérolémie) ont bénéficié de l'effet de la simvastatine.

En revanche, aucun effet bénéfique n'a été retrouvé parmi les patients traités par antioxydant, ni dans le groupe simvastatine, ni dans le groupe placebo. Bien qu'aucun effet indésirable grave n'a été observé au cours de cette étude, on peut cependant remarquer que les sujets présentant une fonction hépatique anormale, une pathologie rénale sévère, une pathologie inflammatoire musculaire ou des problèmes musculaires avec créatine kinase > 3N ont été écartés.[102, 103]

Pharmacocinétique

La simvastatine est un analogue de la lovastatine naturelle, synthétisée à partir de d'un produit fermenté par *Aspergillus terreus*, sa seule différence avec celle-ci étant la présence d'un groupement méthyle supplémentaire. La simvastatine est une pro-drogue : son cycle lactone s'ouvre pour donner naissance à l'acide simvastatine, responsable, ainsi que d'autres méta-

bolites, de son action inhibitrice sur l'HMG-CoA réductase. La réduction de cholestérol est significativement plus importante avec une prise le soir par rapport à une prise matinale.

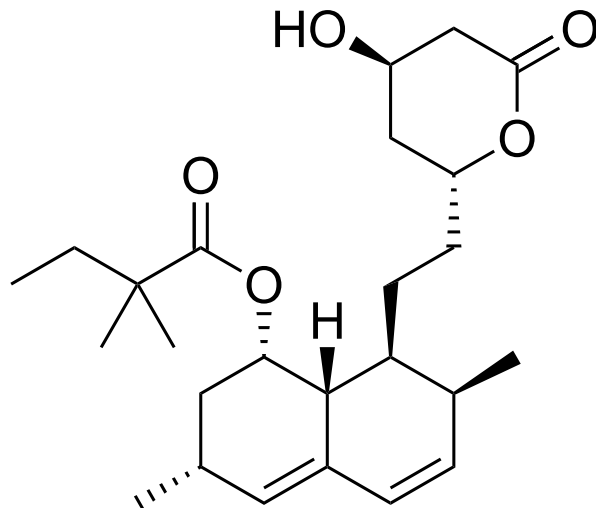


FIGURE 2.17 – La simvastatine [104]

La simvastatine est bien absorbée (75%) mais très largement métabolisée par le système du cytochrome P450 (CYP3A4), ainsi, seuls 7% de la dose administrée atteint la circulation sanguine. Elle se lie aux protéines plasmatiques à hauteur de 98%, sa demi-vie est d'1,9h, sa clairance 31,8 L/h et son extraction hépatique est de l'ordre de 93%.

Les valeurs de l'AUC, C_{max} et t_{max} peu non significatives au vu de la faible proportion de simvastatine rejoignant la circulation générale et de l'importance des métabolites, on s'intéressera donc plutôt ici à l'intensité de l'inhibition de la HMG-CoA réductase. Le pic de celle-ci est atteint en 2 à 4h (alors que le t_{max} est de 1,7h), un régime pauvre en graisse n'altère pas cette valeur. La simvastatine est relativement hydrophobe, alors que ses métabolites sont largement plus polaires et donc moins lipophiles, ce qui leur permet de rester dans le foie, où s'exerce leur action inhibitrice de la synthèse de cholestérol endogène. Ces métabolites sont ensuite éliminés par le système biliaire.

Ces propriétés tendent à faire penser à un risque d'interactions avec d'autres produits impliqués dans le système du cytochrome P450. En effet, le risque de myopathies et de rhabdomyolyses est significativement amplifié par la prise concomitante de cyclosporine, érythromycine, itraconazole, gemfibrozil, niacine et jus de pamplemousse notamment.[105, 106, 107]

Place dans le protocole thérapeutique

En France, la HAS recommande chez un patient à risque cardio-vasculaire faible à modéré présentant 2 facteurs de risque la simvastatine 10 ou 20mg si la baisse visée du LDL-c est supérieure à 20%, ou 3 facteurs de risque (ou plus) avec une baisse de LDL-c visée entre 20 et 35% ; si cette baisse doit être de 35 à 40%, on préférera la simvastatine 40mg. Chez le patient à haut risque cardio-vasculaire (prévention secondaire, diabétique de type 2 à haut risque, risque d'évènement cardio-vasculaire > 20% dans les 10 ans), la simvastatine est indiquée si la baisse de LDL-c visée est inférieure à 40%, et le dosage sera adaptée à l'objectif LDL-c[76].

2.3.2.3 Fluvastatine

Historique

Jusqu'au début de l'année 2015, la simvastatine était disponible sous deux appellations commerciales : LESCOL, du laboratoire NOVARTIS et FRACTAL, de PIERRE FABRE MÉDICAMENT, les dosages 20 et 40mg ayant obtenus leurs AMM en 1995 et le dosage 80mg en 2001. FRACTAL a été retirée du marché, tous dosages et tous conditionnements.

LESCOL reste donc, avec ses génériques, la seule spécialité contenant de la fluvastatine. Elle est disponible aux dosages 20 et 40mg pour la forme à libération immédiate, et a 80mg pour la forme Libération Prolongée (LP). Ces spécialités sont disponibles dans des boites de 30 ou 90 comprimés.

Prévention secondaire :

— **L'étude LCAS** (Lipoprotein and Coronary Atherosclerosis Study) [108] **1998**
429 hommes et femmes de 35 à 75ans, présentant un LDL-c de 1,16 à 1,9 g/L ainsi qu'une pathologie coronaire se sont vu administrés 20mg de fluvastatine 2 fois par jour ou un placebo. Après 2,5 ans d'étude le LDL-c moyen avait baissé de 22,5%, et un ralentissement de la progression des lésions d'athérosclérose a été observé par la modification du diamètre luminal (-0.028mm vs -0.100mm pour le placebo). Cependant aucun lien n'a été établi entre ces résultats angiographiques et le risque d'évènements cardio-vasculaires.

Le bénéfice d'une monothérapie par fluvastatine a été observé à partir de la 12ème semaine de traitement, mais il a fallu 130 semaines pour déceler une différence significative entre les deux groupes.

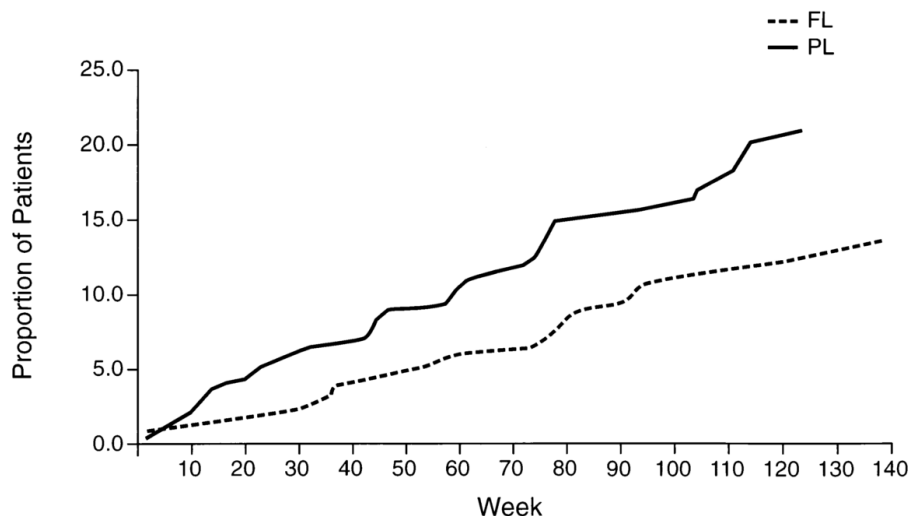


FIGURE 2.18 – Proportion cumulative des patients victimes d'accident cardio-vasculaire ou décédés durant l'essai au sein des groupes placebo (PL) et fluvastatine (FL) [108]

— **L'étude LIPS** (Lescol Intervention Prevention Study) [109] **2001**

Cette étude a pour but d'analyser si la prescription de fluvastatine permet d'améliorer significativement l'incidence des accidents coronariens majeurs après une première angioplastie coronaire. Étaient inclus dans cet essai 1677 patients coronariens, âgés de 18 à 80 ans et présentant un angor stable ou instable ou une ischémie silencieuse et ayant subi une première angioplastie. Le traitement était amorcé 2 jours après l'intervention et la durée médiane était de 3,9 ans.

La fluvastatine 80mg LP a induit une diminution de cholestérol total de 27%, le risque relatif d'apparition d'un évènement cardio-vasculaire est de 0.78 en faveur du groupe fluvastatine. Cet effet est indépendant des taux de cholestérol initiaux, et est plus marqué chez les patients diabétiques et chez les patients présentant une maladie multitrunculaire. Aucun cas d'élévation des taux de créatine phosphokinase (CPK) > 10N n'a été observé. [109]

L'étude FLARE (FLuvastatin Angioplasty REstenosis) [110] de 1994 n'avait pas démontré que la fluvastatine à la dose 2 x 40mg/j permettait de prévenir le processus de resténose après une angioplastie coronaire. Cependant, elle a démontré que la fluvastatine réduisait l'incidence des décès et d'infarctus du myocarde dans les 40 semaines suivant l'intervention.

La fluvastatine n'a pas montré d'efficacité sur la mortalité cardio-vasculaire dans la prévention primaire

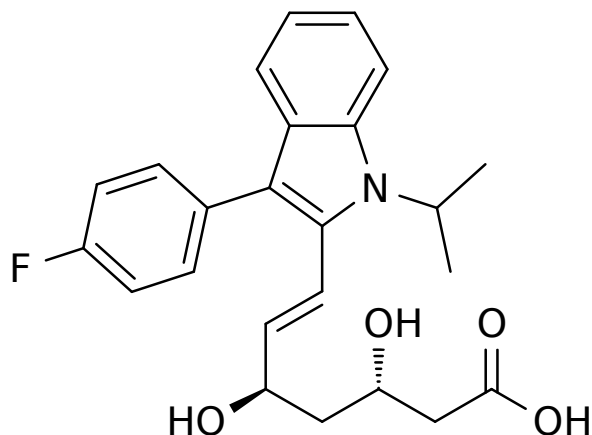


FIGURE 2.19 – La fluvastatine [111]

Pharmacocinétique

La fluvastatine est presque complètement absorbée (> 90%), mais sa biodisponibilité est seulement de 29%, à cause de l'important effet de premier passage hépatique qu'elle subit. La totalité de la dose absorbée est complètement métabolisée avant élimination, où la voie fécale est largement majoritaire (seuls 5% de la dose empruntent la voie rénale). La demi-vie de la fluvastatine dans l'organisme est de l'ordre de 0,5 à 1h, sa clairance de 0,97L/h/kg. Les administrations répétées de fluvastatine suggèrent un effet de premier passage saturable.[112]

Place dans le protocole thérapeutique

La HAS, conformément au manque d'étude concluante en la matière, ne recommande pas l'utilisation de la fluvastatine en prévention primaire.

Elle est cependant indiquée en prévention secondaire, après angioplastie coronarienne, se basant sur les résultats positifs de l'étude LIPS. Le choix du dosage se fera en fonction de l'objectif LDL-c visé : 20mg pour une baisse < 25%, 40mg pour une baisse > 25%.[76]

2.3.2.4 Atorvastatine

Historique

Le laboratoire PFIZER est le premier à commercialiser en France l'atorvastatine, en 1997, sous le nom de TAHOR, il obtient simultanément l'AMM pour les dosages 10, 20, et 40mg pour des comprimés enrobés, présentés dans des conditionnements de 30 ou 90 comprimés. Le TAHOR 80mg arrive quant à lui sur le marché en 2000, puis en 2010 sont commercialisés les TAHOR 10 et 20mg sous forme de comprimés à croquer, conditionnés dans des boîtes de 30 unités.

En 2005 PFIZER associe l'atorvastatine 10mg à 5 ou 10mg d'amlodipine, un inhibiteur calcique utilisé dans le traitement de l'hypertension artérielle. La spécialité est nommée CA-DUET et est destinée à des patients hypertendus présentant 3 facteurs de risques cardiovasculaires associés à un cholestérol normal ou modérément élevé.

Le laboratoire MSD obtient en 2014 l'AMM du LIPTRUZET, spécialité composée d'ézétimibe 10mg, associée à 10, 20, 40 ou 80mg d'atorvastatine. L'ézétimibe est un inhibiteur de l'absorption intestinale de cholestérol et des phytostérols.

Prévention secondaire :

— **L'étude MIRACL** (Myocardial Ischemia Reduction with Acute Cholesterol Lowering) [113] **2001**

3086 patients avec un angor instable ou un infarctus ont reçu soit 80mg d'atorvastatine soit un placebo, moins de 48h après leur admission à l'hôpital, quel que soit leur niveau initial de LDL-c.

Le risque de décès par infarctus du myocarde, d'arrêt cardiaque, ou d'une aggravation de l'angor a reculé de 16% par rapport au groupe placebo après seulement 4 mois de traitement par atorvastatine. Le risque d'accident vasculaire cérébral a quant à lui diminué de 50%.

Prévention primaire :

— **L'étude ASCOT-LLA** (Anglo-Scandinavian Cardiac Trial - Lipid Lowering Arm) [114] **2003**

19342 patients hypertendus, âgés de 40 à 79 ans, présentant au moins 3 autres facteurs de risque cardio-vasculaire, ont été suivis pendant une durée moyenne de 3,3 ans, le groupe test recevant 10mg d'atorvastatine quotidiennement, le groupe témoin un placebo. On a observé au bout de 12 mois une réduction du cholestérol total de 0,5 g/L (-24%), de LDL-c de 0,47

g/L (-35%) les triglycérides de 0,12 g/L (-17%), la variation du HDL-c était quant à elle minime. L'objectif primaire de cette étude portait sur les accidents myocardiques non fatals et les maladies cardiovasculaires fatales, ces évènements ont baissé de 36% dans le groupe atorvastatine par rapport au groupe placebo. La mortalité toute cause confondue n'a cependant pas baissé de manière significative. Un cas de rhabdomyolyse non fatale a été recensé, chez un patient ayant une consommation excessive d'alcool.

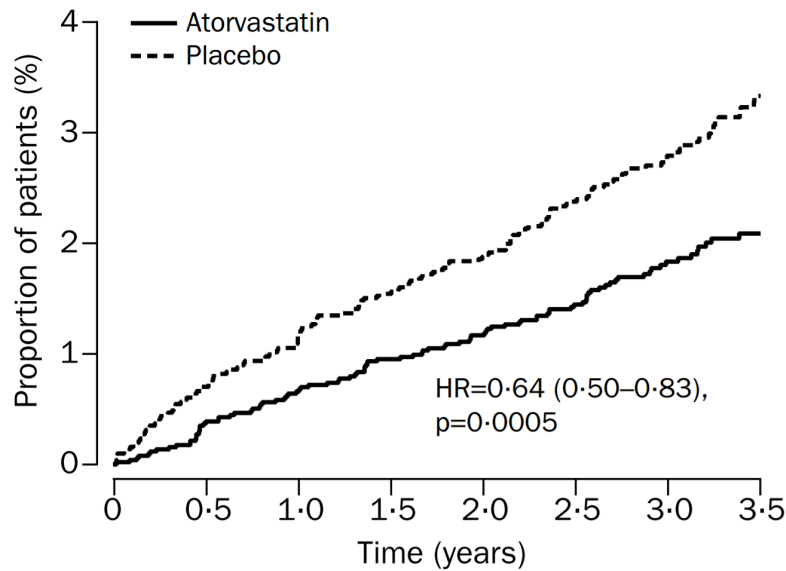


FIGURE 2.20 – Incidence cumulative de l'apparition d'un premier évènement cardiovasculaire chez les groupes placebo et atorvastatine 10mg/jour [114]

Pharmacocinétique

Comme la pravastatine, la fluvastatine et la rosuvastatine, l'atorvastatine est administrée sous forme active. En effet, contrairement à la simvastatine et la lovastatine qui sont des prodrogues du fait de la présence d'un cycle lactone, l'atorvastatine possède un groupement carboxylique terminal qui lui permet d'être active sans métabolisation nécessaire [115].

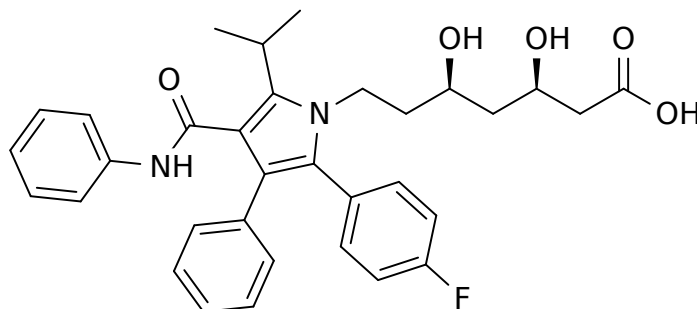


FIGURE 2.21 – L'atorvastatine [116]

L'atorvastatine subit un important effet de premier passage hépatique à cause de sa sélectivité. Ainsi, sa biodisponibilité est seulement de 12%. Elle se lie aux protéines plasmatiques à hauteur de 98% et sa C_{max} est atteinte en 2 à 4h. Celle-ci augmente plus que proportionnellement à la dose administrée ce qui laisse supposer un phénomène d'accumulation du premier passage hépatique, l'AUC augmente quant à elle proportionnellement à la dose. Sa demi-vie de l'organisme est de 14h, mais ses métabolites actifs prolongent l'inhibition de la HMG-CoA réductase jusqu'à 30 heures après l'administration.

En effet, l'atorvastatine est métabolisée par le cytochrome CYP3A4 et qui produit des dérivés hydroxylés d'activité équivalente sur l'enzyme cible. Ainsi, 70% des effets observés sont attribués à ces métabolites. Des interactions sont par ailleurs possibles, surtout lorsqu'elle est utilisée à doses très élevées.

Chez les sujets féminins, on observe une C_{max} supérieure de 18%, une AUC inférieure de 11% et un $t_{1/2}$ plus court de 20%, mais ces différences n'ont entraîné aucune variation de la baisse de LDL-c par rapport aux sujets masculins. La prise concomitante de nourriture a entraîné une baisse de 48% de la C_{max} et de 13% de l'AUC, mais là encore, le faible lien entre la concentration plasmatique d'atorvastatine et l'inhibition de la HMG-CoA reductase ne permet de conclure à aucune application clinique.

En présence d'érythromycine, la C_{max} et AUC de l'atorvastatine se sont vus augmenter de 38 et 33% respectivement. La prise d'anti-acide a induit une baisse de 34% de la C_{max} et l'AUC, sans aucun effet clinique remarqué.[117, 118]

Place dans le protocole thérapeutique

La HAS recommande l'utilisation de l'atorvastatine 10mg chez des patients présentant au

moins 3 facteurs de risques, avec une baisse visée comprise entre 35 et 40%, chez qui la simvastatine 40mg est inadaptée. L'atorvastatine 80mg sera administrée à des patients à un haut risque cardio-vasculaire dont l'objectif thérapeutique est un LDL-c < 1g/L, et dont le pourcentage de baisse visé est supérieur à 40% [76].

2.3.2.5 Rosuvastatine

Historique

Commercialisée en France par le laboratoire ASTRA-ZENECA sous le nom de CRESTOR, la rosuvastatine est disponible aux dosages 5 (2005), 10 et 20mg (2008). Depuis le mois de juin 2014, la première prescription de CRESTOR est soumise à la demande d'accord préalable par la sécurité sociale. Il s'agit de la seule statine non associée qui nécessite cette procédure.

Chaque dosage est présenté dans des conditionnements de 30, 60 ou 90 comprimés.

La rosuvastatine n'a pas montré d'efficacité dans la prévention secondaire

Efficacité sur les paramètres lipidiques

— L'étude STELLAR [119] 2003

Cette étude cherche à comparer l'efficacité et la sécurité de la rosuvastatine par rapport à l'atorvastatine, la simvastatine et la pravastatine avec différents dosages.

2431 patients dyslipidémiques (LDL-c compris entre 1,60 et 2,50 g/L ; triglycérides < 4 g/L), ont reçu, après 6 semaines de régime hypocholestérolémiant, une des statines au dosage 10, 20 ou 40mg en une prise par jour. Au terme de l'essai (6 semaines), on observe que la rosuvastatine 10mg/j réduit de façon significativement supérieure le LDL-c par rapport à la pravastatine et la simvastatine aux dosages 10 à 40mg/j, et est équivalente à l'atorvastatine 20 à 40mg/j. L'étude démontre aussi l'effet de la rosuvastatine sur la hausse du HLD-c et la réduction des triglycérides.

Efficacité en prévention primaire

— L'étude JUPITER 2010 [120]

17800 patients répartis dans 26 pays ont reçu soit de la rosuvastatine 20mg soit un placebo. Cette étude cherche à évaluer la survenue d'un premier évènement cardiovasculaire chez des patients présentant un LDL-c bas et un niveau élevé de protéine C réactive (> 2 mg/L).

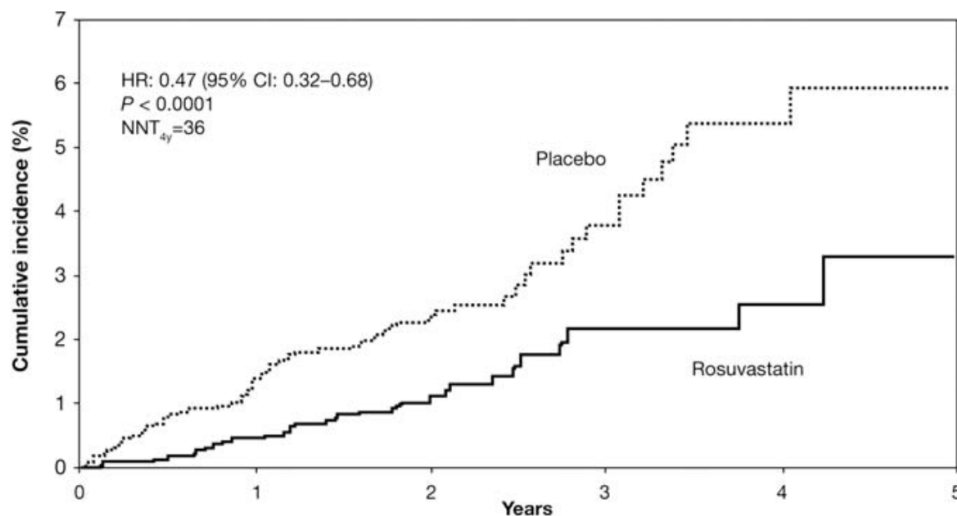


FIGURE 2.22 – Incidence cumulative des évènements cardio-vasculaires chez les groupes placebo et rosuvastatine 20mg/j [120]

Le groupe traité par rosuvastatine présentait un risque de survenue d'évènement cardio-vasculaire majeur diminué de 44% par rapport au groupe placebo, de décès de toute cause de 20% associé à une réduction du LDL-c de 50%. Ces résultats ont poussé le comité de surveillance indépendant d'Oxford à arrêter l'essai deux ans avant son terme [120]. L'étude JUPITER montre également pour la première fois l'efficacité d'une statine sur les évènements thrombo-emboliques veineux, en effet, une réduction du risque relatif de 43% de l'apparition de tels évènements a été observée [121].

Pharmacocinétique

La rosuvastatine est le seul inhibiteur de la HMG-CoA réductase possédant un groupement méthane sulfonamide stable, ce qui lui permet d'avoir une lipophilie très faible ($\text{LogP} = -0,33$), comparable à celle de la pravastatine et plus faible que les autres statines. Elle est administrée sous la forme de sel de calcium.

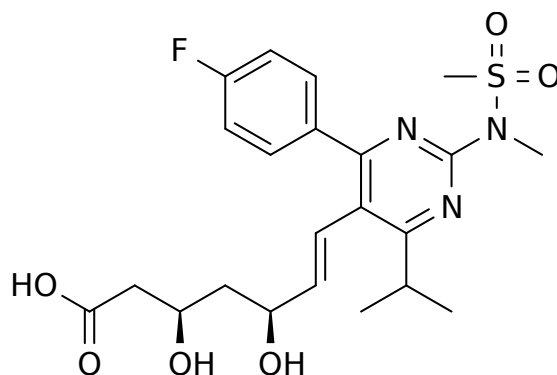


FIGURE 2.23 – La rosuvastatine [122]

L'inhibition de la HMG-CoA réductase est réversible et compétitive. L'atorvastatine et la rosuvastatine présentent une liaison plus importante à l'enzyme cible que les autres statines. Ainsi, son affinité avec celle-ci est 4 fois supérieure à l'HMG-CoA qui est son substrat physiologique, grâce notamment à son groupement méthane sulfonamide.

L'hydrophilie de cette molécule limite sa pénétration dans les cellules de tissus extra-hépatiques, où la diffusion passive d'autres statines plus lipophiles a lieu. L'affinité du transporteur actif *OATP-C* (Organic Anion Transport Polypeptide-C) présent sur les cellules hépatiques, pour la rosuvastatine et l'atorvastatine est très importante, et les molécules lipophiles ne peuvent pas pénétrer les cellules par diffusion passive. Cette affinité permet à ces deux molécules d'être les plus puissantes sur la baisse du LDL-c.

La biodisponibilité de la rosuvastatine est de 20%, sa demi-vie de 5h, la C_{max} et l'AUC sont proportionnelles à la dose administrée jusqu'à 80mg par prise, le volume de distribution est de 134L et la liaison aux protéines plasmatiques de l'ordre de 88% (plus faible que les autres statines à l'exception de la pravastatine).

Elle est très peu métabolisée, 90% de l'inhibition de la HMG-CoA réductase est induite par la molécule mère, ce qui limite le risque d'interaction médicament-médicament. En revanche, elle exerce une action inhibitrice sur certains cytochrome, notamment le CYP2C9 (-10%) et la glycoprotéine-P. Aucune donnée significative n'a cependant été relevée [123].

Place dans le protocole thérapeutique

La rosuvastatine est la statine commercialisée en France avec la plus importante efficacité en terme de réduction du LDL-c. C'est pourquoi la HAS recommande son utilisation à 5mg/j

chez des patients à risque cardiovasculaire faible ou modéré présentant au moins 3 facteurs de risque et une baisse visée du LDL-c entre 35 et 40%, et le dosage 20mg/j chez les mêmes patients ainsi que chez des patients à haut risque cardio-vasculaire dont cette baisse doit être supérieure à 40%.[76]

2.3.2.6 Pitavastatine

Historique

La pitavastatine a essayé de s'implanter sur le marché français par le biais de MERCK-SERONO sous le nom de LIPPIZA et par le laboratoire BOUCHARA RECORDATI sous le nom TROLISE, aux dosages 1, 2 et 4mg. Mais la commission de transparence de la HAS a, à l'unanimité, voté contre leur candidature, avec comme motifs que le besoin thérapeutique était actuellement couvert dans ce domaine, que la pitavastatine entraînait une baisse du LDL-c inférieure aux statines déjà disponibles, l'absence de démonstration d'efficacité en terme de morbi-mortalité...[124]

Des essais de prévention primaire avec de la pitavastatine 2mg/j pendant 8 semaines ont diminué la cholestérolémie totale de 31%, le LDL-c de 40% et les triglycérides de 23%. Aucune augmentation significative du HLD-c n'a été remarquée.[78]

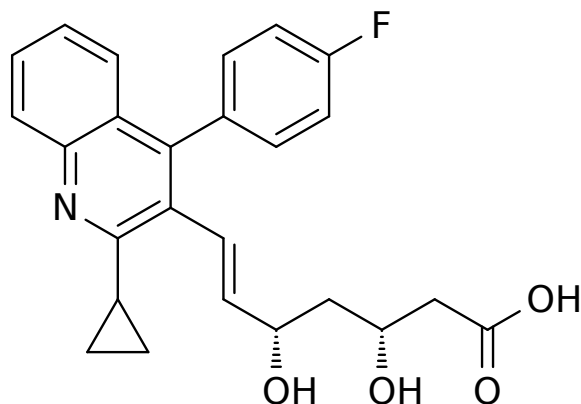


FIGURE 2.24 – La pitavastatine [125]

Pharmacocinétique

La pitavastatine a une biodisponibilité de 80%, présente une sélectivité hépatique importante, une liaison aux protéines plasmatiques de 96%, est plutôt lipophile, très peu métabolisée

(CYP2C9), et présente une demi-vie d'élimination de 11h et un coefficient d'extraction rénal de 2%.[78]

Place dans le protocole thérapeutique

La pitavastatine n'a montré sa supériorité par rapport aux autres statines ni par son action sur les paramètres lipidiques, ni par son innocuité. Elle est donc inadaptée à la stratégie thérapeutique en vigueur en France (elle est cependant disponible dans d'autres pays notamment au Japon).

