



AVERTISSEMENT

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

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

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

Contact : ddoc-theses-contact@univ-lorraine.fr

LIENS

Code de la Propriété Intellectuelle. articles L 122. 4

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

http://www.cfcopies.com/V2/leg/leg_droi.php

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

Ph N 2003/47
Double

UNIVERSITE HENRI POINCARÉ – NANCY I

2003

FACULTE DE PHARMACIE



**LES STATINES : EFFETS INDESIRABLES ET
INTERACTIONS MEDICAMENTEUSES**

THESE

Présentée et soutenue publiquement

Le 15 septembre 2003

pour obtenir

le Diplôme d'Etat de Docteur en Pharmacie

par Estelle LANTOINE épouse BRIQUANNE
née le 27 juin 1977

26 28989

Membres du Jury

Président : Melle Anne-Marie BATT, Professeur

Juges : M. Luc FERRARI, Maître de Conférences, Faculté de Pharmacie de Nancy
M. Philippe TRECHOT, Praticien hospitalier, Centre de Pharmacovigilance
de Nancy

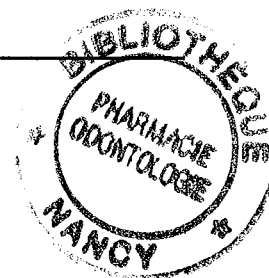
BU PHARMA-ODONTOL
D 104 063377 2

PPN 07449261

UNIVERSITE HENRI POINCARÉ – NANCY I

2003

FACULTE DE PHARMACIE



**LES STATINES : EFFETS INDESIRABLES ET
INTERACTIONS MEDICAMENTEUSES**

T H E S E

Présentée et soutenue publiquement

Le 15 septembre 2003

pour obtenir

le Diplôme d'Etat de Docteur en Pharmacie

par Estelle LANTOINE épouse BRIQUANNE
née le 27 juin 1977

DS 28989

Membres du Jury

Président : Melle Anne-Marie BATT, Professeur

Juges : M. Luc FERRARI, Maître de Conférences, Faculté de Pharmacie de Nancy
M. Philippe TRECHOT, Praticien hospitalier, Centre de Pharmacovigilance
de Nancy

Membres du personnel enseignant 2002/2003

Doyen

Chantal FINANCE

Vice Doyen

Anne ROVEL

Président du Conseil de la Pédagogie

Pierre LABRUDE

Responsable de la Commission de la Recherche

Jean-Claude BLOCK

Responsable de la Filière officine

Gérald CATAU

Responsable de la Filière industrie

Jeffrey ATKINSON

DOYEN HONORAIRE

M. VIGNERON Claude

PROFESSEURS HONORAIRES

Mlle BESSON Suzanne

Mlle GIRARD Thérèse

M. JACQUE Michel

M. LECTARD Pierre

M. MARTIN Jean-Armand

M. MIRJOLET Marcel

M. PIERFITTE Maurice

PROFESSEURS EMERITES

M. BONALY Roger

M. HOFFMAN Maurice

M. LOPPINET Vincent

PROFESSEURS

M.	ASTIER Alain	Pharmacie clinique
M.	ATKINSON Jeffrey	Pharmacologie cardiovasculaire
M.	AULAGNER Gilles	Pharmacie clinique
M.	BAGREL Alain	Biochimie
Mlle	BATT Anne-Marie	Toxicologie
M.	BLOCK Jean-Claude	Santé publique
Mme	CAPDEVILLE-ATKINSON Christine	Pharmacologie cardiovasculaire
Mme	FINANCE Chantal	Bactériologie -Immunologie
Mme	FRIANT-MICHEL Pascale	Mathématiques, physique, audioprothèse
Mlle	GALTEAU Marie-Madeleine	Biochimie clinique
M.	HENRY Max	Botanique, mycologie
M.	LABRUDE Pierre	Physiologie, orthopédie, maintien à domicile
M.	LALLOZ Lucien	Chimie organique
M.	LEROY Pierre	Chimie physique générale
M.	MAINCENT Philippe	Pharmacie galénique
M.	MARSURA Alain	Chimie thérapeutique
M.	MORTIER François	Pharmacognosie
M.	NICOLAS Alain	Chimie analytique
M.	REGNOUF de VAINS Jean-Bernard	Chimie Thérapeutique
M.	RIHN Bertrand (Professeur associé)	Biochimie
Mme	SCHWARTZBROD Janine	Bactériologie, parasitologie
M.	SCHWARTZBROD Louis	Virologie, immunologie
M.	SIEST Gérard	Biologie, pharmacologie moléculaire
M.	SIMON-Jean-Michel	Droit officinal, législation pharmaceutique
M.	VIGNERON Claude	Hématologie, physiologie

PROFESSEUR ASSOCIE

Mme GRISON Geneviève

Pratique officinale

MAITRES DE CONFERENCES

Mme	ALBERT Monique	Bactériologie - virologie
Mme	BANAS Sandrine	Parasitologie
M.	BOISBRUN Michel	Chimie Thérapeutique
M.	BONNEAUX François	Chimie thérapeutique
M.	CATAU Gérald	Pharmacologie
M.	CHEVIN Jean-Claude	Chimie générale et minérale
M.	CHILLON Jean-Marc	Pharmacologie
M	CLAROT Igor	Chimie analytique
M.	COLLIN Jean-François	Santé publique
Mme	COLLOMB Jocelyne	Parasitologie, conseils vétérinaires
M.	COULON Joël	Biochimie
M.	DECOLIN Dominique	Chimie analytique
M.	DUCOURNEAU Joël	Biophysique, audioprothèse, acoustique
Mme	FAIVRE-FIORINA Béatrice	Hématologie
M.	FERRARI Luc	Toxicologie
Mle	FONS Françoise	Biologie végétale, mycologie
M.	GANTZER Christophe	Virologie
M.	GIBAUD Stéphane	Pharmacie clinique
Mle	HINZELIN Françoise	Mycologie, botanique
M.	HUMBERT Thierry	Chimie organique
Mle	IMBS Marie Andrée	Bactériologie, virologie, parasitologie
M.	JORAND Frédéric	Santé, environnement
Mme	KEDZIEREWICZ Francine	Pharmacie galénique
Mle	LAMBERT Alexandrine	Biophysique, biomathématiques
Mme	LARTAUD-IDJOUADIENE Isabelle	Pharmacologie
Mme	LEININGER-MULLER Brigitte	Biochimie
Mme	LIVERTOUX Marie-Hélène	Toxicologie
Mme	MARCHAL-HEUSSLER Emmanuelle	Communication et santé
Mme	MARCHAND-ARVIER Monique	Hématologie
M.	MENU Patrick	Physiologie
M.	MONAL Jean-Louis	Chimie thérapeutique
M.	NOTTER Dominique	Biologie cellulaire
Mme	PAULUS Francine	Informatique
Mme	PERDICAKIS Christine	Chimie organique
Mme	PICHON Virginie	Biophysique
Mme	POCHON Marie-France	Chimie physique générale
Mme	ROVEL Anne	Histologie, physiologie
Mme	SAUDER Marie-Paule	Mycologie, botanique
M.	TROCKLE Gabriel	Pharmacologie
M.	VISVIKIS Athanase	Biologie moléculaire
Mme	WELLMAN-ROUSSEAU Maria-Monika	Biochimie
Mme	ZINUTTI Colette	Pharmacie galénique

PROFESSEUR AGREGE

M. COCHAUD Christophe

Anglais

ASSISTANTS

Mme	BEAUD Mariette	Biologie cellulaire
Mme	BERTHE Marie-Catherine	Biochimie
M.	DANGIEN Bernard	Mycologie
Mme	MOREAU Blandine	Pharmacognosie, phytothérapie
Mme	PAVIS Annie	Bactériologie

SERMENT DES APOTHICAIRES



Je jure, en présence des maîtres de la Faculté, des conseillers de l'ordre des pharmaciens et de mes condisciples :

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

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

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

Que les hommes m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses.

Que je sois couvert d'opprobre et méprisé de mes confrères si j'y manque.



« LA FACULTE N'ENTEND DONNER AUCUNE APPROBATION,
NI IMPROBATION AUX OPINIONS EMISES DANS LES
THESES, CES OPINIONS DOIVENT ETRE CONSIDEREES
COMME PROPRES A LEUR AUTEUR ».

A Melle Anne-Marie BATT, Professeur, Faculté de Pharmacie de Nancy

Vous m'avez fait l'honneur de vous intéresser à ce travail et de présider le jury de cette thèse.

Veillez trouver ici le témoignage de ma gratitude et de mon plus profond respect.

A M. Luc FERRARI, Maître de Conférences, Faculté de Pharmacie de Nancy

Vous m'avez prodigué de judicieux conseils lors de la réalisation de ce travail,
dirigée avec beaucoup de patience et de compréhension.

Vous me faites l'honneur de juger cette thèse.

Veillez trouver ici l'expression de ma respectueuse et profonde
reconnaissance.

A M. Philippe TRECHOT, Praticien hospitalier, Centre de pharmacovigilance de Nancy

Vous m'avez fait l'honneur de vous intéresser à ce travail, vous avez accepté de le juger.

Veillez trouver ici l'expression de ma plus sincère reconnaissance.

A mes parents,

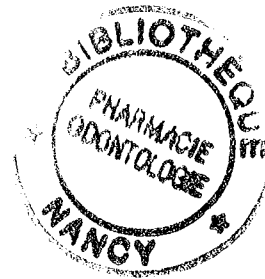
A mes amis,

A ma famille,

Je vous remercie pour le soutien considérable ainsi que pour toute l'aide que vous m'avez apportée tout au long de mes études.

TABLE DES MATIERES

INTRODUCTION	1
CHAPITRE I : LES STATINES	2
I. Origine et structure chimique	2
<i>A. Historique</i>	2
<i>B. Structure chimique</i>	4
II. Mécanisme d'action	5
<i>A. Rappel sur les hyperlipidémies</i>	5
1. Les lipides physiologiques	5
2. Métabolisme des lipoprotéines	7
3. Classification des hyperlipidémies	8
4. Conséquences des hyperlipidémies	10
<i>B. Mécanisme d'action des statines</i>	11
1. Rappel sur la synthèse du cholestérol	12
a) Etapes de synthèse	12
b) Sa régulation	13
2. Action des statines	15
a) Inhibition de l'HMG-CoA réductase	15
b) Conséquence sur les lipoprotéines	15
III. Effets pléiotropes des statines	17
<i>A. Effet sur la fonction endothéliale</i>	17
<i>B. Effet sur l'inflammation et la stabilisation de la plaque d'athérome</i>	18
<i>C. Action anti-thrombotique</i>	18
<i>D. Prolifération cellulaire et cancer</i>	19



<i>E. Ostéoporose</i>	20
IV. Principales caractéristiques des statines	21
<i>A. Différences pharmacocinétiques</i>	21
1. Pro-drogues	22
2. Hydrophilie	22
3. Liaison aux protéines plasmatiques	22
4. Demi-vie	22
5. Métabolisme	22
a) Métabolisme de la lovastatine	23
b) Métabolisme de la simvastatine	25
c) Métabolisme de la fluvastatine	26
d) Métabolisme de l'atorvastatine	27
e) Métabolisme de la cérivastatine	28
f) Métabolisme de la pravastatine	29
<i>B. Efficacité clinique</i>	31
1. Puissance d'action	31
2. Effet sur le LDL-cholestérol	31
3. Effet sur les autres lipoprotéines	33
4. Les grandes études	33
a) Prévention primaire	35
b) Prévention secondaire	35

CHAPITRE II : EFFETS INDESIRABLES DES STATINES	38
I. Tolérabilité générale	38
<i>A. Tableau des effets indésirables listés dans la base de données BIAM</i>	38
<i>B. Lovastatine, simvastatine</i>	41
<i>C. Fluvastatine</i>	41
<i>D. Atorvastatine</i>	41
<i>E. Cérivastatine</i>	42
<i>F. Pravastatine</i>	42
II. Les principaux effets secondaires	42
<i>A. Statines et formation de cataracte</i>	43
1. Le risque théorique	43
2. Etudes expérimentales	44
a) <i>In vitro</i>	44
b) <i>In vivo</i>	44
<i>B. Effets des statines sur le système nerveux central</i>	46
1. Troubles du sommeil	46
2. Impuissance	47
<i>C. Statines et hépatotoxicité</i>	47
1. Lovastatine	48
2. Simvastatine	48
3. Atorvastatine	49
4. Cérivastatine	49
5. Fluvastatine	50
6. Pravastatine	50
7. Rosuvastatine	51

<i>D. Statines et myotoxicité</i>	52
1. Les effets myotoxiques	52
a) Anomalies biologiques	52
b) Signes cliniques	53
(1) <i>Myasthénie</i>	53
(2) <i>Myalgies diffuses</i>	53
c) Rhabdomyolyses	53
(1) <i>Manifestations cliniques</i>	54
(2) <i>Manifestations biologiques</i>	54
(3) <i>Complications</i>	55
(4) <i>Etiologies</i>	56
(a) Le syndrome d'ensevelissement ou « crush syndrome »	56
(b) Les myopathies héréditaires acquises	56
(c) Les rhabdomyolyses d'effort et des hyperthermies	56
(d) Les rhabdomyolyses consécutives à des troubles métaboliques	57
(e) Les rhabdomyolyses infectieuses et virales	57
(f) Les rhabdomyolyses médicamenteuses	57
2. Données concernant les statines	59
a) Données d'essais cliniques sur une large échelle	59
b) Données par notification spontanée	60
(1) <i>Données par notification spontanée en Suède</i>	60
(a) Considérations générales	60
(b) Myalgies et arthralgies	60
(c) Myopathies	62
(2) <i>Autres données par notification spontanée</i>	62
(a) Base de données INTDIS	62
(b) Données dans différents pays	63

(i) En Amérique du Nord	63
(ii) En Europe	65
(iii) En France	65
c) Données concernant le retrait de la cérivastatine	66
<i>(1) Historique</i>	66
(a) Commercialisation des spécialités contenant la cérivastatine	66
(b) Problèmes liés à la commercialisation de la cérivastatine	67
<i>(2) Données de pharmacovigilance</i>	69
(a) Cas de rhabdomyolyse notifiés	69
(b) Analyse des cas de rhabdomyolyse d'évolution fatale	69
III. Effets néfastes attribuables à la baisse du cholestérol	73
<i>A. Effets carcinogènes</i>	73
1. Données chez l'animal	73
2. Etudes de cohortes	73
3. Essais cliniques	74
<i>B. Hémorragie cérébrale</i>	75
<i>C. Suicide</i>	76

CHAPITRE III : STATINES ET INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES	77
I. Bases sur les interactions médicamenteuses	77
<i>A. Interactions de nature pharmacocinétique</i>	77
1. Interactions intervenant au niveau de l'étape d'absorption et de résorption	77
2. Interactions intervenant au niveau de l'étape de distribution	79
a) Fixation des médicaments aux protéines plasmatiques	79
b) Les interactions par déplacement protéique	80
3. Interactions intervenant au niveau de l'étape de métabolisme	82
a) Biotransformation d'une molécule au niveau hépatique	82
b) Interactions médicamenteuses au niveau du métabolisme hépatique	85
4. Interactions intervenant au niveau de l'étape d'excrétion	88
a) Excrétion hépatique	88
b) Excrétion rénale	88
(1) Réabsorption tubulaire	89
(2) Sécrétion	89
<i>B. Interactions médicamenteuses pharmacologiques</i>	90
1. Interactions de nature pharmacodynamique	90
2. Interactions dues aux effets secondaires des médicaments	90

II. Les interactions médicamenteuses avec les statines	91
<i>A. Tableau général des interactions décrites</i>	91
<i>B. Les études mettant en évidence les différentes interactions</i>	93
1. Les interactions avec la simvastatine ou la lovastatine	93
2. Les interactions avec l'atorvastatine	101
3. Les interactions avec la cêrivastatine	104
4. Les interactions avec la fluvastatine	108
5. Les interactions avec la pravastatine	111
CHAPITRE IV : LES STATINES EN PRATIQUE	113
I. Les indications	113
II. Aide au choix de la statine	115
<i>A. Critères d'efficacité</i>	116
<i>B. Etat de la fonction rénale</i>	116
<i>C. Risque d'interactions médicamenteuses</i>	116
<i>D. Critères économiques</i>	116
III. Précautions d'emploi	117
CONCLUSION	119
BIBLIOGRAPHIE	121
TABLE DES ABREVIATIONS	131
TABLE DES ILLUSTRATIONS	132



INTRODUCTION

On estime que plus de 10 millions de personnes dans le monde présentent une hypercholestérolémie familiale. Elles forment une population unique, exposée à un risque élevé de développement précoce de coronaropathies.

Au cours des dernières années, un progrès thérapeutique majeur a eu lieu concernant le traitement des hypercholestérolémies avec la mise au point des statines, inhibiteurs de l'3-hydroxy-3-méthylglutaryl-Coenzyme A (HMG-CoA) réductase.

Du fait de leur administration au long cours et chez des patients souvent polymédiqués, ces médicaments doivent faire preuve d'une tolérance irréprochable et d'un faible risque d'interactions médicamenteuses. Le retrait de la cérivastatine en 2001 dû au risque de rhabdomyolyse est venu mettre un doute sur la bonne tolérance de cette classe médicamenteuse.

Le but de ce travail est de faire le point sur le profil de tolérance des statines et leurs interactions médicamenteuses. Nous étudierons dans un premier temps les statines, leurs propriétés et leur mécanisme d'action. Ensuite, nous développerons les effets indésirables dont elles sont responsables. Dans un troisième temps, nous expliquerons les risques d'interactions médicamenteuses et décrirons les interactions notifiées. Enfin pour terminer, nous verrons comment utiliser ces informations en pratique.

CHAPITRE I : LES STATINES

I. Origine et structure chimique

A. Historique

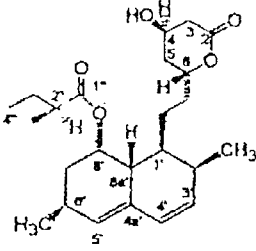
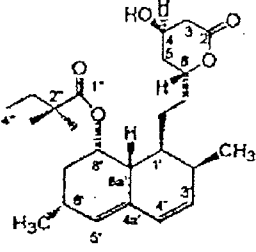
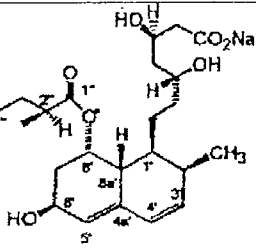
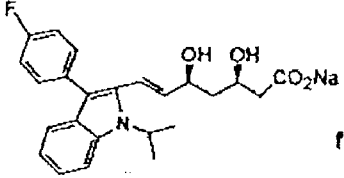
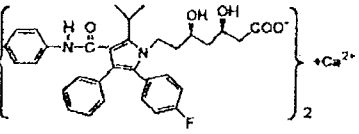
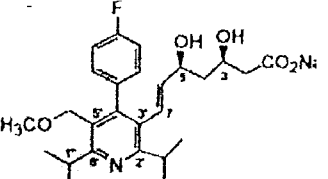
Le développement des statines a commencé dans les années 70 après qu'il ait été bien démontré que l'HMG-CoA réductase est une enzyme-clé dans la régulation de la synthèse du cholestérol intracellulaire [29].

Akura Endo, un chercheur japonais, est à l'origine en 1976 de la découverte du premier des inhibiteurs de l'HMG-CoA réductase : la mévastatine (ML-236B, CS-500, compactine). Cette substance correspond à un métabolite sécrété par des champignons en culture (*Penicillium citrinum*) [95, 18].

En 1980 Alberts chez Merck Sharp & Dohme extrayait d'une culture de champignons (*Aspergillus terreus*) recueillis dans un laboratoire madrilène, la lovastatine (MK-803, mévinoline, MEVACOR®), de structure similaire à la mévastatine. D'autres analogues firent ensuite l'objet de brevets [95, 22].

Les statines ont été introduites en pratique clinique dans les années 80. Actuellement, 5 statines sont commercialisées dans le monde dont 4 en France (Tableau I). Ce sont la lovastatine (non disponible en France), la simvastatine, la pravastatine, la fluvastatine et l'atorvastatine. La cérivastatine la plus récemment commercialisée a été retirée du marché en août 2001. D'autres sont encore en développement comme la rosuvastatine (ZD4522, CRESTOR®), en phase 3 des essais cliniques, l'itarvastatine (NK 107) en développement au Japon et la pitavastatine (NK-104) tout récemment mise à l'étude. [17]

Tableau I : Les différentes statines mises sur le marché

Formule chimique et DCI	Nom Commercial français	Date de commercialisation	Posologie
 <p>LOVASTATINE</p>	<ul style="list-style-type: none"> Non commercialisée en France (MEVACOR® à l'étranger) 	<ul style="list-style-type: none"> 1987 	<p>20 à 40 mg/j en plusieurs prises</p> <p>Dose Max=80mg/j</p>
 <p>SIMVASTATINE</p>	<ul style="list-style-type: none"> LODALES® 5, 20 ou 40 mg commercialisé par SANOFI- SYNTHELABO ZOCOR® 5, 20 ou 40 mg commercialisé par MSD-CHIBRET 	<ul style="list-style-type: none"> 1989 (20 mg) 1992 (5 mg) 2003 (40 mg) 1988 (20 mg) 1992 (5 mg) 2002 (40 mg) 	<p>5 à 10 mg/j pdt 4 à 6 semaines, puis augmenter si besoin par paliers de 5 mg toutes les 4 semaines</p> <p>Dose Max=40 mg/j</p>
 <p>PRAVASTATINE</p>	<ul style="list-style-type: none"> ELISOR® 20 ou 40 mg commercialisé par BRISTOL MYERS SQUIBB VASTEN® 20 ou 40 mg commercialisé par AVENTIS 	<ul style="list-style-type: none"> 1989 (20 mg) 1999 (40 mg) 1989 (20 mg) 1999 (40 mg) 	<p>10 mg/j pdt 4 à 6 semaines, puis augmenter par paliers de 10 mg toutes les 4 semaines</p> <p>Dose Max=40 mg/j</p>
 <p>FLUVASTATINE</p>	<ul style="list-style-type: none"> FRACTAL® 20, 40 ou 80 mg commercialisé par PIERRE FABRE LESCOL® 20, 40 ou 80 mg commercialisé par NOVARTIS 	<ul style="list-style-type: none"> 1995 (20 et 40 mg) 2002 (80 mg LP) 1995 (20 et 40 mg) 2002 (80 mg LP) 	<p>20 mg/j pdt 4 à 6 semaines, puis augmenter si besoin par paliers de 20 mg toutes les 4 semaines</p> <p>Dose Max=80 mg/j</p>
 <p>ATORVASTATINE</p>	<ul style="list-style-type: none"> TAHOR® 10, 20 ou 40 mg commercialisé par PFIZER 	<ul style="list-style-type: none"> 1997 	<p>10 mg/j pdt 4 semaines, puis augmenter si besoin par paliers de 10 mg toutes les 4 semaines</p> <p>Dose Max=80 mg/j en 2 prises</p>
 <p>CERIVASTATINE</p>	<ul style="list-style-type: none"> CHOLSTAT® 0.1, 0.3 ou 0.4 mg commercialisé par FOURNIER STALTOR® 0.1, 0.3 ou 0.4 mg commercialisé par BAYER 	<ul style="list-style-type: none"> 1999 (0.1 et 0.3 mg) 2000 (0.4 mg) 1997 (0.1 et 0.3 mg) 2000 (0.4 mg) <p>Retirée du marché en août 2001</p>	<p>0.1 mg/j pdt 4 semaines puis augmenter si besoin par paliers de 0.1 mg toutes les 4 semaines</p> <p>Dose Max=0.4 mg/j</p>

B. Structure chimique

On peut classer les statines en trois grandes familles en fonction de leur structure chimique et de leur origine [29, 22]:

- Les statines de première génération issues de fermentation et semi-synthétiques qui correspondent à la lovastatine, la simvastatine et la pravastatine ; bien que la lovastatine soit un produit naturel, la simvastatine et la pravastatine sont semi-synthétiques. La simvastatine est l'analogue 2,2-diméthyl butyrate de la lovastatine. La pravastatine est produite par transformation microbienne de la mévastatine.
- La seconde génération qui comprend une seule statine de synthèse mais racémique, la fluvastatine ; sa partie fluorophenyl indole ressemble au coenzyme A et sa chaîne latérale au mévalonate.
- Les statines de troisième génération, synthétiques et correspondant à un énantiomère pur : ce sont l'atorvastatine, la cêrivastatine et la rosuvastatine.

Toutes les statines possèdent un cycle lactone ouvert ou fermé qui est la partie directement active de la molécule. Les deux statines de première génération, qui ont un cycle lactone fermé (lovastatine et simvastatine), sont des prodrogues qui doivent être converties *in vivo* en forme ouverte pour être actives.

Ce cycle lactone ouvert est similaire à celui de l'hydroxy-méthyl-6-glutaryl Coenzyme A (HMG-CoA) substrat naturel de l'HMG-CoA reductase (Figure 1).

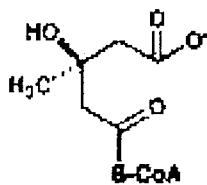


Figure 1 : Schéma de l'HMG-CoA

Les statines de synthèse se différencient des statines de fermentation par la présence d'une chaîne latérale de structure hétérocyclique.

II. Mécanisme d'action

Les statines sont des hypocholestérolémiants indiqués dans le traitement de l'hypercholestérolémie essentielle pure (type II a) et l'hyperlipidémie combinée (type II b). Elles agissent en inhibant la synthèse du cholestérol par le foie puisque le cholestérol servant à la production des lipoprotéines athérogènes (VLDL et LDL) est majoritairement d'origine endogène et non alimentaire.

Avant de voir le mécanisme d'action proprement dit des statines, nous commencerons par faire un bref rappel sur les hyperlipidémies qu'elles vont traiter. Nous verrons ensuite comment les statines vont agir sur ces hyperlipidémies en diminuant le taux de cholestérol sanguin.

A. Rappel sur les hyperlipidémies

Les hyperlipidémies sont des désordres liés à des anomalies du métabolisme des lipoprotéines plasmatiques.

1. Les lipides physiologiques [92]

Les lipides physiologiques sont principalement constitués par les triglycérides et le cholestérol.

Les triglycérides et le cholestérol circulent dans le plasma associés à des protéines et à des phospholipides sous la forme de lipoprotéines.

Celles-ci sont constituées d'un noyau central (cholestérol ou triglycérides) et d'une couche plus superficielle de phospholipides, de cholestérol et de protéines dénommées apolipoprotéines (apo). Ces dernières ont un rôle de solubilité dans le plasma, de fixation au récepteur spécifique des lipoprotéines, et de régulation enzymatique. On distingue :

- Apo A I : structure des HDL, activateur de la LCAT (lécithine cholestérol acetyl transférase)
- Apo A II : structure des HDL
- Apo B 100 : structure des VLDL et LDL, interaction avec le récepteur B/E
- Apo B 48 : structure des chylomicrons
- Apo C II : cofacteur de la LPL (lipoprotéine lipase)
- Apo C III : inhibiteur de la LPL activée
- Apo E : captation des remnants des lipoprotéines riches en triglycérides.

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

	Taille	Composition	Rôle	Athérogénicité
Chylomicrons	très grosse	essentiellement des triglycérides	transport des triglycérides de l'intestin vers le foie	
VLDL	grosse	triglycérides, cholestérol	distribution des triglycérides vers les tissus	
LDL	moyenne	cholestérol et apoB	distribution du cholestérol à toutes les cellules	principales particules athérogènes
HDL	petite	cholestérol et apoA1 et A2	retour du cholestérol en excès vers le foie	protectrices

Tableau II : Propriétés des lipoprotéines

Ces lipoprotéines assurent deux fonctions physiologiques principales :

- Le transport des triglycérides (carburant énergétique lipidique de l'organisme) à partir des organes producteurs (intestin et foie) jusqu'à leurs sites de stockage (tissus adipeux, muscles) ;
- La livraison et l'épuration du cholestérol au niveau cellulaire

Les LDL sont issues des VLDL et véhiculent 75% du cholestérol plasmatique. Après catabolisme elles libèrent le cholestérol libre à l'intérieur des cellules pour y être utilisé. Les études épidémiologiques ont toutes démontré le rôle néfaste joué par le LDL-cholestérol dans la formation et la progression des lésions athéromateuses. Le but du traitement par les statines est donc de faire diminuer ce taux.

Les HDL sont produites directement par le foie et l'intestin. Elles récupèrent le cholestérol libéré par les cellules. Un HDL-cholestérol élevé paraît jouer un rôle protecteur vis à vis des maladies cardiovasculaires, tandis qu'à l'inverse un HDL-cholestérol bas est considéré comme un facteur de risque.

2. Métabolisme des lipoprotéines [5]

L'alimentation apporte des lipides qui, dans le tube digestif, sont émulsionnés par les sels biliaires et hydrolysés par les enzymes digestives. Le tube digestif absorbe le cholestérol, les acides gras ainsi que le glycérol.

Dans l'entérocyte, les acides gras estérifiés en triglycérides s'associent au cholestérol estérifié pour former des chylomicrons. Ces chylomicrons sont ensuite excrétés dans la lymphe par exocytose. Dans les vaisseaux, la lipoprotéine lipase détache certains acides gras des chylomicrons dont les « restes » appelés remnants sont captés par le foie qui récupère le cholestérol.

Le foie assure d'autres fonctions :

- Il synthétise le cholestérol endogène
- Il capte les LDL par endocytose grâce à des récepteurs dont le nombre est régulé
- Il catabolise le cholestérol en acides biliaires
- Il libère dans la circulation les VLDL

Les VLDL libérées vont, sous l'influence de la lipoprotéine lipase, perdre les acides gras pour devenir des IDL (Intermediary density lipoproteins) ensuite transformées en LDL captées par des récepteurs du foie mais aussi des tissus extra-hépatiques.

Les tissus extra-hépatiques qui ont fixé les LDL retiennent une partie du cholestérol et excrètent le reste sous forme de HDL. Le cholestérol libre des HDL est estérifié par la LCAT (Lecithine cholestérol acetyl transférase) du plasma et ainsi transformé en IDL puis en LDL capté par le foie.

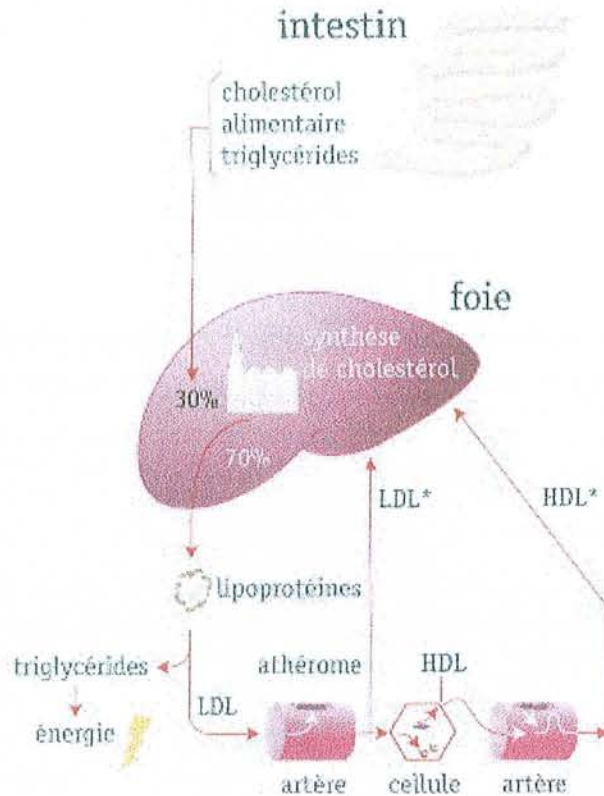


Figure 2 : Métabolisme des lipoprotéines

* Les LDL apportent le cholestérol, la partie non utilisée est recaptée par le foie.
Les HDL captent le cholestérol dans les tissus et le ramènent au foie.

3. Classification des hyperlipidémies [49]

Etablie en 1967 et mise à jour par l'OMS en 1970, la classification des hyperlipidémies primaires (dite de Fredrickson) est basée sur les modifications des lipoprotéines à l'électrophorèse. On distingue 5 types d'hyperlipidémies (Tableau III) :

- l'hyperchylomicronémie familiale (Type I),
- l'hypercholestérolémie familiale (Type IIa) et l'hyperlipidémie familiale combinée (Type IIb),
- la dysbétalipoprotéïnémie familiale (Type III),
- l'hypertriglycéridémie familiale endogène (Type IV)
- l'hyperlipidémie majeure (Type V).

Les hyperlipidémies secondaires à diverses pathologies, à des erreurs alimentaires ou à certains médicaments sont également définies selon ces mêmes types puisque ceux-ci caractérisent la modification phénotypique des lipoprotéines.

Type	Physiopathologie	Biologie	Conséquences
I	Absence de lipoprotéine lipase ou de l'apo CII	↑ chylomicrons ↓ HDL	Pancréatites
IIa	Défaut de récepteur LDL	↑ LDL	Xanthomes tendineux, xanthélasma, arc cornéen Athérosclérose
IIb	Augmentation de l'apo B	↑ LDL ↑ VLDL	Pas de manifestation clinique Athérosclérose
III	Défaut d'apo E3	↑ IDL	Xanthomes tubéreux, xanthélasma, xanthodermies palmoplantaires Athérosclérose
IV	Augmentation de sécrétion de VLDL	↑ VLDL cholestérol normal	Asymptomatique Thromboses
V	Augmentation de sécrétion de VLDL ; défaut de clairance des remnants	↑ chylomicrons ↑ VLDL, IDL	Pancréatite Maladie ischémique

Tableau III : Les différentes hyperlipidémies

Les statines sont indiquées dans les hypercholestérolémies familiales (Type IIa) et l'hyperlipidémie familiale combinée (Type IIb) :

➤ **Hypercholestérolémies familiales (Type IIa)**

C'est la plus fréquente des maladies héréditaires du métabolisme. Elle est due à une insuffisance de récepteurs de LDL (récepteurs d'apo B) par mutation du gène codant pour ce récepteur. Moins souvent il s'agit d'une anomalie du gène codant pour l'apo B elle-même, conduisant à un défaut de liaison des LDL avec leur récepteur. L'hypercholestérolémie existe dès l'enfance et peut s'accompagner de dépôts de cholestérol dans les tendons (xanthomes tendineux), les paupières (xanthélasma) et la cornée (arc cornéen) ; dans les formes graves, on trouve aussi des xanthomes cutanés (tubéreux).

Au plan biologique, il existe une augmentation du LDL-cholestérol (> 5 mmol/l soit 2 g/l) et pouvant atteindre 10 et 12.5 mmol/l, alors que le sérum est clair et que les triglycérides sont normaux.

Le risque évolutif est dominé par la survenue de maladies ischémiques prématurées liées à l'athérosclérose et à l'athérombose ; ainsi les accidents cardiaques (angor, infarctus, mort subite) peuvent survenir dès l'âge de 30 ans pour les hypercholestérolémies sévères, surtout s'il y a d'autres facteurs de risque associés (tabagisme notamment).

➤ **Hyperlipidémie familiale combinée (Type IIb)**

Hyperlipidémie fréquente, elle est caractérisée par la variabilité du phénotype. La maladie est liée à un héritage de deux types de dyslipidémies : une hypertriglycéridémie pure de type IV et une hypercholestérolémie pure de type IIa. Cette variabilité est observée au sein de membres d'une même famille, mais se retrouve également au niveau de chaque patient dépendant de facteurs alimentaires ou autres.

Il n'y a pas de manifestations cliniques, notamment pas de xanthomes, seulement possibilité d'un arc cornéen précoce.

On ne connaît pas le ou les gènes responsables. Au plan biologique, l'anomalie lipidique est variable selon le phénotype. Un caractère paraît commun, c'est l'augmentation de l'Apo B, mais il n'est évidemment pas spécifique puisqu'on le trouve dans la plupart des hyperlipidémies. Finalement le diagnostic repose sur l'analyse soigneuse de la lipidémie des autres membres de la famille proche. Le risque d'athérosclérose est ici assez élevé et dépend en fait du degré de la cholestérolémie.

4. Conséquences des hyperlipidémies [1]

Les hyperlipémies s'accompagnent le plus souvent d'un risque accru de développer une athérosclérose dont les complications posent de graves problèmes de santé, en particulier lorsque sa localisation est coronaire.

La maladie coronaire qui recouvre l'ensemble des complications cliniques des processus d'athérombose coronaire, est responsable de la survenue chaque année en France d'environ 100 000 infarctus du myocarde et de 50 000 décès. Les facteurs déterminants de la maladie coronaire sont multiples. Parmi eux, les dyslipidémies et particulièrement les formes avec hypercholestérolémie sont considérées comme une des causes majeures de la maladie.

En effet, si la maladie coronaire est une maladie multifactorielle, il faut insister sur le fait que l'épidémiologie géographique a montré que l'augmentation du taux de la cholestérolémie totale constitue un facteur clé pour comprendre la distribution du risque coronaire dans les populations humaines. Cette association est encore plus étroite avec le taux de cholestérol circulant dans les lipoprotéines de basse densité ou LDL-cholestérol.

Il n'est cependant pas possible de déterminer de valeur-seuil utilisable à l'échelon individuel. En effet il n'existe pas un taux de cholestérol total (ou de LDL-cholestérol) en dessous duquel le risque coronaire serait nul ou au-dessus duquel le risque coronaire serait important.

Le dosage du HDL-cholestérol apporte une information prédictive supplémentaire. Il existe une relation inverse entre le HDL-cholestérol et la maladie coronaire : en effet, un HDL-cholestérol bas (par exemple inférieur à 0,9 mmol/l soit 0,35 g/l) indique un risque coronaire important et un taux élevé de HDL-cholestérol (par exemple supérieur ou égal à 1,5 mmol/l soit 0,6g/l) indique un risque coronaire faible, et ce indépendamment de la cholestérolémie totale.