2.3.2.7 Lovastatine

Historique

La lovastatine, encore appelée Monacoline K, est commercialisée dans de nombreux pays par MERCK sous le nom de MEVACOR, et soumise à prescription médicale. Cependant, en France, elle est disponible en libre accès dans les compléments alimentaires à base de « levure de riz rouge ». La lovastatine est une statine à part entière, avec une structure proche et le même mécanisme d'action que les autres. C'est d'ailleurs le premier inhibiteur de la HMGCoA réductase à avoir été commercialisé. Tout comme la mévastatine ou compactine (première statine découverte), elle est retrouvée à l'état naturel. En 1978, les chercheurs du laboratoire MERCK la découvrent dans un bouillon d'*Aspergillus terreus* et la nomment initialement mévinoline.

La lovastatine est également présente dans *Pleurotus ostreatus* (pleurote en huître), ou encore *Monascus purpureus* (levure rouge de riz). Elle est notamment utilisée dans l'industrie pharmaceutique comme précurseur de la simvastatine.

Prévention primaire

— L'étude EXCEL (Expanded Clinical Evaluation of Lovastatin) [126] 1990

Après 4 à 6 semaines de régime hypocholestérolémiant, 8245 sujets répartis en 362 sites ont été randomisés en cinq groupes différents : certains recevaient un placebo, d'autres de la lovastatine 20 ou 40mg quotidiennement ou deux fois par jour. 81 à 96% des patients ont atteint leur objectif de LDL-c cible, selon la dose administrée quotidiennement. Les données concernant les autres paramètres lipidiques et l'évolution du risque cardio-vasculaire n'ont pas été étudiées ici [127].

— **L'étude AFCAPS/TexCAPS** (the Air Force/Texas Coronary Atherosclerosis Prevention Study) [71] 2006

Cette étude se base sur le modèle de l'étude WOSCOPS pour la pravastatine : en double aveugle, incluant des hommes et des femmes présentant un taux de LDL-c normal, le nombre de sujets (6605) ainsi que la durée du suivi (4,9 ans) sont comparables. Les bénéfices de l'administration des statines ont commencé à se faire voir au bout de 6 mois d'inclusion, avec une baisse du cholestérol total de 18%, du LDL-c de 25% et des TG de 15%, le HDL-c étant quant à lui augmenté de 6% à la fin de la première année.

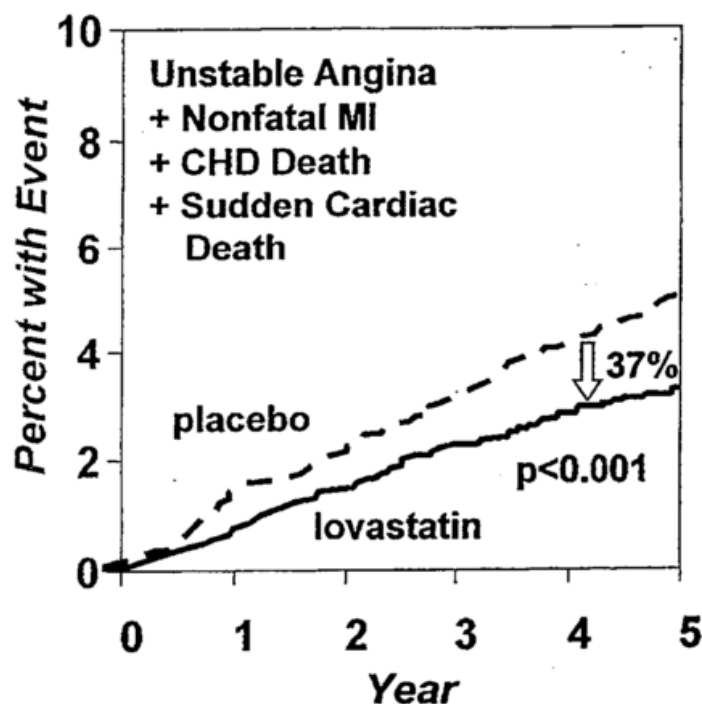


FIGURE 2.25 – Incidence des évènements cardio-vasculaires chez les groupes placebo et lovastatine 30mg/j [90]

En conséquence, le risque d'apparition d'un évènement coronarien a été réduit de 36%, celui d'un infarctus mortel ou non de 35%, les évènements cardio-vasculaires mortels ou non de 24% [103, 71]. De plus, ces études concluent que le risque d'avènement d'effets indésirables n'est pas un problème car largement inférieur au bénéfice thérapeutique constaté [90].

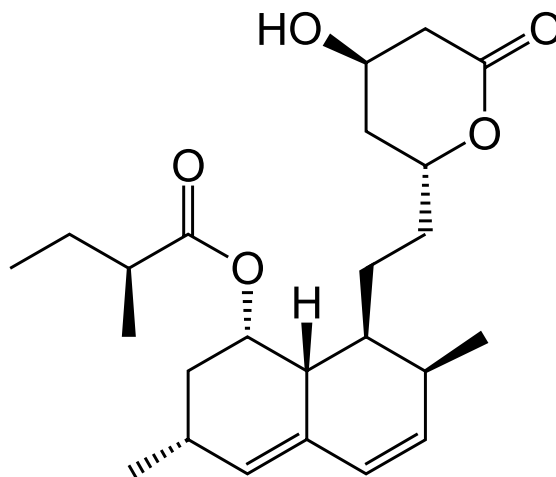


FIGURE 2.26 – La lovastatine [128]

Pharmacocinétique

La lovastatine est une prodrogue : elle est sécrétée par *Aspergillus terreus* sous forme lactone et nécessite une métabolisation par le CYP3A4 en forme beta hydroxyacide pour être active.

La biodisponibilité de la lovastatine est faible (inférieure à 5%), dû à un fort effet de premier passage hépatique et à l'action la Pgp (multi drug resistance protein 1 MDR1, ABCB1) dont la forme active de la lovastatine est un substrat. Comme les autres statines lipophiles (mévastatine, simvastatine, fluvastatine), la lovastatine est fortement lié aux protéines plasmatiques (>95%). Sa demivie est courte ce qui explique sa meilleure efficacité avec une prise le soir (la synthèse de stéroïdes se faisant principalement la nuit) [129].

Place dans le protocole thérapeutique

En Asie, la levure de riz rouge est utilisée en médecine traditionnelle pour favoriser la digestion et la circulation sanguine.

Aux Etats-Unis et au Canada, la lovastatine est autorisée en tant que médicament soumis à prescription et avec un suivi médical obligatoire ; mais la FDA (Food and Drug Administration) a interdit depuis 1998 les compléments alimentaires à base de levure de riz rouge s'ils contiennent une substance hypocholestérolémiant.

En Europe, les autorités sanitaires islandaises et suisses n'ont pas autorisé la commercialisation de ces compléments alimentaires, considérant qu'ils renfermaient une substance pharmacologiquement active. Par ailleurs, la lovastatine pure a le statut de médicament dans

quelques Etats membres de l'Union Européenne dont l'Allemagne, l'Autriche, l'Espagne, la Grèce et le Portugal.

En France, la lovastatine n'a jamais été commercialisée en tant que médicament, cependant, la Direction Générale de la Concurrence, de la Consommation et de la Répression des Fraudes (DGCCRF) autorise les compléments alimentaires contenant de la levure de riz rouge sous réserve que le produit commercialisé permette une prise quotidienne de monacoline K ne dépassant pas 10 mg. L'académie nationale de pharmacie s'est quant à elle prononcée « pour l'interdiction en France de tous les compléments alimentaires contenant de la LRR, à moins que ceux-ci ne renferment que des traces de monacolines et de citrinine » [130].

2.3.2.8 Cérivastatine

Historique

Alors que toutes les autres statines étaient utilisées le plus souvent dans des gammes de doses entre 10 et 40 mg, avec un maximum de 80 mg par jour, en termes d'efficacité par mg, la cérivastatine fut trouvée beaucoup plus puissante et la dose maximale recommandée fut initialement de 0,3 mg par jour, puis de 0,4 mg par jour. À cette posologie, l'efficacité en termes d'abaissement du LDL-c n'atteignait pas celle des statines comme l'atorvastatine et, plus tard, la rosuvastatine. Le laboratoire BAYER voulut alors augmenter encore les doses, mais si un abaissement complémentaire du LDL-c a été observé à 0,8 mg par jour et au-delà, parallèlement le risque musculaire a été accru de façon très significative. Avec la cérivastatine, le rapport bénéfice/risque était beaucoup plus étroit qu'avec les autres statines et, de fait, il n'aurait jamais fallu aller au-delà des doses usuelles initiales (de 0,1 à 0,3 mg/jour). De plus, la cérivastatine fut utilisée en association avec un fibraté, le gemfibrozil (surtout aux États-Unis), et à la fois les trop fortes doses et ce type d'association ont induit rapidement des rhabdomyolyses, dont un certain nombre de cas mortels. La cérivastatine, introduite sur le marché en 1998 fut retirée en août 2001, et l'histoire de la cérivastatine n'a fait que renforcer la suspicion d'atteinte musculaire possible lors d'un traitement par statine. Toutefois, même si une toxicité musculaire peut être observée avec les autres statines, la cérivastatine était certainement particulière vis-à-vis de cette toxicité et, surtout, l'association entre une statine et le gemfibrozil ne doit pas être effectuée.

La cérivastatine a été retirée du marché mondial le 8 août 2001 suite à un nombre important de cas de rhabdomyolyses sévères. Celles-ci se sont avérées nettement plus fréquentes que ce qui était observé avec les autres statines. La FDA a publié les chiffres concernant

les notifications de rhabdomyolyses mortelles et les a rapportés aux quantités prescrites des différentes statines aux USA. Le nombre de cas de rhabdomyolyses mortelles sous cérivastatine était de 52 soit environ 3,16 / million de prescription (soit une incidence 16 à 80 fois supérieures qu'avec les autres statines). Même en excluant les cas associant gemfibrozil et cérivastatine (reconnu comme à haut risque), le nombre de cas mortel s'élève à 19, soit très supérieur à celui observé avec les autres statines : 1,19 / million de prescription (soit 10 à 50 fois plus qu'avec les autres statines).

Au 8 août 2001, 34 observations françaises de rhabdomyolyse ont été enregistrées dans les banques de données gérées par l'unité de pharmacovigilance de l'Afssaps. Le premier cas de rhabdomyolyse a été rapporté le 9 avril 1999 et le dernier cas le 23 juillet 2001. Sur ces 34 observations, il y a eu un seul décès. 6 d'entre elles concernaient une co-prescription cérivastatine-gemfibrozil.

	Rhabdomyolysis		Deaths	
	Number of Cases	Number of Cases with Concomitant Fibrate Therapy	Number of Cases	Number of Cases with Concomitant Fibrate Therapy
Lovastatin	32	2	5	0
Simvastatin	187	23	24	5
Pravastatin	70	8	9	1
Fluvastatin	10	2	1	0
Atorvastatin	86	13	13	2
Cerivastatin	387	200	20	10
Total number (%)	772	(32.1)	72	(25)

FIGURE 2.27 – Cas de rhabdomyolyses et de morts imputables aux différentes statines avec association ou non de fibrates. Données aux USA entre octobre 1997 et décembre 2000 [78]

Au mois de septembre 2001, BAYER reconnaît 59 cas de rhabdomyolyses confirmées d'évolution fatale sous traitement par cérivastatine. Les 59 décès représentent les cas rapportés et colligés par «BAYER Allemagne» entre Novembre 1998 et le 30 Juin 2001. 40 de ces cas ont été transmis par BAYER à l'Afssaps, alors que 48 cas ont été transmis à la MCA (Medicines Control Agency), l'autorité sanitaire compétente au Royaume-Uni [131].

Ces cas de rhabdomyolyses rapportés par BAYER ne sont cependant pas exhaustifs. En

effet, le 19 septembre 2001, une procédure d'arbitrage communautaire auprès du Comité des Spécialités Pharmaceutiques (CSP) de l'Agence Européenne pour l'Evaluation des Médicaments (EMA) a été initiée par le Portugal. Dans le cadre de cette procédure Bayer a préparé un rapport actualisé (23 octobre 2001) sur le bénéfice/risque de la cérvastatine, rapport dans lequel un nouveau décompte de 99 cas de rhabdomyolyse confirmée avec évolution fatale a été établi.

L'Afssaps et les autres agences européennes ont décidé, en juillet 2001, de contre indiquer l'association cérvastatine (STALTOR et CHOLSTAT) et gemfibrozil (LIPUR). Cette mesure reposait sur le suivi régulier des données de pharmacovigilance disponibles à cette date. Elle visait à renforcer l'information sur les atteintes musculaires déjà signalées dans le résumé des caractéristiques du produit et la notice patient de l'autorisation de mise sur le marché (AMM). Cette décision du 4 juillet 2001 s'est accompagnée d'une lettre diffusée, le 10 juillet 2001, nominativement aux professionnels de santé : médecins et pharmaciens. Par ailleurs, un communiqué disponible sur le site de l'agence a été diffusé à la presse le 16 juillet 2001.

A la suite de l'analyse de données de pharmacovigilance américaines, le laboratoire Bayer a informé l'Afssaps de sa décision de retrait du marché mondial (à l'exception du Japon) le 8 août 2001, jour de la prise d'effet de la décision. L'Afssaps a immédiatement suspendu l'autorisation de mise sur le marché du STALTOR et du CHOLSTAT, pris toutes les mesures de rappel de ces produits et informé le public et les professionnels de santé (communiqués des 8 et 10 août 2001). Toutefois, le laboratoire Bayer n'a pas transmis les rapports de synthèse qui ont fondé sa décision et dont les données concernaient essentiellement des patients traités au Etats Unis. De ce fait, l'Afssaps a mis en demeure le laboratoire Bayer de lui transmettre ces informations conformément à ses obligations réglementaires en matière de pharmacovigilance. Les premiers éléments ont, en conséquence, été fournis à l'Afssaps le 10 août 2001, près de 48 heures après l'annonce de la décision de retrait par la firme, et complétés par d'autres données transmises le 13 août 2001. L'analyse des données américaines de pharmacovigilance, qui devront être complétées avant analyse définitive, suggère une augmentation du risque à la dose de 0,8 mg (dose existante aux Etats-Unis) soit le double de la dose maximale qui était recommandée en France [132, 133].

On notera que la cérvastatine était la statine induisant le plus d'effets indésirables musculaires (84 cas sévères notifiés par million de patients traités en France) [134].

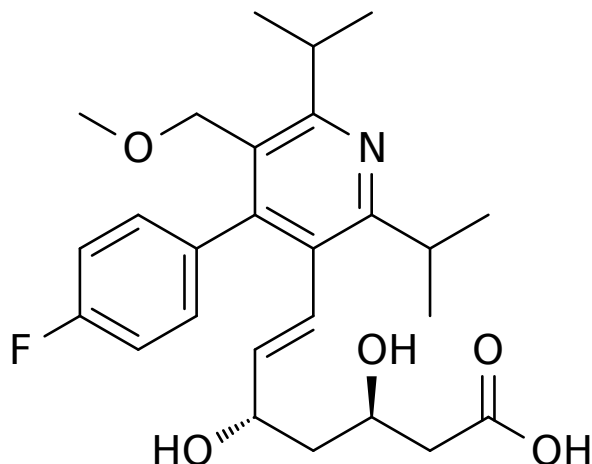


FIGURE 2.28 – La cérvastatine [135]

Pharmacocinétique

La cérvastatine est absorbée à 98%, sa biodisponibilité est de 60%, sa liaison aux protéines plasmatiques supérieure à 99%. Le t_{max} est obtenu en 2,5 à 3h et sa demi-vie d'élimination est de 3h.

La cérvastatine présente une grande affinité pour le CYP2C8 qui catalyse la formation de M-I et M-23, pratiquement en proportion égale. L'affinité pour le CYP3A4 est considérablement plus faible, il contribue à la formation de M-I. La formation du métabolite secondaire M-24 est catalysée par les mêmes cytochromes. Les métabolites M-I, M-23 et M-24 sont similaires à la molécule mère en terme d'activité d'inhibition de l'HMG-CoA réductase [20].

2.3.3 Effets indésirables

Bien que les inhibiteurs de la HMG-CoA réductase aient un rapport bénéfice/risque important grâce à leur effet préventif vis-à-vis des accidents cardio-vasculaires, il ne faut pas oublier que comme tout médicament, ils présentent de nombreux effets indésirables. Au cours d'une étude retrospective, 17% des 107835 sujets traités par statines ont ressenti des effets indésirables[136]. Hormis les classiques céphalées, troubles digestifs et réactions allergiques présents chez tout les médicaments, on remarque trois effets indésirables spécifiques de la classe des statines. En traitant 10000 patients pendant 5 ans à une dose standard, on observe l'apparition de 5 cas de myopathie, 50 à 100 nouveaux cas de diabète et 5 à 10 accidents

vasculaires cérébraux hémorragiques. Ces risques sont encore une fois à relativiser car dans le même temps, entre 150 et 300 évènements cardio-vasculaires majeurs ont été évités[72].

2.3.3.1 Les effets indésirables musculaires

Prévalence

Il s'agit de l'effet de classe le plus fréquent et le plus redouté lors de la prise de statine. Cependant, au cours des grands essais cliniques détaillés précédemment, ces effets indésirables n'étaient que très rarement reportés, à tel point que les données recueillies étaient jugées non significatives : l'incidence des effets indésirables musculaires était en moyenne de 0,29% dans le groupe traité par rapport au groupe placebo au sein des essais WOSCOPS [70], LIPID [69], CARE [68], AFCaps/TexCaps [71].

Trial	N	Drug, dose (mg)	Duration (y) [†]	Patient type	Age (y) [†]	% Female	Discontinuation due to AEs (%)	
							Statin	Placebo
4S	4444	S 20-40	5.4	CHD	59	19	5.7	5.7
HPS	20,536	S 40	4.9	Mixed [‡]	64	25	4.8	5.1
ALERT	2102	F 40-80	5.1	Renal transplant	50	34	14.8	16.3
4D	1255	A 20	4.0	Diabetes on dialysis	66	46	11.8	8.2
SPARCL	4731	A 80	4.9	Stroke/TIA	63	40	17.5	14.5
CORONA	5011	R 10	2.7	Heart failure	73	24	9.6	12.1
GISSI-HF	4574	R 10	3.9	Heart failure	68	23	4.6	4.0
AURORA	2776	R 10	3.8	Hemodialysis	64	38	14.9	16.8
Total	45,429						8.0	8.1

FIGURE 2.29 – Incidence des effets indésirables dans les grandes études sur les statines [137]

Or, au cours de la pratique clinique, on remarque qu'entre 5 et 15% des patients se plaignent de myalgies. 2% en Italie, Espagne et Suède, 4% en Allemagne, 6% en France et 11% en Grande-Bretagne [137]. Cette sous-détection des effets indésirables est fréquente dans les essais en double aveugle, car les patients « à risque » (sujets âgés, polymédiqués, insuffisant rénaux/hépatiques) sont exclus, mais également par la méconnaissance de ses effets par les sujets ainsi que par les investigateurs, ce qui diminue une potentielle apparition de l'effet nocebo.

L'étude PRIMO (Prédiction du RISque Musculaire en Observationnel) [134] a suivi 7924 patients dyslipidémiques entre 18 et 75 ans traités par statine à forte dose en France. 10,49% des sujets ont été victimes de symptômes musculaires. Par ceux-ci ont été reportés une gêne

dans l'activité quotidienne dans 38% des cas, et 4% souffraient d'impotence fonctionnelle conduisant à un alitement et un arrêt du travail. Ces effets apparaissaient en moyenne après 6 mois de traitement, et disparaissaient en moyenne 2,3 mois après l'arrêt de la statine : dans la moitié des cas quelques jours à un mois, dans 36% des cas 6 mois, dans 15% des cas plus de 6 mois et dans 3% les douleurs persistaient malgré l'interruption du traitement. Ces douleurs musculaires touchaient majoritairement les membres inférieurs, qui représentent 60% de la masse musculaire de l'homme.

Les sujets les plus touchés étaient ceux dont la masse grasse était la plus faible, les sportifs (10,8% des sportifs occasionnels et 14,7% des pratiquants intensif), les sujets ayant des antécédents de douleurs musculaires sous hypo-lipémiants, des antécédents personnels de myalgie, des antécédents familiaux de problème musculaire, une hypothyroïdie. Aucun lien n'a été établi avec l'association de vitamine E, β -bloquants, β -mimétiques, corticostéroïdes ou d'anti-diabétiques, ni avec l'insuffisance rénale ou une dépression présente ou passée. Les principaux facteurs déclenchants de myalgies reportés étaient une activité physique inhabituelle (53%) et une prise d'un nouveau médicament (30%) [134, 137].

Liées au patient

- Facteurs démographiques
 - Age avancé (surtout si > 80 ans)
 - Sexe féminin
 - IMC bas
- Maladies
 - Maladie multisystémique, atteignant surtout le foie ou le rein
 - Hypothyroïdie
 - Antécédents de myopathie sous hypolipémiant
 - Antécédents d'augmentation des CK
 - Antécédents familiaux de myopathie
 - Crampes inexplicables
- Habitudes de vie
 - Consommation excessive d'alcool
 - Consommation de jus de pamplemousse (> 250 ml/jour) ou de canneberge
 - Chirurgie importante ou traumatisme
 - Activité physique intense

Liées au traitement

- Dose élevée de statines
- Interactions avec d'autres médicaments, surtout les inhibiteurs ou les substrats du CYP3A4/5 :
 - Autres hypolipémiants : fibrates, acide nicotinique
 - Médicaments cardiaques :
 - Amiodarone
 - Vérapamil, diltiazem
 - Anti-infectieux :
 - Antifongiques
 - Macrolides
 - Inhibiteurs de la protéase
 - Néfazodone
 - Ciclosporine
 - Warfarine

FIGURE 2.30 – Facteurs de risque d'apparition de myalgies [138]

Causes

Les mécanismes de l'apparition de myalgies dûes aux statines restent encore non totalement élucidés. Deux pistes semblent privilégiées : la déplétion des métabolites secondaires comme l'ubiquinone et la cytotoxicité des statines.

— Le Coenzyme Q10

Comme vu précédemment (Figure 2.11a page 62), la pharmacodynamie des statines intervient très en amont dans le processus de synthèse du cholestérol. De ce fait, d'autres métabolites qui suivent la même chaîne de synthèse sont également touchés par leur action. Parmi ceux-ci se trouve le coenzyme Q10, autrement appelé ubiquinone. De plus, son véhicule naturel étant le LDL, sa concentration ainsi que son transport sont diminués[139].

Cette molécule présente dans les mitochondries intervient dans la chaîne respiratoire de la cellule, qui assure la production d'ATP, source d'énergie essentielle au bon fonctionnement de la cellule. Une équipe de chercheurs a publié en 2012 une étude durant laquelle ont été suivis pendant 7 ans 28 patients âgés de 60 ans en moyenne, traités par différentes statines. Leurs douleurs musculaires étaient reportées sur une échelle numérique de 1 à 10. 60mg quotidien de coenzyme Q10 leur ont été administrés et des dosages effectués. La concentration plasmatique de coenzyme Q10 a augmenté de 194%, les douleurs musculaires ont diminué de 53,8% et leur faiblesse musculaire a reculé de 44,4%. [140]

Cependant, une méta-analyse de 6 études publiée en 2015 ne montre aucune amélioration significative des myalgies par la complémentation en coenzyme Q10 au cours d'une prise de statine[141].

— Cytotoxicité

Les statines induisent l'apoptose des cellules musculaires par la voie de la capsase-3/7 et de la capsase-9, conséquence d'un stress mitochondrial. Les statines lipophiles (cérivastatine, simvastatine, fluvastatine, atorvastatine, lovastatine, pitavastatine) seraient extrêmement plus concernées par cet effet que les statines hydrophiles (pravastatine et rosuvastatine).

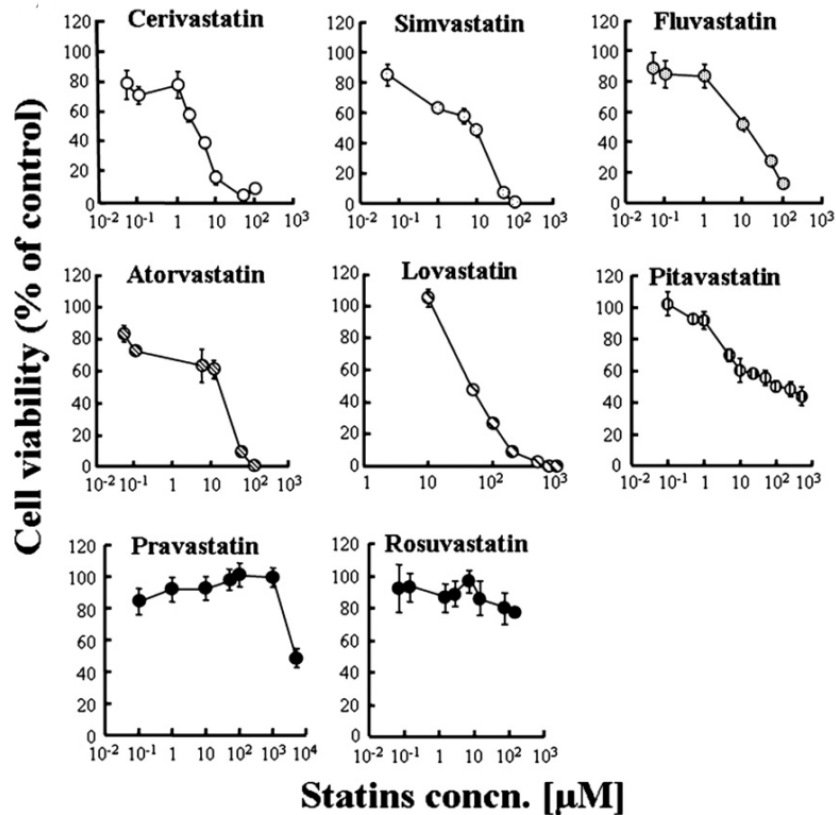


FIGURE 2.31 – Potentiel cytotoxique des différentes statines [89]

De plus, les statines lipophiles s'accumulent plus facilement dans la cellule, on peut supposer que leur cytotoxicité est associée à leur coefficient de partage et leur accumulation intracellulaire. L'ordre décroissant de cytotoxicité est donc cérvastatine > simvastatine > fluvastatine > atorvastatine > lovastatine > pitavastatine >> rosuvastatine = pravastatine.

Cependant aucun lien n'a été établi entre leur capacité propre à baisser la cholestérolémie et leur cytotoxicité. On préférera donc pour la pratique utiliser une statine peu cytotoxique mais avec une bonne efficacité [89].

Une autre étude indique que la baisse de synthèse du cholestérol dans les myocytes provoque son apoptose sans pour autant influencer sur la cholestérolémie et que, contrairement à ceux présents dans le foie, les récepteurs aux LDL présents sur les muscles squelettiques ne permettent pas de diminuer le LDL-c plasmatique [142].

— Polymorphisme génétique

Des prédispositions génétiques existent également pour expliquer les différences de tolérance inter-patients. Ainsi a été découvert le gène *SLCO1B1*, codant pour le transporteur OATP1B1. Ce dernier régule l'internalisation des statines dans les hépatocytes. En cas de sous expression de ce gène, la quantité de statine circulante et donc le risque de myopathie augmentent considérablement [143, 144].

Conduite à tenir

En cas d'effets indésirables de type myalgies chez un patient hypercholestérolémique, chez qui arrêter le traitement par statine entraînerait un risque d'apparition d'accident cardiovasculaire potentiellement mortel, quelle attitude adopter ?

La complémentation par le coenzyme Q10 sans changement de statine ou de dose paraît attirante, mais les études discordent quant à son efficacité. Il en est de même pour la complémentation en vitamine D. Le consensus de la société européenne de l'athérosclérose ne les conseille pas [50]. Cependant, elle propose de remplacer la statine en place par de la fluvastatine 80mg à Libération Prolongé (la moins puissante mais la moins dangereuse toujours selon l'étude PRIMO), à associer ou non à l'ézétimibe, elle propose également les séquestrants d'acide biliaire, l'ézétimibe ou le fénofibrate. Plus surprenant, l'association fénofibrate-statine serait possible, selon une méta analyse de 6 études regroupant au total 1628 sujets, dans lesquelles aucune augmentation de myalgie n'a été observée au cours de l'association de fénofibrate avec n'importe quelle statine. Les rhabdomyolyses fatales dues à l'association fibrate-statine au début des années 2000 seraient propres au gemfibrozil, et les myalgies ne seraient pas un effet de classe parmi les fibrates[145, 144].

Un groupe de recherche s'est intéressé à l'effet nocebo des statines concernant les myalgies, au regard des nombreux articles de presse, émissions de télévision, débats et livres publiés parlant de ceux-ci. Des sujets se sont vus administré de l'atorvastatine à forte dose, certains étant informés de ses effets indésirables musculaires possibles, mais aux autres n'était pas précisé quelle molécule ils prenaient ni ses effets indésirables. Sur les 339 sujets relatant des douleurs musculaires intolérables, 130 étaient sous placebo. Après calculs, les auteurs concluent que 84% des effets indésirables musculaires ressentis étaient simplement dûs à l'effet nocebo[137]. Cet effet étant atténué si l'on donne au patient le choix de son traitement, les auteurs suggèrent de proposer aux patients victimes de myalgies de choisir entre baisser la dose, essayer une nouvelle statine ou réessayer la même statine au même dosage.

Il convient également de s'assurer que c'est bien la prise de statine qui déclenche des dou-

leurs. Chez de nombreux patients, les myalgies provoquées par les statines ne font que révéler une maladie sous-jacente. Certains patients présentent avant traitement un taux anormalement élevé de CPK, mais ce seront les douleurs qui motiveront une analyse et la détection d'une maladie déjà en place. Ainsi, si les douleurs subsistent 3 mois après l'arrêt de la statine, une pathologie musculaire est à suspecter.

Au vue des longues demi-vie de l'atorvastatine et de la rosuvastatine (respectivement 15 et 20h), on peut envisager une prise semi-quotidienne. Cette stratégie reste assez récente et il n'existe pas de données d'efficacité ou de tolérance au long terme [138].

Chez le sportif, on considère que le risque cardio-vasculaire est à diviser par 2. Par conséquent, la prise de statine est à éviter chez celui-ci car l'on risquerait d'anéantir ce bénéfice par l'apparition de crampes empêchant son activité physique [146].

2.3.3.2 Augmentation du risque de diabète

Dans l'étude JUPITER[147] menée par le laboratoire ASTRA-ZENECA suivant 17802 sujets, le groupe traité par rosuvastatine 20mg/j a vu son taux d'hémoglobine glyquée légèrement s'élever par rapport à celui du groupe placebo. Il y a eu également une élévation du diagnostic de diabète plus importante de 10% au sein de celui-ci après 2 ans. Ce diagnostic a été posé dès le début du traitement et touche principalement les sujets « à risque de diabète » (indice de masse corporelle élevé, intolérance au glucose...). Ces résultats concordent avec les études observationnelles précédentes.

Cependant le mécanisme reste inconnu, une hypothèse suppose que la diminution des récepteurs au LDL-c conduirait le cholestérol à entrer dans le pancréas et endommager ses cellules productrices d'insuline [72].

Malgré ceci, le rapport bénéfice-risque des statines reste inchangé : entre 5 et 10 patients sur 10000 seront victimes d'un accident cardio-vasculaire dû au diabète provoqué par les statines, alors que dans le même temps, ces même statines préviennent entre 150 et 300 de ces accidents sur 5 ans.

2.3.3.3 Augmentation du risque d'accident vasculaire cérébral hémorragique

L'étude SPARCL[148] a trouvé, en suivant 4731 sujets avec antécédent cardio-vasculaire, une réduction de l'apparition d'accident vasculaire cérébral ischémique (AVCi) (218 cas contre 274) chez le groupe traité par atorvastatine 80mg/j. Ce résultat n'est pas étonnant car

le lien entre baisse de cholestérolémie et baisse d'incidence AVCi avait déjà été établi par le passé. Cependant, on a également observé une hausse de l'apparition d'accidents vasculaires cérébraux hémorragiques (55 contre 33).

Ces résultats, combinés à ceux d'une méta-analyse de 26 études regroupant 170000 sujets [149], concluent à une augmentation du risque d'accident vasculaire cérébral hémorragique de 21% par mmol/L de réduction du LDL-c.

Encore une fois, le bénéfice obtenu par le traitement hypocholestérolémiant est supérieur au risque provoqué, même chez les patients présentant un risque cardio-vasculaire sur 5 ans inférieur à 10%[72].

2.3.3.4 Autres effets indésirables

Pertes de mémoire

En 2009, la UK Medicine & Healthcare product Regulatory Agency propose d'ajouter les pertes de mémoire à la liste d'effets indésirables de toutes les statines. De même, en 2012, la Food and Drug Administration recommande d'ajouter les troubles cognitifs aux effets secondaires des statines sur la base de report de ceux-ci par les patients traités, qui semblaient réversibles à l'arrêt du traitement. Mais aucun effet n'a jamais été observé au cours des nombreux essais cliniques sur les statines.

L'étude PROSPER[150] s'est alors penchée plus spécifiquement sur les effets cognitifs des statines : 5804 patients entre 70 et 82 ans ont été suivis pendant 3 à 5 ans, certains étant traités par atorvastatine 40mg/j et les autres sous placebo. Au départ puis tous les ans, ils se soumettaient au Mini Mental State Examination ainsi qu'à une batterie de tests psychométriques. Tous les sujets, étant âgés, ont décliné au cours des années mais aucune différence n'a été remarquée entre les deux groupes[151].

De manière similaire, aucune observation n'a été faite dans un essai randomisé qui a suivi pendant 18 mois 406 patients présentant un Alzheimer au stade léger à modéré, répartis en 3 groupes : placebo, simvastatine 20mg/j et simvastatine 40mg/j[152].

Une revue parue dans *The Lancet* en novembre 2016 recommande donc, à la vue du manque de preuve de ses effets, que les autorités sanitaires les retirent de la liste des effets potentiellement dangereux des statines, afin de diminuer le manque d'observance très important chez cette classe de médicaments [72].

Cataracte et autres effets sur la vision

Un étude observationnelle ayant suivi plus de 2 millions de patients, affirme que le traitement par statine augmente le risque de voir apparaître une cataracte chez les patients présentant un risque cardio-vasculaire à 10 ans d'au moins 20%[153].

Mais les études observationnelles souffrent d'un biais car elle ne sont pas réalisées en double aveugle. L'effet nocebo est donc présent chez les patients aussi bien que chez les investigateurs. Aucun des grands essais cliniques n'a jamais montré un quelconque effet des statines sur la vision ou sur la cataracte, pas même l'étude EXCEL[?] dans laquelle était contrôlée après 48 semaines de traitement par lovastatine la dilatation des pupilles et l'opacité du cristallin. Ni dans l'étude 4S [66], portant sur la simvastatine et ayant duré 6 ans. Une régression de l'apparition de la DLMA a été observée mais des études restent à être menées (voir 2.3.1.3).

Fonction rénale

A la vue de l'augmentation de l'incidence du diabète sous statine, il est légitime de s'attarder sur les effets de ces molécules sur la fonction rénale. Une méta-analyse de 57 essais regroupant 140000 patients montre une légère baisse de la vitesse du déclin du débit de filtration glomérulaire et de la protéinurie[154]. Ces effets n'ont pas été retrouvés à un stade avancé de l'insuffisance rénale. Les études observationnelles divergent et montrent soit une amélioration, une aggravation ou aucun effet des statines sur la fonction rénale [72].

2.3.4 Interactions

Les statines sont des inhibiteurs très spécifiques de leur enzyme cible : la HMG-CoA réductase. Elle n'ont donc pas d'activité retrouvée sur un autre récepteur. Ainsi, aucune interaction médicamenteuse d'ordre pharmacodynamique n'a été observée. Cependant, leur métabolisme passant par de nombreuses enzymes et leurs effets indésirables étant concentration-dépendants, un risque certain d'interactions médicamenteuses et alimentaires d'ordre pharmacocinétique est à prévoir.

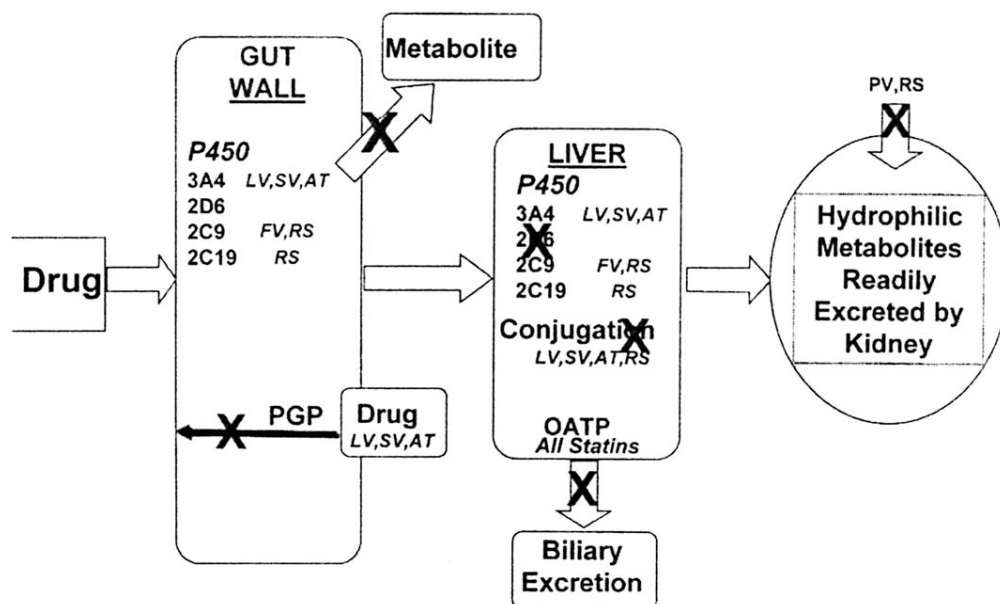


FIGURE 2.32 – Les différentes voies potentielles d’interactions médicamenteuses (AT = atorvastatine ; FV = fluvastatine ; LV = lovastatine ; SV = simvastatine ; RV = rosuvastatine) [155]

2.3.4.1 Inhibition de la P-gp

La Glycoprotéine-P (P-gp) est un transporteur intestinal, qui permet le passage actif de certaines molécules entre la lumière intestinale et la circulation générale. Les statines, qui sont des substrats de la P-gp, risquent de voir leur concentration sanguine augmenter avec la prise concomitante des inhibiteurs de la P-gp. La simvastatine, la lovastatine, l’atorvastatine mais surtout la cérivastatine sont des cibles de ce transporteur. Ainsi, une interaction avec la cyclosporine A a été remarquée, qui modifie la présence sanguine des statines notamment la cérivastatine (également par d’autres phénomènes, voir plus loin).

2.3.4.2 Inhibition de la captation hépatique

Les statines hydrophiles sont internalisées dans les hépatocytes par un système de transporteurs actifs, notamment les transporteurs OATP1B1 et OATP1B3. Bien que les statines lipophiles (simvastatine et lovastatine) traversent les membranes grâce à un transport passif, elles restent un substrat mineur de l’OATP1B1.

Encore une fois, la cyclosporine A est responsable, par son action inhibitrice sur le transporteur OATP1B1 (le plus actif), de l’augmentation de la concentration sanguine de quasi-

ment toutes les statines.

Le gemfibrozil, qui a été souvent associé de manière dramatique à la cérivastatine au début des années 2000, possède également une action inhibitrice sur le OATP1B1, qui provoque une augmentation de sa demi-vie à l'origine de surdosage [156].

2.3.4.3 Inhibition de l'élimination rénale

L'élimination rénale des statines est en général faible, seules la pravastatine et la rosuvastatine sont excrétées à 40 et 47% dans les urines. Elles sont les substrats du transporteur OAT3 qui les font pénétrer dans le rein [156].

Le gemfibrozil inhibe l'OAT3 et a montré dans une étude réduire la clairance de la pravastatine [157].

2.3.4.4 Activité des cytochromes

CYP2C8

La cérivastatine est la seule molécule à être métabolisée par le cytochrome CYP2C8. Un métabolite du gemfibrozil, sa forme glucuronide, est inhibitrice de ce cytochrome et est à l'origine d'une baisse de l'élimination de la cérivastatine.

CYP2C9

Seule la fluvastatine et dans une très moindre mesure la rosuvastatine sont métabolisées par cette enzyme. Cependant, très peu d'interactions ont été découvertes avec les inhibiteurs du CYP2C9 comme l'oméprazole, le tolbutamide, la cimétidine, la fluvoxamine et les antifongiques azolés. A noter que la fluvastatine modifie l'action de ce cytochrome et réduit légèrement la clairance du diclofénac notamment [158].

La rifampicine, inductrice du CYP2C9, diminue l'aire sous la courbe de la fluvastatine de 50% [156].

CYP3A4

C'est le cytochrome qui agit sur le plus de statines : la simvastatine, l'atorvastatine, la lovastatine et la cérivastatine.

Les inhibiteurs enzymatiques vont augmenter leur concentration : itraconazole, antibiotiques de la classe des macrolides (erythromycine, clarithromycine, azythromycine dans une

moindre mesure), les inhibiteurs de protéases utilisées dans le traitement du VIH (nelfinavir, ritonavir, saquinavir), le vérapamil, le jus de pamplemousse...

Les inducteurs vont de leur côté, diminuer leur concentration et ainsi porter atteinte à la qualité du traitement hypo-cholestérolémiant : la rifampicine et la carbamazépine réduisent la concentration de la simvastatine de 23 à 25% [159], des résultats qui peuvent être extrapolés aux autres statines métabolisées de la même manière par le CYP3A4. La phénytoïne et le millepertuis ont montré des baisses d'efficacité sur toutes ces statines [156].

2.3.5 Tableau récapitulatif

Dénomination commune internationale	Nom commercial	LogP	Métabolisation	Baisse de la cholestérolémie	Risque de myalgie	Risque de rhabdomyolyse mortelle
Pravastatine	ELISOR (1989) VASTEN (1989)	-0,2	/	62,9%	10,9%	1/27,1 millions
Simvastatine	ZOCOR (1988) LODALES (1988)	4,7	CYP3A4 CYP3A5	83%	18,2%	1/8,3 millions
Fluvastatine	FRACTAL (1995) LESCOL (1995)	3,2	CYP2C6 CYP2C10	68,3%	5,1%	Aucun cas reporté
Atorvastatine	TAHOR (1997)	4,1	CYP3A4	59,6%	14,9%	1/23,4 millions
Rosuvastatine	CRESTOR (2003)	-0,3	CYP2C9 (-)	62,1%		Aucun cas reporté
Lovastatine	Levure de riz rouge	4,3	CYP3A4	71,1%		1/5,2 millions
Cérvastatine	STALTOR (1997-2001) CHOLSTAT (1999-2001)	3,4	CYP3A4 CYP2C8	72,6%		1/350 000

2.3.6 Controverses

En 1955, dans un contexte où les maladies cardio-vasculaires font de plus en plus de victimes aux Etats-Unis, le président américain Dwight Eisenhower est victime d'une crise cardiaque, l'empêchant de diriger son pays pendant plus de 10 jours. Dès lors, il faut trouver une explication à cet incident qui dénote d'une vague d'évènements cardiaques sans précédent. Différentes théories ont été évoquées, comme un déficit en certaines vitamines ou la pollution, mais c'est la piste du cholestérol qui est retenue.

Ancel Keys, chercheur de l'université du Minnesota, avance l'idée que ce sont les acides gras saturés qui sont responsables des accidents cardiaques, en augmentant le taux de cholestérol bouchant les artères. En 1958, Keys lance une étude d'une importance capitale : l'étude des sept pays. 14000 hommes entre 40 et 60 ans sont suivis pendant 25 ans, dans le but de corréler leurs apports en acide gras saturés à la survenue d'évènements cardio-vasculaires. Les populations de la Grèce, la Yougoslavie, l'Italie, les Pays-Bas, la Finlande, les Etats-Unis et le Japon sont donc suivies. Le résultat est édifiant : une courbe quasi-parfaite démontrant que le risque cardiovasculaire augmentait avec la proportion d'acides gras saturés dans les apports caloriques. Au Japon, où les hommes se nourrissent largement de poissons gras, chargés d'acides gras mono et poly-insaturés, présentent un risque cardio-vasculaire faible alors que la Finlande, où la nourriture est souvent du gibier et d'autres viandes riches en acides gras saturés, présente le plus haut taux d'évènement cardio-vasculaires de l'étude et même du monde à cette période.

Mais cette étude aurait dû être à la base l'étude des 22 pays. En effet, de nombreuses données ont été laissées de côté lors de la présentation des résultats. En France, par exemple, les hommes présentent un taux de cholestérol similaire à celui des finlandais, mais pour un risque cardio-vasculaire inférieur à celui du Japon (respectivement numéros 8, 7 et 13 sur la Figure 2.33b). C'est ce que l'on a longtemps appelé le « *french paradox* », que l'on attribue conventionnellement à la consommation du vin rouge et des anti-oxydants de ses tanins [160].

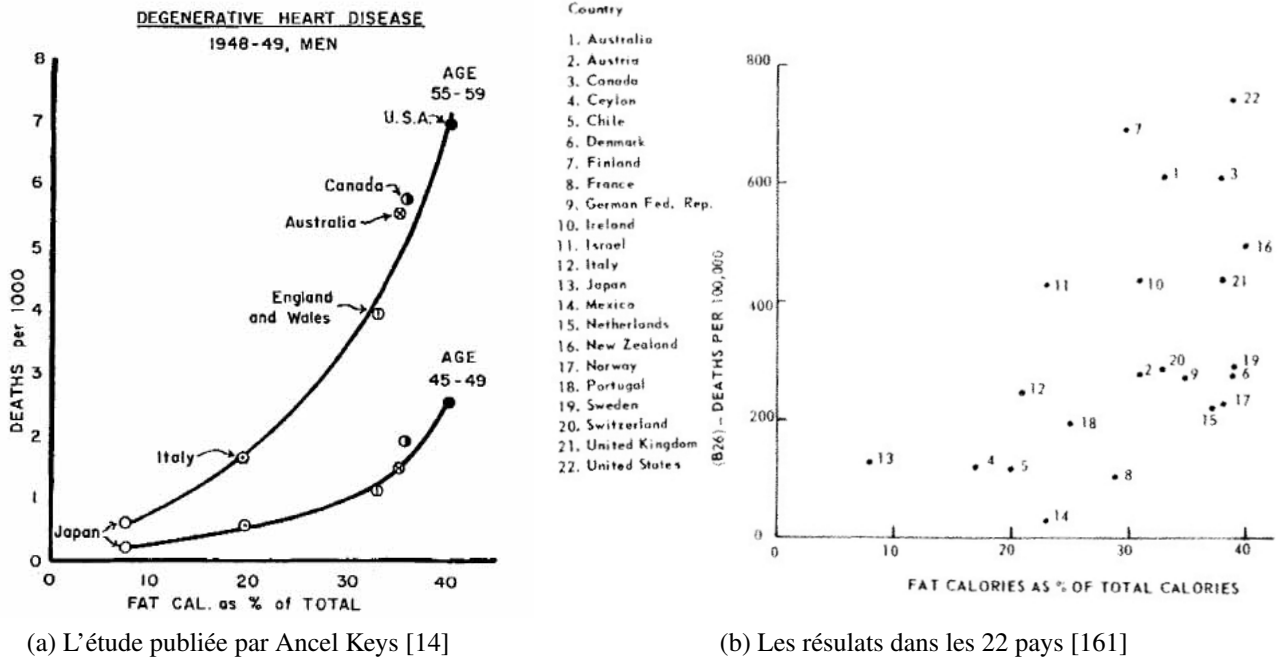


FIGURE 2.33 – La courbe d’Ancel Keys paraît moins évidente si l’on tient compte de toutes les données disponibles

En 1962 débute l’étude de Framingham, une petite commune des USA, dans laquelle chacun des 5000 habitants sont suivis pendant 30 ans. Leur alimentation, leur activités physiques sont scrutés pour chercher une cause à la survenue des évènements cardio-vasculaires. Cette étude tisse un lien entre risques cardio-vasculaires et tabac, sédentarité et hypertension notamment, et trouve le rôle protecteur du HDL-c. Mais aucun lien n’est établi avec le cholestérol total ou le LDL-c [162].

Le cholestérol est également une molécule essentielle au bon fonctionnement du corps humain : son importance est capitale dans la composition des gaines de myéline qui entourent les axones des neurones, permettant ainsi la conduction des informations dans les systèmes nerveux centraux et périphériques. Le cerveau est donc l’organe le plus riche en cholestérol, mais le cholestérol produit par le foie ne peut pas passer la barrière hémato-encéphalique. On attribue la formation du cholestérol du système nerveux central à un type de cellules gliales, les astrocytes. Or, certaines statines passent cette barrière hémato-méningée, et pourraient perturber le métabolisme du cholestérol pourtant vital au bon fonctionnement du cerveau

[74].

D'autres hypothèses sur l'origine des pathologies cardio-vasculaires persistent. Le Dr Kilmer McCully, en 1969, suspecte le rôle d'un acide aminé, l'homocystéine, dans le processus d'athérosclérose. Après 3 semaines d'injections quotidiennes d'homocystéine chez des lapins, il a pu observer des plaques d'athéromes dans leurs artères. Chez l'homme, un déficit en vitamines B6, B9 et B12 entraîne une hyperhomocystéinémie. De plus une alimentation riche en viande, fromage, lait, farine et les aliments en boîte est riche en méthionine (à l'origine de l'homocystéine) et pauvre en vitamine du groupe B (qui permettent de la dégrader). Le rôle de l'homocystéine serait selon McCully plus important que celui du cholestérol. Mais après ses découvertes, il fut victime de nombreuses pressions de ses pairs, jusqu'à sa mutation « *seul avec les araignées et les blattes, dans un laboratoire sans fenêtres au sous sol d'un building construit en 1811* », puis un appel du directeur de l'hôpital du Massachusetts le congédia de ses fonctions sans ménagement[163, 164].

Le Dr George Mann est quant à lui parti étudier les Massaïs, en Tanzanie. Leur régime alimentaire est riche en graisses saturés, car ils se nourrissent de viandes rouges et de sang issus de leur chasse, de lait venant de leur troupeaux... Ils présentaient donc un taux de cholestérol très élevé. Cependant, ils sont quasiment exempts de maladies cardio-vasculaires. La théorie de Mann est que leur activité physique intense les protège de ces maladies, bien plus que leur alimentation ne les y expose. Cette activité physique donnerait la capacité à leurs vaisseaux de compenser la perte de lumière vasculaire due aux plaques d'athérome par augmentation de leur diamètre[165]. Mais encore une fois, il fut victime de menaces et ses financements de recherche lui furent retirés. Il a alors dénoncé la « *mafia du régime du coeur* », dont faisait évidemment partie Ancel Keys, le père de la théorie du cholestérol, ainsi que d'autres chercheurs et des industriels de l'agro-alimentaire.

Cette « mafia » selon lui contrôlait les débats sur la nutrition. On leur confiait d'importantes études, ils faisaient partie des panels d'experts qui accordaient ou non des financements de recherche sur la nutrition, ils étaient lecteurs dans de grandes revues scientifiques, ils se validaient mutuellement leurs articles, et faisaient en sorte que ceux allant à l'encontre leur théorie n'étaient jamais ou très peu cités [164].

On a également remarqué que l'introduction du sucre dans des populations indigènes entraînent l'apparition de maladies cardio-vasculaires jusqu'alors inexistantes. Des documents

récemment découverts indiqueraient que l'industrie sucrière a financé des recherches sur le cholestérol pour détourner l'attention du sucre sur les maladies cardiaques dès les années 60 [166]. La théorie du sucre coupable de provoquer des maladies cardio-vasculaires était portée par le Dr Johnny Hopkins, et avait atteint un tel niveau de médiatisation qu'en 1964, l'industrie sucrière aurait mobilisé des chercheurs de l'université d'Harvard pour publier des critiques envers toutes les études dénonçant l'action néfaste du sucre, afin de les discréditer aux yeux des politiques [164].

En 1999, le Dr Michel De Lorgeril, publie une étude en prenant le problème à l'envers [55] : il cherche parmi la population européenne, quel est le groupe de personnes le moins sujet aux accidents cardio-vasculaires. Il identifie alors le bassin méditerranéen. Le régime méditerranéen est depuis considéré comme protecteur, bien qu'il diffère largement du régime « anti-cholestérol » : huile d'olive, fromages de chèvre et de brebis, et un peu de charcuterie notamment chez les espagnols et italiens. Le Dr De Lorgeril organise alors une grande étude de prévention secondaire, dans laquelle un groupe doit suivre ce régime, et remarque une baisse de près de 50% des infarctus par rapport au groupe témoin, tout en présentant des taux de cholestérol identiques.

Depuis 1985, le taux de cholestérol normal est passé de 3 g/L à 2 g/L pour une personne sans facteur de risque. Cette baisse constante et progressive des recommandations augmente la population susceptible d'avoir recours aux médicaments hypocholestérolémiantes, et laisse de nombreux cardiologues sceptiques, les besoins de cholestérol circulant variant de personne à personne, selon ses caractéristiques et son mode de vie propre. Le changement des recommandations de 2001 aux Etats-Unis a ainsi multiplié par 3 la prescription de statines. 9 des 14 experts à l'origine de cette décision présentaient des conflits d'intérêts financiers avec l'industrie pharmaceutique [164].

Les évolutions des techniques d'imageries ont permis de mesurer la quantité de calcium dans les artères, qui serait un meilleur prédicteur de l'accident cardio-vasculaire que le cholestérol (le calcium est un élément important de la plaque d'athérome). Or, parmi les facteurs associés à un score calcique élevé, se trouve la prise de statines [167].

De plus en plus d'effets indésirables sont découverts concernant les statines, grâce au recul et la prescription de masse pratiquée dans le monde entier. La Food and Drugs Administration américaine a récemment ajouté l'insuffisance rénale, le diabète de type 2 et différents troubles neurologiques notamment la perte de mémoire à la liste d'effets indésirables associés

à la prise de statines.

L'efficacité des statines est même remise en cause en dehors des études cliniques très contrôlés par les investigateurs (et financées par les laboratoires). Une étude publiée dans le *British Medical Journal* s'est penchée sur le nombre d'hospitalisation pour infarctus au Royaume-Uni et l'a comparé à la prescription de médicaments hypocholestérolémiants sur la même période. Entre 1997 et 2003, le nombre de patients traités est passé de 3,1 à 17,6 millions d'individus alors que le nombre d'admission pour infarctus n'a que très légèrement baissé (en 2003, 95,8% du nombre d'admission de 1996).[168]

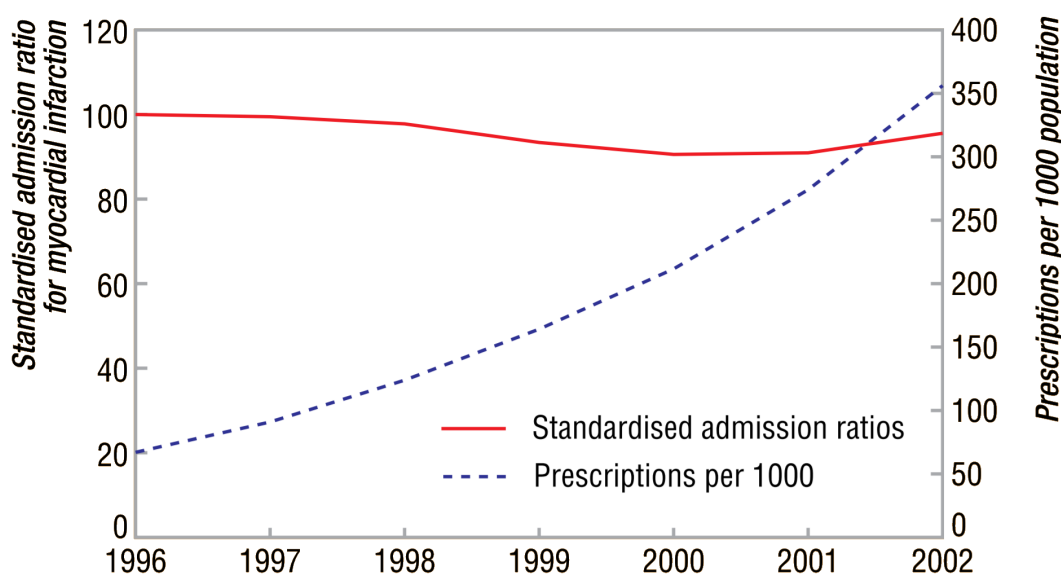


FIGURE 2.34 – Evolution de la prescription d'hypocholestérolémiants et des admissions pour infarctus du myocarde entre 1996 et 2002 [168]

2.4 Autres classes médicamenteuses

Lorsque ces statines sont mal tolérées ou insuffisantes, il faudra s'orienter vers une autre classe de molécule, en remplacement ou en association avec celles-ci. Il faudra néanmoins en premier lieu s'assurer que l'observance du patient est satisfaisante, que son régime alimentaire est adapté, et que ses autres facteurs de risque sont sous contrôle (diabète, hypertension, tabagisme).