Parmi les autres facteurs de risque clairement établis, on peut citer : le diabète sucré, l'âge, le sexe masculin, la ménopause, les antécédents familiaux de maladie coronaire précoce, le tabagisme, l'hypertension artérielle permanente et l'obésité androïde.

B. Mécanisme d'action des statines [38]

L'alimentation apporte à l'organisme, approximativement 300 à 500 mg de cholestérol par jour alors que le foie en synthétise 700 à 900 mg. Comme les deux tiers du cholestérol contenu dans le corps humain sont d'origine endogène, il était logique qu'on ait recherché des molécules capables d'inhiber la synthèse du cholestérol par le foie pour avoir un effet hypocholestérolémiant.

La cible de l'action des statines est donc la synthèse endogène du cholestérol, c'est pourquoi nous verrons dans un premier temps les étapes de cette synthèse. Nous expliquerons ensuite comment les statines interagissent et les conséquences de leur interaction sur le taux de cholestérol plasmatique.

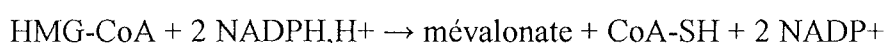
1. Rappel sur la synthèse du cholestérol

a) Etapas de synthèse

Le cholestérol est formé au terme d'environ 25 réactions enzymatiques dont une étape limitante est la transformation de l'acide 3-hydroxy-3-méthyl-glutarique en acide mévalonique, par l'HMG-CoA réductase. (Figure 3)

La première étape de la synthèse du cholestérol consiste en la condensation de trois molécules d'acétylCoA pour former une chaîne de six atomes de carbone qui correspondent à l'HMG-CoA. Cette condensation se fait sous l'action de l'HMG-CoA synthase. L'HMG-CoA est ensuite réduite de façon irréversible en mévalonate par l'HMG-CoA réductase. Cette réaction est une étape limitante de la synthèse du cholestérol et va être la cible des statines.

Le mécanisme de la réaction catalysée par l'HMG-CoA réductase est complexe. La réaction peut s'exprimer de la façon suivante :



En fait cette déacylation réductrice peut se décomposer en deux étapes :

- Une première réduction transforme l'HMG-CoA en mévaldyl-CoA intermédiaire réactionnel qui va générer du mévaldéhyde alors que le CoA SH est libéré
- Une seconde réaction permet le passage du mévaldéhyde à l'alcool primaire (mévalonate)

Le mévalonate subit ensuite une étape de phosphorylation et une décarboxylation pour donner naissance à l'isopenténylpyrophosphate (IPP). Ce dérivé en C5 est l'unité de base de tous les dérivés isoprénoïques stérols et non stérols. L'IPP se condense avec son isomère le diméthylallyl-pyrophosphate pour former le géranylpyrophosphate (GPP, C10). L'addition d'une nouvelle molécule d'IPP aboutit au farnésylpyrophosphate (FPP, C15).

La condensation de deux molécules de FPP conduit au squalène, molécule linéaire en C30. Le squalène subit ensuite une cyclisation complexe et des réarrangements intramoléculaires pour aboutir au lanostérol, premier précurseur du cholestérol présentant le noyau cyclopentanophénanthrène. Des étapes de réduction et trois décarboxylations conduisent au cholestérol (C27).

Cependant le FPP peut entrer dans plusieurs voies métaboliques autres que la biosynthèse du cholestérol. Il entre notamment dans la synthèse des polyisoprènes non stérols tels que le dolichol et les ubiquinones.

b) Sa régulation

La régulation de la synthèse du cholestérol peut s'effectuer à plusieurs niveaux, mais c'est l'HMG-CoA réductase qui est la principale cible de cette régulation. Le contrôle de cette enzyme est en grande partie assuré par les stérols. Chez les mammifères, le principal facteur de régulation est l'apport alimentaire de cholestérol.

En effet, parallèlement à la synthèse endogène de cette molécule, la cellule est capable d'extraire le cholestérol du milieu extracellulaire sous forme de LDL qu'elle internalise par le biais du récepteur aux LDL. Les récepteurs des LDL sont localisés sur la membrane cellulaire et sont chargés de fixer les LDL circulantes et de permettre leur internalisation dans les cellules, puis de les diriger vers le compartiment cellulaire où elles seront dégradées en molécules élémentaires : cholestérol, acides gras, acides aminés.

Or, présent en trop grande quantité dans la cellule, le cholestérol est cytotoxique. Par conséquent, en présence de LDL, l'activité de l'HMG-CoA réductase est fortement inhibée grâce à des mécanismes complexes. Ne persiste alors qu'une faible activité enzymatique permettant la synthèse du mévalonate indispensable à l'élaboration des dérivés non stérols nécessaires à la croissance cellulaire. Chez un sujet à l'alimentation équilibrée, la synthèse endogène de cholestérol est donc relativement faible. Il faut considérer que, la plupart du temps, le mévalonate est présent en faible quantité dans la cellule. Dans ces conditions, il est préférentiellement aiguillé vers la voie des non stérols. Cela est dû au fait que le mévalonate a plus d'affinité pour les enzymes de la voie des non stérols (prényltransférase en particulier) que pour les enzymes de la voie de synthèse du cholestérol (squalène synthase).

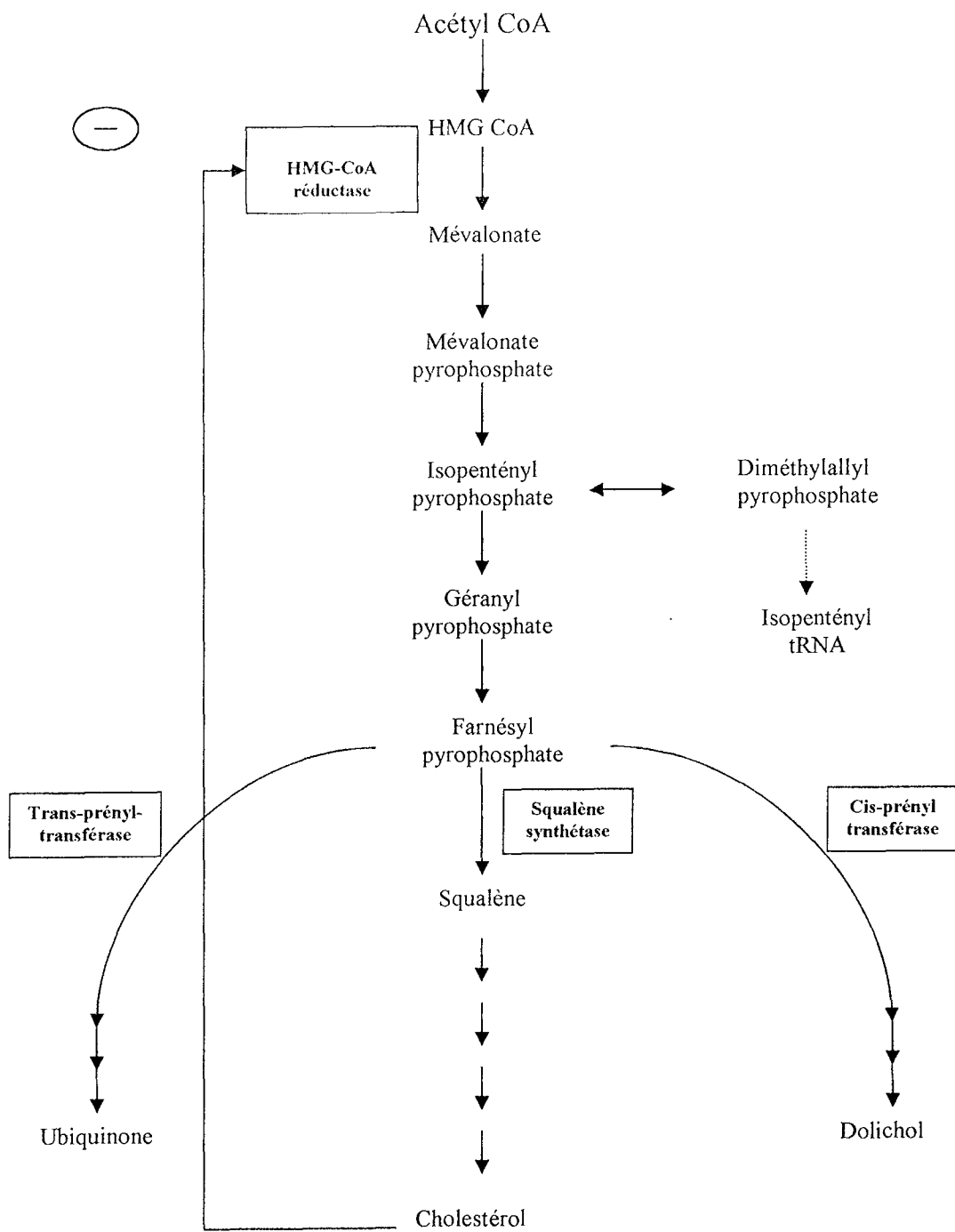


Figure 3 : La synthèse du cholestérol

2. Action des statines

a) Inhibition de l'HMG-CoA reductase

Les statines présentent une analogie de conformation avec l'HMG-CoA et sont capables d'inhiber de façon compétitive l'activité de l'HMG-CoA réductase. L'inhibition de l'HMG-CoA reductase s'effectue dans toutes les cellules et particulièrement dans l'hépatocyte.

Comme nous l'avons vu lorsque nous avons parlé de la structure chimique des statines, toutes les statines ont un cycle lactone ouvert ou fermé qui est semblable à celui de l'HMG-CoA. C'est par ce cycle qu'elles vont pouvoir se lier à l'HMG-CoA réductase et rentrer ainsi en compétition avec l'HMG-CoA. [47, 64]

b) Conséquences sur les lipoprotéines [38]

L'inhibition de l'HMG-CoA reductase entraîne des diminutions locales de concentration de cholestérol intracellulaire qui déclenchent par un mécanisme de rétro-contrôle une augmentation de l'expression du LDL-récepteur.

En effet, la concentration intracellulaire de cholestérol régule l'expression des gènes chargés de coder pour les protéines qui permettent d'approvisionner les cellules en cholestérol. 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, l'internalisation et la dégradation des LDL.

En diminuant localement les concentrations de cholestérol intracellulaire, les statines entraînent l'augmentation de l'expression des gènes qui codent pour certaines enzymes responsables de la synthèse du cholestérol (HMG-CoA synthase, HMG-CoA reductase) mais aussi du gène codant pour le LDL-récepteur.

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-1 et SREBP-2). Les extrémités terminales des SERBPs sont situées dans le compartiment cytoplasmique et sont séparées l'une de l'autre par deux séquences peptidiques qui traversent la membrane. Ces peptides sont reliés l'un à l'autre par une boucle située dans la lumière du réticulum endoplasmique. L'extrémité cytoplasmique COOH terminale des SREBPs peut former un complexe avec l'extrémité COOH terminale

d'une autre protéine intrinsèque membranaire la SREBP cleavage-activity protein (SCAP). Les stérols et donc le cholestérol interagissent avec la SCAP au niveau de l'ancrage de cette protéine à la membrane. Lorsque la quantité de cholestérol intracellulaire est faible (par exemple 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. La protéolyse des SREBPs entraîne la libération de leurs extrémités cytoplasmiques NH₂ terminales. Ces extrémités pénètrent alors dans les noyaux et se fixent à des éléments de réponse dénommés SRE-1 (sterol response element-1) présents dans les promoteurs des gènes dont l'expression est contrôlée par le cholestérol intracellulaire. SRE-1 est en particulier présent dans les gènes qui codent pour le LDL-récepteur et l'HMG-CoA réductase. La fixation des peptides NH₂ terminaux des SREBPs sur les SRE-1 entraîne l'augmentation de la transcription puis de la synthèse du LDL-récepteur et de l'HMG-CoA réductase. Le nombre des récepteurs des LDL augmente alors dans la membrane cytoplasmique, ce qui permet à la cellule hépatique d'internaliser un plus grand nombre de LDL et entraîne une réduction du nombre des LDL dans le plasma et une réduction du LDL-cholestérol. L'augmentation de la synthèse de l'HMG-CoA réductase n'entraîne pas obligatoirement *in vivo* l'accroissement de la synthèse du cholestérol puisque les statines bloquent l'activité catalytique de l'enzyme.

La diminution importante de la concentration plasmatique du LDL-cholestérol provoquée par un traitement par les statines dépend d'une augmentation de la capture puis de la dégradation des LDL circulantes par le foie. Cette dégradation hépatocytaire des LDL permet d'éliminer le cholestérol de l'organisme par la voie biliaire, soit sous sa forme inchangée, soit sous forme de sels biliaires. Un traitement par statine augmente donc l'épuration hépatique des LDL plasmatiques. Il diminue la durée de vie des LDL dans le plasma, réduisant ainsi le nombre de particules LDL en circulation et donc la concentration plasmatique du LDL-cholestérol.

Un autre mécanisme d'action cependant a été également proposé pour expliquer l'action des statines. En effet les statines seraient capables d'inhiber la sécrétion hépatique des lipoprotéines contenant l'apolipoprotéine B. En cas de déficit intracellulaire en cholestérol, il est observé une tendance à la dégradation de l'apo B et aussi une réduction de la sécrétion hépatique des VLDL et LDL. Ce mécanisme d'action a été bien documenté avec l'atorvastatine.

III. Effets pléiotropes des statines

Les statines ont en fait de multiples actions qui ne peuvent pas être attribuées au seul fait de la baisse du cholestérol endogène. L'inhibition de l'HMG-CoA réductase entraîne aussi une réduction de tous les métabolites en aval qui sont des intermédiaires impliqués dans diverses activités métaboliques. Ceux-ci contribuent notamment à la formation de substances comme l'isopentenyladénine de l'ARNt, l'ubiquinone, le dolichol, l'hème A.

Le farnesyl-pyrophosphate et le geranylgeranyl-pyrophosphate jouent un rôle particulier dans l'ancrage des protéines G à la membrane cellulaire leur permettant d'exercer leur fonction régulatrice. L'altération de ces métabolites a donc souvent été invoquée pour expliquer les actions multiples des statines, au-delà des effets strictement reliés à la baisse du LDL-cholestérol.

Certains effets pléiotropiques peuvent être la conséquence de l'abaissement du LDL-cholestérol mais plusieurs sont dus à l'action directe des statines. [24]

A. Effet sur la fonction endothéliale [24]

Les statines améliorent le fonctionnement endothélial dans les coronaires et augmentent la perfusion myocardique dans les zones hypoperfusées. C'est une propriété commune à toutes les statines et directement dépendante de la baisse des LDL. L'effet est rapide et soutenu et serait dû au relargage de monoxyde d'azote, puissant vasodilatateur. En effet les statines bloquent de façon dose-dépendante, l'action inhibitrice des LDL oxydées sur la production de NO. De plus, l'inhibition de l'HMG-CoA réductase endothéliale par une statine permet d'augmenter l'expression de la NO-synthase.

L'effet bénéfique des statines sur la fonction endothéliale et la perfusion du myocarde survient assez rapidement pour que l'on considère l'usage de ces molécules dans des situations aiguës telles que l'angine instable et le post-infarctus. Des études cliniques sont en cours afin de déterminer de façon définitive le bien-fondé de cette approche (exemples : Miracl et Princess).

B. Effet sur l'inflammation et la stabilisation de la plaque d'athérome

L'athérosclérose est la pathologie des grosses artères responsables de 50 % des décès par infarctus myocardiques et cérébraux dans les pays industrialisés. Les études épidémiologiques ont démontré que l'athérosclérose a des causes d'origine génétique et environnementales (alimentation, tabac, sédentarité...). Elle n'est plus considérée comme n'étant qu'une simple dégénérescence chronique de la paroi artérielle liée à de multiples facteurs de risque (dyslipidémies, tabac, diabète...) et à l'âge, mais on admet maintenant qu'il s'agit aussi d'un processus inflammatoire chronique capable d'évoluer vers la rupture des plaques d'athérome initialement stables et cliniquement silencieuses et de provoquer ainsi des accidents cardiovasculaires aigus et mortels (infarctus du myocarde et cérébraux). [39]

Plusieurs travaux ont relié certains marqueurs de l'inflammation dans le sang au risque cardiovasculaire. Bien que les mécanismes ne soient pas évidents, il ressort que des concentrations sanguines élevées en protéine C réactive (PCR) constituent un facteur de risque de maladies cardiovasculaires dont l'impact est accentué par l'augmentation du LDL-cholestérol ou la diminution du HDL-cholestérol. Dans l'étude CARE, il a été démontré que les sujets qui avaient des taux élevés de PCR et de serum amyloïde A (SAA), traduisant la présence d'inflammation, répondaient mieux au traitement par la pravastatine (chute de 54% du risque relatif de récurrence d'un problème coronarien) que les sujets qui n'avaient pas d'élévation de ces marqueurs (chute de 25% du risque). Cet effet est indépendant des taux plasmatiques de lipides ou de lipoprotéines.

Les statines ont la capacité de diminuer le contenu en lipides de la plaque d'athérome mais exercent aussi un effet anti-inflammatoire au niveau vasculaire. En effet, la pravastatine, la fluvastatine et la lovastatine sont capables d'inhiber la production de cytokines pro-inflammatoires (TNF- α et IL-6). La fluvastatine est aussi capable de réduire la production de métalloprotéases sécrétées par les macrophages. On note également une inhibition de l'expression de la protéine favorisant l'attraction des monocytes (MCP-1) [24].

C. Action anti-thrombotique

Le plus souvent les statines réduisent l'agrégation plaquettaire. C'est un effet bénéfique trouvé en particulier avec la pravastatine, la fluvastatine et la lovastatine.

La simvastatine est capable d'inhiber la production de thromboxane A2.

Le mécanisme de réduction de l'agrégation plaquettaire par les statines peut être lié d'une part aux modifications du contenu en cholestérol des membranes des plaquettes et d'autre part à l'effet favorable sur les LDL oxydées qui ont un rôle direct d'activation plaquettaire.

Cependant tous les mécanismes de l'effet anti-thrombotique des statines ne sont pas encore parfaitement élucidés et, par ailleurs, des résultats contradictoires ont été rapportés vis-à-vis des modifications du fibrinogène sous traitement par statine. [29]

D. Prolifération cellulaire et cancer

Les statines lipophiles sont connues pour leur capacité d'inhiber la prolifération *in vitro* et *in vivo* de toutes sortes de modèles expérimentaux, en particulier des cellules musculaires lisses.

A ce jour, en se basant sur l'ensemble des grandes études cliniques de prévention primaire et secondaire et sur des études de population, on peut affirmer que les statines sont au moins neutres en ce qui a trait au cancer.

Plusieurs mécanismes sont proposés pour expliquer des effets antinéoplasiques attribuables aux statines. En particulier, les statines peuvent bloquer la progression du cycle cellulaire causant un arrêt en phase G1. Ceci a été démontré avec la lovastatine. Cet effet est relié à la réduction de la farnésylation de l'oncoprotéine, p21Ras dont l'activité requiert son ancrage à la membrane cellulaire. D'autres protéines régulatrices sont également affectées de la même manière par les statines. L'effet des statines sur le cancer est aussi attribué en partie à leur capacité à induire l'apoptose. Certaines statines auraient la capacité d'influencer la cascade d'événements biologiques qui mène à l'apoptose, soit en augmentant l'expression de Bax, une molécule pro-apoptique, soit en diminuant celle de Bcl-2, une molécule anti-apoptique.

On s'interroge sur l'effet protecteur des statines contre certaines tumeurs dans des sous-groupes d'individus particuliers ou en combinaison avec d'autres médicaments. Des interactions médicamenteuses seraient capables d'augmenter l'effet anti-prolifératif et pro-apoptique des statines. Par exemple, l'association de la lovastatine au cisplatine, agent chimiothérapeutique, permet d'augmenter l'effet anticarcinogène du cisplatine sur le mélanome. D'autre part l'association de la lovastatine au sulindac, anti-inflammatoire non stéroïdien, augmente ses effets dans le cancer du côlon. [24]

E. Ostéoporose

Le traitement actuel de l'ostéoporose repose sur l'inhibition de la résorption osseuse par blocage de l'activité ostéoclastique par les biphosphonates. Les statines, elles, sont capables d'augmenter l'activité ostéoblastique. Ceci concerne la lovastatine, la simvastatine, la compactine et la fluvastatine en raison de leur lipophilie. La pravastatine n'aurait pas cet effet.

Cette propriété s'explique par l'action des statines sur le promoteur du gène de la protéine osseuse morphogène 2 (BMP-2), et l'augmentation de la transcription de ce facteur de croissance *in vitro*. La BMP-2 stimule à la fois la prolifération et la différenciation des ostéoblastes. [29]

Les effets pléiotropes des statines sont donc de plus en plus documentés et nombreux.

Ces effets non lipidiques participent très vraisemblablement à l'effet anti-athérogène global de la famille des statines. Si certains travaux ont pu montrer qu'un effet particulier était plus spécifique d'une molécule par rapport à une autre, il est difficile de considérer, dans l'état actuel des connaissances, que telle ou telle statine apporte un avantage particulier concernant les effets pariétaux et antithrombotiques, mais il est possible que des études futures apportent des réponses plus précises dans ce domaine.

IV. Principales caractéristiques des statines

A. Différences pharmacocinétiques

Les propriétés pharmacocinétiques des différentes statines sont comparées dans le tableau IV.

Paramètres	Lovastatine	simvastatine	pravastatine	fluvastatine	atorvastatine	cérvastatine	rosuvastatine
Origine	Microbienne	Semi-synthétique	Semi-synthétique	Synthétique	Synthétique	Synthétique	Synthétique
Prodrogue (lactone)	oui	oui	non	non	non	non	non
Lipophilie	Lipophile	Lipophile	Hydrophile	Lipophile	Lipophile	Lipophile	Hydrophile
Passage de la barrière hémato-méningée	Lactone	Lactone	non	non	N/a	N/a	non
Dosage	10 – 80 mg	5 – 80 mg	5 – 40 mg	20 – 80 mg	10 – 80 mg	0.1 – 0.8 mg	5 – 80 mg [20]
Absorption (%)	31%	60 – 85 %	35%	98%	30%	>98%	
Biodisponibilité (%)	<5	<5	17	10 - 35	12	60	
Effet de la nourriture sur la biodisponibilité	Oui (↑ 50%)	Non	Oui (↓ 30%)	Oui (↓ 15 – 25 %)	Oui (↓ 13%)	Matin : oui (↓ 23%) Soir : non	
Tmax (h)	2.8	1.3 – 2.4	0.9 – 1.6	0.5 – 1.5	2 – 4	2.5 – 3.0	
Demi-vie (heures)	2.5 - 15	1.9 – 15.6	0.8 – 3.0	0.5-2.3	11 - 30	2-3	20 [20]
Liaison protéique (%)	95	95	48	> 99	> 98	> 99	
Extraction hépatique (% de la dose absorbée)	> 70%	78 – 87 %	66%	68%	>70%	N/a	
Métabolites actifs	oui	oui	Non significatif	Non significatif	oui	oui	
Isoenzymes CYP P450 impliquées dans le métabolisme	3A4 (2C9, 2D6)	3A4 (2C9, 2D6)	-	2C9 (2D6, 3A4)	3A4	3A4 2C8	2C9 2C19 [64]
Élimination (%)	10	13	20	5	<2	24	10
Urine	83	60	70	90	>98	70	90 [20]
Fèces							

Tableau IV : Caractéristiques pharmacocinétiques des statines [46, 21]

N/a : non communiqué ; Tmax : temps pour atteindre le pic de concentration plasmatique

1. Pro-drogues [22]

La lovastatine et la simvastatine sont des pro-drogues qui sont transformées par des enzymes hydrolytiques dans le plasma et dans le foie en leur forme acide active.

Toutes les autres statines sont données sous leur forme active.

2. Hydrophilie [29]

On peut classer les statines selon leur lipophilie :

Simvastatine = cérivastatine > lovastatine = fluvastatine = atorvastatine >> rosuvastatine
> pravastatine

La pravastatine est 70 à 300 fois plus hydrophile que les autres statines. La simvastatine et la cérivastatine sont environ 2,5 à 4 fois plus lipophiles que la lovastatine, la fluvastatine et l'atorvastatine. Il est difficile de savoir si de faibles différences de caractère lipophile ont des conséquences pratiques, en particulier pour la pénétration dans certains tissus périphériques.

3. Liaison aux protéines plasmatiques

Globalement, les statines sont fortement liées aux protéines plasmatiques, principalement à l'albumine.

4. Demi-vie

Les statines ont une demi-vie courte (1 à 4 heures), à l'exception de l'atorvastatine dont la demi-vie d'élimination est longue, de l'ordre de 14 heures pour la molécule mère et même plus pour les métabolites actifs. La rosuvastatine a également une demi-vie longue de 20 heures environ.

5. Métabolisme

Des différences sensibles existent concernant le métabolisme : la plupart des statines ont des métabolites actifs et sont d'ailleurs principalement éliminées sous forme de ces métabolites, sauf la pravastatine qui est principalement éliminée sous forme inchangée. Les métabolites de la fluvastatine ne sont pas actifs.

Par ailleurs, les voies impliquées dans le métabolisme par le cytochrome P450 diffèrent en fonction des statines : pour 3 statines (lovastatine, simvastatine et atorvastatine) l'isoenzyme majoritairement impliquée est l'isoenzyme CYP 3A4. Nous détaillerons dans le chapitre des interactions médicamenteuses le fonctionnement du métabolisme par les cytochromes P450. Pour l'instant, nous allons juste décrire le métabolisme des différentes statines

La cérivastatine a une double voie de métabolisme faisant intervenir les isoenzymes CYP 3A4 et 2C8. La fluvastatine utilise principalement l'isoenzyme CYP 2C9. Enfin, la part de pravastatine métabolisée par la voie du cytochrome P450 est minime et sans conséquence clinique. [29]

Ces différences métaboliques sont importantes à connaître pour les interactions médicamenteuses possibles : la coadministration de substrats ou d'inhibiteurs du CYP 3A4 avec les statines utilisant cette isoenzyme peut augmenter le risque de toxicité. Nous aborderons plus précisément ces problèmes d'interactions dans le chapitre III.

a) Métabolisme de la lovastatine [22]

83% de la dose orale de lovastatine est éliminée dans les selles et 10% dans les urines. Dans la bile des patients traités par lovastatine, on n'a détecté que des métabolites et il n'y avait pas présence de la lovastatine ou de son cycle lactone ouvert. La structure des métabolites de la lovastatine a été d'abord étudiée après métabolisme *in vitro* et *in vivo* chez des rats et des souris. La position 6' a été identifiée comme étant le principal site de métabolisme pour donner un dérivé 6' β -hydroxy, 6'-exomethylene et 6'-methoxy qui correspondent à 65% des métabolites formés *in vitro* par les microsomes des foies de rats et de souris (figure 4).

De plus, la lovastatine subit une hydroxylation sur la position 3' et une β -oxydation conduisant à un dérivé acide pentanoïque qui est ensuite métabolisé en un conjugué taurine.

Le fait que la lovastatine elle-même, plutôt que sa forme active acide ouverte, est soumise au métabolisme est probablement dû à sa plus forte lipophilie qui lui permet d'accéder plus facilement aux enzymes CYP.

Le métabolisme de la lovastatine diffère suivant les espèces. Ainsi l'oxydation CYP-dépendante est la principale voie métabolique chez les humains et les chiens et la β -oxydation joue un rôle majeur chez les rongeurs.

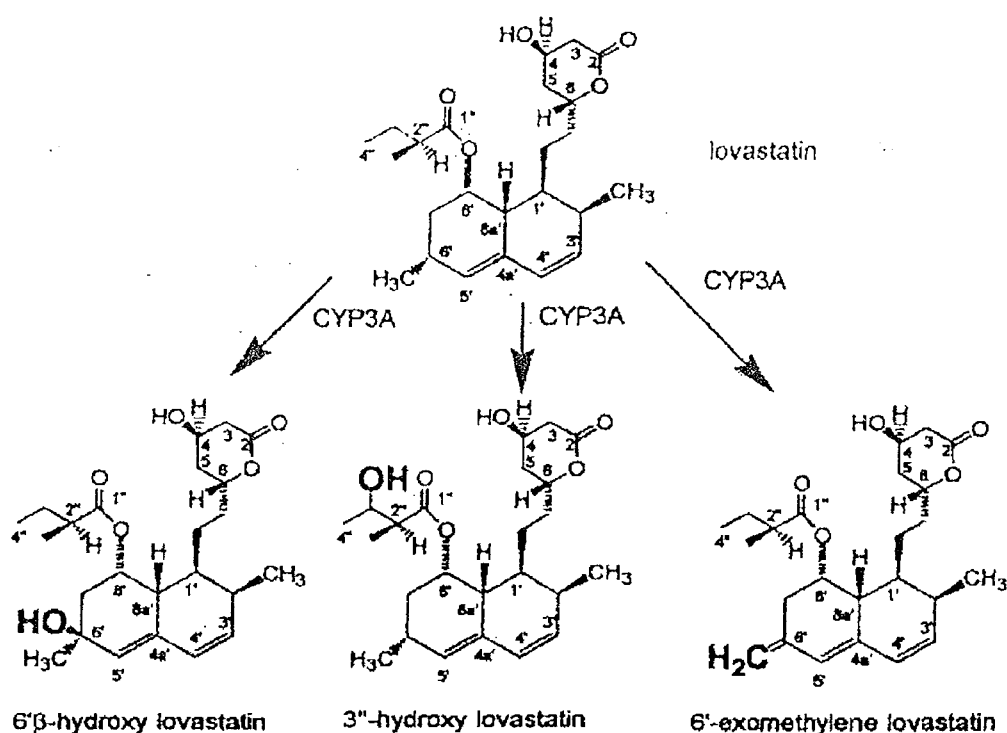


Figure 4 : Les principales voies métaboliques de la lovastatine [22]

Wang et al. (1991) ont identifiés les enzymes CYP3A comme étant les principales impliquées dans la formation des métabolites humains majeurs 6 β -hydroxy, 6'-exomethylene et 3''-hydroxy lovastatine par les microsomes du foie en utilisant des anticorps CYP3A et un inhibiteur spécifique du CYP3A, la troleandomycine. Les anticorps CYP3A réduisent de 80 % la formation de ces métabolites.

Il a été aussi décrit que la lovastatine sous sa forme hydroxy acide manifestait une affinité pour les 3 principales isoenzymes de CYP *in vitro* : CYP 3A4, CYP 2D6 et CYP2C9. [58]

b) Métabolisme de la simvastatine

La simvastatine subit un important métabolisme conduisant à plus de 10 métabolites. Les voies métaboliques et la structure des métabolites correspondent à ceux de la lovastatine. Comme la lovastatine, la simvastatine subit une hydroxylation sur le carbone 6'. Les deux molécules forment un métabolite 6'-exomethylene et le groupe 6'methyl est oxydé en un groupe hydroxymethyl ou un acide carboxylique. Cependant le métabolite 3''-hydroxy est plus important dans le métabolisme de la simvastatine que dans celui de la lovastatine. Dans la bile humaine, la simvastatine 6' β -carboxy et 6' β -hydroxy sont les principaux métabolites. Il n'y a pas ou peu de simvastatine et de simvastatine acide retrouvés dans la bile humaine.

La 6' β -carboxy simvastatine et la 6'hydroxy simvastatine maintiennent respectivement 27 % et 52 % de l'activité HMG-CoA reductase de la simvastatine. En plus de ces deux métabolites, quatre métabolites inactifs majeurs et plusieurs métabolites mineurs étaient présents dans la bile humaine.

La voie de formation du métabolite 6' β -carboxy proposée est présentée dans la figure 5. La simvastatine est métabolisée en 6'exomethylene simvastatine. Les enzymes CYP convertissent la 6'exomethylene simvastatine en un intermédiaire aldéhyde hypothétique, qui est soit métabolisé en la 6' β -carboxy simvastatine ou réduit par une réductase en la 6' β -hydroxymethyl simvastatine.[22]

Les enzymes CYP 3A du foie jouent un rôle important dans le métabolisme de la simvastatine. Cependant, elle a aussi été décrite comme ayant une affinité modérée pour le CYP3A4, CYP2D6 et CYP2C9. [58]

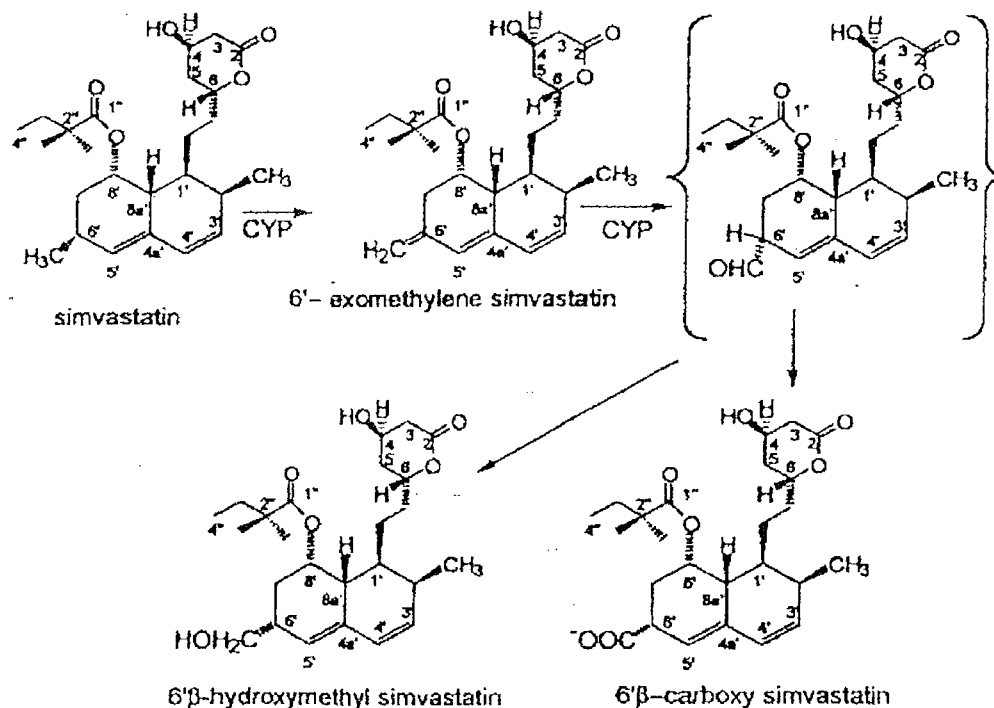


Figure 5 : voies métaboliques de la simvastatine [22]

c) Métabolisme de la fluvastatine

90 % de la dose orale de fluvastatine est absorbée par l'intestin. Cependant, la biodisponibilité chez des volontaires sains après prise de fluvastatine par voie orale est de 19 % pour une dose de 2 mg et de 29 % pour une dose de 10 mg à cause de l'important métabolisme lors du premier passage hépatique. L'augmentation de la biodisponibilité en fonction de la dose administrée est due à la saturation de l'effet de premier passage.

La fluvastatine est de plus complètement métabolisée dans le foie par hydroxylation, N-dealkylation et β -oxydation avant son excrétion fécale (>90%). Les principales réactions impliquées dans le métabolisme de la fluvastatine dans le foie sont l'hydroxylation du cycle indole à la position 5 ou 6, la perte du groupe 1-isopropyl et la β -oxydation (figure 6). Le métabolite principal dans le plasma humain est le N-des-isopropyl propionique acide qui est inactif. La 5-hydroxy (88%) et la 6-hydroxy (45%) fluvastatine conservent une activité sur l'HMG-CoA réductase mais leur présence dans le plasma est insignifiante et ne contribue pas à l'effet hypolipidémiant de la fluvastatine. [22]

Lindahl et al. ont montré que le passage transmembranaire de la fluvastatine était dépendant de sa concentration à la fois dans le colon et l'ileum du rat. Cet effet pourrait être du à une saturation de la P-glycoprotéine. L'addition de lovastatine, substrat de la P-glycoprotéine augmente significativement le passage transmembranaire de la fluvastatine. [22]

La fluvastatine est principalement métabolisée par les isoenzymes CYP2C9 comme cela a été démontré dans de nombreuses études *in vivo* et *in vitro*. [58] Dans une moindre mesure elle est aussi métabolisée par le CYP3A4 et CYP2D6. [56]

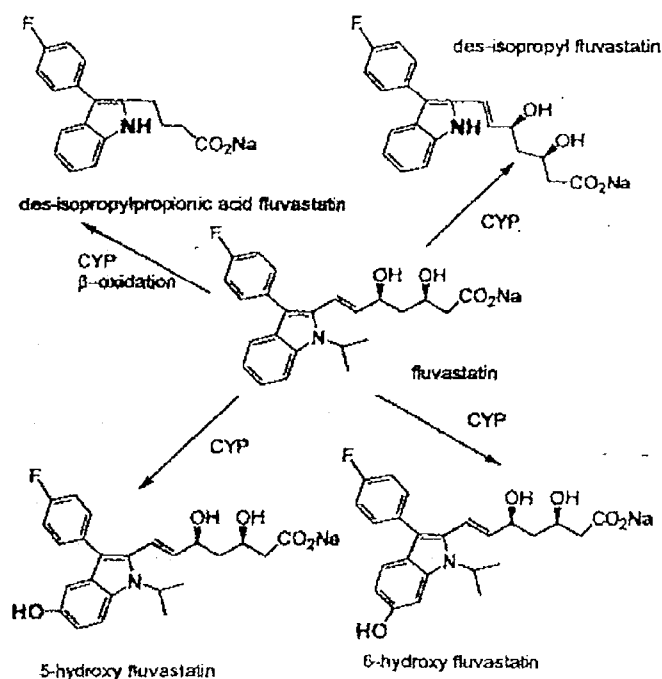


Figure 6 : Voies métaboliques de la fluvastatine [22]

d) Métabolisme de l'atorvastatine

Après une dose de 20 mg d'atorvastatine marquée au C¹⁴ plusieurs métabolites ont été détectés dans le plasma, l'urine et les selles. La demi-vie plasmatique de l'atorvastatine était de 12.6 h, celle de ses équivalents de 30 h et la radioactivité de 62.5 h ; ce qui indique la longue présence de métabolites inactifs. Après incubation avec des microsomes de foie de rat, de chiens et d'humains, la para-hydroxy et l'ortho-hydroxy atorvastatine ont été formées. Ces deux métabolites majeurs ont un effet d'inhibition de l'HMG-CoA réductase comparable à l'atorvastatine. Pendant l'incubation avec des hépatocytes humains, un autre métabolite inactif mineur β-oxydé a été formé.

Parmi les enzymes CYP1A1, 1A2, 2A6, 2B6, 2E1, et 3A4, seule le CYP3A4 métabolise l'atorvastatine pour former principalement l'ortho-hydroxy et la para-hydroxy atorvastatine. L'ortho-hydroxy atorvastatine est formée 10 fois plus vite par les enzymes CYP3A4 que la para-hydroxy atorvastatine. [22]

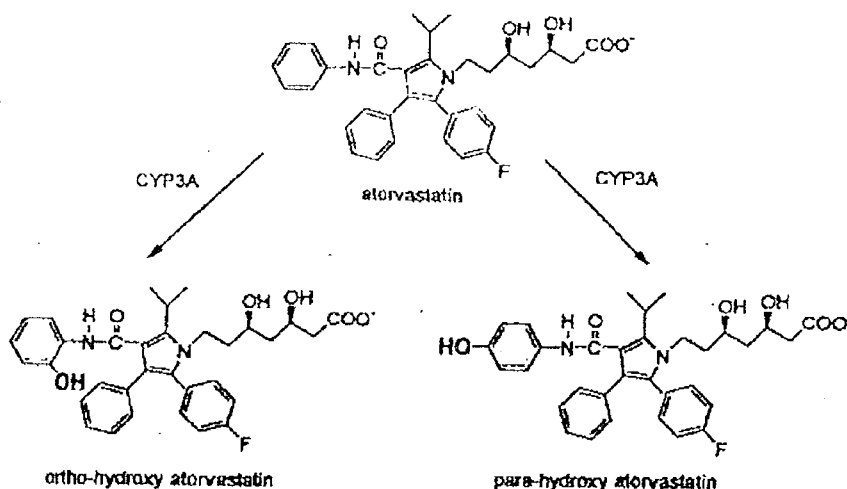


Figure 7 : Voies métaboliques de l'atorvastatine [22]

e) Métabolisme de la cérvastatine

Après l'incubation de la cérvastatine marquée au C¹⁴ avec des microsomes de foie humain, quatre métabolites ont été détectés. Les deux principaux métabolites résultent de la déméthylation du C en 5' du methyl ether benzylique (M-1) et de l'hydroxylation en 6'-isopropyl (M-23). Ces métabolites sont de plus hydroxylés (M-1) ou déméthylés (M-23) pour produire le métabolite M-24 (Figure 8). La réaction d'hydroxylation sur le 6'-isopropyle est stéréosélective et conduit à la formation d'un énantiomère 3R, 5S, 1''S. [22]

La cérvastatine présente une grande affinité pour le CYP 2C8 qui catalyse la formation de M-1 et M-23, pratiquement en proportion égale. L'affinité pour le CYP 3A4 est considérablement plus faible ; le CYP 3A4 contribue à la formation de M-1. La formation du métabolite secondaire, M-24, est catalysée par les mêmes iso enzymes CYP. Les métabolites M-1, M-23 et M-24 sont similaires à la molécule mère en terme d'activité d'inhibition de l'HMG-CoA réductase. [73, 85]

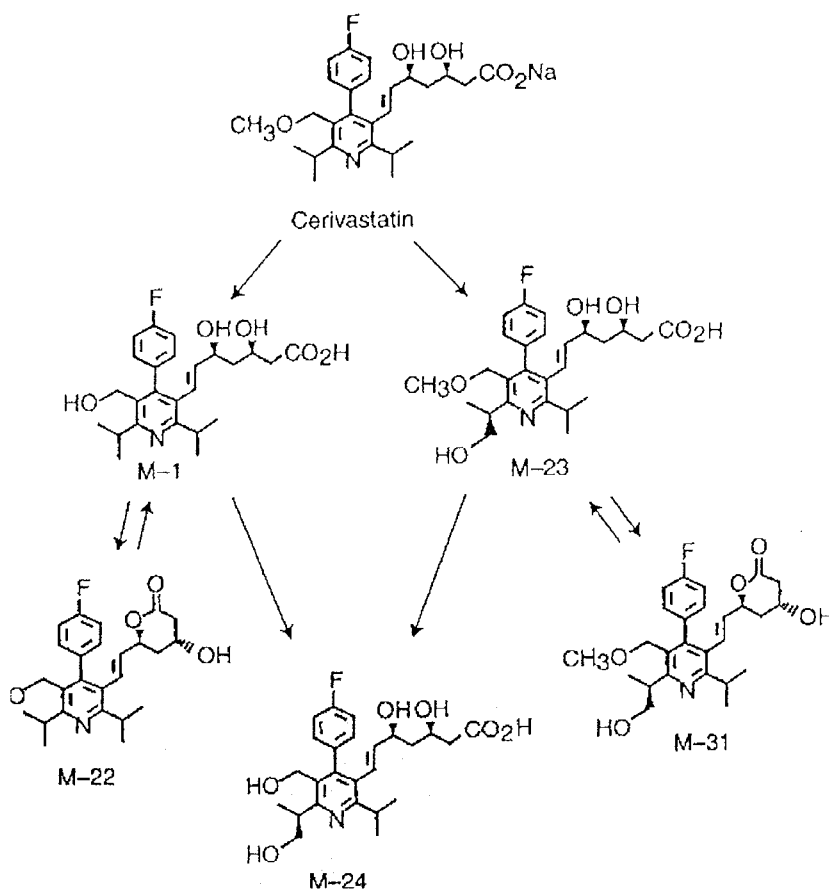


Figure 8 : Voies métaboliques de la cérvastatine [13]

f) Métabolisme de la pravastatine

Une des principales différences pharmacocinétiques entre la pravastatine et les autres statines est que la pravastatine est principalement éliminée sous forme inchangée. Après une dose intraveineuse de pravastatine marquée au C^{14} , 68.6% de la radioactivité de l'urine humaine provenant de 8 volontaires sains et 66.2% de la radioactivité des selles étaient attribuées à une molécule voisine. Plus de 15 métabolites de la pravastatine ont été détectés dans l'urine. Les principales voies métaboliques sont indiquées dans la figure 9. Plusieurs réactions différentes sont impliquées dans le métabolisme de la pravastatine, incluant une isomérisation, une glucuronidation, une sulfation, une conjugaison au glutathion et une oxydation. Le métabolite principal est la 3' α -iso pravastatine. Contrairement aux autres statines qui sont principalement métabolisées par les enzymes CYP, la dégradation acide et les réactions de phase II sont les plus importantes pour l'élimination de la pravastatine.[22]

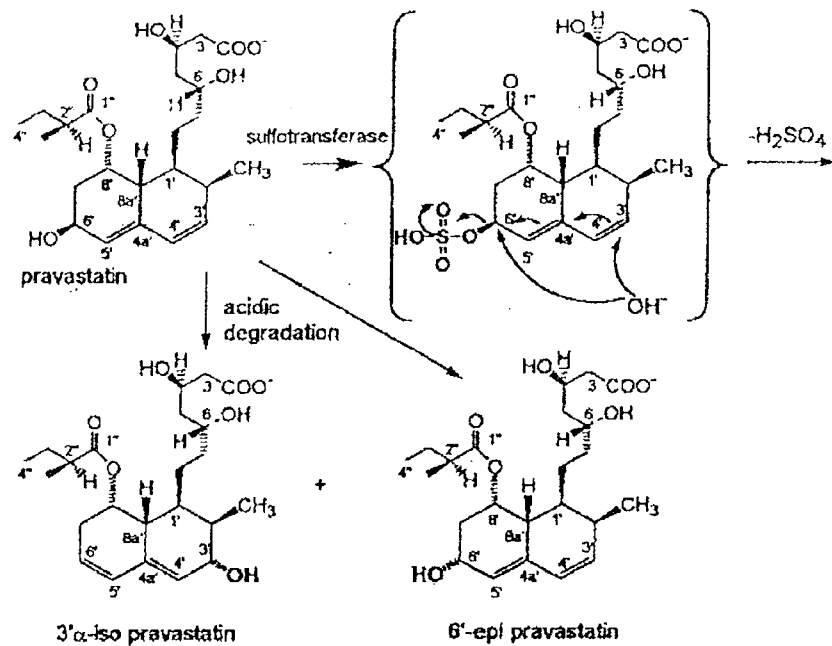
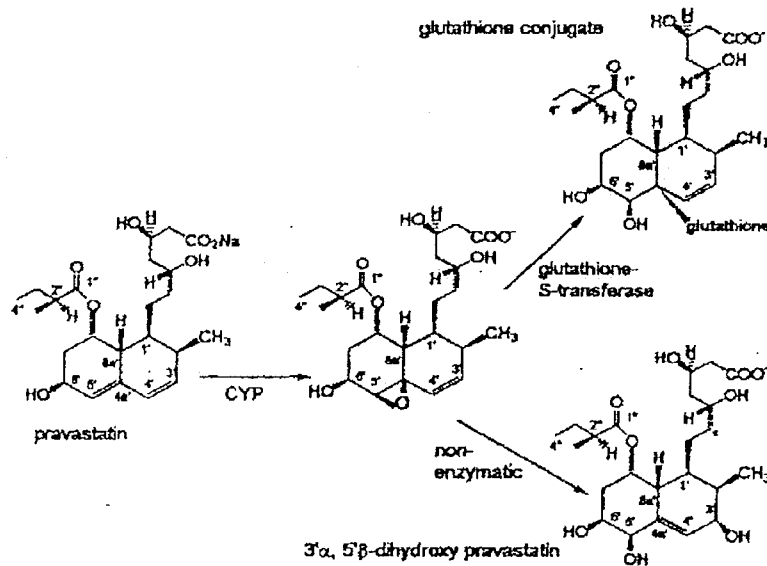
A**B**

Figure 9 : Voies métaboliques de la pravastatine [22]

Muramatsu et al. ont démontré l'implication des enzymes CYP dans la formation de la 3'-α,5'-β,6'-β-trihydroxy pravastatine mais n'ont pas identifié les enzymes CYP responsables. Dans une étude *in vitro* la pravastatine a inhibé le métabolisme dépendant des CYP2C9, 2D6 et 3A4. A partir de cette étude, Lennernäs et Fager ont listé la pravastatine comme un substrat du CYP3A. Cependant dans une étude de Jacobsen et al. [48] visant à comparer le métabolisme de la lovastatine et de la pravastatine, il a été conclu qu'il était peu probable que le métabolisme CYP3A dépendant de la pravastatine soit une voie d'élimination cliniquement significative.

B. Efficacité clinique

1. Puissance d'action

La cérivastatine est le plus puissant inhibiteur de l'HMG-CoA reductase avec des doses usuelles de l'ordre de 100 à 300 µg/jour.

Chez les patients, les doses suivantes ont été proposées comme étant approximativement équivalentes :

5 mg simvastatine = 15 mg lovastatine = 15 mg pravastatine = 40 mg fluvastatine

Les études cliniques montrent que l'atorvastatine a une efficacité proche ou supérieure à la simvastatine. [22]

2. Effet sur le LDL-cholestérol

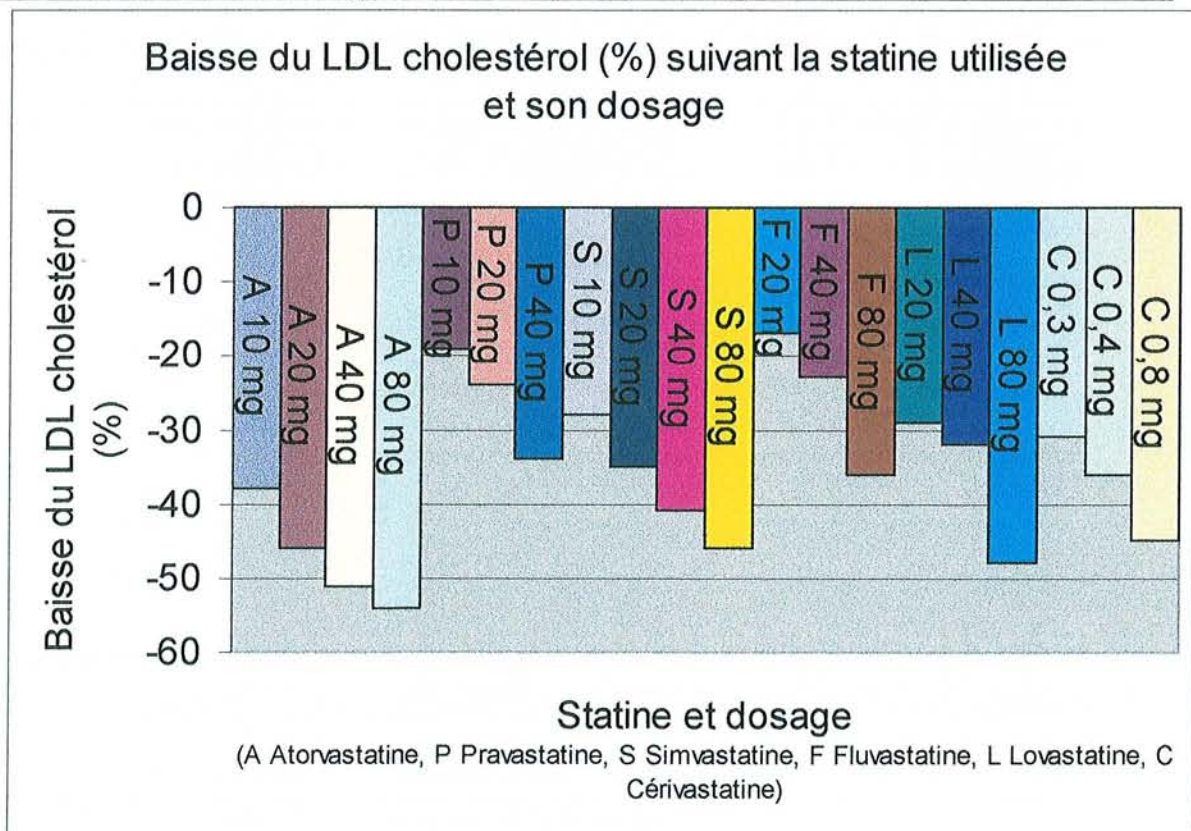
L'effet principal d'une statine est une diminution de la concentration des LDL plasmatiques avec une diminution des taux de LDL-cholestérol, cholestérol total et d'apoB. L'efficacité biologique est principalement évaluée par la baisse du taux de LDL-cholestérol, diminution qui dépend à la fois de la molécule utilisée et de sa posologie. [29]

Le tableau V montre les différents résultats obtenus sur la baisse du LDL-cholestérol suivant la statine utilisée et son dosage. Bien qu'une baisse plus importante du LDL-cholestérol puisse être obtenue en augmentant la dose de statine, ceci a des limites car la réduction supplémentaire du LDL-cholestérol est moindre en augmentant la dose. [21] La réduction supplémentaire obtenue sur le LDL-cholestérol est en moyenne de 6% chaque fois que la dose est doublée. [29]

Les premières données sur la rosuvastatine montrent que celle-ci diminue le LDL-cholestérol significativement, de 34% à 1 mg/jour à 65% à 80 mg/jour. [81, 82]

Tableau V: Baisse du LDL cholestérol exprimée en pourcentage suivant le dosage de six statines chez des patients souffrant d'hypercholestérolémie [21]

STATINE	Dose	LDL Cholestérol
	(mg/j)	(%)
ATORVASTATINE	10	- 38
	20	- 46
	40	- 51
	80	- 54
PRAVASTATINE	10	- 19
	20	- 24
	40	- 34
	80	- 46
SIMVASTATINE	10	- 28
	20	- 35
	40	- 41
	80	- 46
FLUVASTATINE	20	- 17
	40	-23
	80	- 36
	160	- 48
LOVASTATINE	20	- 29
	40	- 32
	80	- 48
CERIVASTATINE	0.3	- 31
	0.4	- 36
	0.8	- 45



En dehors de l'effet quantitatif sur les LDL, différentes statines ont également été évaluées vis-à-vis d'un effet qualitatif sur la répartition des LDL en fonction de leur taille ou densité. En effet, de nombreuses données épidémiologiques militent en faveur d'un rôle particulièrement athérogène des LDL petites et denses. Les statines modifient peu ou pas le profil de taille des LDL, en dehors de l'atorvastatine qui, dans deux travaux tend à diminuer également la fraction des LDL petites et denses, mais avec un effet sur la répartition des sous-classes de LDL qui reste moindre que celui observé avec les fibrates. Par ailleurs, de nombreux travaux ont montré une diminution de l'oxydabilité des LDL après traitement par diverses statines. Dans le cas de l'atorvastatine, les propriétés antioxydantes sont dues aux métabolites actifs mais pas à la molécule mère. [29]

3. Effet sur les autres lipoprotéines

L'effet des statines sur les triglycérides dépend essentiellement de 2 paramètres, du taux de base des triglycérides et de la baisse obtenue sur le LDL-cholestérol, c'est-à-dire de la puissance d'inhibition de l'HMG-CoA réductase.

Les effets sur les lipoprotéines de haute densité sont modestes avec les statines : le plus souvent une augmentation modérée (de l'ordre de 5 à 8%) est notée pour les taux de HDL-cholestérol et d'apolipoprotéine A1. Le mécanisme montré avec la pravastatine serait une augmentation de la production d'apoA1 des HDL. [29]

4. Les grandes études

Cinq études, trois en prévention secondaire (étude 4S, LIPID et CARE) et 2 en prévention primaire (études WOSCOPS et AFCAPS/TextCAPS) ont définitivement prouvé le bénéfice important des statines. Elles ont été réalisées avec une méthodologie rigoureuse comparant un groupe traité par statine à un groupe placebo. Dans toutes ces études (résumées dans le tableau VI) qui s'adressent à des populations différentes et qui ont été réalisées avec trois statines (simvastatine, pravastatine et lovastatine), le bénéfice cardiovasculaire a toujours été significatif dans le groupe statine par rapport au groupe placebo.

	Prévention secondaire			Prévention primaire	
	4S	LIPID	CARE	WOSCOPS	AFCAPS/TextCAPS
Population étudiée					
Age	35-70 ans	31-75 ans	21-75 ans	45-64 ans	45-73 ans
Sexe (% hommes)	82% hommes	83% hommes	86% hommes	100% hommes	85% hommes
Effectif (n)	n=4444	n=9014	n=4159	n=6595	n=6605
Statine (mg/j)	Simvastatine 20-40	Pravastatine 40	Pravastatine 40	Pravastatine 40	Lovastatine 20-40
Suivi moyen (an)	5.4	6.1	5.0	4.9	4.8
Paramètres lipidiques de base (moy., g/l)					
CT	2.61	2.18	2.09	2.72	2.21
LDL-C	1.88	1.50	1.39	1.92	1.50
HDL-C	0.46	0.36	0.39	0.44	0.37
TG	1.31	1.38	1.55	1.63	1.58
% moyen de réduction de LDL-C	35	25	28	26	25
Evénements cliniques (% réduction)					
Mortalité totale	30+	22+	9	22	Abs
ECM	34+	29+	24+	31+	37+
ECM dans groupe placebo (pendant la durée de l'étude)	22.6%	15.9%	13.2%	7.9%	2.9%
NPT	13	28	32	40	50

Tableau VI : Etudes de prévention primaire et secondaire par les statines [29]

ECM=événement coronaire majeur ; NPT=nombre de patients à traiter pendant 5 ans pour éviter un ECM (approximatif) ; +statistiquement significatif par rapport au groupe placebo ; Abs=absence de réduction

a) Prévention primaire [27]

Il existe actuellement deux études justifiant d'une possible intervention thérapeutique dans la maladie coronarienne :

- L'étude WOSCOPS (The West Of Scotland Coronary Prevention Study) a été réalisée en double aveugle (placebo versus 40 mg de pravastatine) chez 6595 hommes écossais âgés de 45 à 64 ans (âge moyen 55 ans), hypercholestérolémiques. Le suivi a été de 4.9 ans. La diminution de 26% du LDL cholestérol a été associée à une diminution très significative de la fréquence des événements combinés décès coronariens - infarctus du myocarde non fatal (31%), une réduction de la mortalité cardiovasculaire (32 %) et une réduction de 22% de la mortalité totale. L'étude a duré environ 5 ans mais le bénéfice est apparu précocement.
- L'étude AFCAPS/TexCaps (The Air Force/ Texas Coronary Atherosclerosis Prevention Study) a élargi ses résultats à une population contenant des femmes (15%) et des sujets âgés (moyenne globale de population 58.2 ans, 21% des patients de plus de 65 ans). Cette étude a été réalisée aux Etats-Unis avec la lovastatine (30 mg par jour en moyenne) sur 6605 sujets avec un LDL cholestérol de 3,35 à 4,9 mmol/l (soit 1,3 à 1,9 g/l), un HDL < 1,16 mmol/l (0,45 g/l), et un rapport LDL/HDL > 5. Après 4,8 ans de suivi moyen, cette étude a montré une diminution de 37 % des accidents coronariens majeurs, dont 40 % d'infarctus en moins, parallèle à une réduction de 25% en moyenne du LDL cholestérol.

b) Prévention secondaire [27]

- L'étude 4S (The Scandinavian Simvastatin Survival Study) est un essai thérapeutique randomisé multicentrique conduit en double aveugle et portant sur 4 444 hommes et femmes âgés de 35 à 70 ans, ayant des antécédents d'angor ou d'infarctus et présentant une cholestérolémie modérément élevée après 8 semaines d'un régime adapté (5,5-8 mmol/l) (2,1-3,1 g/l). Les patients présentant des antécédents d'infarctus compliqués d'un dysfonctionnement myocardique important ou nécessitant un traitement médicamenteux pour insuffisance cardiaque ont été exclus de l'étude, ce qui a amené à sélectionner des patients à plus faible risque que ceux que l'on rencontre habituellement après infarctus.

Les patients présentant une hypertriglycéridémie ($> 2,5$ mmol/l ou $2,18$ g/l) ont également été exclus de l'étude. Le traitement avait pour objectif de réduire la cholestérolémie totale à des valeurs comprises entre 3 et $5,2$ mmol/l ($1,2$ à $2,0$ g/l). La simvastatine (20 à 40 mg par jour) a diminué la cholestérolémie totale de 25 % et le LDL cholestérol de 35 %, augmentant le HDL cholestérol de 8 %. Après un suivi moyen de $5,4$ ans, la mortalité globale, objectif principal de l'étude était significativement inférieure dans le groupe traité en comparaison au groupe placebo (8 % versus 12 %). La fréquence de l'événement combiné décès d'origine coronaire – infarctus du myocarde fatal et non fatal, arrêt cardiaque ressuscité a également été significativement diminuée (19 % versus 28 %), le bénéfice obtenu ne semblait pas dépendre de la cholestérolémie initiale. Les bénéfices du traitement par la simvastatine persistent à plus de 7 ans de l'étude, 2 ans après la fin de l'étude, c'est-à-dire après un suivi moyen de $7,4$ ans.

- Les résultats d'une méta-analyse de 4 études menées avec la pravastatine en prévention secondaire (PLAC I, PLAC II, REGRESS, KAPS) portant sur un total de 2000 patients donnent des résultats comparables (réduction de 46 % de la mortalité globale).
- Les données de l'étude CARE (The Cholestérol And Recurrent Events) étendent les résultats de 4S à des patients ayant une hypercholestérolémie moins franche (cholestérol total $< 6,2$ mmol/l) ($2,4$ g/l) ; LDL-cholestérol entre 3 et $4,5$ mmol/l ($1,2$ - $1,8$ g/l). Cette étude inclut $4\ 159$ hommes et femmes de 21 à 75 ans qui ont été randomisés 3 à 20 mois après un infarctus du myocarde pour recevoir soit 40 mg de pravastatine par jour, soit un placebo. Le critère de jugement principal associait mortalité d'origine coronaire et infarctus non fatal (événement combiné) sur un suivi de 5 ans. Le risque de l'événement combiné a été réduit de 24 % dans le groupe pravastatine ($10,2$ % versus $13,2$ %). L'effet de la pravastatine est précoce ainsi qu'en témoigne la divergence des courbes de Kaplan Meier qui se séparent dès la deuxième année. Fait intéressant, cette réduction du risque se retrouve tant chez les hommes que chez les femmes, chez les sujets âgés, hypertendus, diabétiques, fumeurs, que la fraction d'éjection ventriculaire gauche soit > 40 % ou abaissée (entre 25 et 40 %). En revanche, l'efficacité thérapeutique est bien moindre chez les sujets présentant un LDL-cholestérol initial $< 3,2$ mmol/l ($1,25$ g/l) et/ou une triglycéridémie initiale $> 1,6$ mmol/l ($1,44$ g/l)

- L'étude LIPID (The Long term Intervention with Pravastatin in Ischaemic Disease Study) a été menée chez 9 014 patients australiens et néo-zélandais ayant présenté un infarctus du myocarde pour 75 % d'entre eux, ou un angor instable pour les autres. Les critères d'inclusion comprenaient une cholestérolémie de 4 à 7 mmol/l (1,55 à 2,71 g/l), des antécédents soit d'infarctus du myocarde, soit d'angor instable dans les 3 à 36 mois avant l'inclusion (avec stratification sur ce critère) et un âge compris entre 31 et 75 ans. Les critères d'exclusion étaient l'existence d'une insuffisance cardiaque, une triglycéridémie ≥ 5 mmol/l (4,45 g/l), une pathologie rénale ou hépatique, et l'utilisation d'autres médicaments hypolipémiants. La moitié des sujets étaient randomisés dans les groupes placebo, l'autre moitié a été traitée par 40 mg par jour de pravastatine. Les patients étaient suivis tous les six mois avec un bilan lipidique comprenant les dosages de cholestérol, triglycérides, HDL cholestérol, apolipoprotéine A1 et B, au bout de 1, 3 et 5 ans. Au terme d'un suivi d'environ 5 ans, il existait une diminution très significative de la mortalité totale (- 23 %) et de la mortalité coronarienne (- 24 %).

CHAPITRE II : EFFETS INDESIRABLES DES STATINES

Les statines ont bénéficié d'un essor sans précédent dans le domaine de la prévention des maladies cardiovasculaires. Cependant, du fait de leur utilisation au long cours et de leur but préventif vis-à-vis de ces maladies, elles doivent faire preuve d'un profil de tolérance irréprochable.

Avec l'augmentation importante des prescriptions de statines, on a vu apparaître parallèlement une augmentation des notifications d'effets indésirables. Le retrait de la cériavastatine en août 2001 ne fait que démontrer que les statines sont loin d'être des molécules anodines. Comme avec tout médicament, il existe toujours un risque néfaste associé à l'effet thérapeutique recherché.

Le but de ce chapitre est de définir les effets indésirables des différentes statines et de comparer leur profil de tolérance.

I. Tolérabilité générale

Après une utilisation clinique de 15 ans sur des millions de patients, il a été démontré que le traitement par statine est sûr et bien toléré. [9, 30]

Les effets secondaires associés aux statines sont en général transitoires et bénins. Dans les essais cliniques le degré de tolérabilité et le taux d'arrêt du traitement à cause des effets indésirables (0.3% à 4%) n'ont pas eu de différence significative dans le groupe sous statine par rapport au groupe de contrôle. [65]

Le taux d'effets secondaires graves notifiés pour les statines est très faible (< 1 %). Il comprend un faible risque d'augmentation des enzymes hépatiques et des myopathies.

A. Tableau des effets indésirables listés dans la base de données BIAM

Tableau VII : Effets secondaires des statines recensés dans la base de données BIAM

	Lovastatine	Simvastatine	Fluvastatine	Pravastatine	Atorvastatine	Cérivastatine
Nausées	Certain rare	Certain rare	Certain rare	Certain rare		
Vomissement	Certain rare					
Dyspepsie		Certain	Certain rare		Certain rare	
Flatulence		Certain rare				
Douleur abdominale		Certain rare	Certain rare	Certain rare	Certain rare	Certain rare
Diarrhée	Certain rare	Certain rare		Certain rare		
Constipation		Certain rare		Certain rare	Certain rare	
Colite		A confirmer				
↑Transaminases	Certain rare	Certain rare	Certain rare	Certain rare		
Hépatite mixte	Certain	A confirmer			Certain	
Hépatite cholestatique	Certain			A confirmer	A confirmer	
Hépatite cytolytique		A confirmer				
Hépatite aiguë					Certain	
Pancréatite aiguë		Certain rare			A confirmer	
Douleur musculaire	Certain très rare			Certain rare	Certain rare	Certain rare
Myopathie	Certain très rare	Certain				
Myasthénie (aggravation)				A confirmer		
Rhabdomyolyse	Certain très rare	Certain rare	A confirmer	A confirmer		Certain
↑CPK	Certain très rare	Certain rare	A confirmer	Certain rare	Certain rare	Certain rare
Polymyosite		A confirmer				
Douleur articulaire						Certain rare
Douleur lombaire						Certain rare
Polyarthrite		A confirmer				
Dermatomyosite	A confirmer	A confirmer		A confirmer		
Neuropathie périphérique	A confirmer	A confirmer		A confirmer		
Paresthésie		Certain très rare				
Hypoesthésie cutanée			Certain très rare			
Fièvre	A confirmer					Certain rare
Asthénie		Certain rare				
Anxiété	Certain très rare					
Insomnie			Certain très rare			
Troubles du sommeil	Certain très rare	Certain	A confirmer	A confirmer	A confirmer	A confirmer

	Lovastatine	Simvastatine	Fluvastatine	Pravastatine	Atorvastatine	Cérvastatine
Cauchemars		Certain				
Impuissance	A confirmer	A confirmer		A confirmer		
Oligospermie	A confirmer					
Céphalée		Certain rare	Certain rare			
Anorexie	Certain très rare					
Alopécie		Certain rare				
Trouble de la vision	A confirmer					
Sécheresse de l'oeil	Certain rare					
Cataracte	Certain très rare	A confirmer				
Rash		A confirmer	Certain rare	Certain rare		
Microangiopathie thrombotique		A confirmer				
↑ Fibrinémie					A confirmer	
Syndrome lupique	A confirmer	A confirmer				
Eruption lichenoïde			A confirmer			
Syndrome de Lyell					A confirmer	
Thrombopénie		A confirmer			A confirmer	
Photosensibilisation		A confirmer				
Anosmie	A confirmer					
Dépression		Certain rare		Certain rare		
Ichtyose	A confirmer					
Porphyrie cutanée tardive				A confirmer		
Protéinurie		A confirmer				
Diabète				A confirmer		
Anémie hémolytique	A confirmer					
Hypotension artérielle		A confirmer				
Gynécomastie		Certain		A confirmer		
Pneumonie interstitielle		A confirmer				
Sinusite						Certain rare
Rhinite						Certain rare
Phénomène de rebond		A confirmer				
Insuffisance respiratoire aiguë			A confirmer			

Tableau VII (suite)

B. Lovastatine, simvastatine

Dans l'étude 4S, le taux d'arrêt du traitement pour cause d'effets indésirables était de 6% à la fois dans le groupe prenant de la simvastatine et dans celui sous placebo. Le plus souvent, les effets notés étaient des troubles digestifs : constipation, douleurs abdominales, flatulence, nausées et dyspepsie. On a pu également observer des maux de tête, de l'asthénie, des troubles du sommeil, des vertiges, de la fatigue, des éruptions cutanées mais dans une moindre mesure. [99]

Une hypothèse a été émise concernant l'origine de ces éruptions cutanées. Elles pourraient être liées à l'inhibition de la synthèse du cholestérol par les kératinocytes. Ceci réduirait l'intégrité de la barrière cutanée et pourrait conduire à de l'eczéma. [65]

Les troubles du sommeil devraient être plus fréquents avec les produits les plus lipophiles (lovastatine, simvastatine) mais cela n'a pas été confirmé dans les essais cliniques. [65]

C. Fluvastatine

Les effets secondaires associés à la fluvastatine sont en général transitoires et bénins ; maux de tête (8.9%), dyspepsie (7.9%), diarrhée (4.9%), douleur abdominale (4.9%), nausée (3.2%) et insomnie (2.7%) sont apparus dans les essais cliniques plus fréquemment sous fluvastatine que sous placebo. Les effets indésirables ont provoqué l'arrêt du traitement chez 3.5% des patients. [56]

D. Atorvastatine

L'atorvastatine a une fréquence d'effets secondaires similaire aux autres statines. Des troubles digestifs tels que constipation, flatulence et dyspepsie sont les plus fréquents effets gastro-intestinaux. Les maux de tête sont aussi une plainte fréquente. Des problèmes de rash cutané ont été également décrits. [65]

E. Cérivastatine

En général, la cérivastatine a été bien tolérée dans les essais cliniques. Les données provenant d'études américaines *versus* placebo, par exemple, ont montré que la cérivastatine à 0.4 mg/jour avait pratiquement la même tolérabilité que le placebo. Dans ces études, des effets secondaires sont apparus chez 65.3% des patients recevant la cérivastatine et chez 64.5% des patients prenant le placebo. L'arrêt du traitement à cause des effets secondaires a été effectué chez 2.8% des patients sous cérivastatine et chez 2.2% des patients sous placebo. Les plus fréquents des effets secondaires était des maux de tête, des pharyngites et des rhinites. Les effets secondaires étaient habituellement transitoires et bénins. [85]

F. Pravastatine

La pravastatine est aussi bien tolérée que les autres statines. Les effets secondaires sont en général bénins et transitoires, les plus fréquents étant des troubles gastro-intestinaux, des céphalées, des rashes cutanés.

Dans les études cliniques (WOSCOPS, CARE, et LIPID), l'arrêt du traitement à cause des effets secondaires a été moins fréquent chez les patients traités par pravastatine que par placebo. [62, 84]

II. Les principaux effets secondaires

Les statines sont relativement bien tolérées par la majorité des patients. Le triparanol, un des premiers agents hypocholestérolémiant, a été responsable d'opacifications du cristallin à des doses très proches des doses thérapeutiques, ce qui a entraîné son retrait des essais cliniques. De ce fait, très tôt, des études ont été réalisées sur les inhibiteurs de l'HMG-CoA reductase et leur éventuel effet cataractogène. Nous verrons qu'elles n'ont pas permis d'imputer aux statines une augmentation du risque de cataracte aux doses thérapeutiques. On a également soupçonné les statines d'être responsables de troubles du système nerveux central notamment des troubles du sommeil et des impuissances. Cependant aucune relation de cause à effet n'a été clairement démontrée.

Par contre il existe un risque d'hépatotoxicité sous traitement par statine. Ce risque a été observé avec toutes les molécules et semble être dose dépendant. Les statines peuvent également être myotoxiques et conduire à des rhabdomyolyses. Nous étudierons plus en détail ce risque et notamment comment il a conduit au retrait de la cêrivastatine.

Dans un dernier chapitre, nous parlerons des effets secondaires engendrés par la baisse du cholestérol et attribuables à tous les hypocholestérolémiants.

A. Statines et formation de cataracte

1. Le risque théorique [28, 93]

Les agents qui interrompent la synthèse du cholestérol au niveau d'une des dernières étapes ont été responsables d'opacification du cristallin chez les animaux et les humains. De ce fait une attention particulière a été portée aux inhibiteurs de l'HMG-CoA réductase sur leur rôle éventuel dans la formation de cataracte.

Les molécules lipophiles notamment peuvent pénétrer beaucoup plus facilement le cristallin que les molécules hydrophiles. Elles sont donc susceptibles d'engendrer plus aisément une opacification du cristallin soit à cause d'une réduction excessive de cholestérol à l'intérieur de la lentille, soit à cause d'une accumulation de la molécule dans le tissu.

Les études à long terme chez les animaux ont montré que certaines statines (simvastatine, fluvastatine) pouvaient entraîner des cataractes lorsqu'elles étaient administrées à des doses excessives. Cependant, bien qu'un cas isolé de cataracte ait été rapporté chez l'homme avec la simvastatine, les examens cliniques des patients sous statines n'ont pas démontré de risque cataractogène.

2. Etudes expérimentales

a) *In vitro* [28]

Gerson et al. ont réalisé *ex vivo* des études utilisant des cristallins explantés d'animaux expérimentaux pour comparer l'effet de l'hydrophilie et de la lipophilie des inhibiteurs de l'HMG-CoA reductase. L'incorporation à l'intérieur du cristallin d'acetate radiomarqué [C^{14}] dans les molécules de cholestérol peut être altérée par une forte concentration de statine. L'inhibition de la synthèse de cholestérol dans le cristallin par la lovastatine et la simvastatine relativement lipophiles est environ 100 fois supérieure à celle observée avec la pravastatine hydrophile. Cette altération sélective de la synthèse de cholestérol à l'intérieur du cristallin est certainement due à l'incapacité de la pravastatine à pénétrer dans le cristallin et permet de supposer que les agents hydrophiles ont moins de risque d'engendrer des cataractes que les composés caractérisés par un haut degré de lipophilie et de pénétration dans les tissus.