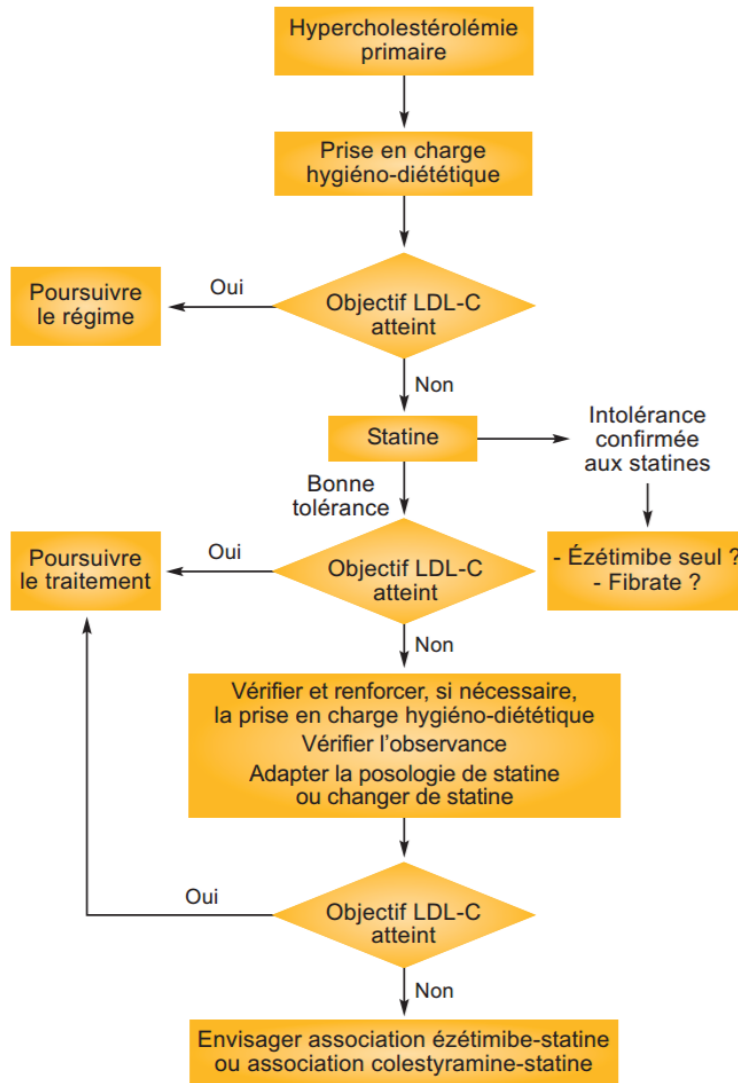


FIGURE 2.35 – Arbre décisionnel dans la prise en charge des hypercholestérolémies [46]

2.4.1 Les fibrates

Parmi les fibrates, on retrouve le gemfibrozil, le clofibrate, le bézafibrate, le ciprofibrate et le fénofibrate. Ce dernier est le chef de file de la famille, c'est le plus utilisé de ceux-ci, il est commercialisé par ABBOTT depuis 1991 sous le nom de LIPANTHYL aux dosages 67, 145, 160 et 200 mg, à la posologie d'une prise quotidienne.

Pharmacodynamie

Les fibrates agissent en provoquant l'activation Peroxisome Proliferator Activated Receptor alpha (PPAR α). Ce PPAR α va stimuler la lipolyse, la LipoProtine Lipase et diminue la production de l'apolipoprotéine CIII. Ceci va provoquer l'élimination du plasma des molécules pro-athérogènes riches en triglycérides. De plus la production des apolipoprotéines AI et AII est augmentée, et la fraction de HDL, contenant celles-ci, est donc augmentée, et la fraction de LDL et VLDL diminuée.

Indications

Les fibrates sont utilisées d'abord dans l'hypertriglycéridémie, associée ou non à un HDL bas. Mais elles peuvent être également indiquées dans l'hyperlipidémie mixte à la place des statine si elles sont non tolérées, ou en association avec celles-ci lorsque les taux de HDL et de TG sont mal contrôlés chez des patients à haut risque cardio-vasculaire.

Dans l'étude ACCORD-Lipids, 5518 patients atteints de diabète de type 2 et étant traités par simvastatine ont été suivi pendant 4,7 années. A la moitié d'entre eux a été associé du fénofibrate [169]. On observe après 4 mois de traitement par fénofibrate 160mg/j, une augmentation du HDL-c de 12,9% et une diminution de 35% des triglycérides parmi les patients présentant une forte hypertriglycéridémie (TG > 2,04g/L) et une forte hypoHDLémie (HDL-c < 0,34g/L). Une baisse des évènements cardio-vasculaires de 4,9% a été remarquée [170].

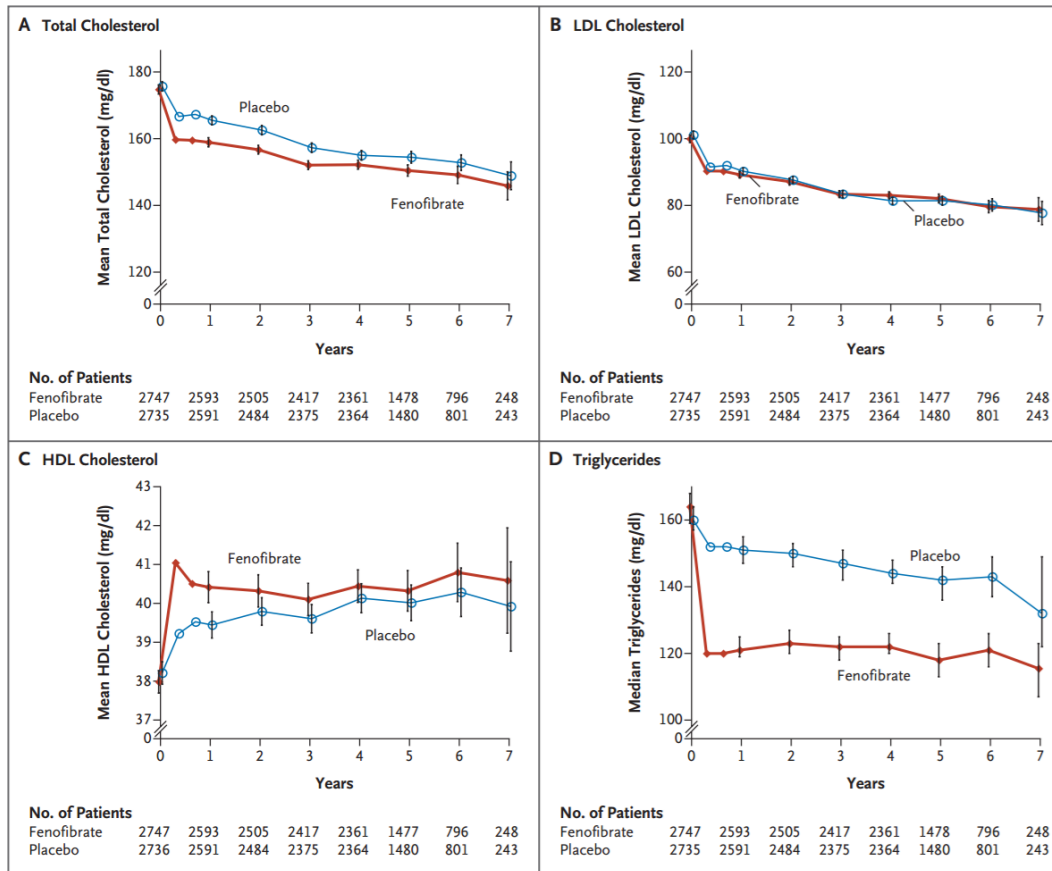


FIGURE 2.36 – Effet du fénofibrate sur les valeurs lipidiques dans l'étude ACCORD [170]

Il a été démontré qu'un traitement par fibrates peut réduire les événements coronaires, cependant elles n'ont pas montré de diminution de la mortalité toutes causes en prévention primaire et secondaire des maladies cardio-vasculaires [171].

Effets indésirables

Le dernier rapport de pharmacovigilance, analysant 5500000 patients-années, reporte 1567 effets indésirables, dont 244 graves. Les effets les plus souvent rencontrés sont les anomalies des enzymes hépatiques, l'augmentation de la créatine phosphokinase, un rash cutané et un prurit.

A noter que les effets indésirables rencontrés avec le gemfibrozil (LIPUR) sont différents : on constate parmi les 268 effets indésirables reportés, 10,3% de rhabdomyolyses et 9,4% de myalgies [68]. Il faudra donc absolument éviter l'association gemfibrozil-statine, par risque

d'additivité des effets indésirables musculaires (ce qui avait dramatiquement été fait notamment aux Etats-Unis au début des années 2000 avec la cérvastatine). On limitera l'association fibrate-statine au fénofibrate, celle-ci étant la co-administration la plus documentée [145].

2.4.2 L'ézétimibe

L'ézétimibe est le seul représentant des hypocholestérolémiants agissant par réduction de l'absorption du cholestérol. Il est commercialisé en France par le laboratoire MSD au dosage 10 mg, seul (EZETROL depuis 2003), ou en association avec la simvastatine (INEGY depuis 2005) ou l'atorvastatine (LIPTRUZET depuis 2014).

Les spécialités EZETROL et INEGY nécessitent une demande d'accord préalable par la sécurité sociale.

Pharmacodynamie

Le Nieman-Pick C1-like 1 Protein (NPC1L1) est une protéine de transport présente dans l'entérocyte et l'interface hépatobiliaire, elle est responsable du transport des stérols. L'ézétimibe agit en bloquant l'action de la NPC1L1, avec un mécanisme non encore totalement élucidé. Une théorie avance que l'ézétimibe induit un changement de conformation de la NPC1L1 la rendant incapable de se lier aux stérols ; une autre suggère qu'elle empêche sa liaison au complexe AP2, liaison qui permet l'internalisation du cholestérol dans les entérocytes ; enfin, l'ézétimibe pourrait endommager le complexe CAV1-Annexine 2, responsable de la migration du cholestérol des cavéoles au reticulum endoplasmique [172].

L'ézétimibe réduit donc les pools hépatiques de cholestérol, induisant l'expression de récepteurs aux LDL, et diminuant donc les taux de LDL-c circulants. Elle ne modifie pas l'absorption des triglycérides, des vitamines et d'autres médicaments. Elle ne subit pas le métabolisme du CYP3A4, et ne présente donc pas de risque d'interaction important. Cependant, la cyclosporine et les fibrates ont montré augmenter la concentration d'ézétimibe lors d'une co-administration [173].

Indications

L'ézétimibe est indiqué dans l'hypercholestérolémie et la dyslipidémie mixte, en association avec les statines si celles-ci sont insuffisantes pour atteindre des objectifs, ou en remplacement des statines en cas d'intolérance. Dans l'hypercholestérolémie familiale homozygote,

l'ézétimibe peut être administrée dès l'âge de 7 ans, encore une fois associé ou non aux statines [174].

Une étude a comparé l'efficacité de l'ézétimibe 10mg/j contre placebo dans la réduction des taux de LDL-c chez des patients de 6 à 10 ans, souffrant d'une hypercholestérolémie primaire, familiale ou non familiale [175]. En 12 semaines, une réduction de 26,74% de ces taux a été constatée dans le groupe traité.

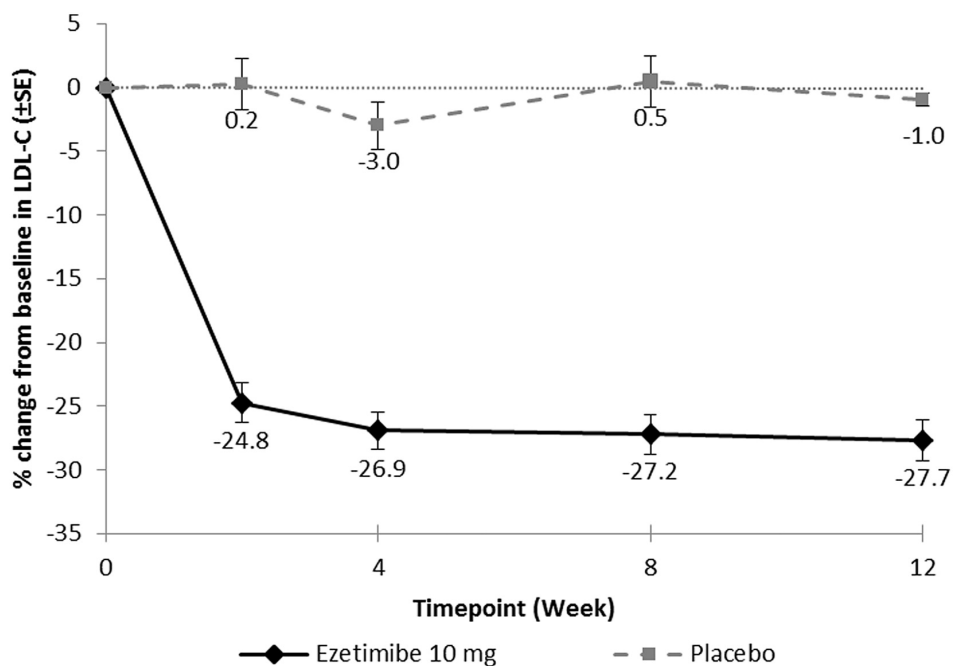


FIGURE 2.37 – Réduction du LDL-c par ézétimibe 10mg/j

L'association simvastatine-ézétimibe a été étudiée et comparée à la monothérapie par simvastatine [176]. Parmi les 247 adolescents de 10 à 17 ans traités, ceux du groupe traité par bithérapie présentaient en moyenne, après 6 semaines de traitement, un abaissement du LDL-c de 49,45%, contre 34,43% seulement dans le groupe monothérapie, soit une différence de 15,03%.

A noter que ces essais prenaient uniquement en compte comme critère d'efficacité la baisse du LDL-c, et que la réduction de la morbi-mortalité à long terme n'a jamais été prouvée [177].

Effets indésirables

Les effets indésirables les plus fréquemment rencontrés sont les troubles musculaires, avec élévation des CPK, et de rares cas de rhabdomyolyses. Ces effets ne sont pas plus fréquents lors de l'association ézétimibe-statine qu'en monothérapie. Il a été remarqué que les patients sujets à ces troubles musculaires étaient également les plus sensibles aux myalgies provoquées par les statines.

Un risque d'élévation des transaminases (ASAT et ALAT) existe également, asymptomatique. Ces effets indésirables sont tous deux réversibles à l'arrêt du traitement [46].

2.4.3 Les résines

La seule résine chélatrice des sels biliaires disponible est la cholestyramine. Cette molécule est commercialisée en France sous le nom de QUESTRAN par le laboratoire BRISTOL-MYERS à un dosage de 4g sous forme de poudre orale.

La posologie usuelle est de 3 sachets par jour, à diluer dans une boisson avant chaque principal repas.

Indication

On aura recours à la cholestyramine lorsque le régime s'est avéré insuffisant, en monothérapie ou en association avec une statine, mais toujours associé à un régime alimentaire adapté.

Dans une étude de prévention primaire, une réduction des évènements coronaires, mortels ou non, a été remarquée sur une durée de 7 ans. Cependant, aucune réduction de la mortalité totale n'a été relevée [178].

Pharmacodynamie

La cholestyramine possède une très forte affinité pour les acides biliaires. Elle forme avec eux un complexe insoluble, empêchant leur cycle entérohépatique et provoquant alors leur élimination dans les selles. Sous l'action de la cholestyramine, la synthèse de cholestérol est augmentée. Cependant, celui-ci est rapidement éliminé sous forme d'acide biliaires. La cholestérolémie est alors abaissée [179].

Effets indésirables

Les plus fréquents effets indésirables rencontrés sont d'ordre digestif : majoritairement une constipation, qui peut nécessiter l'arrêt du traitement, avec parfois l'apparition d'une occlusion intestinale, des douleurs abdominales, diarrhées, météorismes, vomissements. Chez le rat, la cholestyramine s'est montrée responsable de l'apparition de cancers du colon, effet non encore retrouvé chez l'homme dans aucune étude.

On ne prescrira pas la cholestyramine chez des patients présentant une insuffisance hépatique, en particulier en cas d'obstruction des voies biliaires, et en cas de phénylcétonurie (présence d'aspartam). Il sera déconseillé en cas de constipation chronique.

La cholestyramine, par son effet inhibiteur d'absorption intestinale, devra être prise à distance d'autres médicaments : 1 à 2 heures avant ou 4 heures après. C'est particulièrement le cas pour les anticoagulants oraux, les digitaliques et les hormones thyroïdiennes [179].

2.4.4 La niacine

La niacine présente des propriétés hypolipémiantes par des mécanismes non encore totalement élucidés. Elle inhiberait la libération d'acide gras, diminuant le CT, LDL, VLDL, TG, apoB, et augmenterait le HDL, et apoAI. La niacine serait le meilleur modulateur du HDL-c : avec une dose de 5 g/j, le meilleur résultat obtenu lors d'un essai a été une augmentation de 15% du HDL-c, associé à une diminution du CT de 20% et des TG de 40% [180].

Elle exerce un effet protecteur sur le risque cardio-vasculaire également par ses effets pléiotropes : son effet anti-inflammatoire par inhibition de la phospholipase A2 et de la protéine C réactive a été remarquée [181].

Une méta-analyse concernant 9959 sujet, majoritairement en prévention secondaire, a montré une baisse du risque cardio-vasculaire de 34% et de 25% pour les évènements coronariens [181].

Depuis 2012, les compléments alimentaires contenant de la niacine sont autorisés, à condition qu'ils en contiennent moins de 3,2 mg. De plus, il ne doivent pas, entre autres, prétendre maintenir des taux normaux de cholestérol LDL, HDL, ou de TG[182].

2.4.5 Mipomersen

Indication

Le mipomersen est une molécule autorisée aux Etats-Unis par la FDA depuis janvier 2013 dans les hypercholestérolémies familiales homozygotes. L'agence européenne des médicaments a cependant refusé sa commercialisation en raison de potentiels effets hépatotoxiques et cardiotoxiques au long cours [183].

En monothérapie, chez un petit nombre de patients intolérants aux statines, le mipomersen en injection sous-cutanée hebdomadaire à 200mg a abaissé le LDL-c de 47%. Il a également abaissé la cholestérolémie totale, la triglycéridémie, l'apoB et la lipoprotéine A, mais aucun effet n'a été retrouvé sur le taux de HDL et l'apoA1. Ces effets sont comparables à ceux obtenus par les statines puissantes à forte dose, sans en avoir les effets indésirables [184].

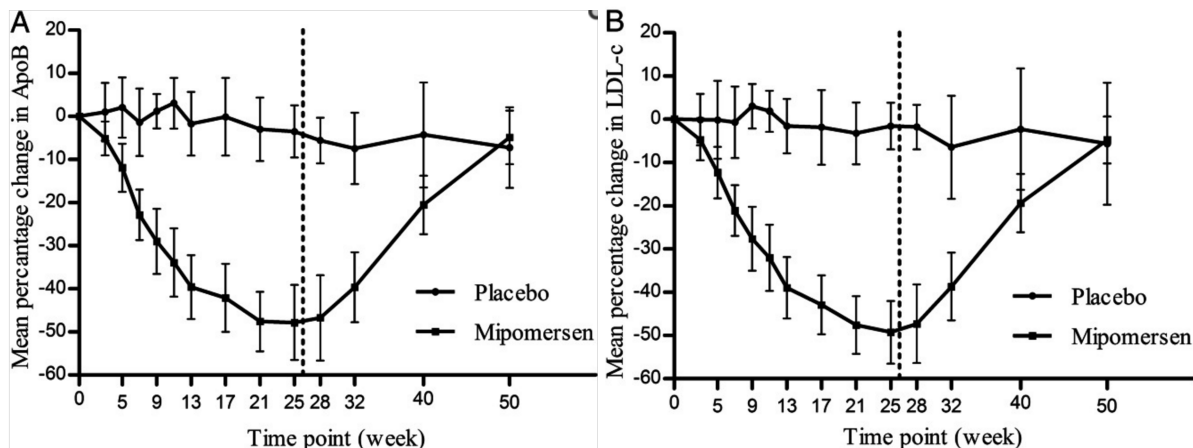


FIGURE 2.38 – Evolution de l'apoB (A) et du LDL-c (B) sous mipomersen. (arrêt du traitement à la 25ème semaine) [184]

Associé aux statines, une baisse supplémentaire du LDL-c a été obtenue avec à partir des dosages 100mg/semaine, allant de 18 à 49% à la 5ème semaine. Ainsi, il permettrait à une plus grande partie des patients d'atteindre leur objectif de LDL-c [185].

Pharmacodynamie

Le mipomersen est un oligonucléotide antisens qui inhibe la synthèse hépatique de l'apoB100, composant majeur des LDL et VLDL. Injecté par voie sous-cutanée, il est majoritairement distribué dans le foie et le rein. Sa demi-vie étant proche de 30 jours, une administration hebdomadaire est suffisante pour obtenir des résultats significatifs [186].

Effets indésirables

Les douleurs au point d'injection et les syndromes pseudo-grippaux ont été les effets les plus souvent remarqués au cours des essais. Mais des malaises, myalgies, augmentation de la température corporelle, ainsi que des élévations des enzymes hépatiques ont été reportés atteignant jusqu'à 33% des patients dans une étude [184].

2.4.6 Anti-PCSK9

Les anti-PCSK9 est une nouvelle classe de molécules hypocholestérolémiantes. On y retrouve l'évolocumab et l'alirocumab, des anti-corps monoclonaux humains, et le bococicumab, un anti-corps monoclonal humanisé.

En mars 2017 sont publiés les résultats de la phase 2 de l'étude ORION-1 [187]. Cette étude porte sur un nouveau anti-PCSK9 : l'inclisiran. Contrairement aux autres molécules de cette classe, celui-ci n'est pas un anti-corps mais est d'origine chimique. Il présente donc les avantages de ne nécessiter qu'une administration tous les 6 mois (contre tous les 14 jours pour les anti-corps), moins d'effets indésirables portant sur l'immunogénicité et affiche un coût moins important. De plus, l'action de l'inclisiran s'effectue uniquement dans le foie, lieu de production exclusif du PCSK9.

Pharmacodynamie

La *proprotéine convertase subtilisine/kexine de type 9* (PCSK9) est une enzyme circulante, originaire du foie, largement impliquée dans cycle de renouvellement du récepteur aux LDL.

En l'absence de PCSK9, le récepteur aux LDL est abondamment exprimé à la surface des cellules hépatiques. En présence de PCSK9, le récepteur aux LDL est internalisé et subit une

dégradation lysosomale, réduisant le nombre de récepteur pouvant capter les LDL circulants [188].

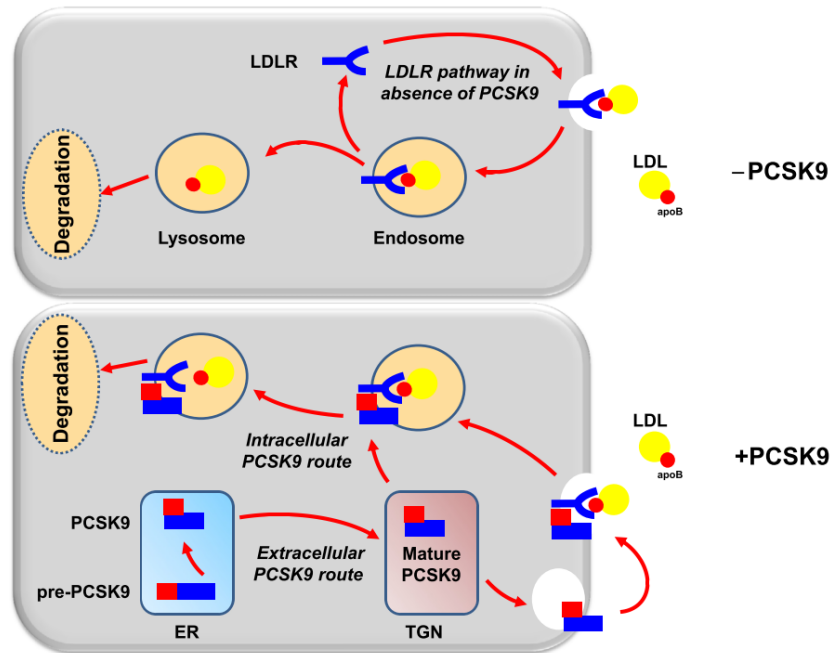


FIGURE 2.39 – Le récepteur aux LDL en absence et en présence de PCSK9 [188]

Alors que l'action des anti-corps monoclonaux reste encore non totalement élucidée, le mécanisme de l'inclisiran est bien détaillé. L'inclisiran est un petit ARN interférant (siRNA) qui empêche l'expression du gène codant pour le PCSK9, et ce uniquement dans l'hépatocyte [187].

Indication

L'évolocumab et l'alirocumab ont été approuvés par la FDA et l'EMA chez les patients souffrant d'hypercholestérolémie familiale, à dose maximale tolérée de statine et nécessitant une baisse supplémentaire de leur cholestérolémie.

Les études ont montré que ces agents permettaient de diminuer le LDL-c de 60 à 66%, le non HDL-c de 55 à 58%, le cholestérol total de 38 à 40% et les triglycérides de 17 à 23% [189]. Dans l'étude ODYSSEY, concernant 2341 patients à haut risque, 48% de baisse d'apparition d'évènements cardio-vasculaires majeurs a été remarquée dans le groupe traité

par alirocumab 150mg toutes les 2 semaines [190]. Aucun effet n'a cependant été démontré sur l'inflammation.

Dans l'étude ORION-1 [187], à 497 patients a été administré un placebo ou de l'inclisiran à des doses de 100 à 500mg en une ou deux injections (la seconde à J90). Une dose de 300mg a permis d'atteindre une réduction du LDL-c de 51%, et deux doses de 300mg une réduction de 57% à J180[191].

One dose and two doses of inclisiran up to day 180 Efficacy of 300 mg versus placebo on LDL-C

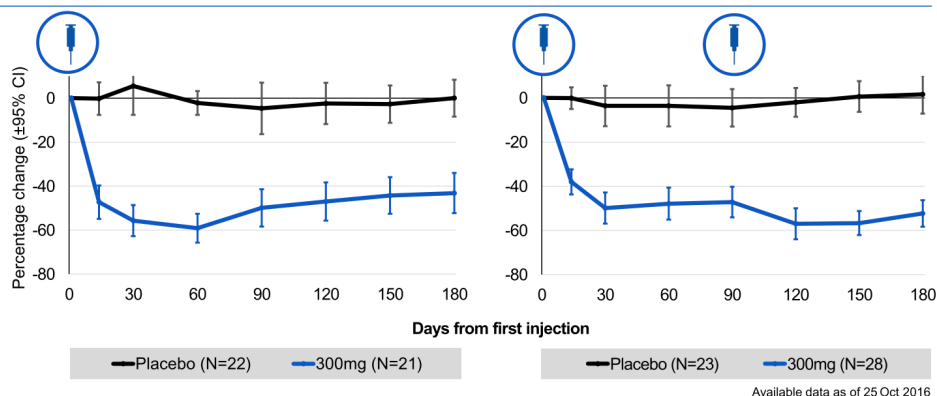


FIGURE 2.40 – Résultats de l'étude ORION-1 à J180 [191]

Les statines augmentant par rétrocontrôle la production de récepteur aux LDL, on peut s'attendre à un effet bénéfique de l'association statine - anti-PCSK9.

On estime pouvoir éviter, en traitant 1000 personnes pendant 5 ans, 13 à 19 événements cardio-vasculaires majeurs. Le coût de ces traitements est également à prendre en compte : pour les anti-corps monoclonaux, il faut compter environ 14000\$/an aux Etats-Unis et 4000€/an en Grande-Bretagne [189].

Effets indésirables

Les principaux effets indésirables rencontrés au cours des études sur les anti-corps monoclonaux ont été des douleurs au point d'injection (5,9%), des myalgies (5,4%), pertes de mémoire et confusion (1,2%) et une gêne ophtalmique (2,9%) [188].

Concernant l'inclisiran, seuls quelques cas de syndromes pseudo-grippaux et d'élévations transitoires des enzymes hépatiques ont été remarqués [187].

Chapitre 3

Les alternatives

3.1 Le CoEnzyme Q10

Egalement appelé ubiquinone, le coenzyme Q10 (CoQ10) est comme son nom l'indique présent dans toutes les cellules de l'organisme. Il y joue un double rôle : d'abord énergétique, en transportant les électrons du complexe I au complexe II dans la chaîne respiratoire à l'origine de l'ATP, et anti-oxydant, protégeant la membrane mitochondriale en évitant l'accumulation de radicaux libres. Il est principalement apporté par l'alimentation (80%), notamment dans les sardines, l'huile de soja et les produits céréaliers complets ; mais il est également synthétisé (20%) à partir de l'acétyl-coA, voie de synthèse qu'il partage avec le cholestérol [192].

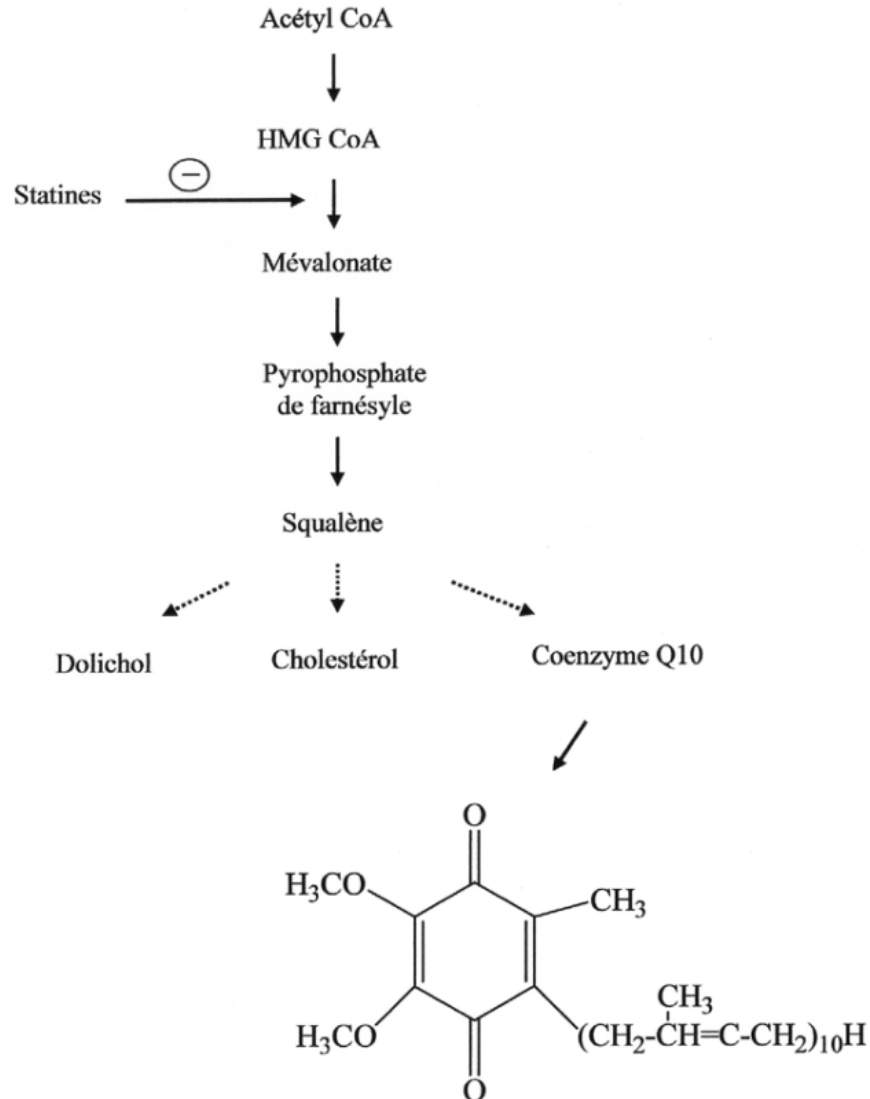


FIGURE 3.1 – La voie de synthèse commune au dolichol, cholestérol et coenzyme Q10 [192]

Dès 1990, il a été prouvé que la lovastatine réduisait significativement les taux de coenzyme Q10 [193], de plus, la diminution des taux de LDL circulants, véhicules de l'ubiquinone, accentue cet effet [139]. On sait que cette molécule est nécessaire au bon fonctionnement des organes à haute consommation d'énergie, en particulier le système nerveux central et les muscles dont le myocarde. Il semble alors cohérent de proposer une complémentation en CoQ10 dès lors que l'on initie un traitement par statine. Les effets attendus sont notamment un recul des douleurs musculaires souvent attribuables à celles-ci.

Les conclusions des études sont cependant très partagées.

Un essai suivant 28 patients traités par statine a réussi à atténuer les douleurs musculaires de 53,8%, et la faiblesse musculaire de 44,4% après 6 mois en augmentant les taux de CoQ10 de 194% [140]. Une autre étude, plus récente, portant sur des rats obèses traités par atorvastatine, affirme que la co-administration d'ubiquinone a réduit les effets indésirables des statines et a permis de limiter la peroxydation des LDL-c, tout en améliorant significativement les paramètres lipidiques (diminution du cholestérol total, LDL-c et triglycérides, augmentation du HDL-c) de manière dose-dépendante [194].

Mais une récente méta-analyse de 6 études randomisées en double aveugle n'a retrouvé aucun bénéfice significatif d'une supplémentation en coenzyme Q10, ni sur les concentrations de Créatine Phospho Kinase (CPK), ni sur les myopathies elles-mêmes [141]. Le panel d'expert de l'European Society of Cardiology (ESC) ne recommande pas l'usage du coenzyme Q10 en prévention ou traitement des effets indésirables musculaires liés aux statines [144].

3.2 Vitamine D

Dans une méta-analyse [195] de 7 études regroupant 2420 patients traités par statine, on a remarqué que les taux de vitamine D étaient significativement plus faibles chez les patients souffrant de myalgies (-34%). Le cholestérol est un précurseur de la vitamine D, et son inhibition entraîne une baisse de concentration de la vitamine. Cette carence pourrait provoquer une dérivation de l'action du cytochrome CYP3A4 vers une hydroxylation plus importante de la vitamine D pour maintenir un taux satisfaisant de molécule active. Les statines cibles de ce cytochrome seraient donc moins rapidement dégradées et conduiraient aux effets indésirables dose dépendants comme les myalgies.

Au sein des études de cette méta-analyse, les résultats divergent. Une première affirme que l'ajout de 50000 UI de vitamine D par semaine avait fait reculer les myalgies de 92%, une seconde arrive à un résultat similaire (91%). Une autre avance également l'action synergique de la vitamine D avec la statine conduisant à une baisse supplémentaire de la cholestérolémie totale et du LDL-c. Mais 3 autres études ne trouvent aucun lien entre taux bas de vitamine D et myalgies, même à très basse concentration.

Encore une fois, le panel de l'ESC ne conseille pas la vitamine D pour prévenir ou guérir les myopathies provoquées par les statines [144].

3.3 Les Oméga-3

Les acides gras poly-insaturés ω -3 dits « oméga-3 » sont des acides gras essentiels : le corps humain en a besoin mais ne sait pas les synthétiser, il doit donc s'en procurer par l'alimentation. Les trois principaux sont l'acide alpha-linolénique (ALA), présent dans le règne végétal. Il est le précurseur des deux autres : l'acide eicosapentaénoïque (EPA) et l'acide docosahexaénoïque (DHA), retrouvés dans le règne animal.

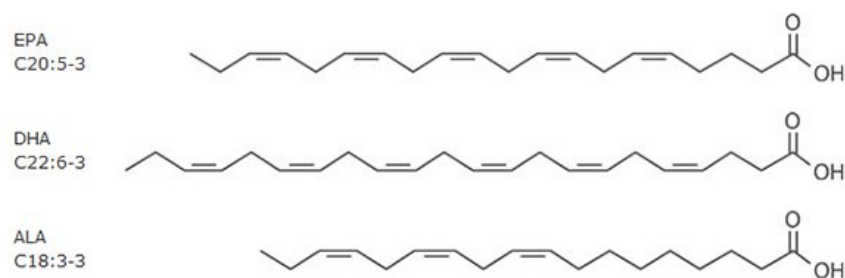


FIGURE 3.2 – Structure chimique des principaux ω -3 [196]

Les effets bénéfiques des oméga-3 sur la santé et en particulier dans le domaine cardiovasculaire sont multiples : une méta-analyse a fait le point sur leurs avantages [197]. Selon les études, 2 à 3 g/j d'un mélange EPA + DHA permettrait une baisse de la triglycéridémie de 10% chez les patients sains et jusqu'à 79% chez les patients sévèrement atteints. Concernant le cholestérol et les lipoprotéines, l'effet est moins constant : le cholestérol total, le HDL-c et le LDL-c se trouvent légèrement augmentés ou diminués selon les études, mais toujours de manière légère et rarement significative. En revanche, une augmentation de la dégradation de l'apo-B100 constitutive des VLDL, et une plus forte activation de la lipoprotéine lipase favorisant la clairance des chylomicrons ont été retrouvées. On remarque également chez les patients supplémentés par oméga-3 présentent moins de LDL de petites tailles (facteurs d'athérosclérose) et plus de LDL de grandes tailles. Les études sont partagées sur l'influence des oméga-3 concernant l'oxydation des LDL.

Des réductions de la pression artérielle ont été observées, de l'ordre de -2 mmHg pour la pression systolique et -1,5 mmHg pour la diastolique avec une dose moyenne de 3,7 g d'huile de poisson par jour.

Concernant d'autres effets, les oméga-3 se retrouvent en compétition avec les oméga-6 dans la voie de l'acide arachidonique. Les oméga-6 vont donner naissance à des com-

posés pro-athérogènes, pro-inflammatoires, vasoconstricteurs, activateur des plaquettes et pro-arythmiques. Les oméga-3 quant à eux vont produire tout l'inverse : composés anti-athérogènes, anti-inflammatoires, vasodilatateurs, inhibiteurs de l'agrégation plaquettaire et anti-arythmiques. La balance oméga-6/oméga-3 est donc primordiale pour une bonne santé cardio-vasculaire. L'équilibre recommandé est de 1 :1, mais dans la population générale, on retrouve une balance de l'ordre de 15 :1 en faveur des oméga-6.

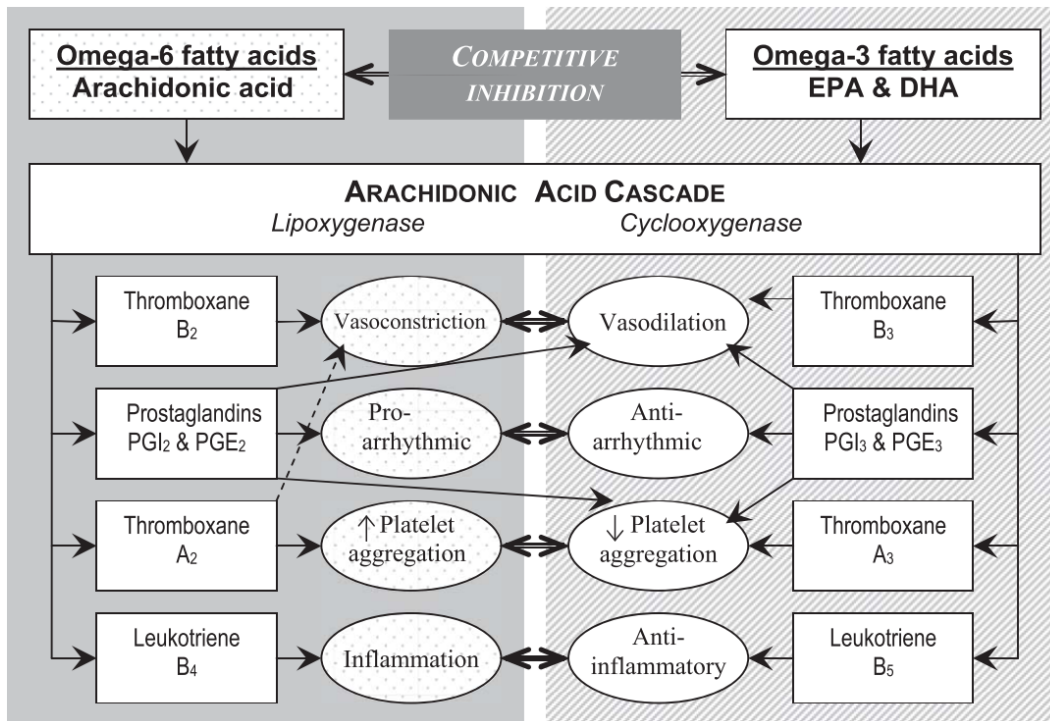


FIGURE 3.3 – L'équilibre oméga-6/oméga-3 [197]

Pour l'inflammation en particulier, l'EPA a montré posséder des propriétés inhibitrices sur le NF- κ B, réduisant ainsi la synthèse des cytokines pro-inflammatoires. *In vitro*, l'EPA et la DHA ont inhibé la production de l'interleukine-6, mais aucun effet des huiles de poisson n'a été observé dans aucune étude sur la protéine C réactive. En revanche, une supplémentation en ALA a réduit la CRP, en plus de l'interleukine-6 et de l'ICAM-1.

Les oméga-3 permettent également de stabiliser la plaque : une présence diminuée de macrophage et une chape fibreuse plus épaisse, couplées à l'absence d'inflammation permettent de protéger du risque de rupture ou d'érosion.

Une étude japonaise a ainsi montré que la consommation de 1,8 g/j d'EPA réduisait le risque d'accident cardio-vasculaire de 19% [198]. Le bénéfice de la supplémentation est d'autant plus marqué si le patient ne présente que peu d'oméga-3 dans son alimentation. Chaque augmentation quotidienne de 20 g/j de poisson diminuerait le risque de mortalité cardio-vasculaire de 7% [199]. Une étude pharmacocinétique s'est penchée sur les potentielles interactions entre les oméga-3 et les statines. Après une co-administration de simvastatine 80mg et de 4g d'un mélange d'EPA et DHA, aucune différence de concentration de la simvastatine n'a été observée. On pourra donc supplémenter sans risque les patients sous statines présentant un taux de triglycérides insatisfaisant [106].

Les recommandations concernant l'apport journalier d'oméga-3 ont été revues à la hausse en 2010 : l'ALA doit être consommé à hauteur de 2,2 g/j, et la DHA 250 mg/j (l'EPA est non essentiel mais indissociable de la DHA dans l'apport alimentaire). L'ALA sera retrouvée dans l'huile de colza, de noix et de lin, et la DHA dans les poissons, en particuliers les plus gras.

Les allégations autorisées en matière de compléments alimentaires sont strictes :

- DHA (pour 40 mg/100 mg) : « contribue au fonctionnement normal du cerveau » ; « contribue au maintien d'une vision normale » ; « contribue au maintien d'une concentration normale des triglycérides dans le sang »
- DHA + EPA (pour 500 mg au total) : « contribuent à une fonction cardiaque normale » ; « contribuent au maintien d'une pression sanguine normale » ; « contribuent au maintien d'une concentration normale des triglycérides dans le sang »
- ALA (pour 0,33 g) : « contribue au maintien d'une cholestérolémie normale »

L'efficacité des oméga-3 étant très dépendante de leur structure, ils doivent impérativement être protégés de l'oxydation. On y associera donc un anti-oxydant, comme la vitamine E, et on privilégiera des capsules opaques pour éviter l'effet des UV [199, 200].

3.4 Phytothérapie

Ail (*Allium sativum*)

De nombreuses études se sont portées sur les effets bénéfiques d'une consommation d'ail, en particulier sur la santé cardio-vasculaire. 3 des 4 principales molécules de l'ail sont des composés soufrés : la 5-allylcystéine, la 5-allylmercaptocystéine et l'allicine ? Elles ont démontrés leur effets anti-oxydants aussi bien *in vitro* qu'*in vivo*. Cet effet anti-oxydant et anti-radicalaire permet de limiter l'oxydation des LDL [201]. Ces composés, donneurs de H₂S, active eNOS qui produit le monoxyde d'azote (NO), essentiel dans la fonction endothéliale [202]. La poudre d'ail a également montré inhiber la cholestérol transferase et stimuler la cholesteryl ester hydrolase, ces effets ont entraîné une réduction de l'accumulation intracellulaire d'esters de cholestérol. De plus, l'ajout de l'ail à un traitement par statine a retardé la progression des calcifications artérielles. Les extraits secs d'ail exercent un effet anti-agrégant plaquettaire par l'inhibition de la production plaquettaire de thromboxane A₂, blocage de la mobilisation calcique à l'origine de l'agrégation plaquettaire et une inhibition de la liaison du fibrinogène au récepteur GPIIb/IIIa [202, 203]. Une baisse de la pression artérielle est également attribuée à l'ail, mais les résultats des études à ce sujet restent non significatifs [204].

Vis-à-vis des paramètres lipidiques, la moyenne des résultats obtenus sur le cholestérol total, le LDL-c et les triglycérides est respectivement de -10%, -11,5% et -10% [205].

Ces effets restent très modestes, et surtout très hétérogènes selon les études, et ne permettent donc de tirer aucune conclusion. En effet, l'ail étant retrouvé dans le commerce sous forme crue, cuite, d'extrait, de poudre ou d'huile, sa composition et la biodisponibilité de ses composants se trouve modifiée selon sa forme [203].

Artichaut (*Cynara scolymus*)

La tête d'artichaut contient des polyphénols, majoritairement de l'acide cafféique et ses dérivés l'acide chlorogénique et la cynarine. Ces composés ont une grande action éliminatrice des dérivés réactifs de l'oxygène, et forment une barrière de protection contre l'oxydation des protéines, lipides et de l'ADN. Dans les feuilles ont été retrouvés des flavones, principalement de l'apignénine et de la lutéoline [206]. Cette dernière a démontré jouer un rôle dans l'inhibition de la synthèse de cholestérol en réduisant l'incorporation de l'acide acétique,

nécessaire dans la chaîne de fabrication du cholestérol [207]. L'effet cholagogue bien connu de l'artichaut, permet également une meilleure élimination du cholestérol par l'augmentation de la production et du débit de la bile.

L'artichaut aurait aussi un rôle protecteur vis-à-vis de l'athérosclérose en elle-même. Il augmente l'expression du gène eNOS responsable de la synthèse de NO, améliorant la fonction endothéliale. Il joue également un rôle anti-inflammatoire et limite l'infiltration des acides gras dans les cellules hépatiques [206]. Dans une étude portant sur 18 patients hypercholestérolémiques, la prise de jus d'artichaut a amélioré la vasodilatation et diminué les taux de VCAM-1 et ICAM-1 [208].

Une méta analyse a voulu harmoniser les résultats des différentes études portant sur l'effet hypocholestérolémiant de l'artichaut. Dans un souci d'homogénéité, seules ont été retenues les études utilisant les extraits de feuille d'artichaut en monothérapie, randomisées et comportant un cross-over. Les résultats de 3 essais ont alors été étudiés [209, 210, 211]. L'abaissement du cholestérol total dans ces études est respectivement de 4,2%, 18,5% mais était non significatif dans la dernière. Aucune modification des autres paramètres lipidiques (LDL, HDL et triglycérides) n'a été remarquée. Aucun effet indésirable majeur n'a été reporté dans aucune de ces études, seuls quelques cas de constipation transitoire ont été mentionnés [212].

Lécithine de soja

La phosphatidylcholine ou lécithine est une molécule physiologique, trouvée notamment dans le soja. Nous avons précédemment évoqué les bienfaits du remplacement des protéines animales par des protéines de soja [50]. La lécithine en particulier stimule la sécrétion de bile, qui favorise l'élimination du cholestérol [213], et diminue l'activité de la cholesteroacyl transférase [214]. De plus, la lécithine de soja augmente les taux d'apoAI constitutive des HDL, et diminue les taux d'apoAII et apoE, favorisant ainsi le transport reverse du cholestérol [215].

Policosanols

Les policosanols sont des alcools à très longue chaîne carbonée (entre 24 et 34 atomes de carbone), ils sont extraits de la cire des certains végétaux après hydrolyse des esters et isolation des alcools. Ils sont présents dans la cire d'abeille, la canne à sucre et le riz notamment [216].

Dans une méta-analyse de 29 essais, une baisse du LDL-c de 23,7% a été retrouvée pour 12 mg de policosanol par jour, associée à une augmentation du HDL-c de 12,7% et une diminution des triglycérides de 15,7%. Les auteurs concluent donc en affirmant que le policosanol pourrait être une thérapeutique alternative aux agents hypocholestérolémiants classiques, tout en précisant que de grands essais randomisés en double aveugle versus placebo seraient nécessaires pour confirmer ces résultats[217].

En 2008 est publiée une telle étude, portant sur 143 patients répartis en 5 groupes recevant chacun des doses différentes de policosanol. Aucun résultat significatif n'a été remarqué sur les paramètres lipidiques après 1 an d'étude [218]. Une autre étude ne remarque pas non plus de différence concernant les concentration sanguine de lipoprotéines, de l'homocystéine, du fibrinogène ni de la protéine C réactive ou des facteurs de la coagulation après 8 semaines de traitement par policosanol 10mg/j [219]. Enfin, un essai étudiant la différence d'efficacité sur la baisse du LDL-c entre l'atovastatine 10mg/j, le policosanol 20mg/j ou une bithérapie atorvastatine-policosanol sur 12 semaines a montré une absence d'influence du policosanol sur le LDL-c [220].

La raison de la différence observée entre les résultats de la méta-analyse[217] et les autres études est que dans celle-ci, 28 des 29 essais recensés ont été conduits par le même groupe de travail, sur une même population (Cuba) sans approbation par un groupe indépendant. Les autres études sont multicentriques[218] ou basées dans une zone géographique différente (Croatie[219] et Etats-Unis[220]) [54].

Son de blé

Dans une étude cherchant à étudier l'effet hypocholestérolémiant des arabinoxylans présents dans le son de blé, des hamsters hypercholestérolémiques se sont vu administrer un régime contenant 0,5% d'arabinoxylans. Des diminutions significatives du cholestérol total, du LDL-c et des triglycérides ont été remarquées, mais aucune variation du HDL-c. D'autre part, la masse fécale dans le groupe test s'est vue augmentée, ainsi que l'activité du CYP7A1, alors que l'activité de la HMG-CoA réductase a au contraire diminué.

Le son de blé doit donc exercer son effet par inhibition de l'absorption du cholestérol d'une part, et par une action directe sur la synthèse hépatique de celui-ci d'autre part [221].

3.5 Homéopathie

Dans le traitement homéopathe des hyperlipidémies, un ouvrage conseille l'utilisation de *Calcarea carbonica ostreorum*, *Lycopodium clavatum* et *Sulfur* [222]. un autre *Calculus bill.*, *Chelidonium*, *Cholesterinum*, *Ortosyphon*, *Bilinum* et *Podophyllum* [223].

Malheureusement, aucune étude ne vient étayer ces propositions.

3.6 Aromathérapie

L'aromathérapie définit le traitement de certaines pathologies par l'utilisation des huiles essentielles. Souvent cantonnée à tort aux petits maux du quotidien, l'aromathérapie pourrait avoir sa place dans le traitement de maladies chroniques.

Ainsi un grand nombre d'études se sont penchées sur l'effet des huiles essentielles et leur rôle dans la protection vasculaire. La cannelle a diminué la cholestérolémie et la triglycéridémie de 12 à 30% chez des diabétiques de type 2. De même, le basilic a présenté des effets anti-oxydants, anti-inflammatoires et hypocholestérolémiant, accompagnés d'une augmentation du HDL-c [224]. L'huile essentielle de lemongrass a également apporté des effets positifs sur la cholestérolémie, bien que moins constants [225]. Un cocktail composé d'origan, anis et citron a permis d'abaisser le cholestérol de 18% chez des poules, probablement par un mécanisme d'inhibition de la HMGCoA-réductase [226]. Des effets protecteurs agissant autrement que sur la cholestérolémie ont été trouvés notamment avec l'huile essentielle de lavande, qui permet de diminuer la sécrétion de cortisol et d'améliorer la circulation coronaire [227].

Voici quelques exemples d'autres huiles essentielles ayant démontré leur efficacité *in vitro* ou *in vivo*.

Basilic sacré (*Ocimum sanctum*)

Chez des rats nourris avec un régime hypercholestérolémiant dès le plus jeune âge, on a administré soit de l'huile essentielle de basilic sacré (80µL/kg), soit de la simvastatine (40 mg/kg). Après 7 semaines de traitement, la cholestérolémie des rats traités par simvastatine ou huile essentielle avait significativement baissé de manière comparable. Les triglycérides étaient plus bas dans le groupe huile essentielle. Aucune augmentation de l'élimination fécale

de cholestérol ni de triglycérides n'a été remarquée, signifiant que l'action du basilic se situe au niveau hépatique.

L'huile essentielle de basilic sacré est constituée principalement de composés phénylpropanoïdes, dont l'eugénol et le méthyl-eugénol, de sesquiterpènes dont le caryophyllène, et des traces de monoterpènes. On attribue l'effet hypocholestérolémiant à l'eugénol, qui de plus présente une activité anti-oxydante qui permettrait d'éviter l'oxydation du LDL-c dans l'organisme [228].

Pin de Corée (*Pinus koraiensis*)

Dans une étude in vitro, des cellules hépatiques humaines ont été mises en contact avec de l'huile essentielle de pin de Corée. Par RT-PCR, il a été remarqué que cette huile essentielle provoquait une régulation positive du codage pour le récepteur aux LDL au niveau de l'ARN messenger. De plus, elle a inhibé l'expression des SREBP-1 et SREBP-2, de l'HMG-CoA réductase, de l'acide gras synthase et de la glycérol-3-phosphate acyltransférase. Elle a également réduit l'oxydation des LDL-c.

Cette huile est composée principalement de camphène, limonène, pinène et bornéol [229]. Le camphène et le limonène ont également présenté des effets hypolipémiants dans d'autres études [230, 231].

Bigaradier (*Citrus aurantium*)

L'huile essentielle de bigaradier est composée de flavones polyméthoxylates : tangerétine et nobilétine, et de flavones glucosides : hesperidine et naringine. Ces deux familles ont montré leur efficacité sur la baisse du VLDL et du LDL (-25 et -39% respectivement). Toutefois, chez des hamsters rendus hyperlipémiques, une dose trois fois supérieure est nécessaire pour atteindre cette baisse avec les flavones glucosides par rapport aux flavones polyméthoxylates [232]. Une étude portant sur les différents effets de l'huile essentielle de bigaradier a confirmé ces résultats en 2013 [233].

3.7 Les compléments alimentaires

3.7.1 La « levure de riz rouge »

La levure de riz rouge est en fait la « levure rouge du riz », la confusion venant d'une mauvaise traduction du terme anglophone « red yeast rice » où le mot « red » se rapporte à la levure et non au riz. Elle est obtenue à base d'un mélange de plusieurs espèces du genre *Monascus*, la principale étant *Monascus purpureus*.



FIGURE 3.4 – *Monascus purpureus* [234]

Elle est utilisée traditionnellement en Chine comme colorant alimentaire ou pour faciliter la digestion et la circulation sanguine. Aux Etats-Unis, la FDA interdit la commercialisation de levure de riz rouge si elle contient une molécule à activité hypocholestérolémiante. Aucune allégation ne doit être mentionnée. En Europe, on retrouve des compléments alimentaires à base de levure de riz rouge à Chypre, en Espagne, Finlande, Pologne, Italie, Tchéquie et France. Les autorités sanitaires Islandaise et Suisse ont refusé la commercialisation de la levure de riz rouge en tant que complément alimentaire car elle contient une substance pharmacologiquement active. Cette molécule active, la monacoline K ou lovastatine, a le statut de médicament en Allemagne, Autriche, Espagne, Grèce, Portugal, Etats-Unis et Canada notamment. En France, la commercialisation de levure de riz rouge en tant que complément

alimentaire est autorisé si le taux de monacoline K quotidien reste en deçà de 10mg/j.

Les composants principaux de la levure de riz rouge sont les monacolines, avec la monacoline K qui est majoritaire. Il faut remarquer que la monacoline K, ou lovastatine, est une statine à part entière, elle suit le même mécanisme d'action et provoque les mêmes effets indésirables que les autres molécules de cette classe.