Cependant aucune relation entre la baisse de cholestérol à l'intérieur du cristallin et la formation de cataracte n'a été véritablement établie. Dans ces expérimentations, de très hautes doses d'inhibiteurs de l'HMG-CoA reductase ont été utilisées. Ces doses étaient largement en excès par rapport à celles normalement préconisées dans le traitement des dyslipidémies (environ 14 fois supérieures).

b) *In vivo*

Plusieurs études ont été réalisées afin de vérifier s'il y avait un risque réel de développer une cataracte sous traitement par statines. Ces études sont résumées dans le tableau VIII [28] :

Etude	Molécule(s) concernée(s)	Population observée	Examens pratiqués	Conclusion
Laties et al [57]	Lovastatine à 20, 40 ou 80 mg/j par rapport à un placebo	8245 participants à EXCEL (Expanded Clinical Evaluation of Lovastatin)	Examen de l'acuité visuelle et fond d'œil après 48 semaines de traitement	Aucune différence statistique significative entre les différents traitements
Lundh et Nilsson [63]	Simvastatine	29 patients traités comparés à un groupe de contrôle	Examen ophtalmologique après 24 mois	Aucun effet délétère de la simvastatine sur l'œil démontré
Schmidt et al. [94]	Simvastatine	45 patients traités comparés à un groupe de contrôle	Examen ophtalmologique tous les 6 mois pendant les 24 mois de traitement	Aucune différence significative entre les 2 groupes
Harris et al. [44]	Simvastatine à 20 ou 40 mg/j ou placebo	621 patients comparés à un groupe de contrôle	Examen ophtalmologique au bout de 6 et 18 mois de traitement	Les effets de la simvastatine sur les paramètres ophtalmologiques ne sont pas différents de celui du placebo

Tableau VIII : Etudes ophtalmologiques des statines [28]

Schlienger et al. [93] ont réalisé une étude grâce aux données de la United Kingdom-based General Practice Research Database. Le but était de comparer le risque de cataracte chez des personnes traitées par des statines par rapport à d'autres traitées par des fibrates, des autres hypolipémiants ou sans aucun traitement hypolipémiant. Cette large étude de cas met en évidence que le traitement par statines aux doses thérapeutiques n'est pas associé à une augmentation du risque de cataracte.

Cependant, on s'interroge quand même sur leurs effets à hautes doses. En effet, chez l'animal, il existe une relation directe entre la formation de cataracte et le taux plasmatique de l'inhibiteur de l'HMG-CoA reductase [40]. C'est un effet dose-dépendant. On a remarqué ainsi que lorsque la simvastatine était associée à l'erythromycine, un inhibiteur de son métabolisme qui augmente sa concentration plasmatique, il y avait une augmentation du risque de cataracte. Cette interaction médicamenteuse sera abordée dans la troisième partie. Elle démontre qu'à fortes doses, les statines chez l'homme peuvent également opacifier le cristallin. Cependant, la dose de simvastatine préconisée dans le traitement des hyperlipidémies (40 mg/j) produit un taux plasmatique 14 fois plus faible que le taux minimal cataractogène chez le chien.

En conclusion, aucune toxicité ophtalmologique n'a été démontrée avec les inhibiteurs de l'HMG-CoA reductase utilisés aux doses thérapeutiques. Le risque de cataracte est dose-dépendant et n'est pas associé à une utilisation des statines au long cours.

Par mesure de précaution cependant, on peut effectuer un examen ophtalmologique avant l'instauration de tout traitement puis tous les ans.

B. Effets des statines sur le système nerveux central

1. Troubles du sommeil

Des troubles du sommeil ont été décrits avec l'utilisation des statines et en particulier avec la lovastatine et la simvastatine. Ceux-ci peuvent être associés à de l'anxiété, de l'irritabilité et des difficultés de concentration. En fait ces problèmes seraient plus communs avec les statines lipophiles qui traversent plus facilement la barrière hématoencéphalique que les statines hydrophiles comme la pravastatine. [99]

Cependant, plusieurs études n'ont montré aucune différence d'effets secondaires centraux entre la lovastatine et la pravastatine ou entre la simvastatine, la pravastatine et un placebo.

L'étude EXCEL a évalué plusieurs dosages de lovastatine pris sur une période de 48 semaines et n'a pu démontrer aucune altération du sommeil chez les personnes traitées par la lovastatine par rapport à celles sous placebo. Il en est de même dans l'étude 4S. [28, 99]

En résumé, les inhibiteurs de l'HMG-CoA reductase semblent provoquer peu de troubles de sommeil et de cognition comparés aux placebos.

2. Impuissance

Des cas de troubles de l'érection ont été décrits avec la lovastatine, la pravastatine et la simvastatine. Parfois ces troubles étaient associés à des baisses de la libido. On n'est pas certain que ces effets soient dus aux médicaments, même s'ils réapparaissent à leur réadministration. Dans l'étude 4S, il n'y avait cependant aucune différence concernant l'incidence de l'impuissance dans les groupes recevant de la simvastatine et ceux sous placebo.

Le cholestérol est nécessaire à la synthèse des stéroïdes. Ainsi les statines en inhibant la synthèse du cholestérol peuvent réduire la synthèse des androgènes, ce qui pourrait être à l'origine d'une impuissance. Cependant les données sur ces effets sont contradictoires. De très faibles baisses du taux de testostérone plasmatique, ont été effectivement rapportées après administration de simvastatine à 20 mg/j pendant 6 à 12 mois. De plus, la simvastatine à 80 mg/j pendant 12 semaines a entraîné une baisse mais très modérée de testostérone. D'autres études versus placebo n'ont montré aucun effet significatif de la simvastatine à 20 ou 40 mg/j ou de la pravastatine à 40 mg/j sur la production de testostérone. [99]

C. Statines et hépatotoxicité

Les médicaments qui sont métabolisés par le foie peuvent provoquer des troubles hépatiques, notamment des élévations des transaminases. Les inhibiteurs de l'HMG-CoA reductase varient dans leur degré de concentration hépatique. Ceci s'explique par leur différence de lipophilie et de coefficient de partition dans les tissus. Cependant, le degré de dysfonctionnement hépatique associé aux statines semble être similaire lorsqu'il est analysé dans différents essais cliniques et études de tolérance. Une toxicité hépatique est arbitrairement définie par une augmentation des ALAT (Alanine Amino Transferase) et des ASAT (Aspartate Amino Transferase) supérieures à 3 fois la normale sur deux mesures successives. [28]

1. Lovastatine

Il existe de nombreuses données relatant un faible pouvoir hépatotoxique associé à la lovastatine.

Dans The Lovastatin Study Groups évaluant 745 patients dyslipidémiques malgré un régime, 10 patients au total ont arrêté leur traitement à cause d'une augmentation asymptomatique mais significative des transaminases. Celles-ci se sont normalisées à l'arrêt du traitement. [28]

Dans l'étude EXCEL l'augmentation des transaminases dans le sérum apparaît être un effet dose dépendant avec la statine. En effet les patients recevant la lovastatine à 20, 40 et 80 mg /jour avaient une augmentation des transaminases dans respectivement 0,1, 0,9 et 1,5 % des cas. La tendance à une augmentation des anomalies hépatiques était donc significative mais le risque dans l'absolu était acceptable. [28, 99].

2. Simvastatine

La simvastatine a été examinée dans une analyse de données comprenant 2400 patients d'une cinquantaine d'années en essai clinique évalués sur une année. Les essais portaient sur l'administration de simvastatine à 40 mg/j. Des élévations persistantes des transaminases ont été observées dans 1% des cas. Ces élévations étaient asymptomatiques et n'étaient pas associées à des épisodes d'hépatites cliniques.

Une autre étude réalisée par Molgaard et al. portant sur 3 années et utilisant la simvastatine seule ou en combinaison avec des résines chélatrices des sels biliaires n'a montré aucune élévation soutenue du niveau de phosphatases alcalines ou des transaminases. [28]

3. Atorvastatine

L'élévation des transaminases au-dessus de trois fois la normale est dépendante de la dose d'atorvastatine et apparaît dans 0.2% des cas avec l'atorvastatine à 10 mg/j et dans 2.3% des cas à 80 mg/j (taux moyen : 0.7%). Un patient seulement, dans les essais de l'atorvastatine, a développé, en plus de l'augmentation des transaminases, une jaunisse. En général, ces effets toxiques hépatique apparaissent dans les trois premiers mois de traitement, sont asymptomatiques et se résolvent à l'arrêt du traitement. [65]

Lorsque l'atorvastatine a été comparée à la lovastatine ou la simvastatine, on n'a démontré aucune différence de toxicité hépatique entre les différentes molécules. [28]

Dans une autre étude cependant, l'atorvastatine à 80 mg/jour ayant un plus fort pouvoir hypocholestérolémiant a été associée à un plus grand nombre d'élévation de transaminases (3,8%). Dans cette étude on notait que cet effet était plus commun chez la femme que chez l'homme (5,9 pour 1,6 %). Il serait en fait lié au degré de baisse du cholestérol. [99]

4. Cérvastatine

La cérvastatine a un fort potentiel d'inhibition de l'HMG-CoA reductase et est utilisée à des doses beaucoup plus faibles (0.1 à 0.4 mg/j) que les autres statines.

Stein a relaté les résultats des données d'une étude clinique utilisant la cérvastatine chez 2700 patients dont 1000 étaient traités pendant plus d'un an. Les doses de cérvastatine administrées allaient de 0.02 à 0.4 mg/j et étaient comparées à un traitement diététique ou à d'autres statines. Moins de 1% des patients qui recevaient la cérvastatine à 0.4 mg/j ou moins ont vu leur taux de transaminases augmenter.

Davignon et al ont passé en revue les essais cliniques de phase II et III qui comparaient la cérvastatine à un placebo ou à la lovastatine, la simvastatine ou la pravastatine. Le profil d'effets secondaires de toutes les statines évaluées était similaire et il n'y avait pas de différence entre les statines concernant leur impact sur l'augmentation des enzymes hépatiques. [28]

5. Fluvastatine

Dans les essais cliniques de la fluvastatine, 1.3% des 1881 patients traités pendant 61 semaines ont eu une élévation des transaminases (≥ 3 fois la normale) qui s'est résolue à l'arrêt du traitement. [56]

Jokubaitis a rapporté une expérience clinique incluant 1800 patients recevant la fluvastatine pendant environ 1 an. Aucune différence de fréquence d'élévation des transaminases n'a été démontrée par rapport aux autres statines (environ 1 %).

La fluvastatine a également été évaluée dans une analyse rétrospective portant sur les données d'un essai clinique incluant 1815 patients traités par la fluvastatine à au moins 20 mg/j et comparée à un placebo. Les patients étaient classés selon leur risque cardiovasculaire (hypertension, obésité, diabète). Il y avait 837 patients à haut risque et la fluvastatine n'a pas été associée à une élévation persistante des enzymes hépatiques dans ce groupe. Aucun changement n'a été constaté chez les patients à faible risque.

Banga et al. ont étudié le résultat d'une année d'essais sur 381 patients ayant une hypercholestérolémie et recevant la fluvastatine aux doses de 10 à 40 mg/j. Le plus fréquent des effets secondaires notifiés était des douleurs abdominales mais les anomalies biochimiques concernant les enzymes hépatiques étaient rares et comparables aux autres essais des inhibiteurs de l'HMG-CoA réductase. [28]

6. Pravastatine

La pravastatine a été largement étudiée sur un large panel de patients (diabétiques, personnes âgées, transplantés cardiaques et enfants ayant des anomalies lipidiques sévères). Des anomalies hépatiques ont été retrouvées dans 3.1 % dans l'étude CARE, dans 2.1 % des cas dans l'étude LIPID et dans 1.2 % des cas dans l'étude WOSCOPS.

Knipscheer et al. ont réalisé un compte rendu d'une étude versus placebo portant sur 72 enfants ayant une hypercholestérolémie familiale hétérozygote traités pendant 12 semaines par la pravastatine. L'essai utilisait 3 dosages différents de pravastatine et démontrait que l'incidence des effets secondaires était minime et équivalente dans les trois traitements.

La pravastatine a aussi été étudiée chez des patients âgés de plus de 65 ans par Santiga et al. La pravastatine était bien tolérée et efficace et l'incidence des effets secondaires, incluant des anomalies hépatiques, était égale à celle observée sous placebo.

Les patients diabétiques ont un risque plus élevé d'anomalies hépatiques notamment à cause d'infiltrations adipeuses dans le foie et du fait des interactions possibles avec leur traitement (certains hypoglycémifiants sont également hépatotoxiques). La pravastatine a été étudiée chez 325 patients dyslipidémiques ayant un diabète de type 2. Les effets secondaires hépatiques étaient similaires à ceux observés dans le groupe placebo.

La pravastatine a été également étudiée comparativement à l'acide nicotinique et aux fibrates. Il a été démontré que l'acide nicotinique provoquait une élévation des transaminases alors que la pravastatine ou le placebo étaient semblables vis-à-vis des effets hépatiques. L'association de la pravastatine aux fibrates n'a pas entraîné d'élévation des transaminases.

[28]

7. Rosuvastatine

Dans l'étude réalisée par Anders et al. [64] aucune augmentation significative des ALAT n'a été observée.

La fréquence moyenne d'hépatotoxicité apparaît être d'environ 1% pour toutes les statines et nous avons vu qu'elle augmentait en fait avec les doses de statine administrées.

Ces effets toxiques hépatiques disparaissent progressivement à l'arrêt du traitement sans laisser de séquelle.

Cependant du fait du risque d'effets secondaire hépatiques, les statines sont contre-indiquées chez les personnes prédisposées, c'est-à-dire les alcooliques et les insuffisants hépatiques. Une surveillance des transaminases est préconisée chez tous les patients après 4 à 6 semaines de traitement puis tous les 3 mois pendant un an.

D. Statines et myotoxicité

Avant de voir en détail l'incidence des effets indésirables myotoxiques lors de traitement par statine, nous détaillerons les différents effets de toxicité musculaire et leurs aspects cliniques.

1. Les effets myotoxiques

Il existe plusieurs niveaux de gravité des effets musculaires indésirables. On peut ainsi différencier trois stades [32] :

- Premier stade : purement infraclinique où les seules anomalies sont d'ordre biologique
- Deuxième stade : il existe en plus des anomalies biologiques, des signes cliniques (myasthénie, myalgie)
- Troisième stade : rhabdomyolyse avec désordre biologique important accompagnant le tableau clinique

a) Anomalies biologiques [32, 54]

On peut observer une augmentation des enzymes musculaires (Créatine PhosphoKinase ou CPK, Lactate DesHydrogénase ou LDH, aldolase) et des transaminases.

La créatine phosphokinase (CPK) est une enzyme qui génère l'adénosine triphosphate (ATP) par la phosphorylation de l'adénosine diphosphate (ADP). La principale source de CPK est le muscle squelettique et le myocarde. L'existence d'isoenzymes permet de connaître l'origine de l'élévation du taux de CPK (CPK MM : origine musculaire, CPK MB : origine cardiaque, CPK BB : présente dans le cerveau et le tube digestif). C'est l'enzyme la plus spécifique du muscle.

La lactico-deshydrogénase (LDH) peut également être augmentée mais son élévation est non spécifique. L'augmentation de l'isoenzyme LDH 5 est en faveur d'une origine musculaire.

On peut également observer une augmentation sérique d'autres enzymes musculaires comme l'aldolase, l'amylase ou les phosphatases alcalines.

L'augmentation des transaminases est moins importante et surtout non spécifique puisque d'autres tissus comme le foie, le rein, le cerveau, la muqueuse intestinale ont également une grande activité transaminante.

b) Signes cliniques [32, 54]

(1) Myasthénie

Elle est cliniquement caractérisée par une fatigabilité musculaire à la marche, à la montée d'escalier, à l'élévation des bras, accompagnée d'une faiblesse musculaire, d'une raideur des jambes et d'une modification de la démarche.

(2) Myalgies diffuses

Elles se manifestent par une sensibilité musculaire douloureuse (épaules, bras, mains, mollets), des crampes musculaires et des parésies touchant les 4 membres et la région lombaire. Ces douleurs sont exagérées à la palpation. Il n'y a encore à ce stade aucun dommage sévère du muscle ni problème rénal.

Ces myopathies associant myasthénie et/ou myalgies sont accompagnées d'une élévation marquée des enzymes musculaires et principalement des CPK dans leur fraction MM (2 à 800 fois la normale) mais également d'une augmentation de l'aldolase et de la LDH.

c) Rhabdomyolyses [67, 54]

Une rhabdomyolyse est une destruction du muscle strié. L'altération membranaire de la cellule musculaire entraîne la libération de ses divers composants (enzymes, myoglobine, électrolytes) dans la circulation. Elle s'accompagne généralement :

- De contractures douloureuses des masses musculaires
- De myoglobinurie
- D'une élévation importante de l'activité sanguine des enzymes musculaires (CPK, aldolases, LDH).

(1) Manifestations cliniques

Le syndrome musculaire est rarement absent. Il peut survenir brutalement ou apparaître plus progressivement. Il se manifeste par :

- Des myalgies spontanées ou induites par la palpation ou l'effort
- Un myoedème, très évocateur qui se traduit par un gonflement douloureux, localisé ou généralisé, des masses musculaires
- Une fatigabilité musculaire pouvant aller jusqu'à l'impotence
- Des réflexes ostéotendineux faibles
- Une amyotrophie surtout observée dans les rhabdomyolyses des éthyliques chroniques

Le syndrome musculaire peut également être plus discret, il se traduit alors uniquement par une fatigabilité, une asthénie, des myalgies ou des crampes. Il prédomine généralement sur les muscles proximaux des membres.

Le tableau parfois peut être trompeur, pouvant évoquer un syndrome pseudo grippal, un syndrome pseudo hépatique ou un infarctus du myocarde.

D'autres manifestations cliniques peuvent être associées. On note fréquemment des nausées, des vomissements, des signes de collapsus et parfois une hyperthermie qui constitue un facteur d'aggravation des lésions. On peut aussi observer des signes cutanés (éruptions, phlyctèmes) et des signes neurologiques (confusion mentale ou crises convulsives généralisées).

(2) Manifestations biologiques

Sur le plan biologique, l'élément le plus caractéristique est l'élévation de l'activité sérique des CPK qui, à une valeur supérieure à 5 fois la limite de normalité, signe le diagnostic en l'absence d'infarctus du myocarde ou d'un accident vasculaire cérébral.

La myoglobulinémie est un excellent critère d'appréciation de la nécrose musculaire et de son évolution. La myoglobine est le pigment respiratoire qui assure le transport de l'oxygène au niveau du muscle et est située dans le sarcoplasme des fibres musculaires striées. Si elle est présente dans le sang en quantité suffisante, elle entraînera une myoglobulinurie. Celle-ci doit être évoquée lors de l'émission d'urines foncées noircissant à la lumière. Cette émission est transitoire et doit être recherchée par l'interrogatoire.

D'autres constantes biologiques peuvent être élevées mais sans que cela ait une spécificité musculaire : les transaminases ASAT, les lactates deshydrogénases (LDH), les créatines kinases myocardiques (CPKMB). Seules les isoenzymes LDH 5 et 1 signalent spécifiquement une atteinte musculaire lorsqu'elles sont élevées.

D'autres anomalies biologiques apparaissent, notamment une hyperkaliémie dont l'élévation rapide et précoce constitue un symptôme immédiatement menaçant nécessitant un traitement d'urgence (recours fréquent à l'épuration extra-rénale). Elle est liée directement à la nécrose musculaire, parallèle à la libération des enzymes cellulaires. Elle s'accompagne souvent d'une acidose métabolique. Même en l'absence d'insuffisance rénale, on observe une hyperphosphorémie par libération musculaire et une hypocalcémie en partie liée à l'hyperphosphorémie. La créatininémie s'élève rapidement. En effet, la créatinine est un métabolite de formation spontanée mais irréversible de la créatine d'origine musculaire. Enfin on observe souvent une hyperuricémie, conséquence du catabolisme des nucléotides d'origine musculaire.

(3) Complications

La complication la plus redoutée est l'insuffisance rénale aiguë. Plusieurs facteurs sont en cause : la myoglobine qui précipite au niveau tubulaire, l'acidose, l'hypovolémie et ses conséquences et éventuellement une néphrotoxicité non spécifique.

Il peut exister également des complications locales liées à l'œdème. L'importance du myoedème peut être à l'origine de compressions nerveuses et vasculaires. Des séquelles neuromusculaires sont possibles.

D'autres complications peuvent apparaître. La propagation de la nécrose aux muscles respiratoires peut entraîner une insuffisance respiratoire aiguë par nécrose du diaphragme. L'hyperkaliémie, du fait de son importance et de sa durée, peut entraîner des perturbations de l'activité électrique du myocarde avec défaillance myocardique.

La coagulation intravasculaire disséminée (CIVD) est observée dans les rhabdomyolyses sévères. La lésion du tissu musculaire entraîne la libération de thromboplastine, l'activation et l'agrégation des plaquettes et des dépôts de fibrine.

(4) Etiologies

(a) Le syndrome d'ensevelissement ou « crush syndrome »

Il a été décrit pour la première fois en 1908 par VON COLMERS à la suite du tremblement de terre de Sicile. C'est surtout en 1941 lors des raids aériens sur Londres que le « crush injury » devint une entité clinique et que BYWATERS y attacha son nom. On l'observe lors de catastrophes naturelles, d'éboulements ou d'explosions mais aussi à la suite de comas prolongés ou même de longues interventions chirurgicales.

La compression prolongée prive le muscle de tout apport sanguin. Ceci entraîne des lésions complexes associant une myolyse des zones contuses et une ischémie tissulaire des zones du voisinage. La myoglobine, des enzymes protéolytiques et du potassium en grande quantité sont libérés dans la circulation à la levée de la compression. L'évolution se fait généralement vers un état de choc et une néphropathie aigue.

(b) Les myopathies héréditaires acquises

Des rhabdomyolyses ont été observées lors de myopathies telles que le déficit en phosphorylase musculaire ou maladie de MacARDLE, le déficit en phosphofructokinase, le déficit en carnitine ou en carnitine palmityl transférase ou les polymyosites.

(c) Les rhabdomyolyses d'effort et des hyperthermies

Les rhabdomyolyses d'effort se rencontrent le plus fréquemment chez les jeunes recrues militaires ou chez les coureurs de marathons. Leur fréquence d'apparition diminue avec l'entraînement. L'hyperthermie due à l'effort, l'hypokaliémie et l'insuffisance de production en matière énergétique contribuent à leur survenue. On pourrait les expliquer par un déficit enzymatique sous-jacent révélé par l'effort.

Les rhabdomyolyses des hyperthermies sont rencontrées lors de « coup de chaleur » entraînant hyperthermie et déshydratation, elles sont souvent déclenchées par un effort en climat chaud.

(d) Les rhabdomyolyses consécutives à des troubles métaboliques

L'hypokaliémie peut déclencher une rhabdomyolyse. Elle se rencontre lors d'hyperaldostéronisme primaire, d'entéropathies ou d'acidose tubulaire rénale.

L'hyponatrémie peut également être à l'origine d'une rhabdomyolyse. Elle peut être compliquée par une myoglobinurie, rencontrée particulièrement en association avec une déshydratation chez l'enfant de bas âge.

Enfin l'hypophosphorémie et l'hypomagnésémie semblent pouvoir aussi déclencher une rhabdomyolyse.

(e) Les rhabdomyolyses infectieuses et virales

La myolyse peut être due à une hyperthermie importante dans certaines infections telles que la typhoïde. Des cas de myoglobinurie ont également été rapportés lors de tétanos, suite à des spasmes tétaniques répétés ou encore lors de diarrhées dues à *Shigella* ou *Salmonella* ou même lors de pneumococcies. La rhabdomyolyse peut aussi survenir au cours d'infections virales. On a pu mettre en cause le virus grippal A, les herpes virus (Herpes simplex et le virus d'Epstein Baar), les coxsackies.

Le lien entre virus et rhabdomyolyse n'est pas bien connu, la myolyse n'est probablement qu'une forme particulièrement sévère d'une myosite virale. La rhabdomyolyse aigue n'a été que très rarement rapportée au cours des infections bactériennes, des cas ont été observés lors de la maladie des légionnaires.

(f) Les rhabdomyolyses médicamenteuses

Le muscle squelettique constitue environ 45% du poids total du corps. Du fait de ses fonctions mécaniques, le muscle a un fort pouvoir métabolique et est traversé par un gros flux sanguin. Ceci explique le fait que le muscle est très exposé aux médicaments présents dans la circulation. La toxicité musculaire d'un médicament peut être associée à sa forte concentration plasmatique qui est à l'origine d'une toxicité directe. Les grandes classes à risque sont les statines bien sûr, mais aussi les fibrates, les anesthésiques et les neuroleptiques. La lésion du muscle peut survenir à des doses thérapeutiques ou à la suite d'intoxications. D'ailleurs l'abus de drogues (alcool, amphétamines, cocaïne, ecstasy, lysergide, ...) peut également déclencher des rhabdomyolyses.

D'une manière générale, le délai de survenue d'une rhabdomyolyse pour tous les hypolipémiants est de deux à trois mois après le début du traitement. Cependant, des délais extrêmes de deux jours à deux ans existent. Les délais de régression, après interruption du traitement varient de quelques jours à plusieurs mois.

La myotoxicité survenant sous traitement par statine est un effet de classe. En effet elle apparaît avec toutes les molécules. L'incidence des effets secondaires myotoxiques est dose dépendante. Nous verrons dans la troisième partie que les interactions médicamenteuses susceptibles d'augmenter la concentration en inhibiteurs de l'HMG-CoA reductase dans le sang sont à l'origine d'une augmentation des effets secondaires.

La pravastatine est moins myotoxique que la lovastatine et la simvastatine, ceci certainement à cause de sa faible lipophilie qui diminue sa pénétration dans les tissus.

Un mécanisme a été proposé pour expliquer la toxicité musculaire des statines. L'HMG-CoA reductase a un rôle important dans la synthèse du coenzyme Q10 (ou ubiquinone), substance issue de l'acide mévalonique. L'ubiquinone est un constituant lipidique mitochondrial ; de par sa mobilité, elle intervient dans la chaîne respiratoire en recueillant les équivalents réducteurs des complexes flavo-protéiques, et également dans la biosynthèse des glycoprotéines.

Ainsi, lors d'un traitement par statines, la concentration en coenzyme Q10 sérique est réduite d'environ 30% car l'enzyme est transportée par les LDL, dont la synthèse est inhibée par les statines. Cette baisse de synthèse d'ubiquinone est à l'origine d'un manque d'énergie pour le muscle pouvant entraîner la destruction de myocytes. Ce dernier libérera dans le sang certaines protéines dont les CPK et la myoglobine qui peut bloquer le tubule rénal et provoquer une anurie.

Cette aptitude à diminuer la synthèse de l'ubiquinone serait différente selon les statines. Ainsi, des études pratiquées chez le lapin auraient montré que :

- La pravastatine n'entraînerait pas de baisse significative du coenzyme Q10, avec présence de CPK et de LDH sérique normale
- La simvastatine provoquerait au contraire une baisse de la synthèse du coenzyme Q10, avec augmentation des CPK et des LDH sériques.

Ces différences laissent supposer que la simvastatine serait plus myotoxique en raison de sa plus grande lipophilie.

2. Données concernant les statines

Les effets indésirables musculaires des statines sont connus depuis longtemps, et communs à toutes les statines.

a) Données d'essais cliniques sur une large échelle

Les statines ont été associées à un risque faible à modéré d'effets indésirables musculaires dans les études cliniques. L'incidence des effets indésirables musculaires est comprise entre 2 et 7% pour la simvastatine et 3 % pour l'atorvastatine. Dans approximativement 0.1 à 0.2% des cas, la lovastatine et la pravastatine ont été à l'origine de myopathie.

Cependant l'incidence augmente de 0.5% quand d'autres drogues sont administrées concomitamment. Nous aborderons ces problèmes d'interactions médicamenteuses dans la troisième partie.

Dans un essai clinique sur 2085 personnes, la simvastatine à 10 ou 20 mg/j a engendré une toxicité musculosquelettique chez 41 personnes (1.3%). Dans 2 cas, une faible augmentation des CPK a été constatée. Cependant aucun cas de myopathie n'a été décrit. [103]

La lovastatine a été associée à des myopathies avec une incidence supérieure à 0.5%. Dans l'étude EXCEL, 1 cas de myopathie est apparu pendant la seconde année de traitement sur environ 4500 patients traités par la lovastatine à 20 ou 40 mg/j. Se sont rajoutés ensuite 2 nouveaux cas chez des patients prenant la lovastatine à 40 mg/j et 4 cas (0.3%) chez des patients prenant la lovastatine à 80 mg/j. Plus de 1500 patients avaient augmenté leur dosage de lovastatine à 80 mg/j. [103]

Au cours des principaux essais cliniques des statines, des rhabdomyolyses ont été très rarement rapportées. Dans la plupart des essais, il n'y a eu aucun cas. Dans l'essai dit 4S, chez 4444 patients, 1 cas de rhabdomyolyse a été constaté sous simvastatine *versus* aucun sous placebo. Dans l'essai HPS (Heart Protection Study Collaborative Group), chez 20 356 patients, une rhabdomyolyse est survenue chez 5 patients sous simvastatine *versus* 3 patients sous placebo. Dans l'essai ASCOT, chez 10 305 patients, 1 cas de rhabdomyolyse est survenu sous atorvastatine *versus* aucun sous placebo. La fréquence des rhabdomyolyses est donc difficile à évaluer. Elle est estimée entre 0.08 % et 0.5 % des patients traités. [86]

b) Données par notification spontanée

Les données de la notification spontanée sont à interpréter avec prudence. Au moment du retrait de la cérvastatine, plusieurs agences du médicament dans le monde ont publié les chiffres de notifications spontanées qu'elles avaient reçues avec les diverses statines commercialisées. L'interprétation de ces chiffres est très difficile, car il existe de nombreux facteurs à prendre en compte : les chiffres de vente (c'est-à-dire une approche du nombre de patients exposés) et la répartition des diverses statines selon les pays concernés, mais aussi la sensibilisation des professionnels de santé, ceux-ci pouvant par exemple être davantage enclins à déclarer des effets indésirables de médicaments nouveaux. [86]

(1) Données par notification spontanée en Suède [103]

(a) Considérations générales

En Suède les médecins déclarent spontanément tout nouvel effet secondaire constaté au Swedish Adverse Drug Reactions Committee (SADRAC). Ces données sont enregistrées ensuite dans la base de données du Swedish Drug Information System (SWEDIS). Dans une étude de ces données en avril 1998, on a identifié 458 reports d'effets indésirables dus aux traitements par statines (fluvastatine, pravastatine, simvastatine). Toutes les notifications d'effets secondaires musculosquelettiques étaient classés ainsi :

- Myalgies : 98 cas
- Arthralgies : 14 cas
- Myopathies : 6 cas
- Rhabdomyolyse : aucun cas

Le lien de cause à effet entre le traitement par statine et l'apparition d'effets secondaires était enregistré comme probable ou possible.

(b) Myalgies et arthralgies

Dans un examen des données de la base SWEDIS concernant les effets myotoxiques des statines, des cas de myalgies apparaissaient (tableau IX) :

- 74 étaient attribuables à la simvastatine (2 enregistrés comme certain, 22 probable et 50 possible)
- 11 à la pravastatine (1 certain, 2 probable et 8 possible)

➤ 13 à la fluvastatine (7 probable et 6 possible)

L'atorvastatine et la cérivastatine n'avaient que très récemment été commercialisées en Suède et 3 cas de myalgies associées à l'atorvastatine ont été notifiés.

Les myalgies sont les effets indésirables musculaires apparaissant le plus fréquemment dans ces données. Les symptômes décrits étaient des douleurs et une fatigabilité musculaire.

La simvastatine a le plus grand nombre d'effets indésirables associés mais était également la plus prescrite. Viennent ensuite la pravastatine et la fluvastatine.

Les CPK étaient légèrement augmentées dans quelques cas de myalgie. Dans la plupart des cas cependant, les symptômes régressaient à l'arrêt du traitement.

Il y a eu 13 notifications de myalgies avec la fluvastatine (1 patient recevait concomitamment du gemfibrozil et un autre de l'érythromycine). Dans une des notifications, une arthralgie était associée aux myalgies. Tous les patients se sont rétablis à l'arrêt du traitement.

Un des onze patients traités par la pravastatine recevait aussi du gemfibrozil. Des arthralgies ont été décrites dans 2 cas (classés comme possible). 9 patients se sont rétablis à l'arrêt du traitement mais dans 2 cas les symptômes ont persistés malgré le retrait de la pravastatine. Dans 2 cas, les CPK étaient augmentées.

Les arthralgies sont associées dans 2 à 3 % des cas avec ces trois médicaments (simvastatine, pravastatine, fluvastatine) et étaient la première chose décrite chez 11 patients traités par la simvastatine. Les principaux symptômes décrits cependant étaient des douleurs localisées au genou, au pied, à la main et aux doigts.

Tableau IX: Effets indésirables des statines dans les données de la base SWEDIS [103]

<i>STATINE</i>	<i>SIMVASTATINE</i>	<i>FLUVASTATINE</i>	<i>PRAVASTATINE</i>
Nombre total d'effets indésirables	344	52	62
Cas d'arthralgie	11 (3 %)	1 (2 %)	2 (3 %)
Cas de myalgie	74 (22 %)	13 (25 %)	11 (19 %)
Cas de myopathie	5 (2 %)	1 (2 %)	0
Cas de neuropathie périphérique	2	1 (2 %)	0
Cas de neuropathie	1	0	0
Nombre total d'effets indésirables musculosquelettiques	92 (27%)	15 (29 %)	14 (23 %)

Données entre 1988 et 1997 pour la simvastatine, 1991 et 1997 pour la pravastatine et 1994 et 1997 pour la fluvastatine

(c) Myopathies

5 cas de myopathie (2 probable et 3 possible) ont été associés au traitement par simvastatine dans l'étude SWEDIS. Les CPK étaient supérieures à 10 fois la normale dans tous les cas. Les principaux symptômes décrits étaient des douleurs et une fatigabilité musculaire, un engourdissement des membres et des douleurs dans la poitrine. 3 des patients étaient concomitamment traités par la ciclosporine et 2 par le gemfibrozil. [103]

(2) Autres données par notification spontanée

(a) Base de données INTDIS

Dans les données du World Health Organization's International Drug Information System (INTDIS) qui rapportait les notifications d'effets indésirables de différents pays, il a été clairement démontré que tous les inhibiteurs de l'HMG-CoA reductase pouvaient engendrer des effets indésirables musculaires. (Tableau X)

Des notifications de myopathie et de rhabdomyolyse apparaissent dans les données de INTDIS. Dans les 75 cas de rhabdomyolyses survenant chez des patients traités par la simvastatine, la dose moyenne administrée était de 23 mg/j (dose allant de 5 à 80 mg/j). Dans 40 cas de rhabdomyolyse, la simvastatine était le seul médicament suspecté. En plus de la rhabdomyolyse, des arthralgies ont été signalées dans 4 cas.

Sur les 56 cas de rhabdomyolyse avec la lovastatine (20 à 80 mg/j), 30 ne pouvaient être attribuables qu'à celle-ci. 3 cas d'insuffisance rénale ont été décrits avec la lovastatine en monothérapie.

Dans 19 cas sur les 20 cas de rhabdomyolyse associées à la pravastatine, la pravastatine était la seule drogue suspectée. Le dosage moyen était de 23 mg/j (10 à 40 mg/j) mais n'était indiqué que dans 3 notifications. Une anomalie du fonctionnement rénal a été décrite dans 2 cas. Sur les 20 cas de rhabdomyolyse 2 patients sont décédés.

Dans les 12 cas associés à la fluvastatine en monothérapie, il y avait 3 cas d'insuffisance rénale.

Dans une enquête complémentaire de mars 1999, 15 cas de rhabdomyolyses associées à l'atorvastatine et 8 à la cérivastatine ont été décrits.

Des cas de neuropathie et de neuropathie périphérique ont été également observés avec les statines mais dans une moindre mesure que les effets indésirables myotoxiques.

Dans ces données, les statines ont été associées à 4 décès dus à une rhabdomyolyse. Dans 2 cas la pravastatine et la simvastatine (associée au gemfibrozil) en ont été la cause certaine.

Tableau X : Effets indésirables des statines notifiés dans INTDIS [103]

STATINE	Atorvastatine	Cerivastatine	Fluvastatine	Lovastatine	Pravastatine	Simvastatine
Nombre total d'effets indésirables	3188	387	2061	21541	6208	15149
Cas d'arthralgie	42 (1,3 %)	12 (3,1 %)	35 (1,6 %)	281 (1,3 %)	91 (1,4 %)	261 (1,7 %)
Cas de myalgie	243 (7,6 %)	56 (14,4 %)	188 (9,1 %)	1350 (6,2 %)	403 (6,4 %)	1286 (8,4 %)
Cas de myopathie	3 (0,1 %)	1 (0,02 %)	25 (1,2 %)	395 (1,8 %)	63 (1 %)	148 (0,9 %)
Cas de neuropathie périphérique	4 (0,1 %)	0	2 (0 %)	0	0	11 (0 %)
Cas de neuropathie	4 (0,1 %)	0	4 (0,1 %)	66 (0,3 %)	14 (0,2 %)	48 (0,3 %)
Cas de rhabdomyolyse	16 (0,5 %)	8 (2,1 %)	12 (0,5 %)	56 (0,2 %)	20 (0,3 %)	75 (0,4 %)
Nombre total d'effets indésirables musculosquelettiques	312 (10 %)	77 (19,9 %)	266 (13 %)	2148 (10 %)	591 (10 %)	1829 (12 %)

Mise à jour de mars 1999 pour l'atorvastatine et la cérivastatine et d'avril 1998 pour les 4 autres molécules

On peut noter à la vue de ce tableau que la cérivastatine apparaît déjà comme une molécule plus souvent responsable de rhabdomyolyses (2.1% des effets indésirables par rapport à 0.2 à 0.5% pour les autres statines). Cependant sa commercialisation était récente et les données portent sur un nombre moins important d'effets secondaires notifiés.

(b) Données de différents pays [86, 9]

(i) En Amérique du Nord

- Aux Etats-Unis d'Amérique entre novembre 1997 et mars 2000, 601 cas de rhabdomyolyse associés à une statine avaient été notifiés. Ils se répartissent en 215 cas associés à la simvastatine, 192 à la cérivastatine, 73 à l'atorvastatine, 71 à la pravastatine, 40 à la lovastatine, et 10 à la fluvastatine. Dans cette même période, des observations d'atteintes musculaires, autres que des rhabdomyolyses, ont été notifiées : 982 associées à la simvastatine, 708 à l'atorvastatine, 177 à la pravastatine, 117 à la cérivastatine et 71 à la fluvastatine.

- En juin 2001, la Food and Drug Administration américaine comptabilisait 31 décès associés à la cérvastatine, 6 à l'atorvastatine, 14 à la simvastatine, 3 à la pravastatine (Tableau XI). Il y a eu 73 morts sur plus de 480 millions de prescriptions et le taux moyen de morts notifiées pour 1 million de prescription était de 0.15. Si on se base sur une durée hypothétique moyenne de prescription de 6 mois, cela correspond approximativement à 0.03 morts pour 100 000 patients-années. En tenant compte des chiffres de vente de chaque statine, le nombre de rhabdomyolyses mortelles associés à la cérvastatine était 16 à 80 fois plus élevé que pour les autres statines.

	Lovastatine	Pravastatine	Simvastatine	Fluvastatine	Atorvastatine	Cérvastatine	Total
Année d'approbation	1987	1991	1991	1993	1996	1997	
Cas de rhabdomyolyses fatales notifiées	19	3	14	0	6	31	73
Nombre de prescriptions depuis la mise sur le marché (en milliers)	99 197	81 364	116 145	37 392	140 360	9 815	482 273
Morts pour 1 million de prescriptions	0.19	0.04	0.12	0	0.04	3.16	0.15

Tableau XI : Cas de rhabdomyolyses fatales et nombres de prescriptions de toutes les statines commercialisées aux Etats-Unis [9]

- Au Canada, les notifications spontanées d'atteintes musculaires liées à une statine rapportées jusqu'à août 2001 se répartissent en 231 cas dont 10 rhabdomyolyses (1 décès) pour l'atorvastatine, 170 cas dont 7 rhabdomyolyses pour la simvastatine, 123 cas dont 3 rhabdomyolyses pour la pravastatine, 121 cas dont 54 rhabdomyolyses (1 décès) pour la cérvastatine, 43 cas dont aucune rhabdomyolyse pour la fluvastatine.

(ii) En Europe

- En 2001, le système espagnol de pharmacovigilance a fait état de 273 notifications d'effets musculaires liés à une statine : cérvastatine 71 cas dont 33 rhabdomyolyses, simvastatine 71 cas dont 5 rhabdomyolyses, atorvastatine 61 cas dont 3 rhabdomyolyses, pravastatine 53 cas dont 2 rhabdomyolyses, fluvastatine 17 cas dont aucune rhabdomyolyse.
- L'agence finlandaise a fait état de 62 observations d'atteintes musculaires liées à une statine notifiées entre 1988 et 2001, dont 4 rhabdomyolyses : simvastatine 13 cas dont 2 rhabdomyolyses, fluvastatine 18 cas, atorvastatine 8 cas, pravastatine 2 cas dont 1 rhabdomyolyse, lovastatine 21 cas dont 1 rhabdomyolyse, cérvastatine aucune notification.

(iii) En France

- En avril 2002, le Centre Régional de Pharmacovigilance d'Amiens a exposé, sous forme d'une communication affichée à un congrès, l'analyse des notifications d'atteintes musculaires liées à une statine contenues dans la banque française de pharmacovigilance. Ont été retenues les observations pour lesquelles l'imputabilité de la statine était considérée comme possible ou probable. Des myalgies, sans précision d'une augmentation de l'activité créatine kinase sérique, ont été l'effet indésirable le plus souvent notifié : 117 cas associés à la simvastatine, 21 à 35 cas avec les autres statines.
- Dans 165 cas, les myalgies étaient associées à une augmentation modérée de l'activité créatine kinase sérique de 2 à 10 fois la valeur normale. Dans 48 cas l'élévation de l'activité créatine kinase sérique était supérieure à 10 fois la valeur normale.
- Parmi les 63 notifications portant le diagnostic de rhabdomyolyse, 19 mentionnaient une insuffisance rénale aiguë, une myoglobulinémie ou une myoglobulinurie : fluvastatine 1 cas, pravastatine 2 cas, atorvastatine 2 cas, simvastatine 6 cas, cérvastatine 8 cas.

Ainsi, il apparaît d'après les données de notification d'effets indésirables dans plusieurs pays, rapportées aux ventes du médicament, que la cérvastatine a provoqué davantage d'accidents musculaires graves que les autres statines. Cependant, il n'y a pas d'élément pour orienter vers une différence notable en terme de fréquence d'effets indésirables musculaires graves entre les 4 statines du marché français actuel. Toutes les statines ont provoqué des myopathies et des rhabdomyolyses, seule la fluvastatine n'a pas provoqué de rhabdomyolyse fatale. [9]

c) Données concernant le retrait de la cérvastatine [2]

(1) Historique

(a) Commercialisation des spécialités contenant le cérvastatine

Le 13 février 1997 le laboratoire Bayer se voit octroyer une autorisation de mise sur le marché au Royaume-Uni pour sa spécialité Lipobay® contenant la cérvastatine dosée à 0.1, 0.2 et 0.3 mg. Une procédure européenne de reconnaissance mutuelle incluant 14 autres Etats membres de l'Union européenne, achevée le 2 juillet 1997, permet à Bayer d'obtenir une AMM en France le 18 août 1997 sous le nom de Staltor®. Puis, dans le cadre d'un co-marketing avec Bayer, propriétaire de la molécule, une AMM copie a été octroyée au laboratoire Fournier pour la spécialité Cholstat® aux mêmes dosages. Cependant depuis l'octroi de ces autorisations, seules ont été commercialisées les formes dosées à 0.1 et 0.3 mg.

Les spécialités Cholstat® et Staltor® dosées à 0.4 mg ont été commercialisées en France depuis mai 2001 à la suite d'une 2^{ième} procédure de reconnaissance mutuelle avec le Royaume-Uni comme Etat membre de référence.

En mars 2001, le Royaume-Uni a octroyé une AMM pour la spécialité Lipobay® dosée à 0.8 mg. Ce dosage à 0.8 mg a été temporairement commercialisé au Royaume-Uni jusqu'au 25 juin 2001, date à laquelle Bayer suspend la commercialisation. Il est à noter que ce dosage à 0.8 mg n'a pas fait l'objet d'AMM en France.

Aux Etats-Unis, les produits dosés à 0.2 et 0.3 mg de cérvastatine ont été commercialisés depuis le 26 janvier 1998 sous le nom de Baycol®. Les spécialités Baycol® dosées à 0.4 et 0.8 mg ont été commercialisées respectivement en juillet 1999 et août 2000.

(b) Problèmes liés à la commercialisation de la cérvastatine

En décembre 1999, une contre-indication concernant l'association avec le gemfibrozil (commercialisé sous le nom de Lipur® en France) est ajoutée dans les mentions légales de Baycol®. Cependant, Bayer estime qu'il n'est pas nécessaire de faire figurer cette contre-indication, compte tenu du faible taux de notification d'effets indésirables rapporté en Europe avec cette association médicamenteuse peu fréquente, comparée aux Etats-Unis, et en conséquence ne dépose pas de demande de modification du RCP (résumé caractéristique produit) européen.

La mention d'un risque de rhabdomyolyse accru lors de l'association avec le gemfibrozil apparaît effectivement dans les rapports périodiques de pharmacovigilance (PSURs) 5 et 6 qui contiennent l'ensemble des effets indésirables rapportés à Bayer de mars 1999 à février 2000, et ce quel que soit le pays où se produisent les cas.

De ce fait en Europe, en février 2001, la MCA (Medicines Control Agency) demande à Bayer de déposer une demande de modification du RCP européen pour faire apparaître la contre-indication avec le gemfibrozil.

En avril 2001, les autorités espagnoles communiquent à la MCA des informations relatives à des décès rapportés en Espagne avec la cérvastatine. Ce problème est discuté lors de la réunion du Groupe de travail européen de pharmacovigilance (Pharmacovigilance Working Party, PhVWP) le 13 juin 2001, au cours de laquelle les autorités espagnoles remettent aux membres du Groupe de travail un rapport préliminaire faisant état de 40 cas de rhabdomyolyse dont 3 décès (en Espagne). Dans 67% des cas la cérvastatine était associée au gemfibrozil. Le 19 juin 2001, le Royaume-Uni envoie une alerte à l'ensemble des Etats membres pour les informer officiellement du déclenchement dans les prochains jours d'une mesure de restriction urgente visant à contre-indiquer l'association cérvastatine-gemfibrozil. Le 25 juin 2001, Bayer dépose la mesure de restriction urgente afin de modifier rapidement le libellé du RCP en ce qui concerne l'association cérvastatine-gemfibrozil en la passant de statut de « précaution d'emploi » au statut de contre-indication. De même le libellé du RCP doit être modifié pour renforcer l'information concernant le risque de rhabdomyolyse dans les rubriques « Précautions particulières d'emploi », « Interactions » et « Effets indésirables ». En France, les rectificatifs d'AMM des spécialités Staltor® et Cholstat® sont effectués le 4 juillet 2001.

Lors de la réunion du PhVWP, les 10 et 11 juillet 2001, la MCA informe ses collègues européens que « Bayer » a cessé la commercialisation au Royaume-Uni de la forme dosée à 0.8 mg. A cette occasion, la MCA a demandé à Bayer de fournir une réévaluation complète du rapport bénéfice/risque des médicaments à base de cérivastatine au plus tard début septembre 2001 et de réaliser une étude d'interactions avec les autres médicaments de la classe des fibrates.

En France, au mois de juillet 2001, environ 500 000 patients étaient traités par cérivastatine (et quelques 6 millions dans le monde) ce qui représente 12% de part de marché des statines sur le territoire national (estimation de BAYER).

Le 8 août 2001, Bayer annonce le retrait des médicaments contenant la cérivastatine.

Tableau XII : Récapitulatif des faits concernant la commercialisation de la cérivastatine

Date	Faits
13/02/1997	AMM au Royaume-Uni pour Lipobay® 0,1, 0,2 et 0,3 mg
18/08/1997	AMM en France pour Staltor® 0,1, 0,2 et 0,3 mg
26/01/1998	Commercialisation de Baycol® 0,1, 0,2, et 0,3 mg aux Etats-Unis
24/02/1998	AMM octroyée à Fournier pour Cholstat® 0,1, 0,2 et 0,3 mg
juil-99	Commercialisation de Baycol® 0,4 mg aux Etats-Unis
déc-99	Contre-indication de Baycol® avec le gemfibrozil
août-00	Commercialisation de Baycol® 0,8 mg
févr-01	Demande de la MCA de modifier le RCP européen
mars-01	AMM pour Lipobay® à 0,8 mg
avr-01	3 décès en Espagne
mai-01	Commercialisation de Cholstat® et Staltor® à 0,4 mg
19/06/2001	Mesures de restriction urgentes
25/06/2001	Suspension d'AMM pour Lipobay® 0,8 mg
10/07/2001	Arrêt de Baycol® 0,8 mg
08/08/2001	Retrait de la cérivastatine

D'après le rapport de l' Afssaps [2]

(2) Données de pharmacovigilance

(a) Cas de rhabdomyolyse notifiés

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 cérvastatine-gemfibrozil.

Voici un tableau montrant l'évolution du nombre de cas de rhabdomyolyse rapportés dans les derniers PSURs avant le retrait de la cérvastatine :

Tableau XIII : Répartition géographique des cas de rhabdomyolyse sous cérvastatine (y compris les décès) rapportés dans les PSURs 6, 7 et 8

	PSUR6 (09/99 à 02/00)	PSUR7 (03/00 à 08/00)	PSUR8 (09/00 à 02/01)
France	2	13	9
Autres Etats membres	14	25	32
Hors Union européenne	109	161	274
Total	125	199	315

D'après le rapport de l'Afssaps [3]

On note une nette augmentation des cas de rhabdomyolyse, notamment hors Union Européenne. Celle-ci peut s'expliquer par une augmentation des prescriptions mais aussi par le fait de la commercialisation de la cérvastatine dosée à 0.8 mg aux Etats-Unis.

(b) Analyse des cas de rhabdomyolyse d'évolution fatale

Au mois de septembre 2001, Bayer déclare 59 cas de rhabdomyolyse confirmée d'évolution fatale sous traitement par cérvastatine. 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.

19 d'entre eux n'ont pas été déclarés à l'Afssaps pour les motifs suivants :

- 11 décès sont survenus dans un Etat membre de l'Union européenne : 6 en Allemagne, 3 en Espagne et 2 au Pays-Bas

- 8 décès sont survenus hors de l'Union européenne (6 aux Etats-Unis, 1 en Thaïlande et 1 au Mexique) et à ce titre auraient dû être déclarés aux autorités françaises.

Sur les 59 cas, l'Afssaps a donc reçu 40 déclarations. Pour ces 40 cas déclarés par « BAYER France » : la majorité des cas est survenue aux Etats-Unis (37 cas sur 40).

Les patients ont présenté une rhabdomyolyse d'installation rapide, ayant nécessité une hospitalisation. Le décès est soit lié directement aux complications de la rhabdomyolyse, soit à une complication de la réanimation ou la conséquence d'une décompensation d'une pathologie sous-jacente. En effet, dans la majorité des cas, il s'agit de patients âgés, le plus souvent coronariens, hypertendus et/ou diabétiques. Quand l'observation est documentée, la rhabdomyolyse s'accompagne toujours d'une insuffisance rénale aiguë sévère nécessitant le recours à la dialyse.

En terme d'imputabilité, sur les 59 cas rapportés, il est possible :

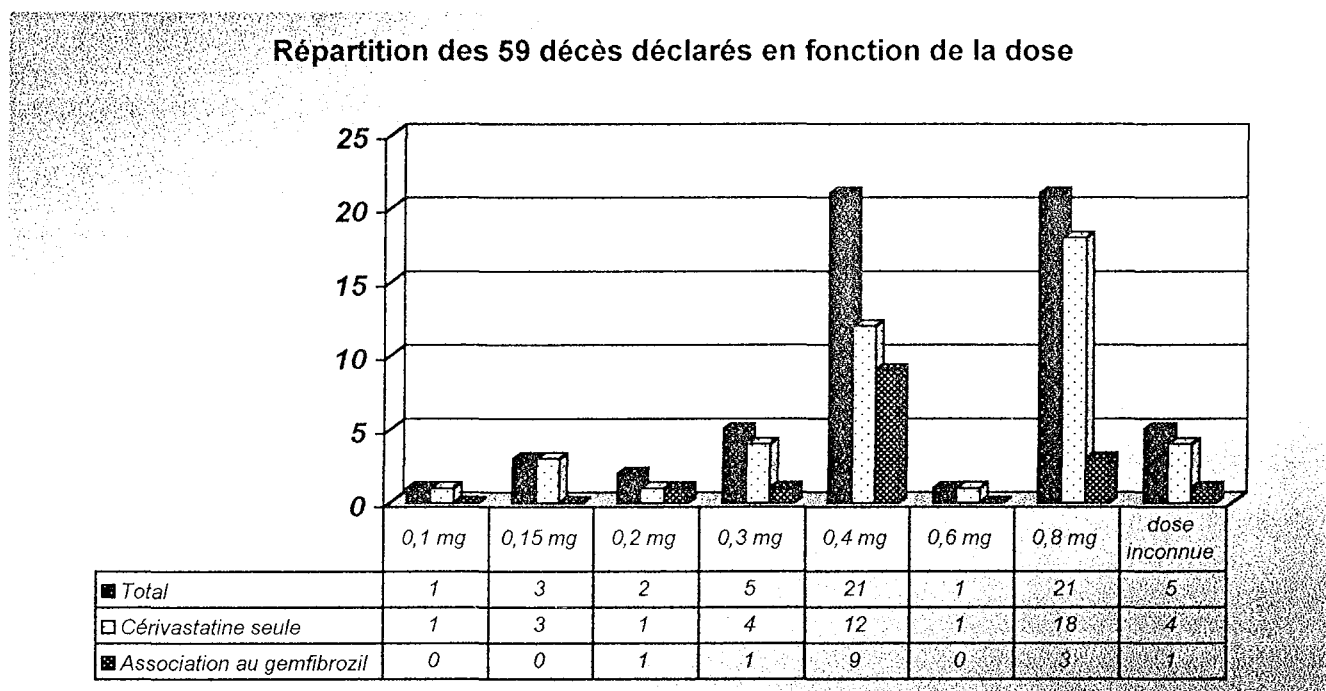
- d'éliminer une relation directe avec le médicament pour 9 cas (décès survenu bien après la guérison de la rhabdomyolyse),
- de considérer les cas plausibles pour 23 d'entre eux,
- et 27 autres comme possible (dont 13 cas peu documentés).

La rhabdomyolyse survient le plus souvent rapidement au bout de quelques semaines de traitement parfois très rapidement lorsque la cérivastatine est prescrite en relais d'une autre statine bien tolérée.

Les posologies retrouvées pour les cas fatals sont variables (voir figure 10) :

- 0.4 mg dans 21 cas (dont 9 en association avec le gemfibrozil),
- 0.8 mg dans 21 cas (dont 3 en association avec le gemfibrozil),
- 11 cas pour des posologies inférieures à 0.4 mg, 1 cas à 0.6 mg. Enfin pour 5 cas, la posologie est inconnue. Pour ces 17 cas, 3 sont en association avec le gemfibrozil.

Figure 10



D'après le rapport de l' Afssaps [2]

Parmi les 32 cas survenus aux Etats-Unis après la mise en place de la contre-indication avec le gemfibrozil (décembre 1999), on retrouve 8 cas associant la cérivastatine et le gemfibrozil.

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 (EMEA) 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 cérivastatine, rapport dans lequel un nouveau décompte de 99 cas de rhabdomyolyse confirmée avec évolution fatale a été établi.

La cérivastatine a donc été responsable d'un plus grand nombre d'effets myotoxiques par rapport aux autres statines ; c'est pourquoi elle a été retirée.

Le risque musculaire des statines est lié à la dose. Globalement, 1 % à 6 % des patients qui prennent une statine se plaignent de myalgies sans gravité, associées ou non à une élévation de l'activité créatine kinase sérique.

Il convient avant l'instauration d'un traitement par statine de prendre en compte tous les facteurs de risque d'atteintes musculaires. Ceux-ci comprennent les pathologies musculaires préexistantes, l'hypothyroïdie, l'âge avancé, l'abus d'alcool, une intervention chirurgicale récente. Les facteurs de risque correspondent également à toutes les situations où les doses de statines peuvent être augmentées ; c'est le cas dans l'insuffisance rénale et lors d'interactions médicamenteuses.

Au moindre doute, en cas de symptômes musculaires, un dosage de l'activité créatine kinase sérique doit être réalisé. Le dosage doit être répété du fait des grandes variations observées d'un moment à l'autre. Les RCP en France recommandent l'arrêt de la statine en cas de symptômes musculaires importants et/ou d'une activité créatine kinase sérique supérieure à 5 fois la limite supérieure de la valeur normale. [86]

III. Effets néfastes attribuables à la baisse du cholestérol

L'effet des statines sur la baisse du cholestérol comme d'autres médicaments hypocholestérolémians pourrait entraîner par cette baisse d'autres effets indésirables.

A. Effets carcinogènes [99]

1. Données chez l'animal

Newman et Hulley ont rapporté des risques carcinogènes associés aux médicaments hypolipémians dans des études chez des rongeurs. Ils ont conclu qu'à la fois les statines et les fibrates pouvaient provoquer des cancers chez les rongeurs à des concentrations systémiques similaires à celles attendues chez l'homme. Cependant l'extrapolation des données de toxicité chez le rat à l'homme n'est pas applicable pour un grand nombre de raisons.

En effet, les dosages de drogues utilisés chez les rongeurs étaient supérieurs à ceux utilisés chez l'homme, spécialement pour la lovastatine. Par conséquent, la concentration de médicament passant par le foie était plus grande, ce qui pourrait expliquer la plus haute fréquence de cancer hépatocellulaire, la plus commune des tumeurs observées chez le rat. Les dosages administrés aux rats étaient choisis pour provoquer une exposition systémique similaire à celle recommandée chez l'homme. Or chez les rongeurs le métabolisme hépatique est plus important, on leur a donc administré une plus grande quantité par rapport au poids.

L'intérêt de ces études chez les rongeurs demeure incertain. En effet de nombreux composés présentés comme toxiques chez le rat ne se sont pas révélés carcinogènes chez l'homme.

De plus comme nous l'avons vu dans les effets pléiotropes, les statines auraient des effets antiprolifératifs et pourraient induire l'apoptose de certaines cellules, ce qui aurait un effet préventif sur les cancers.

2. Etudes de cohortes [99]

L'association entre un faible taux de cholestérol et l'augmentation du risque de cancer a bien été établie dans les études épidémiologiques. Cependant l'analyse des données provenant du Multiple Risk Factor Intervention Trial (MRFIT) suggère en fait que ce serait un cancer préclinique qui serait à l'origine du faible taux de cholestérol et non l'inverse.

3. Essais cliniques

L'incidence de tous les cancers rapportés dans les principaux essais cliniques avec les statines est indiquée dans le tableau XIV :

Tableau XIV : Incidence des cancers sous traitement par statines

<i>Essai</i>	<i>Durée en année</i>	<i>Statine</i>	<i>Nombre de patients traités</i>	<i>Nombre de patients sous placebo</i>	<i>Incidence des cancers chez les patients traités</i>	<i>Incidence chez les patients recevant un placebo</i>
4S	5.4	simvastatine	2221	2223	90 (4.1 %)	96 (4.3 %)
WOSCOPS	4.9	pravastatine	3302	3293	116 (3.5 %)	106 (3.2 %)
CARE	5	pravastatine	2081	2078	172 (8.3 %)	161 (7.7 %)
LIPID	6.1	pravastatine	4512	4502	403 (8.9 %)	417 (9.3 %)
AFCAPS/TexCAPS	5.2	lovastatine	3304	3301	252 (7.6 %)	259 (7.8 %)

D'après [99]

Il n'y a aucune différence significative d'incidence de cancer dans le traitement par statine et par placebo dans ces études.

Dans l'étude CARE, on a montré un excès de cancer du sein chez les personnes prenant de la pravastatine. En fait 3 des femmes ayant développé un cancer du sein sous pravastatine avaient déjà précédemment développé ce cancer et il s'agissait de ce fait d'une anomalie statistique.

De plus, dans l'étude LIPID incluant deux fois plus de femmes que dans l'étude CARE, on n'a pas démontré d'augmentation du risque de cancer du sein avec la pravastatine.

En fait comme nous l'avons vu dans les effets pléiotropes des statines, celles-ci auraient plutôt un effet antinéoplasique que cancérigène.

B. Hémorragie cérébrale

Il a été rapporté qu'un faible taux de cholestérol sanguin pouvait augmenter le risque d'accident vasculaire cérébral (AVC). Les associations entre le type d'attaque et le niveau de cholestérol ont été soutenues par les résultats du Eastern Stroke and Coronary Heart Disease Collaborative Research Group dans 12 cohortes de Chine et du Japon incluant 69767 participants sur une période de 7 ans. Avec la baisse du niveau de cholestérol, on observait une baisse du risque d'attaque non hémorragique. Mais parallèlement, on notait une augmentation du risque d'AVC avec une baisse de 0.6 mmol/L de cholestérol.

Cependant, une étude récente sur 114 793 coréens a observé que le risque d'hémorragie intracérébrale ou subarachnoïdienne pour des faibles taux de cholestérol n'était pas supérieur à celui pour des plus hauts taux de cholestérol. Une large étude de cohorte a montré également que l'association entre un faible taux de cholestérol et une hémorragie intracérébrale n'était observée que pour des patients de plus de 65 ans.

L'incidence moyenne d'attaque avec les statines était diminuée de 31% à 27 % dans 2 meta-analyses. Cependant la plupart des attaques dans ces études étaient de nature athérothrombotique. De même, dans un examen de 16 essais, les statines ont réduit significativement le risque d'attaque de 29%, bien que dans 14% des cas, des attaques fatales (qui étaient plutôt de nature hémorragique) avaient tendance à être plus fréquentes sous statine que sous placebo. Dans l'étude CARE, il y avait une réduction significative de toutes les attaques (- 31%) et aucune augmentation du risque d'AVC. L'analyse des données provenant de l'étude LIPID montre également que la pravastatine réduit le risque d'attaque non hémorragique de 23%, mais le nombre d'AVC n'était pas augmenté significativement par rapport au placebo.

S'il y a vraiment un risque d'augmentation du risque d'hémorragie cérébrale lors d'une baisse du taux de cholestérol, celui-ci serait plus important chez les asiatiques que dans les populations de l'ouest. En effet le risque d'AVC est plus commun en Asie. Cependant, les études de cohorte montrent qu'une augmentation du risque d'AVC est associée à une hypertension : de ce fait, cette augmentation de risque sous traitement hypolipémiant pourrait être minimisée par un traitement agressif contre l'hypertension. [99]

C. Suicide

Un faible taux de cholestérol pourrait être à l'origine d'une augmentation du risque de suicide ou de comportements violents. En effet, une relation entre le taux de cholestérol et une mortalité par accidents ou suicides a été rapportée dans les études de cohorte. Dans une étude portant sur 6393 français, un faible taux ou une chute de cholestérol a été associé à une augmentation du risque de suicide.

Il n'est pas possible d'affirmer que le faible taux de cholestérol est la cause ou la conséquence de la dépression et du suicide. Quelques observations indiquent que le faible taux de cholestérol est la conséquence de la dépression car celui-ci n'est pas observé chez les hommes actifs et il augmente lorsqu'on traite la dépression. Un lien entre un faible taux de sérotonine et un faible taux de cholestérol montrerait que le faible taux de cholestérol provoquerait la dépression, mais ces associations ne distinguent pas causes et conséquences.

Une nourriture faible en cholestérol a été à l'origine de réactions agressives chez le singe. Cependant, il n'y a aucune donnée permettant de relier cela à l'homme. Dans l'étude AFCAPS et EXCEL, il n'y avait aucune différence de bien-être ou d'incidence de dépression entre les patients recevant la lovastatine et les groupes de contrôle. [99]

CHAPITRE III : STATINES ET INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES

Avant de parler des interactions médicamenteuses des statines, nous allons faire un bref rappel sur le fondement de ces interactions.

I. Bases sur les interactions médicamenteuses

La modification des effets d'un médicament par l'administration d'un autre peut être voulue pour favoriser les effets thérapeutiques ; mais, le plus souvent, elle apparaît fortuite, et très généralement fâcheuse : on parle alors d'interaction médicamenteuse.

Toutes les interactions médicamenteuses importantes ont une origine pharmacocinétique ou pharmacodynamique ou les deux à la fois. Les interactions pharmacocinétiques font référence à toutes les situations où un médicament ou d'autres facteurs causent une altération de la concentration du médicament agissant dans les tissus. Elles incluent les interactions qui conduisent à des changements dans l'absorption du médicament, dans sa distribution et dans son élimination. Les interactions pharmacodynamiques, elles, correspondent aux variations des réponses d'un organe pour la même quantité de principe actif présente.

A. Interactions de nature pharmacocinétique [5, 71]

Elles peuvent intervenir aux différentes étapes de l'absorption, du transport, du métabolisme et de l'élimination du médicament dans l'organisme ; leur retentissement réel sur l'efficacité et la sécurité du traitement est variable suivant les circonstances, la nature du traitement et des facteurs individuels : interaction pharmacocinétique ne signifie pas toujours effet dangereux.

1. Interactions intervenant au niveau de l'étape d'absorption et de résorption [71]

Un médicament ralentit ou diminue la résorption d'un autre (l'efficacité du traitement se trouve donc réduite) par l'un des mécanismes suivants :

- Adsorption du médicament actif par un autre : produit inerte, présent en même temps que le médicament actif dans la lumière du tube digestif et rejeté dans les fèces ;

Les adsorbants les plus courants sont :

- Le charbon actif ;
- Les pansements gastriques : sels de calcium, de magnésium, d'aluminium, préparation de pectine-kaolin, gels d'alumine... ;
- Résines échangeuses d'ions : colestyramine (QUESTRAN®)
- Huile de paraffine : elle entraîne tous les produits liposolubles (y compris les vitamines liposolubles de l'alimentation)

Ce type d'interaction est particulièrement fréquent, souvent ignoré du médecin parce que concernant des produits d'automédication, volontiers trompeur parce que les prises peuvent être épisodiques.

- Formation de chélats insolubles : c'est le cas des tétracyclines qui forment avec les sels de calcium ou de fer des complexes insolubles non résorbés
- Retard d'évacuation gastrique accroissant la dégradation gastrique d'un autre médicament (cas des morphiniques, des anticholinergiques...)
- Accélération excessive du transit intestinal (laxatifs) réduisant la résorption, particulièrement des médicaments à délitement entérique ralenti.
- Compétition pour la résorption entre deux substances requérant les mêmes mécanismes actifs
- Destruction de la flore intestinale et perturbation du cycle entéro-hépatique : c'est le cas des contraceptifs oraux stéroïdiens dont l'efficacité peut être réduite lors d'un traitement prolongé par antibiotiques à large spectre ;

Un médicament favorise la résorption d'un autre (d'où une action plus forte que prévue) par les mécanismes suivants :

- Vidange gastrique accélérée. Le métoclopramide, par exemple, amplifie les effets du diazépam, du propranolol, du lithium.
- Ralentissement du péristaltisme intestinal : il provoque une résorption plus importante d'un produit qui devrait être peu ou pas résorbé : situation invoquée pour expliquer la toxicité du bismuth.

2. Interactions intervenant au niveau de l'étape de distribution [5, 66]

Le problème concerne essentiellement la variation de fixation protéique des médicaments au niveau plasmatique ou tissulaire. En effet, après leur résorption et avant de se distribuer dans l'organisme pour atteindre leur lieux d'action, les médicaments sont transportés à l'intérieur des milieux liquidiens de l'organisme. La plupart s'y trouvent fixés, en proportions variables, aux protéines plasmatiques.

a) Fixation des médicaments aux protéines plasmatiques [5, 66]

Les protéines plasmatiques sont nombreuses mais seulement un petit nombre d'entre elles est concerné par la fixation des médicaments. Il s'agit principalement de l'albumine mais aussi de lipoprotéines, α 1-glycoprotéine acide, et δ globulines.

Rappelons les deux règles suivantes :

- Seule la fraction libre d'un médicament est pharmacologiquement active.
- Seule la fraction libre est susceptible d'être distribuée au niveau tissulaire.

En effet au niveau plasmatique, les protéines jouent le rôle de transporteurs. La fraction du médicament fixée sur les protéines plasmatiques est temporairement inactive car le complexe [médicament-protéine] a un poids moléculaire tel qu'il ne peut pas diffuser au travers des membranes cellulaires, temporairement toutefois, car formes liées et libres sont en équilibre.

Ainsi la fixation d'un médicament sur une protéine est un phénomène d'équilibre réversible. Toute fraction de forme libre quittant le compartiment plasmatique est aussitôt remplacée par une même quantité de médicaments se dissociant du complexe [médicament-protéine]. La portion inactive, fixée aux protéines, se comporte comme un réservoir plasmatique.

Plus que la fraction fixée aux protéines, la force de la fixation conditionne le devenir du médicament ; on conçoit aisément que si la force de fixation est faible, il n'y aura pas d'opposition à la diffusion tissulaire. Dans le cas de faible affinité du principe actif, les protéines plasmatiques ne jouent qu'un simple rôle de transporteurs spécifiques.

A l'inverse, une force importante de fixation constituera un facteur de rétention du médicament dans le secteur plasmatique ou un facteur de distribution sélectif ne libérant le médicament que dans des structures tissulaires capables de former avec le médicament des complexes plus stables et plus forts que les complexes plasmatiques.

Ainsi la fraction du médicament fixé aux protéines plasmatiques est peu prédictive du comportement pharmacocinétique et pharmacodynamique du médicament, par contre la nature de la fixation, elle l'est.

Pour une concentration en protéines plasmatiques P donnée, on peut avoir un pourcentage de fixation équivalent pour deux médicaments (M1 et M2) n'ayant cependant pas la même affinité de fixation pour la protéine. Tout dépend en fait du nombre de sites de fixation du principe actif sur la protéine plasmatique.

$$\% \text{ de fixation} = N.Ka$$

N : concentration des sites de fixation

Ka : affinité

Il existe deux principaux types de fixations protéiques :

- la fixation à forte affinité sur peu de sites
- la fixation à faible affinité sur beaucoup de sites.

Dans tous les cas, en fonction du produit [N.Ka] les pourcentages de fixation peuvent être identiques mais les conséquences de fixation très différentes. Le type de fixation protéique varie selon la nature physicochimique des médicaments et leur degré d'ionisation au pH plasmatique (= 7.4).

b) Les interactions par déplacement protéique

Les interactions médicamenteuses par déplacement protéique s'observent généralement lors de l'administration simultanée ou successive de deux médicaments à forte affinité pour les protéines plasmatiques.

Si deux médicaments de même nature se fixent sur les mêmes sites, celui qui a la plus forte affinité se fixe préférentiellement et déplace ou empêche la fixation de l'autre.

Le schéma théorique d'une telle interaction est décrit sur la Figure 11 : le médicament B ayant une plus forte affinité que le médicament A empêche sa fixation. Pour une dose administrée identique, la concentration libre active du médicament A est trois fois plus importante que lorsqu'il est administré seul.

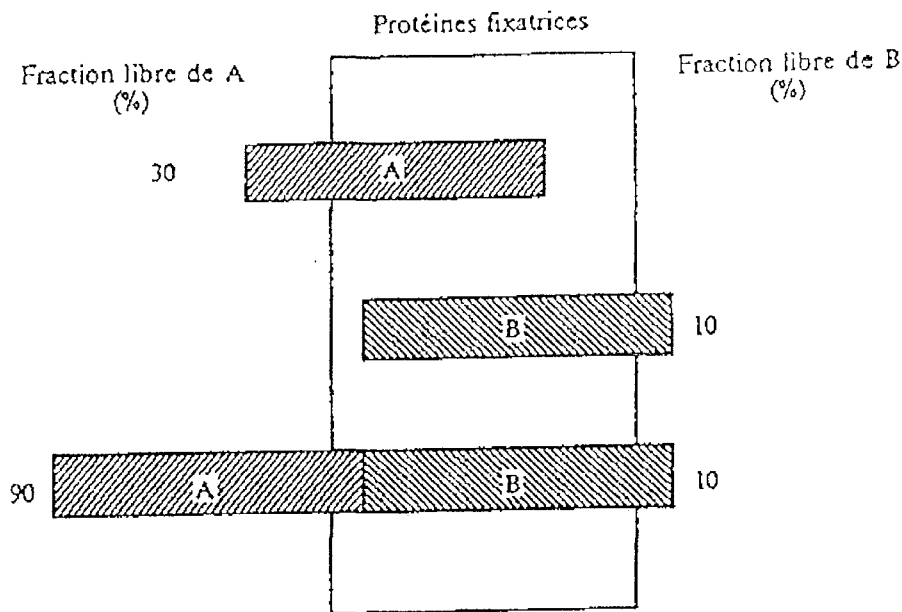


Figure 11 : Représentation schématique d'une défixation protéique d'un médicament (A) par un médicament (B) se fixant sur les mêmes sites mais avec une affinité plus forte

Les substances les plus sensibles au phénomène de déplacement ont les caractéristiques suivantes :

- forte liaison (> 90 %) aux protéines plasmatiques et essentiellement à l'albumine ;
- forte affinité pour les protéines ;
- nombre de sites restreints ;
- caractère « acide faible » car les acides faibles sont fortement ionisés au pH plasmatique et se fixent en quasi-totalité à l'albumine avec une forte affinité ;
- volume de distribution (VD) faible, de l'ordre de 0.15 l/kg. Le volume de distribution est un volume apparent dans lequel se distribue un médicament après son injection intra-veineuse (c'est une notion mathématique théorique de pharmacocinétique, il s'exprime en ml/kg de poids corporel). Un VD faible indique une rétention plasmatique ou un faible captage tissulaire.

En pratique, le nombre de médicaments d'usage courant susceptibles d'interagir pour provoquer des défixations protéiques à l'origine de surdosages n'est pas très élevé.

Certains déplacements sont particulièrement dangereux parce qu'ils augmentent les quantités actives de médicaments pour lesquels l'écart existant entre les taux plasmatiques toxiques et les taux plasmatiques efficaces est particulièrement faible (marge thérapeutique étroite).

3. Interactions intervenant au niveau de l'étape de métabolisme

De nombreux médicaments sont, en grande partie, éliminés par métabolisme. Les biotransformations sont le plus souvent de nature hépatique mais aussi intestinale ou pulmonaire. Elles ont pour but essentiellement de transformer les molécules en métabolites hydrosolubles facilement éliminés par voie rénale.

Le niveau d'activité enzymatique du foie est un paramètre essentiel pour le devenir du médicament dans l'organisme. Or, il varie sous l'action de certains composés classés en deux catégories, la première regroupant les inducteurs capables de stimuler l'activité des enzymes, la seconde les inhibiteurs susceptibles de ralentir cette activité.

a) Biotransformation d'une molécule au niveau hépatique [100, 66]

Il est habituel de séparer les réactions de biotransformation en deux phases.

La phase I comporte surtout des réactions d'hydrolyse et d'oxydation, elle est également nommée phase de fonctionnalisation, car elle crée sur la molécule à transformer un groupement fonctionnel qui sera attaqué par la réaction de phase II.

La phase II regroupe les réactions de conjugaison sur un co-substrat. Le conjugué obtenu est en général très peu réactif chimiquement et très peu actif pharmacologiquement et toxicologiquement. Lorsque la molécule mère est déjà porteuse d'un groupement fonctionnel susceptible d'être conjugué, une réaction de phase II peut avoir lieu ; sans réaction de phase I préalable.