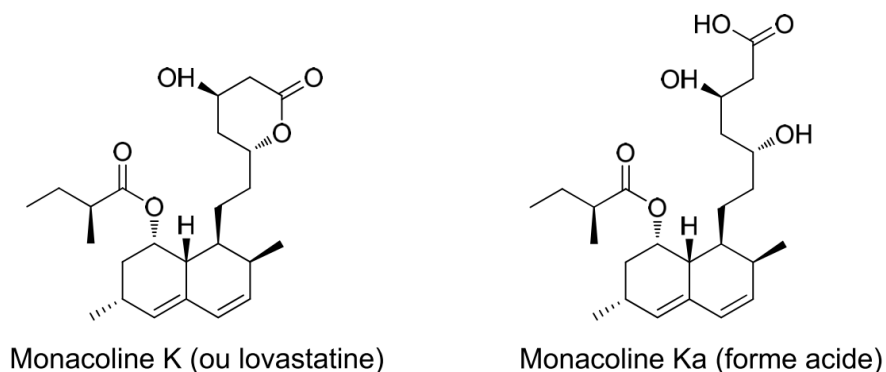


FIGURE 3.5 – Structure de la monacoline K [130]

Une autre molécule à prendre en compte est la citrinine. Cette molécule a été dosée dans des concentrations très variables selon la levure de riz rouge étudiée. Au Japon, la concentration maximale de citrinine autorisée est de 200 µg/kg de levure. Cependant elle a été retrouvée en France à une valeur de 17100 µg/kg. Un traitement par la chaleur permettrait de diminuer les taux de citrinine, mais la citrinine H1, alors produite, présente des effets cytotoxiques 10 fois supérieurs à la citrinine elle-même. Cette citrinine, en détériorant les mitochondries des tubules proximaux du rein, entraîne une protéinurie, glycosurie et une diminution de la clairance du phosphore, de l'inuline et un endommagement de la circulation rénale. De plus, la citrinine induit une diminution de l'implantation et de la viabilité embryonnaire, une foetotoxicité avec atteinte hépatiques et rénales. Chez l'homme, une baisse de la fertilité est possible par diminution de la production de spermatozoïdes et de testostérone.

Entre 2009 et 2013, l'ANSES a reçu 30 signalements d'effets indésirables concernant la levure de riz rouge. Comme l'on pouvait s'y attendre, la majorité de ces effets indésirables étaient similaires à ceux des statines : douleurs musculaires et atteintes hépatiques notamment. On déconseillera alors la levure de riz rouge aux patients présentant des antécédents

de myopathie ou d'une élévation des CPK dûes aux statines, aux insuffisants rénaux, hypothyroïdiens, ainsi qu'aux personnes étant déjà traitées par hypolipémiants, consommant du jus de pamplemousse ou de l'alcool, ainsi qu'aux personnes de plus de 70 ans et aux femmes enceintes et allaitantes. Les résultats des études de pharmacovigilance italiennes étant concordantes avec celles-ci, une association de consommateurs française et une italienne souhaitent la nécessité d'une prescription pour obtenir de la levure de riz rouge, une fabrication standardisée et un étiquetage plus précis et mentionnant les effets indésirables et contre-indications [130].

3.7.2 LipOriz

Le LipOriz est un complément alimentaire commercialisé par LT LABO avec l'allegation « Contrôle du sucre, cholestérol sanguin, stress oxydatif »[235].

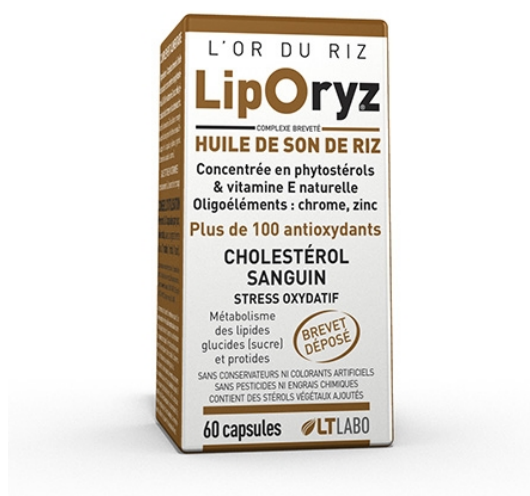


FIGURE 3.6 – Le LipOriz [235]

L'originalité de ce produit réside dans la présence d'huile de son de riz. Cette huile, issue du riz noir *Oryza sativa*, intéresse la communauté scientifique depuis le début des années 2000. Une étude *in vitro* a montré que le riz noir, et en particulier les antocyanines qu'il contient, permettait de diminuer l'absorption du cholestérol en inhibant la lipase pancréatique, et en diminuant la solubilité micellaire du cholestérol ainsi que la captation de celui-ci par les entérocytes [236]. Une autre étude, *in vivo*, avec pour sujets des rats soumis à un

régime athérogène, a souligné un effet bénéfique significatif de l'extrait de riz noir sur le cholestérol total, le LDL-c et les triglycérides. Aucun effet n'a été remarqué sur le LDL-c. Les auteurs attribuent cet effet hypocholestérolémiant à une anthocyanine en particulier : l'oryzanol [237]. Chez les humains cette fois ci, chez 26 sujets sains, l'administration d'huile de son de riz permettait de diminuer le cholestérol total, LDL-c et les triglycérides, sans aucune action sur le HDL-c. Ces résultats n'étant pas obtenus avec l'extrait sec de riz, on les attribua à des composés insaponifiables, en particulier le γ -oryzanol [238]. Cependant il manque encore pour parfaire le dossier de l'huile de son de riz des études à long terme, randomisées, en double aveugle, portant sur le risque cardio-vasculaire.

En plus des anthocyanines, l'huile de son de riz contient des phytostérols que nous avons étudiés auparavant, qui présentent des effets hypocholestérolémiants par inhibition de l'absorption du cholestérol exogène et stimulation des récepteurs aux LDL. Pour rappel, l'ESC et EAS recommandent l'apport de 2g/j de phytostérols [50].

Elle contient également de la vitamine E sous forme des tocophérols et tocotriénols, les études divergent quant à son activité hypocholestérolémiante, avec une tendance vers l'inefficacité sur les paramètres lipidiques [54]. Cependant, son activité anti-oxydante est néanmoins avérée et pourrait participer à conserver une bonne santé cardio-vasculaire.

Du chrome et du zinc sont également présents dans sa composition.

Le zinc exerce un effet anti-oxydant, et anti-inflammatoire par inhibition de la voie NF- κ B [239]. Le chrome exerce des actions anti-oxydantes par une régulation des cytokines pro-inflammatoires, ainsi qu'une potentialisation de l'insuline, et contribue à améliorer les paramètres lipidiques, probablement en bloquant l'action de l'HMGCoA-réductase [240].

Ce complément alimentaire semble intéressant en accompagnement d'un régime alimentaire équilibré et adapté au patient. L'absence de levure de riz rouge est à noter car assez rare chez ce type de produit, il conviendra donc aux patients victimes d'intolérance aux statines. Des études longues et sérieuses sont cependant nécessaires afin d'évaluer la sécurité et l'influence du LipOryz sur le risque cardio-vasculaire.

3.7.3 Limicol

Le Limicol est commercialisé par le laboratoire Lescuyer. Il est le premier et à ce jour le seul complément alimentaire à avoir obtenu un avis positif de l'European Food Safety

Authority (EFSA) [241].

	Pour 1 comprimé	Pour 3 comprimés
Levure de riz rouge	166,7 mg	500 mg
dont monacoline K	0,67 mg	2 mg
E.S. d'artichaut	200 mg	600 mg
E.S. d'ail	10 mg	30 mg
E.S. d'écorce de pin maritime	6,7 mg	20 mg
dont Oligomères Procyanidoliques	6 mg	18 mg
Policosanols de canne à sucre	3,3 mg	10 mg
Vitamine E	10 mg	30 mg
Riboflavine (B2)	1,6 mg	4,8 mg
Niacine (B3)	2,7 mg	8 mg

TABLE 3.1 – Composition du Limicol [242]

L'agrément de l'EFSA s'est basé sur les résultats de 3 études cliniques, réalisées en double aveugle par deux groupes de recherche indépendant, versus placebo, chez des patients masculins et féminins entre 18 et 65 ans présentant une hypercholestérolémie modérée et non traitée. Le critère principal observé était la baisse du LDL-c.

- Dans la première [243], 39 sujets ont été repartis en deux groupes, l'un recevant un comprimé de Limicol par jour, l'autre un placebo. Il était demandé aux participants de ne pas changer leur régime alimentaire ou leur activité physique. Dès la 4^{ème} semaine, une baisse de 24,4% du LDL-c a été observée, accompagnée d'une baisse de la cholestérolémie totale et de la triglycéridémie de respectivement 13,3 et 29,4%. Ces valeurs sont restés constantes jusqu'à la fin de l'étude à la 16^{ème} semaine.
- Dans la seconde [244], 45 sujets se sont vu administrer quotidiennement 6 comprimés de Limicol, 3 comprimés de Limicol et 3 placebo, ou 6 comprimés placebo, répartis en 3 prises au moment des principaux repas. Après 4 semaines, une différence du LDL-c significative existait entre les groupes traités et le groupe placebo, mais aucune concernant les groupes traités. L'EFSA conclut que l'action du Limicol n'est

pas dose-dépendante.

- Enfin, la dernière [245], de plus grande envergure avec ses 100 patients, montre encore une fois une réduction du LDL-c de 14,3%, sans modification du HDL-c, des triglycérides, du coenzyme Q10 et des CPK. Ces effets étaient présents dès la 4^{ème} semaine et ont persisté jusqu'à la 16^{ème}, à la fin de l'étude.

On doit cependant remarquer que les deux groupes de travaux ayant mené ces études regroupaient majoritairement les mêmes auteurs, dont le Dr Jean-François LESCUYER, fondateur du laboratoire Lescuyer, qui commercialise le Limicol.

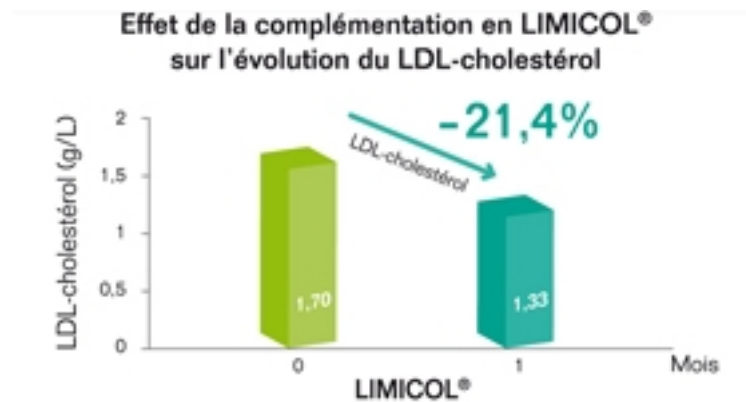


FIGURE 3.7 – Résultats des études cliniques présentés sur le site du laboratoire Lescuyer [242]

L'EFSA conclue à la vue de ces résultats que le Limicol possède bien une activité hypocholestérolémiante, en particulier sur le LDL-c, et que cet effet peut être bénéfique dans la prévention cardio-vasculaire. Cependant le panel précise qu' « aucune preuve n'a été transmise concernant l'effet de la baisse du LDL-c par aucun des constituants du Limicol aux conditions d'utilisation proposées, ou de comment les ingrédients, individuellement ou en combinaison, peuvent contribuer à un tel effet », et qu' « aucune relation entre dose et réponse n'a été observée dans les études humaines » [241].

3.7.4 Molval

Le Molval, commercialisé par le laboratoire Dielen, présente dans sa composition, outre les oméga-3 que nous avons détaillés plus haut, des peptides bioactifs GABOLYSTAT.

	Pour 2 gélules	Pour 4 gélules	Apports quotidiens de référence
Peptides GABOLYSTAT	300 mg	600 mg	
Lipides	375 mg	750 mg	70 g
Oméga-3	190 mg	280 mg	2 g
EPA	105 mg	210 mg	0,5 mg
DHA	70 mg	140 mg	
Apport énergétique	6 kcal	12 kcal	2000 kcal

TABLE 3.2 – La composition du Molval [246]

Le Gabolystat PC60 est un hydrolysate de protéines d'un poisson des mers froides, la lingue bleue. Il est utilisé pour ses effets anxiolytiques diazépam-like : il réduit la libération de l'adrénaline, noradrénaline et adrénocorticotrophine après un stress induit chez les rats [247]. Le laboratoire Dielen lui attribue également des effets hypotenseurs par inhibition de l'angiotensine, et un équilibre des taux de HDL, LDL et triglycérides [246].

A noter également la commercialisation par le même laboratoire du Molval fort, apportant quotidiennement 10 mg de monacolineK, 500 mg d'oméga-3 et 50 mg de coenzymeQ10 [248].

Conclusion

Le cholestérol a subi, depuis sa découverte il y a plus de 250 ans, de nombreuses accusations. Son statut d'assassin furtif et pernicieux fait de son procès un cas complexe.

Est-il innocent ? A la vue de la physiopathologie de l'athérosclérose, aujourd'hui bien détaillée, on ne peut répondre que par la négative. Pourtant, certains restent persuadés qu'il est inoffensif. Ses avocats, parmi lesquels d'éminents cardiologues et de grands professeurs, clament son innocence dans leurs livres de vulgarisation. Ouvrages dénonçant les manipulations de l'industrie de la santé visant à faire consommer leurs hypolipémiants, tout en répétant à leur lectorat ce qu'il veut entendre : *vous êtes en bonne santé*. A savoir qui manipule qui ?

A-t-il des complices ? Certainement. D'autres facteurs biologiques peuvent être pris en compte lors de l'évaluation du risque cardio-vasculaire, comme le score calcique, le taux d'homocystéine circulante ou les facteurs d'inflammation. Mais ces paramètres ne peuvent pour l'instant pas être des cibles thérapeutiques faute d'armes pouvant les atteindre.

La prise en charge du risque cardio-vasculaire passe tout d'abord par la correction des facteurs de risque : arrêt du tabac, traitement de l'hypertension artérielle et du diabète. Il faudra ensuite amener le patient vers un bilan lipidique cohérent. Pour cela, on l'orientera vers un régime alimentaire adapté, pauvre en acide gras saturés et riches en acides gras polyinsaturés ω -3. Si et seulement si ce nouveau régime alimentaire ne permet pas d'obtenir les valeurs escomptées après quelques mois, il lui sera prescrit un traitement médicamenteux.

Dans le cas des hypercholestérolémies, les molécules de référence restent les statines. Elle permettent de diminuer le LDL-c (« mauvais cholestérol ») tout en augmentant le HDL-c (« bon cholestérol »). De plus, elles exercent d'autres rôles, certes relativement modestes, qui participent à la prévention des événements cardio-vasculaires : amélioration de la fonction endothéliale, effets anti-inflammatoires et anti-oxydants, stabilisation de la plaque d'athérome, régulation de la thrombogénèse. Ce sont des effets dits pléiotropes. Malheureusement ces molécules peuvent provoquer des effets indésirables, en particulier musculaires et hépa-

tiques, qui peuvent s'avérer gênants voire handicapants. Ainsi, ces désagréments, couplés aux polémiques actuelles, entraînent un trop grand nombre de patients vers l'observance.

Pourtant en cas d'effet indésirable sous statines, des protocoles existent : changement de dose, de molécule, association avec un adjuvant ou changement de classe médicamenteuse. Si une intolérance aux statines est avérée, on devra absolument éviter le recours aux compléments alimentaires à base de « levure de riz rouge ». En plus de contenir une statine (la monacoline K ou lovastatine), ces compléments alimentaires sont souvent dépourvus de précision quant à leur composition exacte, et peuvent contenir des molécules dangereuses comme la citrinine. Peu de compléments alimentaires ayant prouvé leur efficacité ne contiennent pas de statine, si naturelle soit elle.

Le domaine de la cardiologie et du cholestérol en particulier est un milieu riche, passionnant, touchant un très grand nombre de personnes dans le monde. A cela s'ajoutent des intérêts financiers conséquents et il en résulte un foisonnement d'articles scientifiques, essais cliniques et précliniques, méta-analyses... L'ensemble de l'information contenue dans ces publications est très hétérogène, si bien qu'il est difficile d'en tirer une ligne directrice précise.

Dans l'état actuel des connaissances, il paraît contraire à l'éthique de recommander aux patients à risque de ne pas prendre leurs médicaments hypolipémiants, en particulier les statines. Il faut cependant rester à l'écoute des avancées et des découvertes de la médecine, tout en gardant un esprit critique vis-à-vis de chaque nouvel article, qu'il soit issu de la presse généraliste ou spécialisée. C'est le rôle du pharmacien d'officine, souvent premier confident des usagers de statines, de déceler les problèmes d'observance et d'identifier leur cause. Il devra les rassurer quant à la sécurité de celles-ci, tout en étant attentif à leurs inquiétudes légitimes et soucieux de l'apparition d'effets indésirables.

Bibliographie

- [1] K. Feltgen. Poulletier De La Salle et la découverte du cholestérol. *Groupe d'histoire des Hôpitaux de Rouen*, 1994. 1.1
- [2] Smithsonian Libraries. Scientific Identity : Portraits from the Dibner Library of the History of Science and Technology. 1.1
- [3] A. Flint. Art. I. Experimental Researches into a new Excretory Function of the Liver ; consisting in the Removal of Cholesterine from the Blood, and its Discharge. *The American Journal of the Medical Sciences*, 1862. 1.1
- [4] World Health Organization. Cardiovascular diseases (CVDs). <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs317/en/>, (Page consultée le 31 janvier 2017). 1.1
- [5] W. Brown, J.W. Gofman, O. DeLalla, F. Galzier, M.K. Freeman, F.T. Lindgren, A.V. Nichols, B. Strisower, A.R. Tamplin, D.S. Fredrickson, R.I. Levy, R.S. Lees, R.J. Havel, H.A. Eder, and J.H. Bragdon. From the Editor-in-Chief. *Journal of clinical lipidology*, 1(2) :97–9, may 2007. 1.1
- [6] J. Pearce. John W. Gofman, 88, Scientist and Advocate for Nuclear Safety, Dies. *The New York Times*, 2007. 1.1
- [7] M. Kleber, T. Grammer, U. Kassner, G. Silbernagel, and W. März. Dusty punch cards and an eternal enigma : High-density lipoproteins and atherosclerosis. *Drugs*, 74(5) :513–520, apr 2014. 1.2
- [8] J. Schlienger. L'édifiante histoire du cholestérol : de la pierre de fiel au récepteur aux LDL. *Médecine des maladies Métaboliques*, 2012. 1.1, 1.1, 1.1

- [9] D. Steinberg. Thematic review series : the pathogenesis of atherosclerosis. An interpretive history of the cholesterol controversy : part IV. *Journal of lipid research*, 45(9) :1583–93, apr 2004. 1.3
- [10] I. Konstantinov, N. Mejevoi, and N. Anichkov. Nikolai N. Anichkov and his theory of atherosclerosis. *Texas Heart Institute journal*, 33(4) :417–23, 2006. 1.1
- [11] D. Steinberg. Thematic review series : The Pathogenesis of Atherosclerosis. An interpretive history of the cholesterol controversy, part III : mechanistically defining the role of hyperlipidemia. *The Journal of Lipid Research*, 46(10) :2037–2051, jul 2005. 1.1, 1.4
- [12] D. Lairon, S. Vincent, and C. Defoort. Alimentation méditerranéenne et maladies cardiovasculaires : analyse des études d’intervention. *Cahiers de Nutrition et de Diététique - Vol. 41 - No6- p. 335-340*, 2008. 1.1, 2.2.1
- [13] J. Lecerf. Acides gras saturés et risque cardio-métabolique. *Médecine des Maladies Métaboliques*, 10(5) :421–429, sep 2016. 1.1
- [14] M. Feinleib. Seven Countries : A Multivariate Analysis of Death and Coronary Heart Disease. *JAMA : The Journal of the American Medical Association*, 245(5) :511, feb 1981. 1.5, 2.33a
- [15] Lipid Research Clinics Program. The Lipid Research Clinics Coronary Primary Prevention Trial results. I. Reduction in incidence of coronary heart disease. *JAMA*, 251(3) :351–64, jan 1984. 1.1
- [16] TIME. The Best TIME Covers. *Time Magazine*, 1984. 1.6
- [17] Exploration du Métabolisme des Lipides. *Faculté de médecine de Nancy*, 2006. 1.7
- [18] I. Dubus. Les lipoprotéines. *Faculté de pharmacie de Rouen*, 2012. 1.8, 1.2.1
- [19] A. Raisonnier. Lipides et lipoprotéines. *Faculté Pierre et Marie Curie*, 2012. 1.2.1
- [20] P. Sarazin. Les hypercholestérolémies et leur prise en charge. *Faculté de pharmacie de Rouen*, 2014. 1.2.1, 2.3.2.8
- [21] Estelle Briquanne. Les statines : effets indésirables interactions médicamenteuses. *Faculté de pharmacie de Rouen*, 2003. 1.2.1

- [22] D.S. Fredrickson and R.S. Lees. A System for Phenotyping Hyperlipoproteinemia. *Journal of the American Heart Association*, 31(3) :321–327, 1965. 1.9
- [23] D. Jourdheuil. Les Dyslipidémies Dyslipidémie : Définition Les Lipoprotéines. *Faculté de pharmacie de Marseille*, 2016. 1.2.2.1
- [24] World Health Organization. Raised cholesterol. http://www.who.int/gho/ncd/risk_factors/cholesterol_text/en/, (Page consultée le 31 janvier 2017), 2015. 1.2.2.1, 1.10
- [25] J. Ferrieres. Prévalence des différentes dyslipidémies en France. *Revue Générale - Risque Cardiovasculaire*, 2008. 1.2.2.1
- [26] World Health Organization. L'OMS publie les résultats de la plus grande étude jamais menée en collaboration sur les cardiopathies. <http://www.who.int/mediacentre/news/releases/2003/pr72/fr/>, (Page consultée le 11 mars 2017), 2010. 1.2.2.1
- [27] J. Ferrières. Le projet MONICA : l'heure des bilans. *La Lettre du Cardiologue*, 327 :27–32, 2000. 1.2.2.1
- [28] J. Ferrières. Dyslipidémies et risque cardiovasculaire : données épidémiologiques. *EMC - Endocrinologie - Nutrition*, 7(4) :1–8, jan 2010. 1.11, 1.12, 1.2.2.2
- [29] Institut de Veille Sanitaire. Etude nationale nutrition santé (ENNS). *Colloque du Programme national nutrition santé*, 2006. 1.2.2.1, 2.3, 2.4, 2.2, 2.5
- [30] H. Rubins, S. Robins, D. Collins, A. Iranmanesh, T. Wilt, D. Mann, M. Mayo-Smith, F. Faas, M. Elam, and G. Ratan. Distribution of lipids in 8,500 men with coronary artery disease. Department of Veterans Affairs HDL Intervention Trial Study Group. *The American journal of cardiology*, 75(17) :1196–201, jun 1995. 1.2.2.1
- [31] Prospective Studies Collaboration, S. Lewington, G. Whitlock, R. Clarke, P. Sherliker, J. Emberson, J. Halsey, N. Qizilbash, R. Peto, and R. Collins. Blood cholesterol and vascular mortality by age, sex, and blood pressure : a meta-analysis of individual data from 61 prospective studies with 55,000 vascular deaths. *Lancet (London, England)*, 370(9602) :1829–39, dec 2007. 1.2.2.2
- [32] D.J. Gordon, J.L. Probstfield, R.J. Garrison, J.D. Neaton, W.P. Castelli, J.D. Knoke, D.R. Jacobs, S. Bangdiwala, and H.A. Tyroler. High-density lipoprotein cholesterol

- and cardiovascular disease. Four prospective American studies. *Circulation*, 79(1), 1989. 1.2.2.2
- [33] K. Anderson, P. Odell, P. Wilson, and W. Kannel. Cardiovascular disease risk profiles. *American heart journal*, 121(1 Pt 2) :293–8, jan 1991. 1.2.2.2, 1.13
- [34] R. Conroy, K. Pyörälä, A.P. Fitzgerald, S. Sans, A. Menotti, G. De Backer, D. De Bacquer, P. Ducimetière, P. Jousilahti, U. Keil, I. Njølstad, R.G. Oganov, T. Thomsen, H. Tunstall-Pedoe, A. Tverdal, H. Wedel, P. Whincup, L. Wilhelmsen, and I.M. Graham. Estimation of ten-year risk of fatal cardiovascular disease in Europe : the SCORE project. *European Heart Journal*, 24(11) :987–1003, jun 2003. 1.2.2.2, 2.1
- [35] Anaes. Méthodes d'évaluation du risque cardio-vasculaire global. *Service d'évaluation en santé publique*, 2004. 1.14, 1.2.2.2
- [36] European Society of Cardiology. SCORE Risk Charts. <http://www.escardio.org/Education/Practice-Tools/CVD-prevention-toolbox/SCORE-Risk-Charts>, (Page consultée le 13 février 2017). 1.2.2.2
- [37] M. Piepoli, A. Hoes, S. Agewall, C. Albus, C. Brotons, A. Catapano, and M. Cooney. 2016 European Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice. *European Heart Journal*, 37(29) :2315–2381, 2016. 1.2.2.2
- [38] J. Blacher and D. Agnoletti. Échelles de risque cardiovasculaire. *Médecine des maladies Métaboliques*, 2011. 1.2.2.2
- [39] Collège des enseignants de médecine Vasculaire. Métabolisme. Athérome, épidémiologie et physiopathologie. *Circulation*. 1.3.1
- [40] H. Stryer, A. Chandler, R. Dinsmore, V. Fuster, S. Glagov, W. Insull, M. Rosenfeld, C. Schwartz, W. Wagner, and R. Wissler. A definition of advanced types of atherosclerotic lesions and a histological classification of atherosclerosis. A report from the Committee on Vascular Lesions of the Council on Arteriosclerosis, American Heart Association. *Circulation*, 92(5) :1355–74, sep 1995. 1.3.2, 1.16
- [41] A. Tedgui. Pathogenèse de l'athérosclérose. *EMC - Neurologie 2001 :1-7 [Article 17-046-A-20]*, (28145), 2001. 1.15, 1.3.2, 1.3.3
- [42] J. Bonnet. Athérosclérose. *EMC - Cardiologie*, 1(1) :1–15, jan 2006. 1.3.2, 1.3.3

- [43] H. Kulbertus, P. Lancellotti, A. Schenn, and V. Bours. L'athérosclérose : une maladie complexe. *RMLG. Revue médicale de Liège*, 67(5-6), 2012. 1.3.2
- [44] Edouard Lamy. L'athérosclérose. *Faculté de pharmacie de Marseille Marseille*, 2016. 1.3.3
- [45] Haute Autorité de Santé. Hypercholestérolémie pure et hyperlipidémie mixte : prise en charge. *Note de cadrage*, 2015. 2.1, 2.1
- [46] Haute Autorité de Santé. Quelle place pour l'ézétimibe dans l'hypercholestérolémie ? *Bon usage des médicaments*, 2009. 2.2, 2.35, 2.4.2
- [47] P. Moulin, B. Vergès, E. Bruckert, B. Cariou, S. Charriere, B. Duly-Bouhanick, Vincent Durlach, Philippe Moulin, Bruno Verges, and René Valero. Principes de prise en charge des dyslipidémies de l'adulte en 2016. *Médecine Clinique Endocrinologie & Diabète*, 80 :13–17, 2016. 2.1
- [48] Afssaps. Prise en charge thérapeutique du patient dyslipidémique. *Recommandations*, 33, 2005. 2.1
- [49] Haute Autorité de Santé. Pour un bon usage des statines. http://www.has-sante.fr/portail/jcms/c_1360516/fr/pour-un-bon-usage-des-statines, (Page consultée le 2 février 2017), 2013. 2.1
- [50] A. Catapano, I. Graham, G. De Backer, O. Wiklund, M. Chapman, H. Drexel, A. Hoes, C. Jennings, U. Landmesser, T. Pedersen, R. Reiner, G. Riccardi, M. Taskinen, L. Tokgozoglu, W. Verschuren, C. Vlachopoulos, D.A. Wood, and J. Zamorano. 2016 ESC/EAS Guidelines for the Management of Dyslipidaemias : The Task Force for the Management of Dyslipidaemias of the European Society of Cardiology (ESC) and European Atherosclerosis Society (EAS) Developed with the special contribution of the Europea. *Atherosclerosis*, 253 :281–344, 2016. 2.1, 2.2, 2.2.1, 2.3.3.1, 3.4, 3.7.2
- [51] M.A. Estève. Pharmacie Clinique : Prise en charge des dyslipidémies Maladies cardiovasculaires. *Faculté de médecine de Nancy*, 2016. 2.1
- [52] Y. Kim and Y. Je. Dietary fibre intake and mortality from cardiovascular disease and all cancers : A meta-analysis of prospective cohort studies. *Archives of Cardiovascular Diseases*, 109(1) :39–54, jan 2016. 2.2

- [53] J. Schlienger. Prescription d' un régime alimentaire. *EMC - Endocrinologie-Nutrition*, 12(14) :1–12, 2015. 2.2, 2.2.1, 2.2.2
- [54] É. Bruckert and R. Courie. Recommandations diététiques pour prévenir les maladies cardiovasculaires chez les patients hypercholestérolémiques. *EMC - Endocrinologie-Nutrition*, 10-368-G-1, 2011. 2.2, 2.2.1, 3.4, 3.7.2
- [55] M. De Lorgeril, S. Renaud, N. Mamelle, P. Salen, J.L. Martin, I. Monjaud, J. Guidollet, P. Touboul, and J. Delaye. Mediterranean alpha-linolenic acid-rich diet in secondary prevention of coronary heart disease. *Lancet (London, England)*, 343(8911) :1454–9, jun 1994. 2.2.1, 2.3.6
- [56] C. Kastorini, H. Milionis, K. Esposito, D. Giugliano, J. Goudevenos, and D. Panagiotakos. The Effect of Mediterranean Diet on Metabolic Syndrome and its Components. *Journal of the American College of Cardiology*, 57(11), 2011. 2.2.1
- [57] R. Estruch, E. Ros, J. Salas-Salvadó, M. Covas, D. Corella, F. Arós, E. Gómez-Gracia, V. Ruiz-Gutiérrez, M. Fiol, J. Lapetra, R. Lamuela-Raventos, L. Serra-Majem, X. Pintó, J. Basora, M. Muñoz, J. Sorlí, J. Martínez, and M. Martínez-González. Primary prevention of cardiovascular disease with a Mediterranean diet. *The New England journal of medicine*, 368(14) :1279–90, 2013. 2.2.1
- [58] C. Joice. Le modèle portfolio : Une approche diététique en prévention cardiovasculaire. *Cahiers de Nutrition et de Dietetique*, 42(1), 2007. 2.2.2, 2.6
- [59] M. Farnier. Histoire des statines. *Médecine des Maladies Métaboliques*, 7(5) :407–412, oct 2013. 2.3.1.1, 2.8, 2.3.1.1, 2.3.1.1
- [60] A. Endo, Y. Tsujita, M. Kuroda, and K. Tanzawa. Effects of ML-236B on cholesterol metabolism in mice and rats : lack of hypocholesterolemic activity in normal animals. *Biochimica et biophysica acta*, 575(2) :266–76, nov 1979. 2.3.1.1
- [61] A. Endo. A historical perspective on the discovery of statins. *Proceedings of the Japan Academy. Series B, Physical and biological sciences*, 86(5) :484–93, 2010. 2.7, 2.3.1.1, 2.9
- [62] A. Yamamoto, H. Sudo, and A. Endo. Therapeutic effects of ML-236B in primary hypercholesterolemia. *Atherosclerosis*, 35(3) :259–66, mar 1980. 2.3.1.1

- [63] Alfred W. Alberts. Discovery, biochemistry and biology of lovastatin. *The American Journal of Cardiology*, 62(15), 1988. 2.3.1.1
- [64] H. Mabuchi, T. Sakai, Y. Sakai, A. Yoshimura, A. Watanabe, T. Wakasugi, J. Koizumi, and R. Takeda. Reduction of Serum Cholesterol in Heterozygous Patients with Familial Hypercholesterolemia. *New England Journal of Medicine*, 308(11) :609–613, mar 1983. 2.3.1.1
- [65] J. Tobert. Case history : Lovastatin and beyond : the history of the HMG-CoA reductase inhibitors. *Nature Reviews Drug Discovery*, 2(7) :517–526, jul 2003. 2.3.1.1, 2.11a, 2.3.1.2
- [66] T. Pedersen, J. Kjekshus, K. Berg, T. Haghfelt, O. Faergeman, G. Faergeman, K. Pyörälä, T. Miettinen, L. Wilhelmsen, A. Olsson, and H. Wedel. Randomised trial of cholesterol lowering in 4444 patients with coronary heart disease : the Scandinavian Simvastatin Survival Study (4S). 1994. *Atherosclerosis. Supplements*, 5(3) :81–7, oct 2004. 2.3.1.1, 2.3.1.3, 2.3.2.2, 2.16, 2.3.2.2, 2.3.3.4
- [67] J. O’Keefe, L. Cordain, W. Harris, R. Moe, and R. Vogel. Optimal low-density lipoprotein is 50 to 70 mg/dl : Lower is better and physiologically normal. *Journal of the American College of Cardiology*, 43(11) :2142–2146, 2004. 2.10
- [68] M. Pfeffer, F. Sacks, L. Moyé, L. Brown, J. Rouleau, L. Hartley, J. Rouleau, R. Grimm, F. Sestier, W. Wickemeyer, T. Cole, and E. Braunwald. Cholesterol and recurrent events : A secondary prevention trial for normolipidemic patients. *American Journal of Cardiology*, 76 :98–106, dec 1995. 2.3.1.1, 2.3.1.3, 2.3.1.3, 2.3.2.1, 2.3.3.1, 2.4.1
- [69] The Long-Term Intervention with Pravastatin in Ischaemic Disease (LIPID) Study Group. Prevention of Cardiovascular Events and Death with Pravastatin in Patients with Coronary Heart Disease and a Broad Range of Initial Cholesterol Levels. *New England Journal of Medicine*, 339(19) :1349–1357, nov 1998. 2.3.1.1, 2.3.2.1, 2.3.3.1
- [70] T. Barringer. WOSCOPS. *The Lancet*, 349 :432, 1997. 2.3.1.1, 2.3.2.1, 2.3.3.1
- [71] J.R. Downs, M. Clearfield, H.A. Tyroler, E.J. Whitney, W. Kruyer, A. Langendorfer, V. Zagrebelsky, S. Weis, D.R. Shapiro, P.A. Beere, and A.M. Gotto. Air Force/Texas Coronary Atherosclerosis Prevention Study (AFCAPS/TEXCAPS) : additional perspectives on tolerability of long-term treatment with lovastatin. *The American journal of cardiology*, 87(9) :1074–9, may 2001. 2.3.1.1, 2.3.1.3, 2.3.2.7, 2.3.2.7, 2.3.3.1

- [72] R. Collins, C. Reith, J. Emberson, J. Armitage, C. Baigent, L. Blackwell, R. Blumenthal, J. Danesh, G. Smith, D. DeMets, S. Evans, M. Law, S. MacMahon, S. Martin, B. Neal, N. Poulter, D. Preiss, P. Ridker, I. Roberts, A. Rodgers, P. Sandercock, K. Schulz, P. Sever, J. Simes, L. Smeeth, N. Wald, S. Yusuf, and R. Peto. Interpretation of the evidence for the efficacy and safety of statin therapy. *The Lancet*, 388(10059) :2532–2561, nov 2016. 2.3.1.1, 2.3.1.1, 2.3.3, 2.3.3.2, 2.3.3.3, 2.3.3.4, 2.3.3.4
- [73] M. De Lorgeril. *L'horrible verite sur les medicaments anticholesterol : comment les statines empoisonnent en silence*. T. Souccar, 2015. 2.3.1.1
- [74] M. De Lorgeril. *Cholesterol, mensonges et propagande*. T. Souccar, 2013. 2.3.1.1, 2.3.6
- [75] P. Even and B. Debré. *Guide des 4000 médicaments utiles, inutiles ou dangereux : au service des malades et des praticiens*. France loisirs, 2013. 2.3.1.1
- [76] Haute Autorité de Santé. Haute Autorité de Santé - Prévention cardio-vasculaire : le choix de la statine la mieux adaptée dépend de son efficacité et de son efficience. *Bon usage des médicaments*, 2009. 2.3.1.1, 2.3.2.1, 2.3.2.2, 2.3.2.3, 2.3.2.4, 2.3.2.5
- [77] DiscoverX. SREBP Pathway. <https://www.discoverx.com/targets/signaling-pathways/signaling-pathway-landing-pages/srebp-pathway>, (Page consultée le 3 février 2017). 2.11b
- [78] M. Igel, T. Sudhop, and K. von Bergmann. Pharmacology of 3-Hydroxy-3-Methylglutaryl-Coenzyme A Reductase Inhibitors (Statins), Including Rosuvastatin and Pitavastatin. *The Journal of Clinical Pharmacology*, 42(8) :835–845, aug 2002. 2.3.1.2, 2.3.2.6, 2.3.2.6, 2.27
- [79] V. Filitti, P. Giral, A. Simon, I. Merli, M. Del Pino, and J. Levenson. Enhanced constriction of the peripheral large artery in response to acute induction of a low-flow state in human hypercholesterolemia. *Arteriosclerosis and thrombosis : a journal of vascular biology*, 11(1) :161–6. 2.3.1.3
- [80] J. Vita, C. Treasure, E. Nabel, J. McLenachan, R. Fish, A. Yeung, V. Vekshtein, A. Selwyn, and P. Ganz. Coronary vasomotor response to acetylcholine relates to risk factors for coronary artery disease. *Circulation*, 81(2) :491–7, feb 1990. 2.3.1.3

- [81] J. Davignon and L. Mabile. Mécanismes d'action des statines et leurs effets pléiotropes. *Annales d'Endocrinologie - Vol. 62 - No1 - p. 101-112*, (Ldl) :101–112, 2015. 2.3.1.3, 2.3.1.3, 2.3.1.3, 2.3.1.3, 2.13, 2.3.1.3
- [82] U. Laufs, V. La Fata, J. Plutzky, and J. Liao. Upregulation of endothelial nitric oxide synthase by HMG CoA reductase inhibitors. *Circulation*, 97(12) :1129–35, mar 1998. 2.3.1.3
- [83] S. Dejager, P. Giral, E. Bruckert, and G. Turpin. Effets pléiotropiques des statines. *Cahiers de Nutrition et de Diététique - Vol. 36 - No 2 - p. 103*, 2008. 2.3.1.3, 2.3.1.3, 2.3.1.3, 2.3.1.3, 2.3.1.3
- [84] J. LaRosa. Pleiotropic effects of statins and their clinical significance. *The American Journal of Cardiology*, 88(3) :291–293, aug 2001. 2.3.1.3, 2.3.1.3, 2.3.1.3
- [85] A. Blum and R. Shamburek. The pleiotropic effects of statins on endothelial function, vascular inflammation, immunomodulation and thrombogenesis. *Atherosclerosis*, 203(2) :325–30, apr 2009. 2.3.1.3, 2.3.1.3, 2.3.1.3, 2.3.1.3
- [86] T. Anderson, I. Meredith, A. Yeung, B. Frei, A. Selwyn, and P. Ganz. The Effect of Cholesterol-Lowering and Antioxidant Therapy on Endothelium-Dependent Coronary Vasomotion. *New England Journal of Medicine*, 332(8) :488–493, feb 1995. 2.3.1.3
- [87] G. Moon, S. Kim, Y. Cho, S. Ryoo, and O. Bang. Antioxidant effects of statins in patients with atherosclerotic cerebrovascular disease. *Journal of clinical neurology (Seoul, Korea)*, 10(2) :140–7, apr 2014. 2.3.1.3
- [88] M. Soubrier and C. Roux. Les statines en rhumatologie. *Revue du Rhumatisme*, 73(3) :237–247, 2006. 2.3.1.3, 2.12, 2.3.1.3
- [89] M. Kobayashi, I. Chisaki, K. Narumi, K. Hidaka, T. Kagawa, S. Itagaki, T. Hirano, and K. Iseki. Association between risk of myopathy and cholesterol-lowering effect : A comparison of all statins. *Life Sciences*, 82(17) :969–975, 2008. 2.3.1.3, 2.31, 2.3.3.1
- [90] J. Shepherd. A tale of two trials. *Atherosclerosis*, 139(2) :223–229, aug 1998. 2.3.1.3, 2.25, 2.3.2.7
- [91] A. Reszka, J. Halasy-Nagy, P. Masarachia, and G. Rodan. Bisphosphonates act directly on the osteoclast to induce caspase cleavage of mst1 kinase during apoptosis.

- A link between inhibition of the mevalonate pathway and regulation of an apoptosis-promoting kinase. *The Journal of biological chemistry*, 274(49) :34967–73, dec 1999. 2.3.1.3
- [92] P. Wang, D. Solomon, H. Mogun, and J. Avorn. HMG-CoA reductase inhibitors and the risk of hip fractures in elderly patients. *JAMA*, 283(24) :3211–6, jun 2000. 2.3.1.3
- [93] R. Lorenz and L. Parks. Effects of lovastatin (mevinolin) on sterol levels and on activity of azoles in *Saccharomyces cerevisiae*. *Antimicrobial agents and chemotherapy*, 34(9) :1660–5, sep 1990. 2.3.1.3
- [94] M. Lefebvre, K. Alshawa, and B. Dupont. L'activité antifongique des statines. *Journal de Mycologie Médicale / Journal of Medical Mycology*, 20(3) :212–217, 2010. 2.3.1.3
- [95] A. Thibault, D. Samid, A. Tompkins, W. Figg, M. Cooper, R. Hohl, J. Trepel, B. Liang, N. Patronas, D. Venzon, E. Reed, and C. Myers. Phase I study of lovastatin, an inhibitor of the mevalonate pathway, in patients with cancer. *Clinical cancer research : an official journal of the American Association for Cancer Research*, 2(3) :483–91, mar 1996. 2.3.1.3
- [96] Dmlainfo.fr. Qu'est-ce que la DMLA ? <http://www.dmlainfo.fr/vous-avez-plus-de-50-ans/definition-de-la-dmla/>, (Page consultée le 8 mars 2017). 2.3.1.3
- [97] Le Ma, Yafeng Wang, Junhui Du, Mingxu Wang, Rui Zhang, and Yihao Fu. The association between statin use and risk of age-related macular degeneration. *Scientific reports*, 5 :18280, 2015. 2.3.1.3
- [98] D. Paitraud. PRAVADUAL comprimé (pravastatine, acide acétylsalicylique) : arrêt de commercialisation et recommandations. https://www.vidal.fr/actualites/13941/pravadual_comprime_pravastatine_acide_acetylsalicylique_arret_de_commercialisation_et_recommandations/, (Page consultée le 25 février 2016), 2014. 2.3.2.1
- [99] J. Shepherd, S. Cobbe, I. Ford, C. Isles, A. Lorimer, P. MacFarlane, J. McKillop, and C. Packard. Prevention of coronary heart disease with pravastatin in men with hypercholesterolemia. West of Scotland Coronary Prevention Study Group. *The New England journal of medicine*, 333(20) :1301–7, nov 1995. 2.14, 2.3.2.1

- [100] Wikimedia Commons. Pravastatin. <https://commons.wikimedia.org/wiki/File:Pravastatin.svg>. 2.15
- [101] H. Pan. Clinical pharmacology of pravastatin, a selective inhibitor of HMG-CoA reductase. *European Journal of Clinical Pharmacology*, 40(S1) :S15–S18, jan 1991. 2.3.2.1
- [102] R. Collins. MRC/BHF Heart Protection Study of cholesterol lowering with simvastatin in 20,536 high-risk individuals : a randomised placebo-controlled trial. *Lancet*, 360(9326) :7–22, jul 2002. 2.3.2.2
- [103] H. Raybaud. Heart Protection Study - HPS. http://www.esculape.com/cardiologie/hps_etude.html, (Page consultée le 25 février 2016). 2.3.2.2, 2.3.2.7
- [104] Wikimedia Commons. Simvastatin. <https://commons.wikimedia.org/wiki/File:Simvastatin.svg>. 2.17
- [105] V. Mauro. Clinical pharmacokinetics and practical applications of simvastatin. *Clinical pharmacokinetics*, 24(3) :195–202, mar 1993. 2.3.2.2
- [106] J. McKenney, D. Swearingen, M. Di Spirito, R. Doyle, C. Pantaleon, D. Kling, and R. Shalwitz. Study of the pharmacokinetic interaction between simvastatin and prescription omega-3-acid ethyl esters. *Journal of clinical pharmacology*, 46(7) :785–91, jul 2006. 2.3.2.2, 3.3
- [107] J. Dingemans, D. Schaarschmidt, and P. van Giersbergen. Investigation of the mutual pharmacokinetic interactions between bosentan, a dual endothelin receptor antagonist, and simvastatin. *Clinical pharmacokinetics*, 42(3) :293–301, jan 2003. 2.3.2.2
- [108] J. Herd. The lipoprotein and coronary atherosclerosis study (LCAS) : lipid and metabolic factors related to atheroma and clinical events. *The American Journal of Medicine*, 104(6) :42S–49S, jun 1998. 2.3.2.3, 2.18
- [109] P. Serruys, P. De Feyter, R. Benghozi, P. Hugenholtz, and E. Lesaffre. The Lescol(R) Intervention Prevention Study (LIPS) : a double-blind, placebo-controlled, randomized trial of the long-term effects of fluvastatin after successful transcatheter therapy in patients with coronary heart disease. *International journal of cardiovascular interventions*, 4(4) :165–172, dec 2001. 2.3.2.3

- [110] D. Foley, H. Bonnier, G. Jackson, C. Macaya, J. Shepherd, M. Vrolix, and P. Serruys. Prevention of restenosis after coronary balloon angioplasty : Rationale and design of the fluvastatin angioplasty restenosis (FLARE) trial. *The American Journal of Cardiology*, 73(14) :D50–D61, may 1994. 2.3.2.3
- [111] Wikimedia Commons. Fluvastatin. <https://commons.wikimedia.org/wiki/File:Fluvastatin.svg>. 2.19
- [112] F. Tse, J. Jaffe, and A. Troendle. Pharmacokinetics of Fluvastatin After Single and Multiple Doses in Normal Volunteers. *The Journal of Clinical Pharmacology*, 32(7) :630–638, jul 1992. 2.3.2.3
- [113] D. Waters, G. Schwartz, and A. Olsson. The Myocardial Ischemia Reduction with Acute Cholesterol Lowering (MIRACL) trial : a new frontier for statins ? *Current controlled trials in cardiovascular medicine*, 2(3) :111–114, jan 2001. 2.3.2.4
- [114] P. Sever, B. Dahlöf, N. Poulter, H. Wedel, G. Beevers, M. Caulfield, R. Collins, S. Kjeldsen, A. Kristinsson, G. McInnes, J. Mehlsen, M. Nieminen, E. O’Brien, and J. Ostergren. 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 randomis. *Lancet (London, England)*, 361(9364) :1149–58, apr 2003. 2.3.2.4, 2.20
- [115] D. Gibson, N. Bron, M. Richens, N. Hounslow, A. Sedman, and L. Whitfield. Effect of Age and Gender on Pharmacokinetics of Atorvastatin in Humans. *The Journal of Clinical Pharmacology*, 36(3) :242–246, mar 1996. 2.3.2.4
- [116] Wikimedia Commons. Atorvastatin. <https://commons.wikimedia.org/wiki/File:Atorvastatin.svg>. 2.21
- [117] R. Stern, B. Yang, N. Hounslow, M. MacMahon, R. Abel, and S. Olson. Pharmacodynamics and Pharmacokinetic-Pharmacodynamic Relationships of Atorvastatin, an HMG-CoA Reductase Inhibitor. *The Journal of Clinical Pharmacology*, 40(6) :616–623, jun 2000. 2.3.2.4
- [118] A. Lea and D. McTavish. Atorvastatin. *Drugs*, 53(5) :828–847, may 1997. 2.3.2.4

- [119] P. Jones, M. Davidson, E. Stein, H. Bays, J. McKenney, E. Miller, V. Cain, and J. Blasetto. Comparison of the efficacy and safety of rosuvastatin versus atorvastatin, simvastatin, and pravastatin across doses (STELLAR* Trial). *The American journal of cardiology*, 92(2) :152–60, jul 2003. 2.3.2.5
- [120] W. Koenig and P. Ridker. Rosuvastatin for primary prevention in patients with European systematic coronary risk evaluation risk > 5% or Framingham risk >20% : post hoc analyses of the JUPITER trial requested by European health authorities. *European heart journal*, 32(1) :75–83, jan 2011. 2.3.2.5, 2.22, 2.3.2.5
- [121] R. Glynn, E. Danielson, F. Fonseca, J. Genest, A. Gotto, J. Kastelein, W. Koenig, P. Libby, A. Lorenzatti, J. MacFadyen, B. Nordestgaard, J. Shepherd, J. Willerson, and P. Ridker. A randomized trial of rosuvastatin in the prevention of venous thromboembolism. *The New England journal of medicine*, 360(18) :1851–61, apr 2009. 2.3.2.5
- [122] Wikimedia Commons. Rosuvastatin. <https://commons.wikimedia.org/wiki/File:Rosuvastatin.svg>. 2.23
- [123] C. White. A Review of the Pharmacologic and Pharmacokinetic Aspects of Rosuvastatin. *The Journal of Clinical Pharmacology*, 42(9) :963–970, sep 2002. 2.3.2.5
- [124] Haute Autorité de Santé. Réunion du 8 juin 2011. *Commission de la transparence*, 2011. 2.3.2.6
- [125] Wikimedia Commons. Pitavastatin. <https://commons.wikimedia.org/wiki/File:Pitavastatin.svg>. 2.24
- [126] R.H. Bradford, C.L. Shear, A.N. Chremos, C. Dujovne, F.A. Franklin, M. Hesney, J. Higgins, A. Langendorfer, J.L. Pool, and H. Schnaper. Expanded clinical evaluation of lovastatin (EXCEL) study : design and patient characteristics of a double-blind, placebo-controlled study in patients with moderate hypercholesterolemia. *The American journal of cardiology*, 66(8) :44B–55B, sep 1990. 2.3.2.7
- [127] C. Shear, F. Franklin, S. Stinnett, D. Hurley, R. Bradford, A. Chremos, D. Nash, and A. Langendorfer. Expanded Clinical Evaluation of Lovastatin (EXCEL) study results. Effect of patient characteristics on lovastatin-induced changes in plasma concentrations of lipids and lipoproteins. *Circulation*, 85(4), 1992. 2.3.2.7

- [128] Wikimedia Commons. Lovastatin. <https://commons.wikimedia.org/wiki/File:Lovastatin.svg>. 2.26
- [129] A. W. Alberts, J. S. MacDonald, A. E. Till, and J. A. Tobert. Lovastatin. *Cardiovascular Drug Reviews*, 7(2) :89–109, jun 1989. 2.3.2.7
- [130] Agence nationale de sécurité sanitaire de l'alimentation de l'environnement et du travail. Avis de l'Agence nationale de sécurité sanitaire de l'alimentation, de l'environnement et du travail relatif aux risques liés à la présence de levure de riz rouge dans les compléments alimentaires. *Avis de l'ANSES*, (Saisine No 2012-SA-0228), 2012. 2.3.2.7, 3.5, 3.7.1
- [131] Agence Française de Sécurité Sanitaire des Produits de Santé. Rapport Cérivastatine - Retrait du marché. *Rapport sur les conditions de retrait du marché des spécialités contenant de la cérivastatine (Staltor & Cholstat) le 08 août 2001 et obligations de pharmacovigilance*, 2001. 2.3.2.8
- [132] C. Furberg and B. Pitt. Withdrawal of cerivastatin from the world market. *Current controlled trials in cardiovascular medicine*, 2(5) :205–207, 2001. 2.3.2.8
- [133] Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé. Cérivastatine : Retrait des spécialités STALTOR® et CHOLSTAT® - ANSM : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé. <http://ansm.sante.fr/S-informer/Presse-Communiqués-Points-presse/Cerivastatine-Retrait-des-specialites-STALTOR-R-et-CHOLSTAT-R>, (Page consultée le 04 février 2017), aug 2001. 2.3.2.8
- [134] E. Bruckert, G. Hayem, S. Dejager, C. Yau, and B. Bégaud. Mild to Moderate Muscular Symptoms with High-Dosage Statin Therapy in Hyperlipidemic Patients The PRIMO Study. *Cardiovascular Drugs and Therapy*, 19(6) :403–414, dec 2005. 2.3.2.8, 2.3.3.1
- [135] Wikimedia Commons. Cerivastatin. <https://commons.wikimedia.org/wiki/File:Cerivastatin.svg>. 2.28
- [136] H. Zhang, J. Plutzky, S. Skentzos, F. Morrison, P. Mar, M. Shubina, and A. Turchin. Discontinuation of Statins in Routine Care Settings. *Annals of Internal Medicine*, 158(7) :526, apr 2013. 2.3.3

- [137] J. Tobert and C. Newman. The nocebo effect in the context of statin intolerance. *Journal of Clinical Lipidology*, 10(4) :739–747, 2016. 2.29, 2.3.3.1, 2.3.3.1
- [138] C. Brosteaux, J. Ruiz, T. Buclin, T. Kuntzer, and N. Rodondi. Statines et effets indésirables musculaires. *Revue Médicale Suisse*, 6 :510–517, 2010. 2.30, 2.3.3.1
- [139] P. Cherin. Myopathies aux statines. *NPG Neurologie - Psychiatrie - Gériatrie*, 14(79) :11–16, feb 2014. 2.3.3.1, 3.1
- [140] L. Zlatohlavek, M. Vrablik, B. Grauova, E. Motykova, and R. Ceska. The effect of coenzyme Q10 in statin myopathy. *Neuro endocrinology letters*, 33 Suppl 2 :98–101, 2012. 2.3.3.1, 3.1
- [141] M. Banach, C. Serban, A. Sahebkar, S. Ursoniu, J. Rysz, P. Muntner, P. Toth, S. Jones, M. Rizzo, S. Glasser, G. Lip, S. Dragan, D. Mikhailidis, and Lipid and Blood Pressure Meta-analysis Collaboration Group. Effects of coenzyme Q10 on statin-induced myopathy : a meta-analysis of randomized controlled trials. *Mayo Clinic proceedings*, 90(1) :24–34, jan 2015. 2.3.3.1, 3.1
- [142] Y. Osaki, Y. Nakagawa, S. Miyahara, H.i Iwasaki, A. Ishii, T. Matsuzaka, K. Kobayashi, S. Yatoh, A. Takahashi, N. Yahagi, H. Suzuki, H. Sone, K. Ohashi, S. Ishibashi, N. Yamada, and H Shimano. Skeletal muscle-specific HMG-CoA reductase knockout mice exhibit rhabdomyolysis : A model for statin-induced myopathy. *Biochemical and Biophysical Research Communications*, 466(3) :536–540, 2015. 2.3.3.1
- [143] SEARCH Collaborative Group, E. Link, S. Parish, J. Armitage, L. Bowman, S. Heath, F. Matsuda, I. Gut, M. Lathrop, and R. Collins. SLCO1B1 variants and statin induced myopathy—a genomewide study. *The New England journal of medicine*, 359(8) :789–99, aug 2008. 2.3.3.1
- [144] E. Stroes, P. Thompson, A. Corsini, G. Vladutiu, F. Raal, K. Ray, M. Roden, E. Stein, L. Tokgözoğlu, B. Nordestgaard, E. Bruckert, G. De Backer, R. Krauss, U. Laufs, R. Santos, R. Hegele, G. Hovingh, L. Leiter, F. Mach, W. März, C. Newman, O. Wiklund, T. Jacobson, A. Catapano, M. Chapman, and H. Ginsberg. Statin-associated muscle symptoms : impact on statin therapy—European Atherosclerosis Society Consensus Panel Statement on Assessment, etiology and Management. *European Heart Journal*, 36(17), 2015. 2.3.3.1, 2.3.3.1, 3.1, 3.2