Parmi les réactions de phase I, les réactions d'oxydations sont les plus fréquentes et sont généralement gouvernées par les cytochromes P450 qui se trouvent dans les hépatocytes.

Les monooxygénases à cytochrome P-450 sont essentielles pour effectuer des biotransformations de substances physiologiques (stéroïdes, acides biliaires, vitamine D, acides gras, prostaglandines, leucotriènes, rétinoïdes, amines biogènes...) aussi bien que celles de très nombreux médicaments et toxiques naturels (végétaux par exemple) ou de synthèse. Dans le système monooxygénase, la variété des propriétés catalytiques provient de la variété de la partie protéique du cytochrome P-450. Selon le degré d'homologie entre les séquences primaires des acides aminés constitutifs, les cytochromes P-450 ont été répartis en familles (plus de 40% d'homologie) et sous-familles (plus de 55% d'homologie).

Chez les mammifères et particulièrement chez l'homme, plusieurs sous-familles sont importantes pour le métabolisme, surtout hépatique, des médicaments. Les principaux CYP impliqués dans le métabolisme des médicaments sont : [100, 45]

➤ **CYP 3A4**

C'est l'enzyme humaine la plus importante pour le métabolisme des médicaments car elle intervient dans la transformation d'approximativement 60 % des médicaments au moins. Chez l'homme la famille des CYP 3A est composée d'au moins 5 gènes, CYP 3A3, 3A4, 3A5 qui sont les formes exprimées chez l'adulte et CYP 3A7, une forme exprimée chez le fœtus. Une forme récente, le CYP 3A43 [106], ne participerait pas au métabolisme des médicaments. Le CYP 3A4 est l'isoforme des CYP 3A prédominante chez les adultes humains. La large variabilité interindividuelle est due en partie à des différences culturelles et d'ethnies, peut-être en relation avec une interaction entre la race et la nourriture. D'autres facteurs jouent un rôle dans l'activité tels que l'âge ou la présence de maladie intestinale ou du foie. [25]

Les médicaments métabolisés par 3A4 sont nombreux (Tableau XV). Leur biodisponibilité orale (fraction de la dose qui passe dans la circulation systémique sous forme inchangée) est déterminée par deux processus majeurs : la proportion de la dose qui est absorbée et la fraction qui ne subit pas de métabolisme présystémique, principalement dans l'intestin grêle et le foie. La contribution du métabolisme entérique et hépatique peut être estimée séparément en déterminant la clairance du médicament après administration orale et intraveineuse.

Si le substrat a normalement une forte élimination présystémique (faible biodisponibilité orale) et est principalement métabolisé par CYP 3A4, l'administration d'un inhibiteur de son métabolisme provoquera un changement important sur les propriétés pharmacocinétiques du substrat. L'interaction est principalement caractérisée par un pic de concentration plasmatique (C_{max}) plus important et une aire sous la courbe des concentrations plasmatiques en fonction du temps (ASC) plus grande.

Une grande variété de substances endogènes ou exogènes ont été identifiées comme inhibant l'activité du CYP 3A4. Bien que ces substances interfèrent toutes avec l'activité du CYP 3A4, ces interférences varient suivant leur potentiel et leur mode d'action.

➤ **CYP 2C9 et 2C19**

Les CYP 2C correspondent à environ 20 % de tous les cytochromes P-450 présents dans le foie. L'enzyme la plus abondante de cette sous-famille est le CYP 2C9.

Les enzymes CYP 2C9 et CYP 2C19 sont toutes les deux soumises à un polymorphisme génétique, leur expression variant d'un individu à l'autre.

➤ **CYP 2D6**

C'est l'exemple le plus documenté du polymorphisme génétique des enzymes d'oxydation. Le polymorphisme de CYP 2D6 est exprimé dans 4 phénotypes : métaboliseurs extensifs, métaboliseurs lents ou limités, métaboliseurs intermédiaires, métaboliseurs ultra-rapides. Ce polymorphisme présente une très grande variabilité interethnique.

➤ **CYP 2E1**

La sous-famille 2E est très importante du point de vue toxicologique car elle est inductible par beaucoup de petites molécules organiques, en particulier des solvants. Les substrats comprennent des solvants, des produits cancérigènes et assez peu de médicaments (Tableau XV).

➤ CYP 1A2

Il est exprimé dans le foie à des taux très variables. Parmi les toxiques, CYP 1A2 métabolise de nombreux cancérigènes et mutagènes de la fumée de tabac (Tableau XV).

b) Interactions médicamenteuses au niveau du métabolisme hépatique [100, 45]

Des risques d'interactions surviennent au cours d'associations thérapeutiques. Elles sont causées soit par l'induction qui accélère le métabolisme des produits métabolisés par le CYP qui est induit, soit par inhibition compétitive (deux produits métabolisés par le même CYP), ou non compétitive (un inhibiteur puissant fixé dans le site actif) ou par répression de la synthèse du CYP (cytokines).

Les principaux médicaments inducteurs et inhibiteurs des Cytochromes P-450 sont définis dans le tableau XV.

Enzymes	Substrats	Inducteurs	Inhibiteurs
CYP1A2	Amitriptyline, clomipramine, imipramine, fluvoxamine, halopéridol, clozapine, mexiletine, naproxène, ondansétron, phénacétine, riluzole, ropivacaïne, tacrine, verapamil, (R)warfarine, propranolol, cyclobenzaprene, theophylline, caféine, estradiol,, zileuton, zolmitriptan	Broccoli, choux de Bruxelles, viande grillée, methyl cholantrene, modafinil, nafcilline, betanaphthoflavone, oméprazole, insuline, tobacco	Amiodarone, fluvoxamine fluoroquinolones, furaffyline, cimétidine, interféron ?, methoxalene, mibefradil, ticlopidine
CYP 2B6	Bupropion, cyclophosphamide, efavirenz, ifosfamide, methadone	Phenobarbital, rifampicine	Thiotepa, ticlopidine
CYP2C9	AINS (diclofenac, ibuprofene, meloxicam, naproxene, piroxicam, suprofene), tolbutamide, glipizide, amitriptyline, celecoxib, fluoxetine, fluvastatine, glyburide, phénytoïne, rosiglitazone, tamoxifène, torsemide, S-warfarin, losartan, irbesartan,	Rifampicine, secobarbital	Amiodarone, fluconazole, fluvastatine, isoniazide, lovastatine, paroxétine, phenylbutazone, probenecide, sertraline, sulfamethoxazole, sulfaphenazole, teniposide, trimethoprim, zafirlukast
CYP2C19	Inhibiteurs de la pompe à protons (lansoprazole, omeprazole, pantoprazole, E-3810) diazepam, phénytoïne, S-mephenytoin, phenobarbitone amitriptyline, carisoprodol citalopram, clomipramine cyclophosphamide, hexobarbital imipramine N-DeME, indometacine R-mephobarbital, moclobemide nelfinavir, nilutamide primidone, progesterone proguanil, propranolol teniposide, R-warfarine	carbamazepine, norethindrone prednisone, rifampicine	cimetidine, felbamate fluoxetine, fluvoxamine indometacine, ketoconazole lansoprazole, modafinil omeprazole, paroxétine probenecide, ticlopidine topiramate
CYP2D6	B- bloquants (alprenolol, carvedilol, S-metoprolol, propafenone, timolol) Antidépresseurs (amitriptyline, clomipramine, desipramine, imipramine, paroxétine) Neuroleptiques (haloperidol, perphenazine, risperidone, thioridazine) amphetamine, chlorpheniramine chlorpromazine, codeine, debrisoquine, dexfenfluramine dextromethorphan, encainide flecainide, fluoxetine fluvoxamine, lidocaine metoclopramide, methoxyamphetamine, mexiletine nortriptyline, minaprine ondansétron, perhexiline phenacetine, phenformine propranolol, quanoxan sparteine, tamoxifene tramadol, venlafaxine	dexamethasone, rifampicine	amiodarone, bupropion celecoxib, chlorpromazine chlorpheniramine, cimetidine, clomipramine cocaïne, doxorubicine fluoxetine, halofantrine red-haloperidol, levomepromazine, metoclopramide, methadone mibefradil, moclobemide paroxétine, quinidine ranitidine, ritonavir sertraline, terbinafine

Tableau XV : inducteurs et inhibiteurs des cytochromes P-450 d'après [36]

Enzymes	Substrats	Inducteurs	Inhibiteurs
CYP2E1	Anesthésiants (enflurane, halothane, isoflurane, methoxyflurane, sevoflurane) acetaminophen aniline, benzene, chlorzoxazone ethanol, N,N-dimethyl formamide theophylline	Ethanol Isoniazide	diethyl- dithiocarbamate disulfiram
CYP3A4	Macrolides (clarithromycine, erythromycine) quinidine Benzodiazepines (alprazolam, diazepam, midazolam, triazolam) ciclosporine, tacrolimus indinavir, nelfinavir, ritonavir, saquinavir cisapride, astemizole, chlorpheniramine, terfenidine Inhibiteurs calciques (amlodipine, diltiazem, felodipine, lercanidipine, nifedipine, nisoldipine, nitrendipine, verapamil) Inhibiteurs de l'HMG CoA Reductase (atorvastatine, cerivastatine, lovastatine, simvastatine) estradiol, hydrocortisone progesterone, testosterone alfentanyl, buspirone cafergot, caféine, cocaïne dapsonne, codeine, dextrométhorphane, eplerenone fentanyl, finasteride, gleevec haloperidol, irinotecan LAAM, lidocaine, methadone, odanestron,, pimozide, propranolol quinine, salmeterol, sildenafil, sirolimus, tamoxifène, taxol, terfenadine, trazodone vincristine, zaleplon, zolpidem	efavirenz, nevirapine barbituriques, carbamazépine, glucocorticoïdes, modafinil, phenobarbital phénytoïne, rifampicine, troglitazone, pioglitazone rifabutine	delaviridine, indinavir nelfinavir, ritonavir saquinavir, amiodarone, cimetidine ciprofloxacine, clarithromycine, diethyl- dithiocarbamate diltiazem, erythromycine fluconazole, fluvoxamine gestodène, jus de pamplemousse, itraconazole, ketoconazole, mifepristone nefazodone, norfloxacine norfluoxétine, mibefradil verapamil

Tableau XV (suite)

4. Interactions intervenant au niveau de l'étape d'excrétion

A cette étape, les interactions peuvent porter soit sur l'excrétion hépatique, soit sur l'excrétion rénale.

a) Excrétion hépatique [71]

Certains médicaments sont susceptibles de diminuer ou d'augmenter l'excrétion hépatique.

Diminuent l'excrétion hépatique :

- Les ralentisseurs du débit sanguin dans la circulation porto-cave : β -Bloquants, antisécrétoires gastriques, cimétidine, ranitidine, oméprazole, lanzoprazole ;
- Les médicaments entrant en compétition avec les phénomènes actifs d'excrétion biliaire : le probénécide ralentit l'excrétion biliaire de la rifampicine et de l'isoniazide.

Augmentent l'excrétion hépatique : les accélérateurs du débit sanguin hépatique comme le glucagon, l'isoprénaline.

b) Excrétion rénale [71, 5]

Les modalités d'excrétion urinaire des médicaments mettent en jeu trois processus :

- La filtration glomérulaire
- La réabsorption tubulaire
- La sécrétion tubulaire

Si la filtration glomérulaire n'est pratiquement pas concernée par d'éventuelles interactions médicamenteuses, tel n'est pas le cas pour les phénomènes de réabsorption ou de sécrétion.

Ce type d'interaction médicamenteuse influence principalement la vitesse d'élimination se traduisant par une modification de la clairance et de la demi-vie.

Les conséquences cliniques sont évidentes :

- Si l'élimination est accélérée, la durée d'action peut être diminuée ou même l'activité thérapeutique nulle ;
- Si l'élimination est retardée, il peut y avoir accumulation et apparition d'effets secondaires voire toxiques.

Dans les deux cas, le schéma posologique est inadapté et doit être réenvisagé.

(1) Réabsorption tubulaire

Seule la forme non ionisée d'un médicament est réabsorbée au niveau tubulaire. Les proportions respectives des formes ionisées et non ionisées dépendent des propriétés physicochimiques du produit et du milieu où il se trouve.

Comme certains médicaments sont susceptibles de modifier le pH urinaire, on conçoit la possibilité d'interaction médicamenteuse. Ainsi, l'élimination des acides faibles est accrue en cas d'alcalinisation des urines, en particulier si leur pKa est compris entre 3 et 7.5. Par contre, l'acidification favorise l'excrétion urinaire des bases faibles, surtout celles dont le pKa varie entre 6 et 12.

Les cas où ce type d'interaction conduit à une variation importante du comportement d'un médicament sont limités. L'explication réside dans le nombre restreint de substances ayant une clairance rénale importante par rapport à la clairance métabolique. Par ailleurs, les médicaments susceptibles de modifier le pH urinaire sont rares (diurétiques thiazidiques, acétazolamide comme alcalinisants).

L'administration répétée d'anti-acides détermine une augmentation progressive du pH urinaire. Le changement reste faible mais peut avoir une incidence non négligeable sur l'excrétion de certains médicaments dont la valeur de pKa s'y prête.

(2) Sécrétion

La sécrétion tubulaire des médicaments se réalise très souvent par l'intermédiaire d'un système de transport actif. Deux systèmes différents sont connus, l'un concerne les acides faibles, l'autre les bases faibles.

Deux médicaments connaissant une sécrétion tubulaire par le même système de transport actif peuvent entrer en compétition.

B. Interactions médicamenteuses pharmacologiques

1. Interactions de nature pharmacodynamique [71]

Ces interactions sont les plus fréquentes ; mais elles mettent simplement en jeu les propriétés les plus usuelles des médicaments et, à ce titre, elles n'ont aucun caractère imprévisible : des connaissances suffisantes en pharmacologie devraient suffire à les éviter.

On peut distinguer parmi les interactions de nature pharmacodynamiques, celles qui sont dues :

- A une modification de l'équilibre ionique :
 - Les médicaments qui entraînent une fuite exagérée de potassium (diurétiques thiazidiques, glucocorticoïdes, laxatifs) peuvent, par l'intermédiaire de l'hypokaliémie, renforcer la toxicité des digitaliques, prolonger la paralysie provoquée par les curares de synthèse
 - Les médicaments qui provoquent une déplétion sodée peuvent par l'intermédiaire de l'hyponatrémie, entraîner des accidents mortels en association avec les sels de lithium.
- A des actions simultanées sur une même fonction physiologique ou les mêmes récepteurs :
 - On observe les effets de synergie additives ou renforçatrices, les effets de potentialisation ou d'antagonisme ;
 - Lorsque ces actions s'exercent sur les mêmes récepteurs, on dit qu'elles sont « homotopiques » ; lorsque les récepteurs sont différents, qu'elles sont « hétérotopiques ».

2. Les interactions dues aux effets secondaires des médicaments

Certaines associations médicamenteuses sont contre-indiquées du fait, non pas de l'addition de leurs effets pharmacologiques, mais de fait de l'existence d'un effet indésirable commun.

II. Les interactions médicamenteuses avec les statines

Le mécanisme des interactions médicamenteuses avec les statines se situe principalement au niveau du métabolisme hépatique et intestinal de la plupart de ces molécules. Par ailleurs, certaines statines sont vraisemblablement transportées par un transporteur membranaire présent en grande quantité dans la bordure en brosse entérocytaire, la P-glycoprotéine (P-gp). La P-gp contribue activement à chasser certains médicaments dans la lumière intestinale, et diminue donc leur biodisponibilité. Or la plupart des inhibiteurs du CYP 3A4 sont également des inhibiteurs de la P-gp. Aussi, les interactions médicamenteuses sont souvent le résultat conjoint d'une inhibition de leur métabolisme hépatique et intestinal CYP 3A4-dépendant et de leur transport P-gp dépendant, deux étapes clés de leur élimination hors de l'organisme, sous forme inchangée et sous forme métabolisée.[11]

A. Tableau général des interactions décrites [tableau XVI]

On peut schématiquement distinguer trois groupes de statines face aux interactions médicamenteuses en fonction de leur métabolisme hépatique et intestinal.

Le premier groupe de statines est celui composé de la simvastatine et de la lovastatine, pour lequel les interactions CYP 3A4-dépendantes sont majeures sur le plan pharmacocinétique, et dont les conséquences cliniques en termes de rhabdomyolyse sont les plus fréquentes. En effet la simvastatine et la lovastatine sont métabolisées de façon quasi exclusive par le CYP 3A4. Lorsque ce dernier est inhibé, l'élimination de ces statines est alors entièrement bloquée, ce qui explique les très importantes augmentations des concentrations plasmatiques observées en présence de différents inhibiteurs des CYP 3A4.

Le deuxième groupe de statines est celui pour lequel les interactions CYP 3A4-dépendantes existent, mais dont l'amplitude de l'interaction pharmacocinétique reste modérée ; c'est le cas de la cérivastatine et l'atorvastatine. En effet, ces deux molécules sont métabolisées en partie par le CYP 3A4, mais elles possèdent également d'autres voies métaboliques qui, lorsque le CYP 3A4 est inhibé, prennent alors en charge le métabolisme de la molécule. L'élimination de ces molécules est ralentie, mais beaucoup moins que pour les statines du premier groupe.

Statine	Interaction	Degré	Conséquence	Mécanisme
Lovastatine Simvastatine Atorvastatine Cérvastatine	Itraconazole, Kétoconazole	Contre-indiquée	Risque majoré d'effets indésirables (dose-dépendants) à type de rhabdomyolyse	Diminution du métabolisme hépatique de l'hypocholestérolémiant
	Antiprotéases (amprenavir, atazanavir, indinavir, lopinavir, nelfinavir, ritonavir, saquinavir)	Contre-indiquée	Risque majoré d'effets indésirables (dose-dépendants) à type de rhabdomyolyse	Diminution du métabolisme hépatique de l'hypocholestérolémiant
	Delavirdine	Contre-indiquée	Risque majoré d'effets indésirables (dose-dépendants) à type de rhabdomyolyse	Diminution du métabolisme hépatique de l'hypocholestérolémiant
	Télithromycine	Contre-indiqué	Risque majoré d'effets indésirables (dose-dépendants) à type de rhabdomyolyse	Diminution du métabolisme hépatique de l'hypocholestérolémiant
	Fibrates	Déconseillée Contre-indiquée pour le gemfibrozil avec la cérvastatine	Risque majoré d'effets indésirables à type de rhabdomyolyse.	Addition des effets secondaires
	Anticoagulants oraux	précautions d'emploi	Augmentation de l'effet de l'anticoagulant oral et du risque hémorragique.	
	Vérapamil, (diltiazem)	précautions d'emploi	Risque majoré d'effets indésirables (dose-dépendants) à type de rhabdomyolyse	Diminution du métabolisme hépatique de l'hypocholestérolémiant
	Erythromycine, clarithromycine	précautions d'emploi	Risque majoré d'effets indésirables (dose-dépendants) à type de rhabdomyolyse	Diminution du métabolisme hépatique de l'hypocholestérolémiant
	Ciclosporine, (tacrolimus)	précautions d'emploi	Risque majoré d'effets indésirables (dose-dépendants) à type de rhabdomyolyse	Diminution du métabolisme hépatique de l'hypocholestérolémiant
	Jus de pamplemousse	A prendre en compte Déconseillé avec la simvastatine	Risque majoré d'effets indésirables (dose-dépendants) à type de rhabdomyolyse	Diminution du métabolisme hépatique de l'hypocholestérolémiant
	Amiodarone	Précaution d'emploi pour la simvastatine	Risque majoré d'effets indésirables (dose-dépendants) à type de rhabdomyolyse	Diminution du métabolisme hépatique de l'hypocholestérolémiant
Fluvastatine, Pravastatine	Fibrates	Association déconseillée	Risque majoré d'effets indésirables à type de rhabdomyolyse.	Addition des effets secondaires
	Anticoagulants oraux	précautions d'emploi	Augmentation de l'effet de l'anticoagulant oral et du risque hémorragique.	

Tableau XVI : Les interactions décrites avec les différentes statines [19, 104]

Enfin le troisième groupe est celui pour lequel les interactions médicamenteuses (CYP 3A-dépendantes) sont fort peu probables en raison de l'absence de métabolisme hépatique et intestinal pour la pravastatine ou de métabolisme par un autre CYP comme le CYP 2C9 pour la fluvastatine. Pour cette dernière, des interactions avec des inhibiteurs du CYP 2C9 sont théoriquement possibles mais les inhibiteurs de cette isoforme de CYP sont rarement utilisés (phénylbutazone et sulfophénazole), rendant ce type d'interaction extrêmement rare. [11]

Le tableau XVII montre quelques études d'interactions médicamenteuses dues au cytochrome P450 3A4. Nous voyons très nettement que la simvastatine et la lovastatine sont les statines qui interagissent le plus avec les inhibiteurs du cytochrome 3A4. La cérivastatine et l'atorvastatine interagissent ensuite également mais dans un moindre degré. Puis la fluvastatine et la pravastatine n'interagissent pas du tout. Nous verrons que l'interaction fluvastatine-ciclosporine peut trouver une autre explication qu'une interaction CYP-dépendante.

	Cérvastatine	Atorvastatine	Fluvastatine	Pravastatine	Simvastatine	Lovastatine
Itraconazole	X 2.6 [52]	X 3 [51]	0 [55]	NS [79]	X 19 [79]	X 15 [54]
Erythromycine 500 mg 3x/j	X 1.5 [76]	X 1.3 [96]			X 6.2 [50]	
Diltiazem				0 [7]		X4 [7]
Verapamil					X 4.6 [50]	
Ciclosporine	X 4 [74]		X 1.9 [22]	0 [80]	X 3 [6]	X 2 [80]
Jus de pamplemousse		X 2.5 [59]		0 [59]	X 16 [60]	X 15 [53]

Tableau XVII: Interactions médicamenteuses CYP 3A4-dépendantes, décrites chez l'homme. [11]

Les résultats sont exprimés sous la forme d'un facteur d'augmentation de l'ASC (0-24 ou 0-∞) de la statine en présence de l'inhibiteur versus en présence de placebo.

B. Les études mettant en évidence les différentes interactions

1. Les interactions avec la simvastatine ou la lovastatine

Le tableau XVIII résume des cas de rhabdomyolyses rapportés avec la lovastatine et la simvastatine. [107]

Classe d'inhibiteur	Inhibiteur CYP3A4 (dose journalière)	Substrat (dose journalière)	Maximum CPKs (μ l)	Temps d'apparition de la toxicité	Réaction sévère
Inhibiteur calcique	Mibefradil 50 mg	Simvastatine 20 mg	50.125	4 semaines	Insuffisance rénal aigue
Antifongiques azolés	Itraconazole 200 mg	Simvastatine 40 mg	22.800	3 semaines	Aucune
	Itraconazole 200 mg	Lovastatine 80 mg	32.700	2 semaines	Insuffisance rénale sévère
Macrolides	Erythromycine 2g	Lovastatine 60 mg	76.000	13 jours	Aucune mais déjà insuffisant rénal
	Erythromycine (dose non communiquée)	Lovastatine 40 mg	26.400	15 jours	Insuffisance rénale aigue, refus de la dialyse et mort
	Erythromycine (dose non communiquée)	Lovastatine 80mg	23.832	17 jours	Insuffisance rénale aigue
	Erythromycine 1.5g	Lovastatine 20 mg	4.235	11 jours	Insuffisance rénale aigue
	Clarithromycine 1g	Lovastatine 40 mg	4.952	12 jours	11 jours de rééducation due à une sévère faiblesse musculaire
	Azithromycine 250 mg	Lovastatine 40 mg	1.273	6 jours	Aucune
Antidépresseur	Nefazodone 200 mg	Simvastatine 40 mg	6.081	1 mois	Aucune
Immunosuppresseur	Ciclosporine 240 mg	Lovastatine 80 mg	8.920	7 mois	Aucune
	Ciclosporine 380 mg	Lovastatine 80 mg	178.000	3 mois	Insuffisance rénale aigue
	Ciclosporine 350 mg	Lovastatine 20 mg	41.754	3 semaines	Insuffisance rénale aigue

Tableau XVIII : Cas individuels de rhabdomyolyse résultant d'une interaction médicamenteuse avec la lovastatine et la simvastatine

➤ **Avec l'itraconazole (SPORANOX®)**

L'itraconazole est un antifongique azolé connu pour être un inhibiteur du cytochrome P450 3A4.

En combinaison avec l'itraconazole, les concentrations de lovastatine sont multipliées par 10 ; cette interaction a été associée à des cas de rhabdomyolyse. [35]

Dans une autre étude [22], l'ASC a été augmentée de plus de 20 fois quand on a utilisé la lovastatine en association avec l'itraconazole et le pic de concentration plasmatique a été multiplié par 13.

De même pour la simvastatine, dans une étude où une dose de 200 mg d'itraconazole ou un placebo étaient donnée pendant 4 jours précédant la prise de 40 mg de simvastatine, l'ASC_{0-∞} de la simvastatine était augmentée de 18.6 fois quand l'itraconazole était pris par rapport au placebo.[79, 107]

Du fait donc de ce risque d'interaction sévère qui a déjà conduit à des cas de rhabdomyolyse, l'itraconazole et par extension le ketaconazole, autre antifongique azolé puissant inhibiteur du CYP3A4, sont contre-indiqués avec la lovastatine et la simvastatine.

➤ **Avec le mibéfradil (POSICOR®)**

Le mibefradil est un inhibiteur calcique retiré du marché à cause de ses interactions médicamenteuses, notamment avec la simvastatine. Plusieurs cas de rhabdomyolyse ont été notifiés résultant de l'association mibéfradil et simvastatine. [14] C'est un puissant inhibiteur du CYP3A4 et il interagit avec toutes les statines métabolisées par CYP3A4 (lovastatine, simvastatine, atorvastatine, cêrivastatine). [87]

➤ **Avec l'érythromycine (ERYTHROCINE®) et le verapamil (ISOPTINE®)**

L'érythromycine est un antibiotique appartenant à la classe des macrolides et le verapamil est un inhibiteur calcique. Ces deux molécules sont des inhibiteurs du CYP3A4.

Dans une étude randomisée en double aveugle, 12 patients ont reçu 1.5 g/jour d'érythromycine, 240 mg/j de verapamil ou un placebo pendant 2 jours avant la prise de 40 mg de simvastatine. Dans cette étude, l'ASC_{0-24h} de la simvastatine acide a été multipliée par 3.9 avec l'érythromycine tandis qu'avec le verapamil l'augmentation a été de 2.8 fois.[50,107]

De ce fait lorsque la simvastatine et la lovastatine doivent être associées à un macrolide comme l'érythromycine ou la clarithromycine, une surveillance particulière doit être mise en place voire une réduction de la posologie de la statine. Les chiffres montrent que l'interaction n'est pas aussi importante qu'avec l'itraconazole mais l'élévation des concentrations est quand même importante. De même lors de l'association avec le vérapamil, une surveillance accrue doit être réalisée pour éviter le risque de rhabdomyolyse.

➤ **Avec la telithromycine (KETEK®)**

La telithromycine est un récent antibiotique apparenté aux macrolides, commercialisé sous le nom de KETEK® et inhibiteur du CYP 3A4.

Lors de l'administration concomitante de telithromycine avec la simvastatine, on observe une augmentation de 5,3 fois de la Cmax et 8,9 fois de l'ASC de la simvastatine, ainsi qu'une augmentation de 15 fois de la Cmax et 11 fois de l'ASC de son métabolite bêta-hydroxy-acide. Des études d'interactions *in vivo* avec d'autres statines n'ont pas été réalisées ; cependant une interaction similaire peut être attendue avec la lovastatine et l'atorvastatine, une interaction moindre avec la cerivastatine et une interaction minime voire inexistante avec la pravastatine et la fluvastatine. La telithromycine ne doit pas être utilisée en association avec la simvastatine, l'atorvastatine et la lovastatine. Le traitement par ces médicaments doit être interrompu au cours du traitement par telithromycine. [19]

➤ **Avec le diltiazem (TILDIEM®)**

Le diltiazem est un inhibiteur calcique substrat et inhibiteur du cytochrome P450 3A4.

Dans une étude, des patients recevaient une dose unique de 20 mg de lovastatine ou de pravastatine en monothérapie ou après deux semaines de traitement par diltiazem 120 mg 2 fois par jour. L'ASC_{0-∞} de la lovastatine après traitement par diltiazem était approximativement 3.6 fois plus élevée qu'avec la lovastatine seule. Pour la pravastatine l'augmentation était peu significative car uniquement de 2.7%. [7, 107]

Dans une étude de Moussa et al. [72], 10 volontaires sains ont reçu 20 mg/jour de simvastatine après 2 semaines de traitement par diltiazem 120 mg deux fois par jour. Le diltiazem a augmenté la Cmax de la simvastatine de 3.6 fois et de la simvastatine acide de 3.7 fois. L'ASC a été multipliée par 5 et la demi-vie par 2.3.

Rawland et al. ont démontré que l'effet de la simvastatine sur la baisse de cholestérol était supérieur de 30 % quand celle-ci était associée au diltiazem. De plus la seule personne qui a développé une rhabdomyolyse pendant les 5 ans de l'étude 4S était traitée par simvastatine à 20 mg/jour et diltiazem. [72]

Ainsi comme avec le vérapamil, il est nécessaire de faire attention au risque de rhabdomyolyse lors d'une association diltiazem et simvastatine

➤ Avec le gemfibrozil (LIPUR®)

Le gemfibrozil est un hypolipémiant appartenant à la classe des fibrates et connu comme pouvant provoquer des rhabdomyolyses.

Les rhabdomyolyses, au cours des associations statines-fibrates ont été signalées dès 1990, d'abord avec l'association lovastatine-gemfibrozil. [102]

Kogen et al. ont étudié le risque de rhabdomyolyse dans un essai clinique incluant 4000 patients traités par lovastatine. Avec la lovastatine seule, le risque de développer une rhabdomyolyse était de 0.15%. Si la lovastatine était associée avec le gemfibrozil, le risque augmentait à 5%. Si l'on y associait encore la ciclosporine, le risque passait à 28%. [107]

De même avec la simvastatine, un cas de rhabdomyolyse a été décrit résultant d'une interaction entre la simvastatine et le gemfibrozil [31]. Pourtant des études avaient conclu qu'il existait un faible risque de toxicité quand on associait des statines aux fibrates. Seulement elles avaient été réalisées sur un petit nombre de patients traités sur de courtes périodes. Il faut ajouter que dans le cas de rhabdomyolyse décrit le patient décédé prenait une dose de simvastatine élevée (80 mg par jour), l'utilisait en combinaison avec le gemfibrozil, souffrait d'une insuffisance rénale et peut-être d'une infection superposée. La combinaison de tous ces facteurs augmentait le risque de rhabdomyolyse.

De ce fait l'association de gemfibrozil et de tous les autres fibrates (bezafibrate BEFIZAL®, ciprofibrate LIPANOR®, gemfibrozil LIPUR®) à la lovastatine ou la simvastatine est fortement déconseillée à cause du risque majoré d'effet indésirable myotoxique par addition des effets indésirables des deux molécules. Cependant, une telle association est tolérée par les références médicales opposables dans les hyperlipidémies mal contrôlées par une monothérapie et avec une menace athéroscléreuse importante. [102]

Dans une étude de Backman et al., il a été mis en évidence par ailleurs que le gemfibrozil augmentait les concentrations plasmatiques de simvastatine et en particulier sous sa forme active acide (augmentation de 35% de l'ASC de la simvastatine et de 185% de l'ASC de la simvastatine acide). Ces résultats suggèrent que l'augmentation du risque de myopathie par l'association simvastatine – gemfibrozil serait due en partie à une interaction d'origine pharmacocinétique. Comme le gemfibrozil n'inhibe pas le CYP3A4 *in vitro*, le mécanisme de cette interaction est probablement une inhibition du métabolisme non médié par le CYP3A4 de la simvastatine acide. [8]

➤ **Avec la ciclosporine (NEORAL®, SANDIMMUM®)**

L'exposition plasmatique à la lovastatine (ASC : aire sous la courbe de concentration plasmatique en fonction du temps), augmente de 20 fois quand la lovastatine est administrée avec la ciclosporine et l'incidence des effets indésirables squelettiques augmente de 28%.

Les patients sous ciclosporine et lovastatine ont montré une accumulation de lovastatine (augmentation de trois à vingt fois de l'ASC par rapport à la lovastatine seule). [22]

Arnadottir et al. ont comparé la pharmacocinétique de la simvastatine chez des transplantés rénaux traités soit par ciclosporine soit par azathioprine. L'ASC₀₋₂₄ de la simvastatine a été multipliée par 3 et la C_{max} par 2 chez les patients traités par ciclosporine. Dans une autre étude clinique, les concentrations plasmatiques du métabolite majeur de la simvastatine ont été au moins 6 fois supérieures dans le groupe de patients sous ciclosporine par rapport à celui sous placebo. [6]

Des précautions d'emploi sont donc nécessaires lors de l'association simvastatine ou lovastatine à la ciclosporine.

➤ **Avec la tacrolimus (PROGRAF®)**

Le tacrolimus est un immunosupresseur substrat du CYP 3A4. Peu de données existent sur les interactions avec les statines. Une interaction a été décrite pour la simvastatine chez des rats traités par tacrolimus, interaction similaire à la ciclosporine. [75]

➤ Avec la digoxine

La digoxine est un cardiotonique ayant une marge thérapeutique étroite.

La lovastatine n'altère pas les paramètres pharmacocinétiques de la digoxine. La simvastatine produit de légères augmentations des concentrations de digoxine (inférieures à 0.3 ng/ml). [16]

L'utilisation de simvastatine ou de lovastatine semble donc avoir peu d'incidence sur les concentrations de digoxine.

➤ Avec la warfarine (COUMADINE®)

La warfarine est un anticoagulant oral, fortement lié aux protéines plasmatiques et ayant une marge thérapeutique étroite.

En général, les études sur les effets des statines sur la warfarine n'ont pas démontré d'incidence ou seulement une petite augmentation du temps de prothrombine avec la simvastatine et la lovastatine. [10]

Cependant, il a été décrit que l'addition de lovastatine à des patients stabilisés sous warfarine provoque une augmentation de temps de prothrombine après deux à trois semaines de traitement. Des épisodes de saignement ont été notifiés dans deux cas sur trois. [61]

La simvastatine a été décrite comme provoquant une légère augmentation de l'INR, mais cliniquement insignifiante, ou du temps de prothrombine chez des patients prenant de la warfarine. Mais une analyse chez 23 patients dans une autre étude clinique a démontré que l'addition de simvastatine à des patients sous warfarine provoque une augmentation statistiquement significative de l'INR. Dans un cas où la simvastatine a été initiée chez un patient recevant de l'acénocoumarol, un autre anticoagulant oral, l'INR du patient qui était stabilisé entre 2 et 3.5 est passé à 9 après trois semaines. La simvastatine a été arrêtée et l'INR est retourné à sa valeur normale. [61]

L'étude effectuée par Lin et al. [61] sur l'effet du remplacement de la pravastatine par la simvastatine chez des patients prenant de la warfarine a démontré que le fait de changer la statine provoquait une augmentation de l'INR bien que les effets cliniques soient minimes.

Deux mécanismes ont été proposés pour expliquer l'interaction entre les statines et la warfarine : ce sont l'inhibition du métabolisme enzymatique de la warfarine et le déplacement protéique. La warfarine et toutes les statines, exceptée la pravastatine, sont fortement liés aux protéines plasmatiques. Cependant, la fluvastatine fortement liée aux protéines plasmatiques (>99%) n'a montré que de faibles effets sur la warfarine dans une étude.

Ce ne peut donc pas être la seule explication. Par contre, la R-warfarine est métabolisée par le CYP3A4 et le plus puissant énantiomère S est métabolisé par le CYP2C9. L'effet d'une inhibition enzymatique par les statines est donc une autre explication plausible de l'interaction médicamenteuse. [61, 101]

De ce fait si les statines doivent être utilisées en combinaison avec la warfarine ou d'un autre anticoagulant oral, il serait prudent de déterminer le temps de prothrombine avant l'initiation du traitement puis toutes les semaines pendant deux semaines et périodiquement ensuite. [10]

➤ Avec les inhibiteurs de la protéase de VIH

Les inhibiteurs de la protéase du VIH utilisés dans les trithérapies sont métabolisés par le CYP3A4.

L'administration concomitante de ritonavir (NORVIR®, KALETRA®) et de lovastatine augmente l'ASC de la lovastatine de 3 fois. [70]

En présence de ritonavir ou de saquinavir (INVIRASE®), l'ASC de la simvastatine augmente de 2700%. [37] Dans une autre étude de Fichtenbaum et al. [34], en présence de ritonavir et de saquinavir, l'ASC de la simvastatine a augmenté de 3059 %.

Une telle association entre antiprotéases et simvastatine est donc contre-indiquée. De même avec la delavirdine (RESCRIPTOR®), antirétroviral inhibiteur de la transcriptase inverse et puissant inhibiteur du CYP3A4, un gros risque d'interaction existe et prohibe l'utilisation de simvastatine.

➤ Avec le jus de pamplemousse

Le jus de pamplemousse a été reconnu comme étant un inhibiteur du CYP3A4.

Dans une étude, 10 personnes ont reçu 200 ml de jus de pamplemousse (dilué à moitié) ou de l'eau 3 fois par jour pendant 2 jours et 2 fois par jour au troisième jour. Au troisième jour ils ont pris une dose de 80 mg de lovastatine. L'ASC_{0-12h} de la lovastatine acide a été augmentée de 5 fois. [53, 107]

Dans une étude similaire, la simvastatine à 60 mg a été ingérée au troisième jour. L'ASC_{0-∞} de la simvastatine acide a été augmentée de 6,8 fois. [60, 107]

Cependant dans une autre étude, Rogers et al. ont utilisé du jus de pamplemousse à concentration normale et ont montré qu'avec un verre de jus de pamplemousse au petit déjeuner l'effet sur l'administration de lovastatine (40 mg) le soir était minime (augmentation de 30 à 40%) de l'effet inhibiteur de l'HMG-CoA réductase. [89]

Le jus de pamplemousse augmente la concentration maximale de simvastatine inchangée de neuf fois, l'ASC de 16 fois et le maximum de concentration et l'ASC de la simvastatine acide de sept fois. [21]

Le jus de pamplemousse augmente l'action de la lovastatine de 30% à 42% quand l'administration a été faite trois jours consécutifs. [21]

Une recommandation doit donc être faite au patient sur la prise de jus de pamplemousse concomitante à un traitement par simvastatine.

➤ **Avec la nourriture**

La prise de lovastatine en mangeant augmente sa biodisponibilité de 50%. Cependant la prise de nourriture n'a pas d'effet sur la simvastatine. [21]

2. Les interactions avec l'atorvastatine

➤ **Avec les anti-acides**

L'anti-acide Maalox® diminue de 34% l'ASC et la Cmax de l'atorvastatine quand il est pris en même temps. [77]

➤ **Avec la cimétidine (TAGAMET®)**

La co-administration de cimétidine et d'atorvastatine n'altère pas les paramètres pharmacocinétiques de l'atorvastatine. Dans une étude, 20 volontaires ont reçu 20 mg d'atorvastatine pendant 2 semaines puis 20 mg d'atorvastatine et 300 mg 4 fois par jour de cimétidine. Les paramètres pharmacocinétiques et l'efficacité sur la baisse du cholestérol ont été similaires que l'atorvastatine ait été utilisée seule ou en combinaison avec la cimétidine. [97]

➤ Avec l'itraconazole

Dans une étude randomisée en double aveugle, 10 volontaires sains ont reçu 200 mg d'itraconazole ou un placebo une fois par jour pendant 4 jours. Au 4^{ème} jour, 40 mg d'atorvastatine ont été ingérés et au 5^{ème} jour une dose finale de 200 mg d'itraconazole a été absorbée. L'itraconazole augmente l'ASC de l'atorvastatine de 3.2 fois par rapport à celle sous placebo. L'augmentation de l'ASC variait de 2.4 à 4.3 fois suivant les variations interindividuelles. L'ASC₀₋₇₂ des inhibiteurs actifs de l'HMG-CoA reductase et totaux a été multiplié par 1.6 et 1.7 respectivement. [52]

Ainsi, bien que l'ampleur de l'interaction entre l'itraconazole et l'atorvastatine soit inférieure à celle de la simvastatine, une augmentation significative des taux d'atorvastatine a été constatée. De ce fait, l'association d'itraconazole et de kétoconazole est contre-indiquée.

➤ Avec l'érythromycine

La combinaison d'atorvastatine et d'érythromycine augmente la concentration d'atorvastatine à l'état d'équilibre (steady-state) de 40%. [22]

Une précaution d'emploi est nécessaire quand l'atorvastatine doit être associée à l'érythromycine et à la clarithromycine. Nous avons vu par ailleurs que l'atorvastatine était également contre-indiquée avec la telithromycine.

➤ Avec les inhibiteurs de la protéase du VIH

En présence de ritonavir ou de saquinavir, l'ASC de l'atorvastatine augmente de 74%. [33]

Dans une étude de Fichtenbaum et al. [34], l'ASC de l'atorvastatine a augmenté de 79% en présence de ritonavir et de saquinavir

Comme avec la simvastatine, une telle interaction est contre-indiquée. Il en est de même avec la delavirdine.

➤ Avec le gemfibrozil

Le premier cas de rhabdomyolyse associé à l'atorvastatine a été notifié en 1998. La patiente avait une concentration en triglycérides supérieure à 3000 mg/dL (37.26 mmol/L) même après un traitement par le gemfibrozil à 600 mg/jour. L'atorvastatine à 10 mg/jour a été ajoutée au traitement. Après environ 3 semaines de traitement, la patiente a développé des myalgies accompagnées d'une concentration en CPK de 4633 U/L. Les symptômes ont disparu en deux semaines après l'arrêt des deux médicaments. [26, 65, 83]

L'association de l'atorvastatine aux fibrates augmente donc le risque d'effets indésirables musculaires et est donc déconseillée.

➤ **Avec la ciclosporine**

La ciclosporine augmente l'ASC de l'atorvastatine de 6 fois. [9]

➤ **Avec la digoxine (DIGOXINE Nativelle®)**

Des doses multiples d'atorvastatine augmentent les taux de digoxine d'environ 20%. [65]

Dans une étude, 24 volontaires sains ont reçu 0.25 mg de digoxine pendant 20 jours, seule pendant 10 jours et associée à 10 ou 80 mg d'atorvastatine pendant les 10 jours suivants. 10 mg d'atorvastatine n'ont pas changé les concentrations de digoxine. Par contre 80 mg d'atorvastatine ont provoqué une augmentation de 20% de la Cmax et de 15% de l'ASC₀₋₂₄. Cette interaction serait liée à l'inhibition de la P-glycoprotéine dont la digoxine est un substrat. [16]

➤ **Avec la warfarine**

Une étude a notifié que l'atorvastatine n'avait pas d'effet important sur le temps de prothrombine chez 12 patients recevant de la warfarine. Les auteurs ont conclu que des ajustements de dose de warfarine n'étaient pas nécessaires quand l'atorvastatine était utilisée en même temps. [61]

➤ **Avec les estrogènes**

L'atorvastatine a été décrite comme augmentant les taux d'estrogènes dans le sang quand elle était prise avec des contraceptifs oraux contenant des estrogènes. [10]

➤ **Avec le jus de pamplemousse**

Le jus de pamplemousse augmente la concentration maximale et l'ASC de l'atorvastatine acide de trois fois. [21]

➤ **Avec la nourriture**

La prise de nourriture peut diminuer la biodisponibilité de l'atorvastatine de 13% à 20%. [21]

3. Les interactions avec la c rивastatine

Le tableau XIX résume quelques interactions étudiées avec la c rивastatine et leurs conséquences. [73]

Médicament associé	Résultat
Anti-acide à base d'hydroxyde d'aluminium (Maalox®)	Pas d'interaction
Antagoniste de récepteur H ₂ : cimétidine	Pas d'interaction
Inhibiteur de sécrétion d'acide gastrique : oméprazole	Pas d'interaction
Résines colestyramine	Perte de biodisponibilité de la c�rивastatine : 21% en cas d'administration simultanée et 8% avec des prises à 5 heures d'intervalle
Anticoagulant oral : warfarine	Pas d'interaction
Glucoside cardiaque : digoxine	Pas d'interaction
Macrolide antibactérien : �rythromycine	Augmentation de l'ASC de la c�rивastatine : de 21% chez le volontaire sain et de 61% chez les patients hypercholestérolémiques
Antifongique azolé : itraconazole	Augmentation modérée de l'ASC de la c�rивastatine : de 38% chez les patients hypercholestérolémiques
Antagoniste calcique : nifédipine	Pas d'interaction
Antagoniste calcique de type T : mibéfradil	Pas d'interaction
Agent immunosuppresseur : ciclosporine	Augmentation de 3 à 5 fois de l'exposition de la c�rивastatine, M-1 et M-23 (ASC, C_{max})

Tableau XIX : Interactions décrites avec la c rивastatine [73]

➤ **Avec les anti-acides**

Parce que la c rивastatine possède un groupement fonctionnel acide carboxylique, il était important d'évaluer l'influence éventuelle de la modification du pH gastrique sur l'intensité et le taux d'absorption de la c rивastatine.

On n'a observé aucune différence significative des paramètres pharmacocinétiques (ASC, C_{max}, temps au C_{max} (T_{max}) et t_{1/2}) lors de la prise de doses uniques de c rивastatine de 0.2 mg, seules ou simultanément avec 10 ml d'une suspension de Maalox. [77, 73, 85]

➤ **Avec la cimétidine**

Les paramètres pharmacocinétiques d'une dose unique de 0.2 mg de cérivastatine n'ont pas été affectés lorsque le médicament a été administré après quatre jours de traitement avec la cimétidine 400 mg 2 fois par jour. [77, 73]

➤ **Avec l'oméprazole (MOPRAL®)**

Après cinq jours de traitement par 20 mg par jour d'oméprazole, les paramètres pharmacocinétiques d'une dose unique de 0.2 mg de cérivastatine n'ont pas été affectés. [73]

➤ **Avec la colestyramine (QUESTRAN®)**

La colestyramine est une résine chélatrice des acides biliaires. Elle a un mode d'action qui est complémentaire de la cérivastatine. Ces médicaments peuvent être utilisés simultanément. Or la colestyramine possède une grande capacité d'absorption et peut influencer l'absorption des médicaments administrés en même temps. La colestyramine à la dose de 12 g réduit significativement la biodisponibilité de la cérivastatine utilisée à 0.2 mg (diminution de 21% de l'ASC). Cependant lorsqu'on a administré la cérivastatine au moins une heure après la colestyramine, la diminution de l'ASC de la cérivastatine est seulement de 8 à 16% et la diminution du C_{max} de 32%. [78, 72]

➤ **Avec la digoxine**

Dans une étude sur l'interaction entre la cérivastatine et la digoxine [105], les résultats ont montré que la cérivastatine n'interférait pas avec les paramètres pharmacocinétiques de la digoxine et que celle-ci pouvait être administrée sans crainte d'accumulation avec la cérivastatine. De plus les changements sur l'ASC₀₋₂₄, la C_{max} et la demi-vie de la cérivastatine quand celle-ci est associée à la digoxine (augmentation respective de 3%, 20% et 7%) ne sont pas statistiquement différents par rapport à l'administration de la cérivastatine seule. Seule l'augmentation de la C_{max} est significative mais n'a pas d'importance clinique. [105]

➤ **Avec la warfarine**

La cérivastatine est fortement liée aux protéines dans le plasma (>99%, principalement à l'albumine). Ainsi, il y a un risque d'interactions médicamenteuses par compétition au niveau des sites de fixation des protéines du plasma.

Cependant, ni les acides gras libres, ni les médicaments bien connus pour leur forte liaison avec les protéines du plasma (warfarine, phenylbutazone, clofibrate, ibuprofène, propranolol, imipramine, gemfibrozil, nifédipine, acide salicylique, acide nicotinique, furosemide, phénytoïne, digitoxine et glibenclamide) n'ont montré d'interaction *in vitro* aux concentrations thérapeutiques. De plus, une administration simultanée de cérvastatine à 0.3 mg par jour et de warfarine n'a influencé ni la pharmacocinétique de l'énantiomère R ou S de la warfarine, ni la pharmacocinétique et la pharmacodynamique de la cérvastatine et de la warfarine. [91, 73]

➤ Avec l'érythromycine

Dans une étude randomisée, 12 patients ont reçu une dose unique de 0.3 mg de cérvastatine seule ou 4 jours après traitement par erythromycine 1.5 g/jour. L' $ASC_{0-\infty}$ de la cérvastatine après l'érythromycine a été augmentée de 21% par rapport à la cérvastatine seule et la C_{max} de 13%. La demi-vie a été augmentée environ de 10%. La formation du métabolite (ASC) M1 a été diminuée de 60% alors que celle du métabolite M23 a été augmentée de 60%, suggérant que la voie de formation du métabolite M1 est plus sensible à l'action du CYP3A4. [76, 73, 107]

Dans une autre étude, une augmentation de 51% de l'ASC de la cérvastatine a été observée chez 16 patients. Ceux-ci recevaient 0.3 mg de cérvastatine avec 1 g/j d'érythromycine pendant 10 jours. [73, 107]

➤ Avec l'itraconazole

Dans une étude à dose multiple, 16 patients recevant de la cérvastatine à 0.3 mg/jour ont également reçu pendant 10 jours de l'itraconazole à 200 mg/jour. L'augmentation observée de l'ASC de la cérvastatine a été de 38% et sans aucun effet clinique sur la sûreté et la tolérance imputable au médicament. [73]

Dans une étude de Kantola et al., 10 volontaires sains ont reçu de l'itraconazole à 200 mg 1 fois par jour pendant 4 jours puis au 4^{ème} jour une dose de cérvastatine à 0.3 mg. L' $ASC_{0-\infty}$ de la cérvastatine a été augmentée de 15%, la C_{max} de 1.8 fois et l' ASC_{0-24} de la cérvastatine lactone de 3.2 fois. L'itraconazole a diminué l' ASC_{0-24h} du métabolite actif M1 de 28% et augmenté M3 de 36%. L' ASC_{0-24} et la demi-vie des inhibiteurs de l'HMG-CoA réductase ont été augmentés de 27%.

Cela montre que l'itraconazole interagit avec la cérivastatine en inhibant son métabolisme par le CYP3A4 mais l'ampleur de l'interaction est inférieure à celle que l'on peut constater avec la simvastatine, la lovastatine ou l'atorvastatine du fait de la double voie métabolique de la cérivastatine. [52]

➤ **Avec le mibéfradil**

Chez 12 jeunes gens en bonne santé recevant du mibéfradil à 100 mg/jour, ni les paramètres pharmacocinétiques de la cérivastatine, ni les concentrations plasmatiques à l'équilibre de mibéfradil n'ont été influencés par une administration à simple dose ou à dose multiple de cérivastatine 0.3 mg. [73]

➤ **Avec la nifédipine (ADALATE®)**

La nifédipine a été utilisée comme « médicament sonde » du CYP 3A4, étant donné que son métabolisme s'effectue principalement via le CYP 3A4. La pharmacocinétique des deux médicaments est restée tout à fait insensible à une administration simultanée de nifédipine à 60 mg GITS (système thérapeutique gastro-intestinal – comprimé osmotique à libération prolongée) et de cérivastatine à 0.3 mg. [90]

➤ **Avec la ciclosporine**

Quand la cérivastatine a été administrée à des patients sous traitement par ciclosporine, les concentrations de cérivastatine et de ses métabolites ont augmenté de trois à cinq fois après dose unique et multiples. Cette étude a été réalisée chez 12 patients ayant subi une transplantation rénale et recevant de la ciclosporine et d'autres agents immunosuppresseurs et chez lesquels on a administré une dose de 0.2 mg/j de cérivastatine. Toutefois l'élimination de la cérivastatine n'a pas été affectée et il ne s'est produit aucune accumulation significative durant l'administration à dose multiple de cérivastatine. Néanmoins, chez des patients recevant de la ciclosporine, le traitement par cérivastatine doit être commencé au dosage le plus bas, et augmenté avec prudence. [21, 73]

Un cas de rhabdomyolyse a été décrit chez une patiente prenant de la cérivastatine en association avec la ciclosporine. [88]

➤ **Avec le tacrolimus (PROGRAF®)**

Le tacrolimus est un agent immunosuppresseur, décrit comme substrat du CYP3A4.

Dans une étude le tacrolimus a augmenté de 25% les ASC de la cérvastatine et a doublé celle de ses métabolites dépendants de l'activité du CYP 3A4. Compte tenu de l'augmentation conjointe de la cérvastatine et de ses métabolites, une inhibition du CYP 3A4 ne semble pas être la première explication à cette interaction. L'hypothèse d'une inhibition d'un transporteur à l'origine de l'élimination biliaire et rénale de la cérvastatine et de ses métabolites a été soulevée. Une interaction analogue à celle observée avec la ciclosporine est donc suspectée. [12, 75]

➤ **Avec le gemfibrozil**

Dans la lettre d'information concernant le retrait de la cérvastatine, on apprend que sur les 31 morts par rhabdomyolyse survenues aux Etats-Unis, 12 étaient liés à une association cérvastatine-gemfibrozil. Cette interaction de nature pharmacodynamique est liée à l'addition de la toxicité musculaire des deux molécules. Cependant, l'équipe finlandaise de Neuvonen a rapporté que le gemfibrozil doublait l'ASC de la simvastatine sous forme acide alors qu'il ne modifiait pas l'ASC de la simvastatine sous forme inchangée. De même, la même équipe a montré que le gemfibrozil (mais pas le bézafibrate) triple les ASC de lovastatine sous forme acide sans affecter les concentrations de lovastatine inchangée. Cette interaction ne passerait pas par le biais d'une inhibition du CYP 3A4 mais par l'inhibition d'un transporteur. [12]

➤ **Avec la nourriture**

La prise de nourriture peut augmenter la biodisponibilité de la cérvastatine le matin de 23%. [21]

4. Les interactions avec la fluvastatine

➤ **Avec la colestyramine**

La colestyramine (8g) prise en même temps que la fluvastatine (20 mg) diminue de 89% l'ASC et de 96% la Cmax. A deux heures d'écart, la diminution de l'ASC est de 50%. [78, 58]

Un intervalle de 4 heures entre la prise de ces deux médicaments est recommandé.

➤ **Avec l'itraconazole**

Les concentrations plasmatiques de fluvastatine sont inchangées quand elle est administrée avec l'itraconazole. [55]

➤ **Avec la cimétidine**

La coadministration de cimétidine augmente la C_{max} de la fluvastatine de 43% et l'ASC de 30% environ. Cette interaction résulte certainement de l'inhibition par la cimétidine du CYP2C. [97]

Cependant, cette interaction peut aussi résulter de l'augmentation de l'absorption de la fluvastatine par diminution de l'acidité gastrique. En effet, il a été aussi noté que les concentrations de fluvastatine augmentaient avec la ranitidine et l'oméprazole. [10]

➤ **Avec la digoxine**

La fluvastatine n'a pas d'incidence sur les concentrations de digoxine lorsqu'elle est administrée en même temps [105].

Contradictoirement dans une autre étude, des patients recevant chroniquement de la digoxine (0.125 à 0.5 mg par jour) et qui ont pris une dose de 40 mg de fluvastatine ont vu la C_{max} de la digoxine augmenter de 11%. [16]

➤ **Avec la ciclosporine**

La coadministration de ciclosporine et de fluvastatine augmente respectivement l'ASC et la C_{max} de la fluvastatine de 91% et de 30% mais ne modifie pas le t_{max}. Le mécanisme de cette interaction n'est pas clair. Il n'est pas lié au métabolisme comme la fluvastatine est métabolisée par le CYP2C9 et la ciclosporine par le CYP3A4. Le mécanisme le plus plausible serait une inhibition partielle du transport biliaire. [58]

➤ **Avec la warfarine**

La fluvastatine a causé une élévation de l'INR (de 0.74 à 1.80) chez 6 patients sous warfarine. Tous les patients ont nécessité une réduction des doses de warfarine et un patient a eu des saignements au niveau rectal. [61]

➤ **Avec la rifampicine**

La rifampicine réduit la biodisponibilité orale de la fluvastatine de 50%. Ceci est dû à l'effet inducteur enzymatique de la rifampicine. [58]

➤ **Avec le losartan**

Le losartan est un antagoniste de l'angiotensine II qui est métabolisé par le CYP2C9 et le CYP3A4 en un métabolite ayant un pouvoir antihypertenseur plus puissant. Une étude chez 12 volontaires sains prenant du losartan seul ou en combinaison avec la fluvastatine n'a pas montré d'interaction médicamenteuse entre ces deux molécules. [69]

➤ **Avec les fibrates**

La fluvastatine est avec la pravastatine une des statines les moins dangereuses en association avec les fibrates, certainement à cause de sa faible puissance ou de ses propriétés pharmacocinétiques. Aucun effet secondaire significatif n'a été observé chez 167 patients recevant de la fluvastatine à 20 ou 40 mg/jour en combinaison avec le bezafibrate 400 mg/jour pendant 24 semaines dans une large étude multicentrique. [99]

➤ **Avec la nourriture**

La prise de nourriture peut diminuer la biodisponibilité de la fluvastatine de 13% à 20%. [21]

Le risque d'interactions médicamenteuses avec la fluvastatine est donc beaucoup plus faible. Elle est déconseillée en association avec les fibrates comme les deux molécules peuvent provoquer des effets myotoxiques. Des précautions d'emploi doivent être prises en association avec les anticoagulants oraux.

5. Les interactions avec la pravastatine

➤ **Avec la ciclosporine**

Les concentrations plasmatiques de pravastatine ont été multipliées par 5 à 23 fois lorsque celle-ci était associée à la ciclosporine A. [35]

Cette interaction pourrait être liée à une inhibition de l'élimination rénale [22]

Dans d'autres études, il n'a pas été montré d'accumulation de pravastatine quand celle-ci a été associée à la ciclosporine. [22]

A des doses de 40 mg/jour la pravastatine peut être utilisée avec la ciclosporine. [22]

En fait il a été suggéré que la pravastatine avait le plus faible risque de provoquer des myopathies chez des patients prenant de la ciclosporine parmi tous les inhibiteurs de l'HMG-CoA réductase. [10]

➤ **Avec l'itraconazole**

Dans une étude visant à comparer l'effet de l'itraconazole sur la simvastatine et la pravastatine, une dose de 200 mg d'itraconazole ou un placebo était donnée pendant 4 jours puis une dose de 40 mg de simvastatine ou pravastatine. L'ASC_{0-∞} de la pravastatine était augmentée de 1.7 fois quand l'itraconazole était pris par rapport au placebo (cette augmentation est insignifiante). Alors qu'avec la simvastatine, l'augmentation était de 18.6 fois. [79, 107]

➤ **Avec le diltiazem**

Une étude avec 120 mg/jour de diltiazem n'a pas démontré d'effet sur les propriétés pharmacocinétiques de la pravastatine. [79]

➤ **Avec les inhibiteurs de la protéase du VIH**

En présence de ritonavir ou de saquinavir, l'ASC de la pravastatine diminue de 2.7%. [32] Dans une autre étude de Fichtenbaum et al., en présence de ritonavir et de saquinavir, l'ASC de la pravastatine a diminué de 50%. [33]

La pravastatine apparaît donc être sûre en association avec le ritonavir et le saquinavir mais son action peut être diminuée.

➤ **Avec la digoxine**

La digoxine augmente l'ASC₀₋₂₄ et la C_{max} de la pravastatine respectivement de 23% et 26% mais ces changements n'ont pas d'incidence significative. [105]

➤ **Avec les fibrates**

Dans une étude chez 23 volontaires sains, on a donné une dose unique de 201 mg de fenofibrate seul, 201 mg de fenofibrate + 40 mg de pravastatine et 40 mg de pravastatine seule et on a comparé les paramètres pharmacocinétiques des molécules. Ils n'ont différé ni pour le fenofibrate, ni pour la pravastatine. On a noté cependant une augmentation de 26% de l'ASC et de 29% de la C_{max} de la 3 α -hydroxy-iso-pravastatine. Cette augmentation modérée de ce métabolite ne peut pas avoir d'incidence clinique compte tenu de son faible pouvoir d'action. [83]

L'utilisation du gemfibrozil avec la pravastatine n'a pas provoqué dans une étude sur 12 semaines de myopathie sévère. Cependant, bien que cette association ait été efficace pour traiter l'hyperlipidémie, il est recommandé une certaine prudence pour la mise en place d'une telle association qui doit rester exceptionnelle. Il a été conclu que comme cette étude montrait une bonne tolérance de cette association, si l'utilisation de statine et de fibrates était nécessaire, la pravastatine était une molécule de choix. [10]

Le fait que la pravastatine ait moins de risque d'interaction avec les fibrates pourrait être lié au fait que c'est une molécule hydrophile, ce qui réduit son entrée dans les cellules périphériques. [199]

➤ **Avec les anticoagulants oraux**

L'INR a été augmenté à 10.2 en plus d'une hématurie chez une femme de 64 ans qui prenait de la fluindione 5 jours après le début d'un traitement par pravastatine 10 mg. Après l'arrêt de la pravastatine chez cette patiente, les saignements se sont résolus et l'INR est redevenu normal. [61]

➤ **Avec le jus de pamplemousse**

Il n'a pas d'effet considérable sur les concentrations de pravastatine. [21]

➤ **Avec la nourriture**

La prise de nourriture peut diminuer la biodisponibilité de la pravastatine de 30%. [21]

Comme pour la fluvastatine, on retiendra un risque d'interaction entre la pravastatine et les fibrates mais l'association est envisageable si vraiment nécessaire et avec les anticoagulants oraux.

CHAPITRE IV : LES STATINES EN PRATIQUE

I. Les indications

Comme nous l'avons vu dans le premier chapitre, les statines sont indiquées dans le traitement des hypercholestérolémies pures (type IIa) et des hyperlipidémies mixtes (type IIb). C'est surtout dans le cas des hyperlipidémies mixtes que le choix thérapeutique est plus difficile entre une statine et un fibrate : en cas d'hyperlipidémie mixte avec une augmentation modérée des triglycérides (par exemple inférieure à 3 g/l), il est logique à l'heure actuelle d'employer une statine en première intention en utilisant les seuils de LDL-C (tableau XXI) pour décider de l'utilisation d'un tel traitement. Par contre, en cas d'hyperlipidémie mixte où l'hypertriglycéridémie est largement prépondérante, l'utilisation d'une statine en première intention n'est pas logique à l'heure actuelle. Enfin, en cas d'hypertriglycéridémie pure, l'utilisation des statines reste contre-indiquée. [29]

	Atorvastatine	Cérvastatine	Fluvastatine	Pravastatine	Simvastatine
Spécialités	Tahor	Cholstat, Staltor	Fractal, Lescol	Elisor, Vasten	Lodalès, zocor
Présentations	Cp pelliculé 10 mg Cp pelliculé 20 mg Cp pelliculé 40 mg	Cp pelliculé 0.1 mg Cp pelliculé 0.3 mg Cp pelliculé 0.4 mg	Gélule 20 mg Gélule 40 mg Gélule 80 mg LP	Cp 20 mg Cp 40 mg	Cp 20 mg Cp 5 mg Cp 40 mg
Indications	Réduction des hypercholestérolémies de type IIa ou IIb en complément d'un régime adapté	Hypercholestérolémies primaires (IIa et IIb) lorsqu'un régime adapté s'est avéré insuffisant	Idem mais indiquée en deuxième intention dans le type IIb	Idem+prévention primaire et secondaire de l'infarctus du myocarde chez l'hypercholestérolémique	Idem+prévention secondaire de l'infarctus du myocarde chez le coronarien avéré avec hypercholestérolémie
Posologie moyenne	10 à 20 mg sans dépasser 80 mg/j dans les formes sévères	0.1 à 0.4 mg	20 ou 40 mg en une prise vespérale ; 80 mg dans les formes sévères	10 à 40 mg/j en une prise vespérale ; 40 mg/j en prévention	5 à 10 mg/j en une prise vespérale ; 20 à 40mg/j en prévention

Tableau XX : Indications des statines [92]

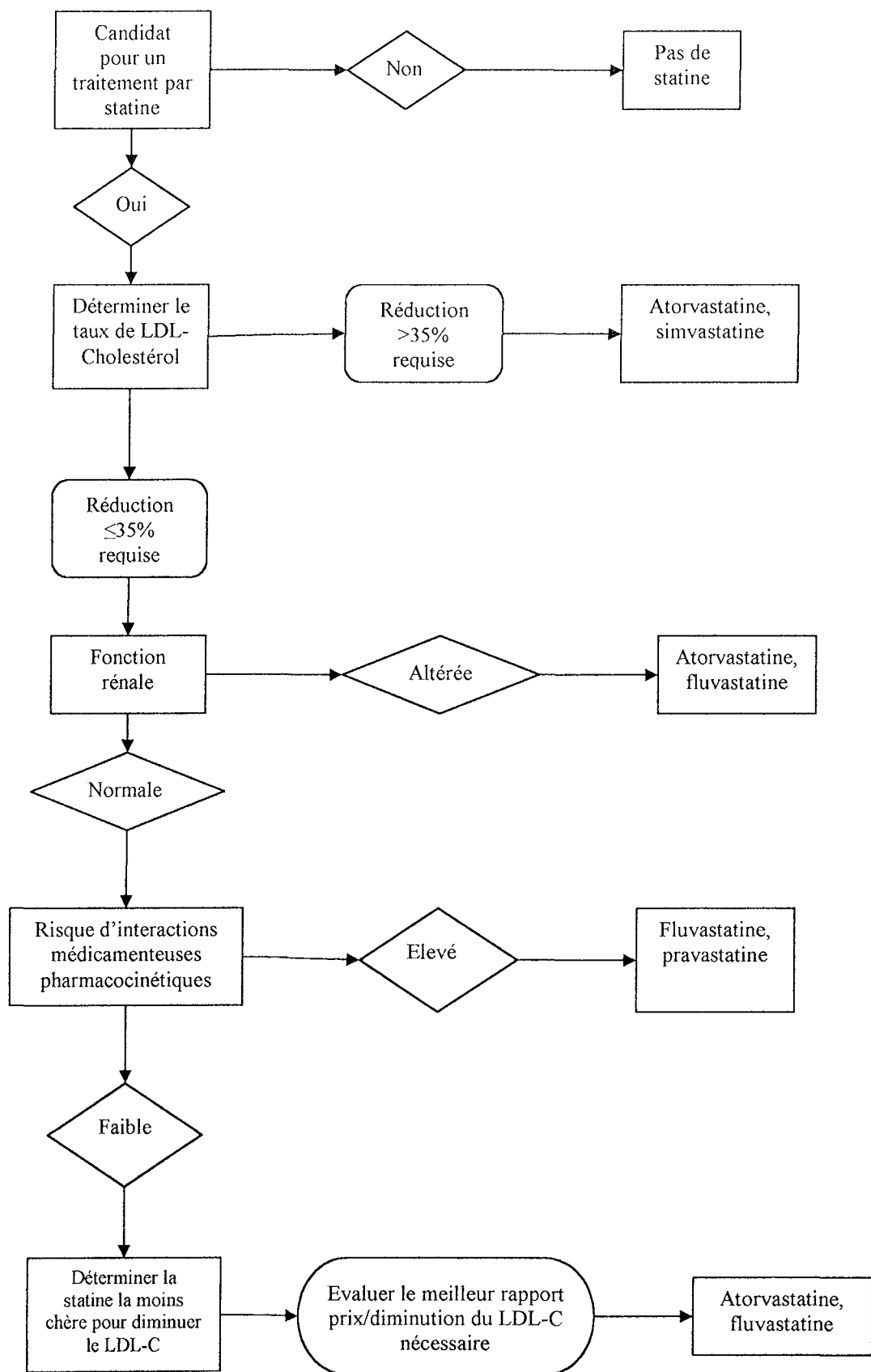
Catégories de patients ayant une élévation de LDL-cholestérol	Valeurs d'instauration du traitement diététique	Valeurs à atteindre	Valeurs d'instauration du traitement médicamenteux	Valeurs à atteindre
Prévention primaire des hommes de moins de 45 ans ou femmes non ménopausées n'ayant aucun autre facteur de risque	> 2.20 g/l ou 5.7 mmol/l	<1.60 g/l ou 4.1 mmol/l	Pas d'indication en première intention	
Prévention primaire des hommes de moins de 45 ans ou femmes non ménopausées n'ayant aucun autre facteur de risque après échec de la diététique			> 2.20 g/l ou 5.7 mmol/l malgré une diététique suivie pendant 6 mois	< 1.60 g/l ou 4.1 mmol/l
Prévention primaire des sujets ayant un autre facteur de risque	> 1.60 g/l ou 4.1 mmol/l	< 1.60 g/l ou 4.1 mmol/l	> 1.90 g/l ou 4.9 mmol/l	<1.60 g/l ou 4.1 mmol/l
Prévention primaire des sujets ayant au moins deux autres facteurs de risque	> 1.30 g/l ou 3.4 mmol/l	< 1.30 g/l ou 3.4 mmol/l	> 1.60 g/l ou 4.1 mmol/l	< 1.30 g/l ou 3.4 mmol/l
Prévention secondaire des sujets ayant une maladie coronarienne patente	> 1.30 g/l ou 3.4 mmol/l	< 1.00 g/l ou 2.6 mmol/l	> 1.30 g/l ou 3.4 mmol/l malgré un régime suivi sur trois mois	< 1.00 g/l ou 2.6 mmol/l

Tableau XXI : Les valeurs biologiques seuils du LDL cholestérol [92]

Cependant, il existe des différences d'AMM (Autorisation de Mise sur le Marché) entre les statines. En effet, deux statines bénéficient d'une indication dans la prévention de l'infarctus du myocarde en France : la pravastatine en prévention primaire et secondaire et la simvastatine en prévention secondaire. (Tableau XX)

Dans tous les cas, l'instauration d'un traitement hypolipidémiant ne s'effectue, tant en prévention secondaire que primaire qu'après constatation de l'efficacité insuffisante, au bout de 3 mois d'un traitement diététique adapté. [1]

II. Aide au choix de la statine



C. Critères d'efficacité

Le choix de la statine doit être effectué tout d'abord en fonction de la baisse du LDL-cholestérol requise.

Si l'on désire une réduction du LDL-cholestérol supérieure à 35%, l'atorvastatine et la simvastatine sont les molécules de choix car elles s'avèrent être les plus efficaces.

D. Etat de la fonction rénale

Toutes les statines sont excrétées dans les urines ou les selles bien que les proportions excrétées par chaque voie diffèrent (tableau IV). La pravastatine et la cérivastatine ont une élimination rénale suffisante pour qu'une réduction des doses soit recommandée chez les patients à insuffisance rénale modérée ou sévère. La lovastatine et la simvastatine peuvent nécessiter une réduction des doses chez des patients ayant une insuffisance rénale sévère. Il n'y a pas lieu de réduire par contre la posologie chez les insuffisants rénaux avec l'atorvastatine ou la fluvastatine. Ce seront donc les molécules de choix chez les insuffisants rénaux.

E. Risque d'interactions médicamenteuses

Comme nous l'avons vu précédemment, ce sont la fluvastatine et la pravastatine qui ont le moins de risque d'interagir avec d'autres molécules. Ce sont donc des molécules de choix chez des patients polymédiqués.

F. Critères économiques

Le tableau XXII montre le coût des statines par rapport à leur efficacité. Il semble ainsi que les statines qui ont le meilleur rapport bénéfice-prix soient l'atorvastatine et la fluvastatine. Tout dépend ensuite du degré de la baisse du LDL-cholestérol requis.

Statine	Dose mg/j	LDL Cholestérol (%)	Coût par mois (€)	Coût par pourcentage de réduction du LDL-Cholestérol (€)
Atorvastatine	10	-38	25.44	0.67
	20	-46	44.21	0.96
	40	-51	47.47	0.93
Pravastatine	20	-24	29.74	1.24
	40	-34	50.17	1.48
Simvastatine	20	-35	29.53	0.84
	40	-41	49.52	1.21
Fluvastatine	40	-23	23.48	1.02
	80	-36	32.44	0.90

Tableau XXII : Coût du traitement par statine en fonction de l'efficacité (d'après [21])

III. Précautions d'emploi

Du fait du risque de toxicité hépatique, le traitement par statine nécessite une surveillance des transaminases après 4 à 6 semaines de traitement, puis tous les 3 mois pendant 1 an et régulièrement ensuite. Une élévation supérieure à 3 fois la normale doit nécessiter l'arrêt du traitement. Elles sont également contre-indiquées en cas d'affection hépatique évolutive et des précautions doivent être prises chez les alcooliques.

Les statines sont contre-indiquées en cas de myopathies, de polynévrites. Un dosage des CPK doit être réalisé en cas de myalgies ou de faiblesse musculaire. (Tableau XXIII)

Un examen ophtalmologique peut être réalisé au préalable puis tous les ans pour prévenir du risque de cataracte bien que celui-ci soit faible.

La simvastatine et l'atorvastatine ne doivent jamais être utilisées en même temps que les antiprotéases, la delavirdine, l'itraconazole, le kétoconazole et la telithromycine.

Enfin les statines ne doivent pas être utilisées chez la femme enceinte, en cas d'allaitement et chez l'enfant.

Tableau XXIII : Recommandations pour limiter les effets indésirables musculaires des statines [3, 4, 9]

Recommandations pour limiter les effets indésirables musculaires des statines

- Initier le traitement à la dose la plus faible disponible puis poursuivre à dose progressivement croissante jusqu'à l'obtention de :
 - la dose validée dans les essais de prévention
 - l'effet thérapeutique recherché sur le LDL-cholestérol en fonction du risque coronaire global
- Faire un bilan de la fonction rénale et thyroïdienne avant traitement
- Prudence chez les patients à risque d'effets indésirables musculaires (âge avancé, insuffisance rénale ou hépatique, diabète, hypothyroïdie, abus de drogues comme amphétamine, phencyclidine, héroïne ou cocaïne, intervention chirurgicale, traumatisme, abus d'alcool, exercices physiques intenses)
- surveiller l'apparition d'effets indésirables musculaires ; tout symptôme de type douleur ou sensibilité musculaire inexplicée, fatigue musculaire, crampes, doit conduire à un dosage des CPK. Si celles-ci sont supérieures à 5 fois la normale, il faut arrêter le traitement. Sinon, répéter un dosage une semaine plus tard.
- Interrompre le traitement en cas de prescription concomitante d'un macrolide pour la simvastatine et l'atorvastatine. Ne pas les associer non plus à des inhibiteurs de la protéase du VIH, à la delavirdine, à l'itraconazole, au kétoconazole. Diminuer les doses avec la ciclosporine, le vérapamil, le diltiazem.
- Envisager l'association avec les fibrates qu'en dernier recours dans les hypercholestérolémies réfractaires, avec une surveillance étroite.

CONCLUSION

Les statines ont donc prouvé au cours de ces 15 dernières années qu'elles étaient des molécules sûres et efficaces sur la réduction du cholestérol et des complications cardiovasculaires qu'il entraîne.

Les effets indésirables des statines sont en général transitoires et bénins. Elles sont responsables dans environ 1 % des cas d'une toxicité hépatique mais celle-ci, avec une surveillance régulière des transaminases, peut très bien être contrôlée. Le plus grand risque est l'apparition d'effets indésirables musculaires pouvant conduire à des rhabdomyolyses parfois fatales. Des myalgies sans gravité apparaissent dans 1 à 6 % des traitements mais la fréquence des rhabdomyolyses est estimée, elle, entre 0.08 et 0.5 % seulement. Un taux moyen de 0.15 décès pour 1 million de prescription a été estimé. Le risque attribué aux statines est donc bien plus faible que le bénéfice qu'elles apportent sur la réduction de la morbi-mortalité coronaire.