- [145] J. Guo, F. Meng, N. Ma, C. Li, Z. Ding, H. Wang, R. Hou, and Y. Qin. Meta-analysis of safety of the coadministration of statin with fenofibrate in patients with combined hyperlipidemia. *The American journal of cardiology*, 110(9) :1296–301, nov 2012. 2.3.3.1, 2.4.1
- [146] M. Rabaeus. Prévention cardiovasculaire chez le sportif : quelle place pour. *Revue Médicale Suisse*, 9 :1405–1407, 2013. 2.3.3.1
- [147] P. Ridker, E. Danielson, and F.A.H. Fonseca. Rosuvastatin to Prevent Vascular Events in Men and Women with Elevated C-Reactive Protein. *Journal of Vascular Surgery*, 49(2) :534, feb 2009. 2.3.3.2
- [148] J. Karam, L. Loney-Hutchinson, and S. McFarlane. High-Dose Atorvastatin After Stroke or Transient Ischemic Attack : The Stroke Prevention by Aggressive Reduction in Cholesterol Levels (SPARCL) Investigators. *Journal of the CardioMetabolic Syndrome*, 3(1) :68–69, dec 2008. 2.3.3.3
- [149] Cholesterol Treatment Trialists’ (CTT) Collaboration. Protocol for a prospective collaborative overview of all current and planned randomized trials of cholesterol treatment regimens. *The American Journal of Cardiology*, 75(16) :1130–1134, jun 1995. 2.3.3.3
- [150] J. Shepherd, G. Blauw, M. Murphy, E. Bollen, B. Buckley, S. Cobbe, I. Ford, A. Gaw, M. Hyland, and J. Jukema. Pravastatin in elderly individuals at risk of vascular disease (PROSPER) : a randomised controlled trial. *The Lancet*, 360(9346) :1623–1630, 2002. 2.3.3.4
- [151] S. Trompet, P. Vliet, A. Craen, J. Jolles, B. Buckley, M. Murphy, I. Ford, P. Macfarlane, N. Sattar, C. Packard, D. Stott, J. Shepherd, E. Bollen, G. Blauw, J. Jukema, and R. Westendorp. Pravastatin and cognitive function in the elderly. Results of the PROSPER study. *Journal of Neurology*, 257(1) :85–90, jan 2010. 2.3.3.4
- [152] M. Sano, K. L. Bell, D. Galasko, J. E. Galvin, R. G. Thomas, C. H. van Dyck, and P. S. Aisen. A randomized, double-blind, placebo-controlled trial of simvastatin to treat Alzheimer disease. *Neurology*, 77(6) :556–563, aug 2011. 2.3.3.4
- [153] J. Hippisley-Cox and C. Coupland. Unintended effects of statins in men and women in England and Wales : population based cohort study using the QResearch database. *BMJ (Clinical research ed.)*, 340 :c2197, may 2010. 2.3.3.4

- [154] X. Su, L. Zhang, J. Lv, J. Wang, W. Hou, X. Xie, and H. Zhang. Effect of Statins on Kidney Disease Outcomes : A Systematic Review and Meta-analysis. *American journal of kidney diseases : the official journal of the National Kidney Foundation*, 67(6) :881–92, jun 2016. 2.3.3.4
- [155] M. Bottorff. Statin safety and drug interactions : clinical implications. *The American journal of cardiology*, 97(8A) :27C–31C, apr 2006. 2.32
- [156] Y. Shitara and Y. Sugiyama. Pharmacokinetic and pharmacodynamic alterations of 3-hydroxy-3-methylglutaryl coenzyme A (HMG-CoA) reductase inhibitors : drug-drug interactions and interindividual differences in transporter and metabolic enzyme functions. *Pharmacology & therapeutics*, 112(1) :71–105, oct 2006. 2.3.4.2, 2.3.4.3, 2.3.4.4, 2.3.4.4
- [157] C. Kyrklund, J. Backman, M. Neuvonen, and P. Neuvonen. Gemfibrozil increases plasma pravastatin concentrations and reduces pravastatin renal clearance. *Clinical Pharmacology & Therapeutics*, 73(6) :538–544, jun 2003. 2.3.4.3
- [158] C. Transon, T. Leemann, and P. Dayer. In vitro comparative inhibition profiles of major human drug metabolising cytochrome P450 isozymes (CYP2C9, CYP2D6 and CYP3A4) by HMG-CoA reductase inhibitors. *European journal of clinical pharmacology*, 50(3) :209–15, 1996. 2.3.4.4
- [159] M. Ucar, M. Neuvonen, H. Luurila, R. Dahlqvist, P. Neuvonen, and T. Mjörndal. Carbamazepine markedly reduces serum concentrations of simvastatin and simvastatin acid. *European journal of clinical pharmacology*, 59(12) :879–82, feb 2004. 2.3.4.4
- [160] R. Lustig. *Fat chance : beating the odds against sugar, processed food, obesity, and disease*. Hudson Street Press/Penguin Group (USA), 2012. 2.3.6
- [161] J. Yerushalmy and H. E. Hilleboe. Fat in the diet and mortality from heart disease ; a methodologic note. *New York State Journal of Medicine*, 57(14) :2343–2354, jul 1957. 2.33b
- [162] D. Dupagne. Débat autour de l’actualité scientifique - 22 février 2013. *France Inter*, 2013. 2.3.6
- [163] M. Stacey. The Fall and Rise Of Kilmer McCully. *The New York Times*, 1997. 2.3.6
- [164] A. Georget. Cholestérol le grand bluff. *Arte*, 2016. 2.3.6

- [165] G. Mann, A. Spoery, M. Gary, and D. Jarashow. Atherosclerosis in the Masai 1. *American Journal of Epidemiology*, 95(1) :26–37, jan 1972. 2.3.6
- [166] C. Kearns, L. Schmidt, and S. Glantz. Sugar Industry and Coronary Heart Disease Research. *JAMA Internal Medicine*, 176(11) :1680, nov 2016. 2.3.6
- [167] D. Rosenbaum. Un nouveau marqueur du risque cardiovasculaire :le score calcique. *Annales d'Endocrinologie*, 75(5-6) :258, oct 2014. 2.3.6
- [168] A. Majeed, P. Aylin, S. Williams, A. Bottle, and B. Jarman. Prescribing of lipid regulating drugs and admissions for myocardial infarction in England. *BMJ (Clinical research ed.)*, 329(7467) :645, sep 2004. 2.3.6, 2.34
- [169] M. Miller, R. Byington, W. Forest, J. Bigger, J. Buse, C. Hill, C. Cushman, M. Veterans, S. Genuth, C. Reserve, R. Grimm, J. Probstfield, and W. Friedewald. New England Journal. *Diabetes*, pages 2545–2559, 2011. 2.4.1
- [170] B. Vergès. Quelle place pour les fibrates après l'étude ACCORD- Lipids ? *Médecine des maladies Métaboliques*, 5(28145) :537–539, 2017. 2.4.1, 2.36
- [171] Haute Autorité de Santé. Réunion du 22 janvier 2014. *Comission de la transparence*, 2014. 2.4.1
- [172] B. Phan, T. Dayspring, and P. Toth. Ezetimibe therapy : mechanism of action and clinical update. *Vascular health and risk management*, 8 :415–27, 2012. 2.4.2
- [173] L. Jeu and J. Cheng. Pharmacology and therapeutics of ezetimibe (SCH 58235), a cholesterol-absorption inhibitor. *Clinical Therapeutics*, 25(9) :2352–2387, 2003. 2.4.2
- [174] Haute Autorité de Santé. Synthèse d'avis de la comission de transparence Avril 2016. *Comission de la transparence*, 2016. 2.4.2
- [175] D. Kusters, M. Caceres, M. Coll, C. Cuffie, C. Gagné, M. Jacobson, P. Kwiterovich, R. Lee, R. Lowe, R. Massaad, B. McCrindle, T. Musliner, J. Triscari, and J. Kastelein. Efficacy and Safety of Ezetimibe Monotherapy in Children with Heterozygous Familial or Nonfamilial Hypercholesterolemia. *The Journal of Pediatrics*, 166(6) :1377–1384.e3, 2015. 2.4.2
- [176] A. Van der Graaf, C. Cuffie-Jackson, M. Vissers, M. Trip, C. Gagné, G. Shi, E. Veltri, H. Avis, and J. Kastelein. Efficacy and Safety of Coadministration of Ezetimibe

- and Simvastatin in Adolescents With Heterozygous Familial Hypercholesterolemia. *Journal of the American College of Cardiology*, 52(17) :1421–1429, 2008. 2.4.2
- [177] Haute Autorité de Santé. Réunion du 20 avril 2016. *Commission de la transparence*, 2016. 2.4.2
- [178] Haute Autorité de Santé. Réunion du 5 décembre 2012. *Commission de la transparence*, 2012. 2.4.3
- [179] Haute Autorité de Santé. Questran 4g, poudre orale en sachet. *Résumé des caractéristiques d'un produit*, 1999. 2.4.3, 2.4.3
- [180] C. Nanoff and C. Pifl. Niacin. *Encyclopedia of Molecular Pharmacology*, pages 845–845, 2008. 2.4.4
- [181] P. Lavigne and R. Karas. The current state of niacin in cardiovascular disease prevention : A systematic review and meta-regression. *Journal of the American College of Cardiology*, 61(4) :440–446, 2013. 2.4.4
- [182] Vidal.fr. Carence, usages et propriétés supposées de la vitamine B3 ou PP Quelle efficacité pour la vitamine B3 ou PP? Formes et dosage de la vitamine B3 ou PP Sources alimentaires de vitamine B3 ou PP. <http://eurekasante.vidal.fr/parapharmacie.html?alimentaires/vitamineb3ppniacine.html>, (Page consultée le 20 février 2017), 2014. 2.4.4
- [183] M. Gevrey. La FDA autorise l'anticholestérol mipomersen retoqué par l'EMA. <http://français.medscape.com/voirarticle/3501985>, (Page consultée le 8 mars 2017), 2013. 2.4.5
- [184] M. Visser, G. Wagener, B. Baker, R. Geary, J. Donovan, U. Beuers, A. Nederveen, J. Verheij, M. Trip, D. Basart, J. Kastelein, and E. Stroes. Mipomersen, an apolipoprotein B synthesis inhibitor, lowers low-density lipoprotein cholesterol in high-risk statin-intolerant patients : A randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *European Heart Journal*, 2012. 2.4.5, 2.38, 2.4.5
- [185] F. Akdim, E. Stroes, E. Sijbrands, D. Tribble, M. Trip, J. Jukema, J. Flaim, J. Su, R. Yu, B. Baker, M. Wedel, and J. Kastelein. Efficacy and Safety of Mipomersen, an Antisense Inhibitor of Apolipoprotein B, in Hypercholesterolemic Subjects Receiving Stable Statin Therapy. *Journal of the American College of Cardiology*, 2010. 2.4.5

- [186] R. Crooke, M. Graham, K. Lemonidis, C. Whipple, S. Koo, and R. Perera. An apolipoprotein B antisense oligonucleotide lowers LDL cholesterol in hyperlipidemic mice without causing hepatic steatosis. *Journal of lipid research*, 46(5) :872–84, may 2005. 2.4.5
- [187] K. Ray, U. Landmesser, L. Leiter, D. Kallend, R. Dufour, M. Karakas, T. Hall, R. Troquay, T. Turner, L.J. Visseren, P. Wijngaard, R. Wright, and J.P. Kastelein. Inclisiran in Patients at High Cardiovascular Risk with Elevated LDL Cholesterol. *New England Journal of Medicine*, 2017. 2.4.6, 2.4.6, 2.4.6, 2.4.6
- [188] M. Alkindi, K. Siminovitch, M. Gupta, and J. Genest. Monoclonal Antibodies for the Treatment of Hypercholesterolemia : Targeting PCSK9. *Canadian Journal of Cardiology*, 32(12) :1552–1560, 2016. 2.4.6, 2.39, 2.4.6
- [189] D. Preiss and M. Mafham. PCSK9 inhibition : the dawn of a new age in cholesterol lowering ? *Diabetologia*, 60(3) :381–389, mar 2017. 2.4.6, 2.4.6
- [190] J. Robinson, M. Farnier, M. Krempf, J. Bergeron, G. Luc, M. Averna, E. Stroes, G. Langslet, F. Raal, M. El Shahawy, M. Koren, N. Lepor, C. Lorenzato, R. Pordy, U. Chaudhari, and J. Kastelein. Efficacy and Safety of Alirocumab in Reducing Lipids and Cardiovascular Events. *New England Journal of Medicine*, 372(16) :1489–1499, apr 2015. 2.4.6
- [191] K. Ray, U. Landmesser, L. Leiter, D. Kallend, R. Dufour, M. Karakas, T. Hall, R. Troquay, T. Turner, L.J. Visseren, P. Wijngaard, R. Wright, and J.P. Kastelein. Inclisiran inhibits PCSK9 synthesis by RNA interference Background and rationale Inclisiran : Under investigation for LDL-C lowering. *New England Journal of Medicine*. 2.4.6, 2.40
- [192] P. Alchair, L. Vermeire, A. Oland, E. Almon, L. Ierard, and V. Eutin. Le coenzyme Q10 : biochimie , physiopathologie de sa carence et intérêt potentiel d’une augmentation de ses apports. *Revue Médicale de Liège*, (1) :45–51, 2005. 3.1, 3.1
- [193] K. Folkers, P. Langsjoen, R. Willis, P. Richardson, L.J. Xia, C.Q. Ye, and H. Tamagawa. Lovastatin decreases coenzyme Q levels in humans. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 87(22) :8931–4, 1990. 3.1
- [194] H. Choi, K. Bae, S. Cho, J. Ghim, S. Choe, J. Jung, S. Jin, H. Kim, and H. Lim. Impact of CYP2D6, CYP3A5, CYP2C19, CYP2A6, SLCO1B1, ABCB1, and ABCG2 gene

- polymorphisms on the pharmacokinetics of simvastatin and simvastatin acid. *Pharmacogenetics and genomics*, 25(12) :595–608, dec 2015. 3.1
- [195] M. Michalska-Kasiczak, A. Sahebkar, D. Mikhailidis, J. Rysz, P. Muntner, P. Toth, S. Jones, M. Rizzo, G. Kees Hovingh, M. Farnier, P. Moriarty, V. Bittner, G. Lip, and M. Banach. Analysis of vitamin D levels in patients with and without statin-associated myalgia - A systematic review and meta-analysis of 7 studies with 2420 patients. *International Journal of Cardiology*, 178 :111–116, 2015. 3.2
- [196] Kentucky Equine Search. EO-3. <https://ker.com/products/ker-products/united-states/eo-3/>, (Page consultée le 26 février 2017). 3.2
- [197] J. Robinson and N. Stone. Antiatherosclerotic and Antithrombotic Effects of Omega-3 Fatty Acids. *The American Journal of Cardiology*, 98(4) :39–49, 2006. 3.3, 3.3
- [198] M. Yokoyama, H. Origasa, M. Matsuzaki, Y. Matsuzawa, Y. Saito, Y. Ishikawa, S. Oikawa, J. Sasaki, H. Hishida, H. Itakura, T. Kita, A. Kitabatake, N. Nakaya, T. Sakata, K. Shimada, and K. Shirato. Effects of eicosapentaenoic acid on major coronary events in hypercholesterolaemic patients (JELIS) : a randomised open-label, blinded endpoint analysis. *Lancet (London, England)*, 369(9567) :1090–8, mar 2007. 3.3
- [199] J.M. Bourre. Oméga 3 : toute méta-analyse n’est pas bonne à vanter. *Pratiques en nutrition*, 9(34) :34–38, apr 2013. 3.3
- [200] J.M. Bourre. Mieux connaître les oméga 3. *Pratiques en nutrition*, 12(47) :27–30, 2016. 3.3
- [201] J. Schlienger. L’ail au banc d’essai dans la prévention cardiovasculaire et les maladies métaboliques. In *Cahiers de Nutrition et de Dietetique*, 2007. 3.4
- [202] J. Bradley, C. Organ, and D. Lefer. Garlic-Derived Organic Polysulfides and Myocardial Protection. *The Journal of nutrition*, 146(2) :403S–409S, feb 2016. 3.4
- [203] J. Lecerf. Ail et santé cardiovasculaire. *Phytothérapie*, 14(3) :154–158, 2016. 3.4
- [204] R. Ackermann, C. Mulrow, G. Ramirez, C. Gardner, L. Morbidoni, and V. Lawrence. Garlic shows promise for improving some cardiovascular risk factors. *Archives of internal medicine*, 161(6) :813–24, mar 2001. 3.4

- [205] R. Alder, S. Lookinland, J. Berry, and M. Williams. A systematic review of the effectiveness of garlic as an anti-hyperlipidemic agent. *Journal of the American Academy of Nurse Practitioners*, 15(3) :120–129, mar 2003. 3.4
- [206] M. Salem, H. Affes, K. Ksouda, R. Dhouibi, Z. Sahnoun, S. Hammami, and K. Zeghal. Pharmacological Studies of Artichoke Leaf Extract and Their Health Benefits. *Plant Foods for Human Nutrition*, 70(4) :441–453, 2015. 3.4
- [207] R. Gebhardt. Inhibition of cholesterol biosynthesis in HepG2 cells by artichoke extracts is reinforced by glucosidase pretreatment. *Phytotherapy Research*, 16(4) :368–372, jun 2002. 3.4
- [208] G. Lupattelli, S. Marchesi, R. Lombardini, A. Roscini, F. Trinca, F. Gemelli, G. Vaudo, and E. Mannarino. Artichoke juice improves endothelial function in hyperlipemia. *Life Sciences*, 76(7) :775–782, 2004. 3.4
- [209] R. Bundy, A. Walker, R.W. Middleton, C. Wallis, and H. Simpson. Artichoke leaf extract (*Cynara scolymus*) reduces plasma cholesterol in otherwise healthy hypercholesterolemic adults : A randomized, double blind placebo controlled trial. *Phytomedicine*, 15(9) :668–675, 2008. 3.4
- [210] W. Englisch, C. Beckers, M. Unkauf, M. Ruepp, and V. Zinserling. Efficacy of Artichoke Dry Extract in Patients with Hyperlipoproteinemia. *Arzneimittelforschung*, 50(03) :260–265, dec 2011. 3.4
- [211] O. Petrowicz, R. Gebhardt, M. Donner, P. Schwandt, and K. Kraft. Effects of artichoke leaf extract (ALE) on lipoprotein metabolism in vitro and in vivo. *Atherosclerosis*, 1(129) :147, 1997. 3.4
- [212] B. Wider, M. Pittler, J. Thompson-Coon, and E. Ernst. Artichoke leaf extract for treating hypercholesterolaemia. In Barbara Wider, editor, *Cochrane Database of Systematic Reviews*. John Wiley & Sons, Ltd, Chichester, UK, mar 2013. 3.4
- [213] F. Chanussot, N. Domingo, É. Polichetti, and J. Hauton. Le transport inverse du cholestérol, des cellules périphériques vers le foie, et effet anti-athérogènes des HDL. *Cahiers de Nutrition et de Dietétique*, 34(5) :311–7, 2017. 3.4

- [214] M. LeBlanc, S. Brunet, G. Bouchard, T. Lamireau, J. Yousef, V. Gavino, E. Lévy, and B. Tuchweber. Effects of dietary soybean lecithin on plasma lipid transport and hepatic cholesterol metabolism in rats. *J Nutr Biochem*, 14(1) :40–48, 2003. 3.4
- [215] E. Polichetti, A. Janisson, C. Iovanna, H. Portugal, N. Mekki, A. Lorec, A. Pauli, A. Luna, D. Lairon, P. La Droitte, H. Lafont, and F. Chanussot. Stimulation of the apo AI high density lipoprotein system by dietary soyabean lecithin in humans. *The Journal of Nutritional Biochemistry*, 9(11) :659–664, 1998. 3.4
- [216] Drugs.com. Policosanol Uses, Benefits & Dosage. <https://www.drugs.com/npp/policosanol.html>, (Page consultée le 25 février 2017). 3.4
- [217] J. Chen, R. Wesley, R. Shamburek, F. Pucino, and G. Csako. Meta-analysis of natural therapies for hyperlipidemia : plant sterols and stanols versus policosanol. *Pharmacotherapy*, 25(2) :171–183, 2005. 3.4
- [218] H. Berthold, S. Unverdorben, R. Degenhardt, M. Bulitta, and I. Gouni-Berthold. Effect of policosanol on lipid levels among patients with hypercholesterolemia or combined hyperlipidemia. *JAMA : the journal of the American Medical Association*, 295(19) :2262–2269, 2006. 3.4
- [219] Z. Reiner, E. Tedeschi-Reiner, and Z. Romić. Effects of rice policosanol on serum lipoproteins, homocysteine, fibrinogen and C-reactive protein in hypercholesterolaemic patients. *Clinical drug investigation*, 25(11) :701–7, 2005. 3.4
- [220] L. Cubeddu, R. Cubeddu, T. Heimowitz, B. Restrepo, G. Lamas, and G. Weinberg. Comparative lipid-lowering effects of policosanol and atorvastatin : A randomized, parallel, double-blind, placebo-controlled trial. *American Heart Journal*, 152(5) :982.e1–982.e5, nov 2006. 3.4
- [221] L. Tong, K. Zhong, L. Liu, J. Qiu, L. Guo, X. Zhou, L. Cao, and S. Zhou. Effects of dietary wheat bran arabinoxylans on cholesterol metabolism of hypercholesterolemic hamsters. *Carbohydrate Polymers*, 112 :1–5, 2014. 3.4
- [222] Masson Jean-Louis. *L'homéopathie de A à Z*. Marabout, 2008. 3.5

- [223] C. Binet and A. Bechaalany. *L'homéopathie pratique : les médicaments homéopathiques les plus usuels, leurs indications, leur mode d'emploi et la façon dont ils agissent*. Dangles éd, 2007. 3.5
- [224] University Health News. Surprising Health Benefit of Essential Oils. <http://universityhealthnews.com/daily/heart-health/surprising-health-benefit-of-essential-oils/>, (Page consultée le 28 février 2017), 2017. 3.6
- [225] C. Elson, G. Underbakke, P. Hanson, E. Shrago, R. Wainberg, and A. Qureshi. Impact of lemongrass oil, an essential oil, on serum cholesterol. *Lipids*, 24(8) :677–679, aug 1989. 3.6
- [226] J. Hong, T. Steiner, A. Aufy, and T. Lien. Effects of supplemental essential oil on growth performance, lipid metabolites and immunity, intestinal characteristics, microbiota and carcass traits in broilers. *Livestock Science*, 144(3) :253–262, 2012. 3.6
- [227] Y. Shiina, N. Funabashi, K. Lee, T. Toyoda, T. Sekine, S. Honjo, R. Hasegawa, T. Kawata, Y. Wakatsuki, S. Hayashi, S. Murakami, K. Koike, M. Daimon, and I. Komuro. Relaxation effects of lavender aromatherapy improve coronary flow velocity reserve in healthy men evaluated by transthoracic Doppler echocardiography. *International Journal of Cardiology*, 129(2) :193–197, 2008. 3.6
- [228] T. Suanarunsawat, W. Devakul Na Ayutthaya, T. Songsak, S. Thirawarapan, and S. Pongshompoo. Antioxidant Activity and Lipid-Lowering Effect of Essential Oils Extracted from *Ocimum sanctum* L. Leaves in Rats Fed with a High Cholesterol Diet. *Journal of Clinical Biochemistry and Nutrition*, 46(1) :52–59, 2009. 3.6
- [229] J. Kim, H. Lee, S. Jeong, M. Lee, and S. Kim. Essential oil of *pinus koraiensis* leaves exerts antihyperlipidemic effects via up-regulation of low-density lipoprotein receptor and inhibition of acyl-coenzyme A : Cholesterol acyltransferase. *Phytotherapy Research*, 26(9) :1314–1319, 2012. 3.6
- [230] M. Abdollahi, A. Salehnia, S. Mortazavi, M. Ebrahimi, A. Shafiee, F. Fouladian, K. Keshavarz, S. Sorouri, R. Khorasani, and A. Kazemi. Antioxidant, antidiabetic, antihyperlipidemic, reproduction stimulatory properties and safety of essential oil of *Satureja Khuzestanica* in rat in vivo : a oxicopharmacological study. *Medical science monitor : international medical journal of experimental and clinical research*, 9(9) :BR331–5, sep 2003. 3.6

- [231] I. Vallianou, N. Peroulis, P. Pantazis, and M. Hadzopoulou-Cladaras. Camphene, a Plant-Derived Monoterpene, Reduces Plasma Cholesterol and Triglycerides in Hyperlipidemic Rats Independently of HMG-CoA Reductase Activity. *PLoS ONE*, 6(11) :e20516, nov 2011. 3.6
- [232] E. Kurowska and J. Manthey. Hypolipidemic Effects and Absorption of Citrus Polymethoxylated Flavones in Hamsters with Diet-Induced Hypercholesterolemia. *Journal of Agricultural and Food Chemistry*, 52(10) :2879–2886, 2004. 3.6
- [233] C. Costa, T. Cury, B. Cassettari, R. Takahira, J. Flório, and M. Costa. Citrus aurantium L. essential oil exhibits anxiolytic-like activity mediated by 5-HT(1A)-receptors and reduces cholesterol after repeated oral treatment. *BMC complementary and alternative medicine*, 13 :42, 2013. 3.6
- [234] Wikimedia Commons. Red yeast rice. https://commons.wikimedia.org/wiki/File:Red_yeast_rice.jpg. 3.4
- [235] Laboratoire LT. Lip O ryz. www.ltlabo.fr, (Page consultée le 26 février 2017). 3.7.2, 3.6
- [236] S. Yao, Y. Xu, Y. Zhang, and Y. Lu. Black rice and anthocyanins induce inhibition of cholesterol absorption in vitro. *Food & function*, 4(11) :1602–8, 2013. 3.7.2
- [237] J. Zawistowski, A. Kopec, and D. Kitts. Effects of a black rice extract (*Oryza sativa* L. indica) on cholesterol levels and plasma lipid parameters in Wistar Kyoto rats. *Journal of Functional Foods*, 1(1) :50–56, 2009. 3.7.2
- [238] M. Most, R. Tulley, S. Morales, and M. Lefevre. Rice bran oil, not fiber, lowers cholesterol in humans. *American Journal of Clinical Nutrition*, 81(1) :64–68, 2005. 3.7.2
- [239] M. Vasson. *Compléments alimentaires : les clés pour les conseiller à l'officine*. Le Moniteur des pharmacies, 2015. 3.7.2
- [240] O. Coudron and B. Pourrias. *Guide des ordonnances de nutrition*. 2015. 3.7.2
- [241] European Food Safety Authority. Scientific Opinion on the substantiation of a health claim related to the combination of artichoke leaf dry extract standardised in caffeoylquinic acids , monacolin K in red yeast rice , sugar-cane derived policosanols , OPC from French maritime pine bark. *EFSA Journal*, 11(1924), 2013. 3.7.3, 3.7.3

- [242] Laboratoire Lescuyer. Limicol - Diminuez naturellement votre cholestérol. <http://www.laboratoire-lescuier.com/limicol/>, (Page consultée le 26 février 2017). 3.1, 3.7
- [243] N. Ogier, M. Amiot, S. Georgé, M. Maillot, C. Mallmann, M. Maraninchi, S. Morange, J. Lescuyer, S. Peltier, and N. Cardinault. LDL-cholesterol-lowering effect of a dietary supplement with plant extracts in subjects with moderate hypercholesterolemia. *European Journal of Nutrition*, 52(2) :547–557, mar 2013. 3.7.3
- [244] E. Barrat, Y. Zaïr, P. Sirvent, P. Chauveau, C. Maudet, B. Housez, E. Derbord, J. Lescuyer, J. Bard, M. Cazaubiel, and S. Peltier. Effect on LDL-cholesterol of a large dose of a dietary supplement with plant extracts in subjects with untreated moderate hypercholesterolaemia : a randomised, double-blind, placebo-controlled study. *European Journal of Nutrition*, 52(8) :1843–1852, dec 2013. 3.7.3
- [245] E. Barrat, Y. Zaïr, N. Ogier, B. Housez, C. Vergara, C. Maudet, J. Lescuyer, J. Bard, Y. Carpentier, M. Cazaubiel, and S. Peltier. A combined natural supplement lowers LDL cholesterol in subjects with moderate untreated hypercholesterolemia : a randomized placebo-controlled trial. *International Journal of Food Sciences and Nutrition*, 64(7) :882–889, nov 2013. 3.7.3
- [246] Laboratoire Dielen. MOLVAL. <https://www.dielen.fr/Produits/molval/>, (Page consultée le 24 février 2017), 2009. 3.2, 3.7.4
- [247] F. Bernet, V. Montel, B. Noël, and J. Dupouy. Diazepam-like effects of a fish protein hydrolysate (Gabolysat PC60) on stress responsiveness of the rat pituitary-adrenal system and sympathoadrenal activity. *Psychopharmacology*, 149(1) :34–40, mar 2000. 3.7.4
- [248] Laboratoire Dielen. MOLVAL FORT. www.dielen.fr/Produits/molval-fort/, (Page consultée le 25 février 2017). 3.7.4

SERMENT DE GALIEN

Je jure, en présence de mes 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, de respecter le secret professionnel.*
- ❖ 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, méprisé de mes confrères, si j'y manque.