Le retrait de la cérivastatine est lui totalement justifié. En effet, c'est une molécule qui a été responsable de 15 à 80 fois plus de rhabdomyolyses mortelles que les autres statines. Il n'y avait donc pas lieu de continuer à commercialiser une molécule plus toxique alors qu'il existait d'autres molécules sur le marché plus sûres et efficaces. Il était difficile de s'apercevoir lors des seuls essais cliniques de ce plus grand risque de rhabdomyolyse compte tenu de sa faible fréquence. Ce n'est que lors de l'administration de la cérivastatine sur un grand nombre de patients que cette plus grande toxicité a été révélée. Le fait qu'elle ait été utilisée à très faible dose par rapport aux autres statines ne présageait en rien d'une meilleure tolérance. En effet, il faut tenir compte de la puissance d'action par milligramme.

Cependant, les effets indésirables musculaires des statines peuvent très bien être prévenus. En effet, c'est une toxicité dose-dépendante et l'on sait que le plus grand facteur de risque est une augmentation des doses. Il est nécessaire avant toute instauration de traitement d'identifier les personnes à plus grand risque de rhabdomyolyse (personnes âgées, insuffisants rénaux et hépatiques, hypothyroïdie, abus de drogues telles qu'amphétamines, phencyclidine, héroïne et cocaïne, traumatisme, intervention chirurgicale récente, abus d'alcool, exercices intenses). Au moindre signe de toxicité musculaire, il est nécessaire de réaliser un dosage des CPK et d'arrêter le traitement si celles-ci sont supérieures à 5 fois la normale. De même, une surveillance clinique étroite est nécessaire à chaque augmentation de dose des statines. Il faut veiller également au risque d'interactions médicamenteuses.

Les statines interagissent principalement avec les fibrates dont l'addition des effets indésirables myotoxiques peut conduire à des rhabdomyolyses. Cette association est donc déconseillée. La simvastatine, l'atorvastatine et la cérvastatine (auparavant) sont contre-indiquées avec l'itraconazole, le kétoconazole, les antiprotéases du VIH, la delavirdine et la télithromycine. Ces interactions sont liées à leur métabolisme *via* le cytochrome P450 3A4 qui diminue lors d'association à des inhibiteurs et provoque ainsi une augmentation de leur concentration et de leur toxicité. La fluvastatine, métabolisée par le CYP 2C9, et la pravastatine, éliminée principalement sous forme inchangée, ont le moins de risque d'interactions. Il est indispensable de prendre en compte ces interactions pour éviter l'apparition des effets secondaires.

Ainsi, si les statines sont prescrites correctement en tenant compte des précautions d'emploi et des contre-indications, le risque de rhabdomyolyse fatale devrait être nul. En effet une prise en charge précoce des rhabdomyolyses limite le nombre de décès.

Il ne faut pas perdre de vue non plus que les statines restent des médicaments et, comme tout médicament, sont responsables à côté de leurs effets bénéfiques d'effets délétères. Leur instauration ne doit être effectuée qu'après échec d'un régime bien adapté. Si leur utilisation est ensuite nécessaire le bénéfice qu'en retire le patient est alors bien supérieur au risque.

BIBLIOGRAPHIE

- 1- AFSSAPS. (page consultée le 15 juin 2003). Prise en charge thérapeutique des patients dyslipidémiques, [En ligne]. Adresse URL : <http://afssaps.sante.fr/htm/5/5000.htm>
- 2- AFSSAPS. (page consultée le 15 janvier 2003). Rapport sur les conditions de retrait du marché des spécialités contenant de la cérivastatine (Staltor® et Cholstat®) le 08 août 2001 et obligations de pharmacovigilance, [En ligne]. Adresse URL : <http://agmed.sante.gouv.fr/pdf/5/ceriva.pdf>
- 3- AFSSAPS. (page consultée le 15 juillet 2003). Risque musculaire des statines, [En ligne]. Adresse URL : <http://agmed.sante.gouv.fr/htm/10/statine/staquest.htm>
- 4- AFSSAPS. (page consultée le 15 juillet 2003). Le point sur le risque musculaire des statines, [En ligne]. Adresse URL : <http://agmed.sante.gouv.fr/htm/10/statine/point.htm>
- 5- ALLAIN Pierre
Les médicaments.-3e éd.
Bouchemaine : CdM éd, 2000.- 501p
- 6- ARNADOTIR M., ERIKSSON L.O., THYSELL H., KARKAS J.D.
Plasma concentration profiles of simvastatin 3-hydroxy-3-methyl-glutaryl-coenzyme A reductase inhibitory activity in kidney transplant recipients with and without ciclosporin. *Nephron*, 1993, 65, 3, 410-413
- 7- AZIE N.E., BRATER D.C., BECKER P.A., JONES D.R., HALL S.D.
The interaction of diltiazem with lovastatin and pravastatin. *Clin. Pharmacol. Ther.*, 1998, 64, 4, 369-377
- 8- BACKMAN J.T., KYRKLUND C., KIVISTO K.T.
Plasma concentrations of active simvastatin acid are increased by gemfibrozil. *Clin. Pharmacol. Ther.*, 2000, 68, 2, 122-129
- 9- BALLANTYNE C.M., CORSINI A., DAVIDSON M.H., HOLDAAS H., JACOBSON T.A., LEITERSDORF E., MARZ W., RECKLESS J.P.D., STEIN E.
Risk for myopathy with statin therapy in high-risk patients. *Arch. Intern. Med.*, 2003, 163, 5, 553-564
- 10- BAYS H.E., DUJOVNE C.A.
Drug Interactions of Lipid-Altering Drugs. *Drug Saf.*, 1998, 19, 5, 355-371
- 11- BECQUEMONT L.
Inhibiteurs de l'HMG-CoA réductase et interactions médicamenteuses. *Lett. Pharmacol.*, 2000, 14, 3, 64-68

- 12- BECQUEMONT L.
Interactions médicamenteuses avec les statines : la suite mais pas la fin à propos du retrait de la cérvastatine.
Lett. Pharmacol., 2001, 15, 7-8, 134-135
- 13- BISCHOFF H., HELLER A.H.
Preclinical and clinical pharmacology of cerivastatin.
Am. J. Cardiol., 1998, 82, 4B, 18J-25J
- 14- BOTTORF M.B.
Distinct drug-interaction profiles for statins.
Am. J. Health-Syst. Pharm., 1999, 56, 10, 1019-1020
- 15- BOTTORFF M., HANSTEN P.
Long-term Safety of Hepatic Hydroxymethyl Glutaryl Coenzyme A Reductase Inhibitors.
Arch. Intern. Med., 2000, 160, 15, 2273-2280
- 16- BOYD R.A., STERN R.H., STEWART B.H., WU X., REYNER E.L., ZEGARAC E.A., RANDINITIS E.J., WHITFIELD L.
Atorvastatin Coadministration May Increase Digoxin Concentrations by Inhibition of Intestinal P-Glycoprotein-Mediated Secretion.
J. Clin. Pharmacol., 2000, 40, 1, 91-98
- 17- BROWN V.W.
Novel Approaches to Lipid Lowering : What is on the horizon ?
Am. J. Cardiol., 2001, 87, 5A, 23B-27B
- 18- BRUN J.M.
Statines : une avancée thérapeutique majeure.
Ann Endocrinol., (Paris), 2001, 62, 91-92
- 19- Centre National Hospitalier d'Information sur le Médicament (page consultée le 13 août 2003). Banque de données sur le médicament, [En ligne]. Adresse URL : <http://www.theriaque.org/>
- 20- CHAPMAN M.J., McTAGGART F.
Optimizing the pharmacology of statins: characteristics of rosuvastatin.
Atherosclerosis Suppl., 2002, 2, 4, 33-36
- 21- CHONG P.H., SEEGER J.D., FRANKLIN C.
Clinically Relevant Differences between the Statins: Implications for Therapeutic Selection.
Am. J. Med., 2001, 111, 5, 390-400
- 22- CHRISTIANS U., JACOBSEN W., FLOREN L.C.
Metabolism and Drug Interactions of 3-Hydroxy-3-Methylglutaryl Coenzyme A Reductase Inhibitors in Transplant Patients : Are The Statins Mechanistically Similar ?
Pharmacol. Ther., 1998, 80, 1, 41-43

- 23-COCKCROFT J.R., WILKINSON I.B.
Cholesterol reduction, statins and the cytochrome P-450 system.
Eur. Heart J., 2000, 21, 18, 1555-1557
- 24-DAVIGNON J., MABILE L.
Mécanismes d'action des statines et leurs effets pléiotropes.
Ann. Endocrinol. (Paris), 2001, 62, 101-112
- 25-DRESSER G.K., SPENCE D., BAILEY D.G.
Pharmacokinetic-Pharmacodynamic Consequences and Clinical Relevance of Cytochrome P450 3A4 Inhibition.
Clin. Pharmacokinet., 2000, 38, 1, 41-57
- 26-DUELL P.B., CONNOR W.E., ILLINGWORTH R.
Rhabdomyolyse after taking atorvastatin with gemfibrozil.
Am. J. Cardiol., 1998, 81, 3, 368-369
- 27-DURLACH V.
Statines : études d'intervention, faits et perspectives.
Ann. Endocrinol. (Paris), 2001, 62, 133-144
- 28-FARMER J.A., TORRE-AMIONE G.
Comparative Tolerability of the HMG-CoA Reductase Inhibitors.
Drug Saf., 2000, 23, 3, 197-213
- 29-FARNIER M.
Place des différentes statines.
Presse Med., 1999, 28, 36, 2002-2010
- 30-FARNIER M., DAVIGNON J.
Current and future treatment of hyperlipidemia : the role of statins.
Am. J. Cardiol., 1998, 82, 4B, 3J-10J
- 31-FEDERMAN D., HUSSAIN F., WALTERS J.
Fatal rhabdomyolysis causes by lipid-lowering therapy.
South. Med. J., 2001, 94, 10, 1023-1026
- 32-FICHET, Anne
Rhabdomyolyses survenues lors d'un traitement par hypocholesterolemians.
Th. : Pharm. : Poitiers : 1993
- 33-FICHTENBAUM C.
Les inhibiteurs de protéase augmentent les taux des statines.
Quot. Méd., 2000, 6658, 15
- 34-FICHTENBAUM C.J., GERBER J.G., ROSENKRANZ S. L., SEGAL Y., ABERG J.A., BLASCHKE T., ALSTON B., FANG F., KOSEL B., AWEEKKA F.,
Pharmacokinetic interactions between protease inhibitors and statins in HIV seronegative volunteers : ACTG Study A5047.
AIDS, 2002, 16, 4, 569-577

- 35- FISCHER V., JOHANSON L., HEITZ F., TULLMAN R., GRAHAM E., BALDECK J.P., ROBINSON W.T.
The 3-Hydroxy-3-Methylglutaryl Coenzyme A Reductase Inhibitor Fluvastatin : effect on human cytochrome p-450 and Implications for Metabolic drug intractions.
Drug Metab. Dispos., 1999, 27, 3, 410-416
- 36- FLOCKHART D.A. (page consultée le 2 juillet 2003). Cytochrome P450 Drug Interaction Table, [En ligne]. Adresse URL : <http://medicine.iupui.edu/flockhart/index.html>
- 37- FLOCKHART D.A., OESTERHELD J.R.
Cytochrome P450-Mediated Drug Interactions.
Psychopharmacology, 2000, 9, 1, 43-76
- 38- FRUCHART, Jean-Charles
Statines et Fibrates : modes d'action moléculaires et importance dans la prévention des maladies cardiovasculaires.
Paris : John Libbey Eurotext, 2000.- 149p
- 39- FRUCHART J.C., DURIEZ P.
Données fondamentales sur l'athérosclérose.
Ann. Endocrinol. (Paris), 2001, 62, 93-100
- 40- GERSON R.J., MacDONALD J.D., ALBERTS A.W., CHEN J., YUDKOVITZ J.B., GREENSPAN M.D., RUBIN L.F., BOKELMAN D.L.
On the etiology of subcapsular lenticular opacities produced in dogs receiving HMG-CoA reductase inhibitors.
Exp. Eye Res., 1990, 50, 1, 65-78
- 41- GRUER P.J., VEGA J.M., MERCURI M.F., DOBRINSKA M.R., TOBERT J.A.
Concomitant Use of Cytochrome P450-3A4 Inhibitors and Simvastatin.
Am. J. Cardiol., 1999, 84, 7, 811-815
- 42- GUENGERICH F.P.
Cytochrome P-450 3A4 : Regulation and Role in Drug Metabolism.
Annu. Rev. Pharmacol. Toxicol., 1999, 39, 1, 1-17
- 43- GUYTON J.R., DUJOVNE C.A., ILLINGWORTH D.R.
Dual hepatic metabolism of cerivastatin-Clarifications.
Am. J. Cardiol., 1999, 84, 4, 497
- 44- HARRIS M.L., BRON A.J., BROWN N.A., KEECH A.C., WALLENDZUS K.R., ARMITAGE J.M., MacMAHON S., SNIBSON G., COLLINS R.
Oxford Cholesterol Study Group. Absence of effect of simvastatin on the progression of lens opacities in a randomized, placebo-controlled study.
Br. J. Ophthalmol., 1995, 79, 11, 996-1002
- 45- HERMAN R. J.
Drug interactions and the statins.
CMAJ, Can. Med. Assoc. J., 1999, 161, 10, 1281-1286

- 46- IGEL M., SUDHOP T., VONBERGMANN K.
Metabolism and drug interactions of 3-hydroxy-3-methylglutaryl coenzyme A-reductase inhibitors.
Eur. J. Clin. Pharmacol., 2001, 57, 5, 357-364
- 47- ISTVAN E.S., DEISENHOFER J.
Structural Mechanism for Statin Inhibition of HMG-CoA Reductase.
Science, 2001, 292, 5519, 1160-1164
- 48- JACOBSEN W., KIRCHNER G., HALLENSLEBEN K., MANCINELLI L., DETERS M., HACKBARTH I., BENET L.Z., SEWING K.F., CHRISTIANS U.
Comparison of cytochrome P-450-dependent metabolism and drug interactions of the 3-hydroxy-3-methylglutaryl-CoA reductase inhibitors lovastatin and pravastatin in the liver.
Drug Metab. Disp., 1999, 27, 2, 173-179
- 49- JACOTOT B.
Les Hyperlipidémies : Que reste-t-il de la classification de Fredrickson ?
Presse Med., 1999, 28, 36, 1999-2001
- 50- KANTOLA T., KIVISTO K.T., NEUVONEN P.J.
Erythromycin and verapamil considerably increase serum simvastatin and simvastatin acid concentrations.
Pharmacol. Ther., 1998, 64, 2, 177-182
- 51- KANTOLA T., KIVISTO K.T., NEUVONEN P. J.
Effect of itraconazole on the pharmacokinetics of atorvastatin.
Clin. Pharmacol. Ther., 1998, 64, 1, 58-65
- 52- KANTOLA T., KIVISTO K. T., NEUVONEN P. J.
Effect of itraconazole on cerivastatin pharmacokinetics.
Eur J. Clin. Pharmacol., 1999, 54, 11, 851-855
- 53- KANTOLA T., KIVISTO K.T., NEUVONEN P.J.
Grapefruit juice greatly increases serum concentrations of lovastatin and lovastatin acid.
Clin Pharmacol Ther, 1998, 63, 4, 397-402
- 54- KENNEL, Virginie.
Les rhabdomyolyses médicamenteuses.
Th : Pharm. : Nancy : 1992
- 55- KIVISTO K.T., KANTOLA T., NEUVONEN P.J.
Different effects of itraconazole on the pharmacokinetics of fluvastatin and lovastatin.
Br. J. Clin. Pharmacol., 1998, 46, 1, 49-53
- 56- LANGTRY H.D., MARKHAM A.
Fluvastatin : A Review of its Use in Lipid Disorders.
Drugs, 1999, 57, 4, 583-606

- 57- LATIES A.M., SHEAR C.L., LIPPA E.A., GOULD A.L., TAYLOR H.R., HURLEY D.P., STEPHENSON W.P., KEATES E.U., TUPY-VISICH M.A., CHREMOS A.N.
Expanded clinical evaluation of lovastatin (EXCEL) study results. II. Assessment of the human lens after 48 weeks of treatment with lovastatin therapy.
Am. J. Cardiol., 1991, 67, 6, 447-53
- 58- LENNERNAS H., FAGER G.
Pharmacodynamics and Pharmacokinetics of the HMG-CoA Reductase Inhibitors.
Clin. Pharmacokinet., 1997, 32, 5, 403-425
- 59- LILJA J. J., KIVISTO K.T., NEUVONEN P.J.
Grapefruit juice increases serum concentrations of atorvastatin and has no effect on pravastatin.
Clin. Pharmacol. Ther., 1999, 66, 2, 118-27
- 60- LILJA J.J., KIVISTO K.T., NEUVONEN P.J.
Grapefruit juice-simvastatin interaction : Effect on serum concentrations of simvastatin, simvastatin acid, and HMG-CoA reductase inhibitors.
Clin. Pharmacol. Ther., 1998, 64, 5, 477-483
- 61- LIN J.C., ITO M.K., STOLLEY S.N., MORREALE A.P., MARCUS D.B.
The Effect of Converting from Pravastatin to Simvastatin on the Pharmacodynamics of Warfarin.
J. Clin. Pharmacol., 1999, 39, 1, 86-90
- 62- The LIPID Study Group
Long-Term effectiveness and safety of pravastatin in 9014 patients with coronary heart disease and average cholesterol concentrations: the LIPID trial follow-up.
Lancet, 2002, 359, 9315, 1379-87
- 63- LUNDH B.L., NILSSON S.E.
Lens changes in matched normals and hyperlipidemic patients treated with simvastatin for two years.
Acta. Ophthalmol., 1990, 68, 6, 658-60
- 64- Mc TAGGART F., BUCKETT L., DAVIDSON R., HOLDGATE G., McCORMICK A., SCHNECK D., SMITH G., WARWICK M.
Preclinical and clinical pharmacology of rosuvastatin, a new 3-hydroxy-3-methylglutaryl coenzyme A reductase inhibitor.
Am. J. Cardiol., 2001, 87, 5A, 28B-32B
- 65- MALINOWSKI J.M.
Atorvastatin : A hydroxymethylglutaryl-coenzyme A reductase inhibitor.
Am. J. Health-Syst. Pharm., 1998, 55, 21, 2253-67
- 66- MAULINI, Sébastien.
Les associations médicamenteuses formellement contre-indiquées.
Th : Pharm. : Nancy : 1995

- 67-MAZERE J., AMANIOU M., NOUAILLE Y.
Le point sur les rhabdomyolyses médicamenteuses.
Actual. Pharm., 2002, 405, 6-9
- 68-MAZZU Arthur, LETTIERI John, KAISER L., MULLICAN W., HELLER A.H.
Influence of Age on the Safety, Tolerability, and Pharmacokinetics of the Novel HMG-CoA Reductase Inhibitor Cerivastatin in Healthy Male Volunteers.
J. Clin. Pharmacol., 1998, 38, 8, 715-719
- 69-MEADOWCROFT A.M., WILLIAMSON K.M., PATTERSON J.H., HINDERLITER A.L., PIEPER J.A.
The Effects of Fluvastatin, a CYP2C9 Inhibitor, on Losartan Pharmacokinetics in Healthy Volunteers.
J. Clin. Pharmacol., 1999, 39, 4, 418-424
- 70-MICHALETS E.L.
Clinically Significant Cytochrome P-450 Drug Interactions.
Pharmacotherapy, 1998, 18, 1, 84-112
- 71-MOULIN M., COQUEREL A.
Pharmacologie.-2e éd.
Paris : Masson, 2000.- 845p
- 72-MOUSA O., BRATER D.C., SUNDBLAD K.J., HALL S.D.
The interaction of diltiazem with simvastatin.
Clin. Pharmacol. Ther., 2000, 67, 3, 267-274
- 73-MUCK W.
Rational Assessment of the Interaction Profile of Cerivastatin Supports its Low Propensity for Drug Interactions.
Drugs, 1998, 56, Suppl. 1, 15-23
- 74-MUCK Wolfgang, MAI Ingrid, FRITSCHKE L., OCHMANN K., ROHDE G., UNGER S., JOHNE A., BAUER S., BUDDE K., ROOTS I., NEUMAYER H.H., KUHLMANN J.
Increase in cerivastatin systemic exposure after single and multiple dosing in cyclosporine-treated kidney transplant recipients.
Clin. Pharmacol. Ther., 2001, 65, 3, 251-261
- 75-MUCK W., NEAL D. A. J., BOIX O., VOITH B., HASAN R., ALEXANDER G.J.
Tacrolimus/Cérvastatine interaction study in liver transplant recipients.
Br. J. Clin. Pharmacol., 2001, 52, 2, 213-217
- 76-MUCK Wolfgang, OCHMANN K., ROHDE G., UNGER S., KUHLMANN J.
Influence of erythromycin pre- and co-treatment on single-dose pharmacokinetics of the HMG-CoA reductase inhibitor cerivastatin.
Eur. J. Clin. Pharmacol., 1998, 53, 6, 469-473

- 77- MUCK W., RITTER W., DIETRICH H., FREY R., KUHLMANN J.
Influence of the antacid Maalox and the H₂-antagonist cimetidine on the pharmacokinetics of cerivastatin.
Int. J. Clin. Pharmacol. Ther., 1997, 35, 6, 261-264
- 78- MUCK W., RITTER W., FREY R., WETZELSBERGER N., LUCKER P.W., KUHLMANN J.
Influence of cholestyramine on the pharmacokinetics of cerivastatin.
Int. J. Clin. Pharmacol. Ther., 1997, 35, 6, 250-254
- 79- NEUVONEN P.J., KANTOLA T., KIVISTO K.T.
Simvastatin but not pravastatin is very susceptible to interaction with the CYP3A4 inhibitor itraconazole.
Clin. Pharmacol. Ther., 1998, 63, 3, 332-341
- 80- OLBRICHT C., WANNER C., EISENHAUER T., KLIEM V., DOLL R., BODDAERT M., O'GRADY P., KREKLER M., MANGOLD B., CHRISTIANS U.
Accumulation of lovastatin, but not pravastatin, in the blood of cyclosporine-treated kidney graft patients after multiple doses.
Clin. Pharmacol. Ther., 1997, 62, 3, 311-21
- 81- OLSSON A.
Statin Therapy and Reductions in Low-Density Lipoprotein Cholesterol : Initial Clinical Data on the Potent New Statin Rosuvastatin.
Am. J. Cardiol., 2001, 87, 5A, 33B-36B
- 82- OLSSON A.G., PEARS J., McKELLAR J., MIEAN J., RAZA A..
Effect of Rosuvastatin on Low Density Lipoprotein Cholesterol in Patients with hypercholesterolemia.
Am. J. Cardiol., 2001, 88, 5, 504-508
- 83- PAN W.J., GUSTAVSON L.E., ACHARI R., RIESER M.J., YE X., GUTTERMAN C., WALLIN B.A.
Lack of a clinically significant pharmacokinetic interaction between fenofibrate and pravastatin in healthy volunteers
J. Clin. Pharmacol., 2000, 40, 3, 316-323
- 84- PFEFFER M.A., KEECH A., SACKS F.M., COBBE S.M., TONKIN A., BYINGTON, R.P., DAVIS B.R., FRIEDMAN C.P., BRAUNWALD E..
Safety and tolerability of pravastatin in Long-Term Clinical Trials.
Circulation, 2002, 105, 20, 2341-2346
- 85- PLOSKER G.L., DUNN C.J., FIGGITT D.P.
Cerivastatin : A Review of its Pharmacological Properties and Therapeutic Efficacy in the Management of Hypercholesterolaemia.
Drugs, 2000, 60, 5, 1179-1206

- 86- PRESCRIRE Rédaction
Effets indésirables musculaires des statines.
Prescrire, 2003, 23, 241, 509-514
- 87- PRUEKSARITANONT T., MA B., TANG C., MENG Y., ASSANG C., LU P., REIDER P.J., LIN J.H., BAILLIE T.A.
Metabolic interactions between mibefranil and HMG-CoA reductase inhibitors : an in vitro investigation with human liver preparations.
Br. J. Clin. Pharmacol., 1998, 47, 3, 291-298
- 88- RODRIGUEZ M., MORA C., NAVARRO J.
Cerivastatin-induced rhabdomyolysis.
Ann. Intern. Med., 2000, 132, 7, 598
- 89- ROGERS J.D., ZHAO J., LIU L., AMIN R.D., GAGLIANO K.D., PORRAS A.G., BLUM R.A., WILSON M.F., STEPANAVAGE M., VEGA J.M.
Grapefruit juice has minimal effects on plasma concentrations of lovastatin-derived 3-hydroxy-3-methylglutaryl coenzyme A reductase inhibitors.
Clin. Pharmacol. Ther., 1999, 66, 4, 358-366
- 90- SACHSE R., BRENDDEL E., MUCK W., ROHDE G., OCHMANN K., HORSTMANN R., KUHLMANN J.
Lack of drug-drug interaction between cerivastatin and nifedipine.
Int. J. Clin. Pharmacol. Ther., 1998, 36, 8, 409-413
- 91- SCHALL R., MULLER O., HUNDT H.K., RITTER W., DUURSEMA L., GROENEWOUD G., MIDDLE M.V.
No Pharmacokinetic or Pharmacodynamic Interaction Between Rivastatin and Warfarin.
J. Clin. Pharmacol., 1995, 35, 3, 306-313
- 92- SCHENCKERY Juliette
Les hyperlipidémies.
Monit. Pharm. Lab., 1999, 2329 cahier II
- 93- SCHLIENGER R.G., HAEFELI W.E., JICK H., MEIER C.R.
Risk of cataract in patients treated with statins.
Arch. Intern. Med., 2001, 161, 16, 2021-2026
- 94- SCHMIDT J et al.
No lens changes caused by simvastatin results from a prospective drug safety study.
Lens Eye Toxic Res. J., 1990, 7, 3-4, 643-650
- 95- SCHWARTZ Jean
Les médicaments de l'angine de poitrine.
Paris : Masson, 1994, p271-299
- 96- SIEDLIK P.H., OLSON S.C., YANG B.B., STERN R.H.
Erythromycin coadministration increases plasma atorvastatin concentrations
J. Clin. Pharmacol., 1999, 39, 5, 501-504

- 97- STERN R.H., GIBSON D.M., WHITFIELD L.R.
Cimetidine does not alter atorvastatin pharmacokinetics or LDL-cholesterol reduction.
Eur. J. Clin. Pharmacol., 1998, 53, 6, 475-478
- 98- STRAUSS W.E., LAPSLEY D., GAZIANO M.
Comparative efficacy and tolerability of low-dose pravastatin versus lovastatin in patients with hypercholesterolemia.
Am. Heart J., 1999, 137, 3, 458-462
- 99- TOMLINSON B., CHAN P., LAN W.
How well Tolerated are Lipid-Lowering Drugs ?
Drugs aging, 2001, 18, 9, 665-683
- 100- Toxicologie : environnement, législation.- 2e ed.
Paris : Groupe Liaisons santé, 1999. – 470p.- (Collection Le Moniteur Internat)
- 101- TRANSON C., LEEMANN T., DAYER P.
In vitro comparative inhibition profiles of major human drug metabolising cytochrome P450 isozymes (CYP2C9, CYP 2D6 and CYP3A4) by HMG-CoA reductase inhibitors.
Eur. J. Clin. Pharmacol., 1996, 50, 3, 209-215
- 102- TURPIN G.
Questions pratiques à l'expert.
Ann. Endocrinol. (Paris), 2001, 62, 149-152
- 103- ULCAR M., MJORNDAL T., DAHLQVIST R.
HMG-CoA Reductase Inhibitors and Myotoxicity.
Drug Saf., 2000, 22, 6, 441-457
- 104- VIDAL
Interactions médicamenteuses.-79e éd
Paris : Ed du VIDAL, 2003.- 95p
- 105- WEBER Paul, LETTIERI John T., KAISER L., MAZZU A.L.
Lack of Mutual Pharmacokinetic Interaction Between Cerivastatin, a New HMG-CoA Reductase Inhibitor, and Digoxin in Healthy Normocholesterolemic Volunteers.
Clin. Ther., 1999, 21, 9, 1563-1575
- 106- WESTLIND A., MALMEBO S., JOHANSSON I., OTTER C., ANDERSSON T.B., INGELMAN-SUNDBERG M., OSCARSON M.
Cloning and tissue distribution of a novel human cytochrome P450 of the CYP3A subfamily, CYP3A43.
Biochem. Biophys. Res. Commun., 2001, 281, 5, 1349-55
- 107- WHITE M.C.
An evaluation of CYP3A4 drug interactions with HMG-CoA reductase inhibitors.
Formulary, 2000, 35, 343-352

TABLE DES ABREVIATIONS

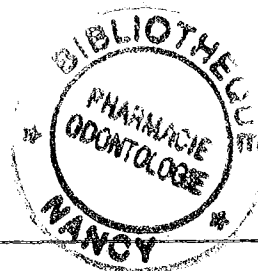
4S	The Scandinavian Simvastatin Survival Study
ADP	Adénosine diphosphate
AFCAPS/TexCAPS	The Air Force/ Texas Coronary Atherosclerosis Prevention Study
AINS	Anti-inflammatoires non stéroïdiens
ALAT	Alanine aminotransférase
AMM	Autorisation de mise sur le marché
Apo	Apolipoprotéine
ASCOT	The anglo-scandinavian cardiac outcomes trial
ASTA	Aspartate aminotransférase
ASC	Aire sous la courbe
ATP	Adénosine triphosphate
AVC	Accident vasculaire cérébral
CARE	The Cholestérol And Recurrent Events
CPK	Créatine phosphokinase
CSP	Comité des spécialités pharmaceutiques
CIVD	Coagulation intravasculaire disséminée
CPKMB	Créatine phosphokinase d'origine cardiaque
CPKMM	Créatine phosphokinase d'origine musculaire
CYP	Cytochrome P-450
EMEA	Agence européenne pour l'évaluation des médicaments
EXCEL	Expanded clinical evaluation of lovastatin
FPP	Farnésylpyrophosphate
GPP	Géranylpyrophosphate
HDL	High density lipoprotein
HMG-CoA	Hydroxy-méthyl-glutaryl coenzyme A
HPS	Heart protection study
IDL	Intermediary density lipoprotein
IPP	Isopenténylpyrophosphate
INTDIS	World Health Organization's International Drug Information System
LCAT	Lecithine cholesterol acetyl transferase
LDH	Lactate deshydrogénase
LDL	Low density lipoprotein
LIPID	The Long term Intervention with Pravastatin in Ischaemic Disease Study
LPL	Lipoprotéine lipase
MCA	Medicines Control Agency
MRFIT	Multiple Risk Factor Intervention Trial
PCR	Protéine C réactive
PhVWP	Pharmacovigilance Working Party
PSURs	Rapports périodiques de pharmacovigilance
RCP	Résumé Caractéristique Produit
SADRAC	Swedish Adverse Drug Reactions Committee
SCAP	SERBP cleavage-activity protein
SRE	Sterol response element
SREBP	Sterol regulatory element-binding proteins
SWEDIS	Swedish Drug Information System
VD	Volume de distribution
VLVL	Very low density lipoprotein
VIH	Virus de l'immunodéficience humaine
WOSCOPS	The West Of Scotland Coronary Prevention Study

TABLE DES ILLUSTRATIONS



Figure 1 : Schéma de l'HMG-CoA	4
Figure 2 : Métabolisme des lipoprotéines	8
Figure 3 : La synthèse du cholestérol	14
Figure 4 : Les principales voies métaboliques de la lovastatine	24
Figure 5 : Voies métaboliques de la simvastatine	26
Figure 6 : Voies métaboliques de la fluvastatine	27
Figure 7 : Voies métaboliques de l'atorvastatine	28
Figure 8 : Voies métaboliques de la cérivastatine	29
Figure 9 : Voies métaboliques de la pravastatine	30
Figure 10 : Répartition des 59 décès liés à la cérivastatine en fonction de la dose	71
Figure 11 : Représentation schématique d'une défixation protéique d'un médicament (A) par un médicament (B) se fixant sur les mêmes sites mais avec une affinité plus forte	81
Tableau I : Les différentes statines mises sur le marché	3
Tableau II : Propriétés des lipoprotéines	6
Tableau III : Les différentes hyperlipidémies	9
Tableau IV : Caractéristiques pharmacocinétiques des statines	21
Tableau V : Baisse du LDL cholestérol exprimée en pourcentage suivant le dosage de six statines chez des patients souffrant d'hypercholestérolémie	32
Tableau VI : Etudes de prévention primaire et secondaire par les statines	34
Tableau VII : Effets secondaires des statines recensées dans la base de données BIAM	39-40
Tableau VIII : Etudes ophtalmologiques des statines	45
Tableau IX : Effets indésirables des statines dans les données de la base SWEDIS	61
Tableau X : Effets indésirables des statines notifiés dans INTDIS	63
Tableau XI : Cas de rhabdomyolyses fatales et nombres de prescriptions de toutes les statines commercialisées aux Etats-Unis	64
Tableau XII : Récapitulatif des faits concernant la commercialisation de la cérivastatine	68
Tableau XIII : Répartition géographique des cas de rhabdomyolyse sous cérivastatine (y compris les décès) rapportés dans les PSURs 6, 7 et 8	69
Tableau XIV : Incidence des cancers sous traitement par statines	74
Tableau XV : Inducteurs et inhibiteurs des cytochromes P-450	86-87
Tableau XVI : Les interactions décrites avec les différentes statines	92
Tableau XVII : Interactions médicamenteuses CYP 3A4-dépendantes, décrites chez l'homme avec les statines	93
Tableau XVIII : Cas individuels de rhabdomyolyse résultant d'une interaction médicamenteuse avec la lovastatine et la simvastatine	94
Tableau XIX : Interactions décrites avec la cérivastatine	104
Tableau XX : Indications des statines	113
Tableau XXI : Les valeurs biologiques seuils du LDL cholestérol	114
Tableau XXII : Coût du traitement par statine en fonction de l'efficacité	117
Tableau XXIII : Recommandations pour limiter les effets indésirables musculaires des statines	118

DEMANDE D'IMPRIMATUR



DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR EN PHARMACIE

présenté par **Estelle LANTOINE épouse BRIQUANNE**

Sujet :

**STATINES :
Effets indésirables et interactions
médicamenteuses**

Jury :

Président : Melle Anne-Marie BATT, Professeur

Juges : M. Luc FERRARI, Maître de Conférences
M. Philippe TRECHOT, Praticien hospitalier

Vu,
Nancy, le 18 août 2003

Le Président du Jury

Le Directeur de Thèse

Melle Anne-Marie BATT,
Professeur

M. Luc FERRARI
Maître de Conférences

Vu et approuvé,

Nancy, le 19 août 2003

Doyen de la Faculté de Pharmacie de l'Université Henri Poincaré-Nancy 1,

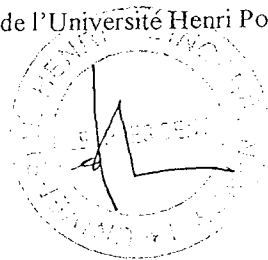
Chantal FINANCE

n° 1713

Vu,

Nancy, le 25 août 2003

Le Président de l'Université Henri Poincaré-Nancy 1,



Claude BURLET

N° d'identification : PH Nancy 03 n° 47

TITRE

STATINES : Effets indésirables et interactions médicamenteuses

Thèse soutenue le 15 septembre 2003

Par Estelle LANTOINE épouse BRIQUANNE

RESUME :

Les statines sont des molécules préconisées dans le traitement des hypercholestérolémies. Elles agissent en bloquant la synthèse du cholestérol par inhibition de l'HMG-CoA reductase. De nombreuses études ont démontré leur efficacité sur la baisse du LDL-cholestérol et la diminution des complications cardio-vasculaires chez les patients souffrant d'hypercholestérolémie. De plus, à côté de ces effets sur le cholestérol, les statines ont d'autres effets dits pléiotropes pour lesquels des études sont en cours.

Les statines sont généralement bien tolérées. Les effets secondaires les plus gênants sont une toxicité hépatique et surtout musculaire pouvant conduire à des rhabdomyolyses. Cette toxicité musculaire a conduit au retrait de la cérvastatine.

Les principales interactions médicamenteuses des statines se situent au niveau de leur métabolisme par le cytochrome P450. La lovastatine, la simvastatine et l'atorvastatine sont principalement métabolisées par le cytochrome P450 3A4. La cérvastatine subit une double voie métabolique par le CYP 3A4 et le CYP 2C8. La fluvastatine est métabolisée par le CYP 2C9 et la pravastatine est éliminée sous forme inchangée. Les molécules métabolisées par le CYP 3A4 ont le plus de risque d'interactions médicamenteuses avec les nombreux inhibiteurs enzymatiques qui augmentent leur concentration et ainsi leur toxicité dose-dépendante. Une interaction avec les fibrates est associée à toutes les statines par augmentation des effets secondaires myotoxiques.

Un traitement par statine bien conduit, c'est-à-dire en respectant les précautions d'emploi et les contre-indications, limite ainsi considérablement le risque d'effets indésirables.

MOTS CLES : Hypolipémiants – Statines – CYP 3A – effets indésirables

Directeur de thèse	Intitulé du laboratoire	Nature
Mr Luc FERRARI Melle Anne-Marie BATT	Centre du Médicament	Expérimentale <input type="checkbox"/> Bibliographique <input checked="" type="checkbox"/> Thème <input checked="" type="checkbox"/>

Thèmes

1 – Sciences fondamentales
3 – Médicament
5 – Biologie

2 – Hygiène/Environnement
4 – Alimentation – Nutrition
6 – Pratique professionnelle