

**Plan**

---

**Introduction**

- 1. les statines**
- 2. les fibrates**

**Introduction**

---

Traiter une dyslipidémie revient le plus souvent à tenter de réduire le risque de maladies cardiovasculaires. Deux étapes sont à respecter : établir le diagnostic précis de l'hyperlipidémie et évaluer le risque cardiovasculaire global du patient, en tenant compte de l'existence d'autres facteurs de risque. De ces éléments dépendra la stratégie thérapeutique (abstention, diététique, traitement pharmacologique) et l'objectif à atteindre en terme de réduction de l'hyperlipidémie.

**1. Les statines**

---

**Mécanisme d'action**

Ce sont des inhibiteurs de l'HMG CoA réductase (3-hydroxy 3-méthyl-glutaryl coenzyme A réductase), enzyme clé de la synthèse endogène du cholestérol au niveau cellulaire. L'action prédomine au niveau des hépatocytes. La diminution de la synthèse de cholestérol stimule l'expression du gène des récepteurs au LDL par la levée du rétrocontrôle négatif exercé par le cholestérol intracellulaire. L'augmentation de la synthèse des récepteurs aux LDL entraîne une augmentation de la captation des LDL plasmatiques et de leur catabolisme par les cellules, et donc une diminution du taux de LDL circulantes.

**Effets sur le bilan lipidique**

Un traitement par statine entraîne une nette diminution du cholestérol total portant sur le LDL-cholestérol (cholestérol contenu dans les LDL, athérogène), une augmentation modérée de la concentration de HDL-cholestérol (protecteur vis-à-vis de l'athérosclérose), et une diminution du taux de triglycérides. Ces effets sont dépendants de la dose.

Le LDL-cholestérol est abaissé de 30 à 50%, Le HDL-cholestérol augmente d'environ 5 à 10%, les triglycérides diminuent de 15 à 35%, selon la molécule et surtout la dose employée.

**Efficacité clinique**

Le lien entre risque coronaire, et plus largement vasculaire, et hypercholestérolémie par élévation du LDL-cholestérol est largement démontré. Il est également acquis qu'une diminution de la concentration de LDL-cholestérol s'accompagne d'une réduction du risque d'événements cardiovasculaires.

Plusieurs grandes études ont mis en évidence l'efficacité des statines en terme de réduction des événements coronaires et de la mortalité globale, tant en prévention primaire (absence de maladie coronaire) que secondaire (maladie coronaire avérée). La réduction de la morbi-mortalité obtenue, de l'ordre de 30% par rapport au placebo, apparaît précocement, et est intimement corrélée à l'abaissement du taux de LDL-cholestérol. Enfin, il faut noter que dans une étude de prévention secondaire portant sur des patients peu hypercholestérolémiques (étude CARE, cholestérol total < 6,15mmol/L (< 2,4 g/l), le bénéfice du traitement n'apparaît que pour un LDL-cholestérol supérieur à 3,20 mmol/L (1,25 g/l).

L'efficacité des statines est bien sûr en rapport avec leur action sur le LDL-cholestérol entraînant une stabilisation de la plaque d'athérome, mais également avec des effets pléiotropes (mécanismes d'actions différents, indépendants de l'effet hypocholestérolémiant : amélioration de la fonction endothéliale, effet anti-inflammatoire, anti-agrégant plaquettaire et anti-oxydant), dont l'importance clinique reste difficile à déterminer.

### **Indications**

- Hypercholestérolémies pures (type IIa) ou mixtes (type IIb) en complément du régime.
- Chez le coronarien avéré hyper- ou normocholestérolémique (LDL-cholestérol > 3,20 mmol/L) pour la pravastatine.
- En prévention primaire (absence de coronaropathie avérée) si le cholestérol total est supérieur à 7,7mmol/L (3 g/l) après régime, ou supérieur à 6,4mmol/L (2,5 g/l) après régime et en présence d'un risque cardiovasculaire élevé pour la pravastatine. En fait, on se base actuellement sur le taux de LDL-cholestérol et sur le risque cardiovasculaire pour décider de l'indication d'un traitement pharmacologique (cf. tableau 1).
- Chez le transplanté cardiaque quel que soit le taux de cholestérol pour la pravastatine.
- Hypercholestérolémie familiale homozygote en addition à d'autres thérapeutiques hypolipémiantes (LDL-aphérèses) pour l'atorvastatine et la rosuvastatine.

### **Contre-indications**

- *Absolues* : insuffisance hépatique, affection hépatique évolutive, élévation prolongées des transaminases, myopathie, femme en âge de procréer sans contraception, hypersensibilité à l'un des constituants, traitement par la ciclosporine.

Une attention particulière doit être portée aux patients qui présentent une insuffisance rénale modérée

(cl créat < 60 mL/min), une hypothyroïdie, des antécédents personnels ou familiaux de maladie musculaires génétiques, aux patients d'origine asiatique (augmentation de l'exposition systémique) et lorsque les traitements sont associés aux fibrates.

- *Relatives* : insuffisance rénale sévère, selon les molécules. Myopathie. Femme enceinte ou qui allaite (en pratique, pas de traitement hypolipidémiant durant la grossesse, sauf en cas d'hypertriglycéridémie majeure).

- *Association avec un fibrate*, qui majore de façon importante le risque de rhabdomyolyse. Cette association, très efficace dans les dyslipidémies graves, doit être réservée au spécialiste et donner lieu à une surveillance stricte.

### **Effets indésirables**

Ils sont le plus souvent modérés et transitoires. La tolérance est habituellement excellente. La fréquence des atteintes musculaires et hépatiques est dose dépendante.

- *Cliniques* : atteinte musculaire (1% des patients) : myalgies, crampes, rhabdomyolyse. L'atteinte musculaire est favorisée par l'hypothyroïdie et l'existence d'une myopathie. Troubles digestifs, insomnies, céphalées, asthénie. Plus rarement : manifestation d'hypersensibilité (angio-œdème, urticaire). Paresthésies, neuropathie périphérique. Pancréatite, ictère cholestatique, hépatite, anorexie, vomissements. Réactions cutanées, prurit, rash, photosensibilisation, alopecies. Impuissance.

- *Biologiques* : élévation des transaminases (1% des patients), des enzymes musculaires. Plus rarement : hyper- ou hypoglycémie, thrombopénie.

### **Surveillance biologique du traitement**

Dosage des transaminases avant et un mois après l'instauration du traitement, puis tous les 3 mois durant la première année. Arrêt du traitement devant une augmentation persistante à plus de 3 fois la normale. Concernant le risque d'atteinte musculaire, le dosage régulier des enzymes musculaires n'apparaît pas explicitement dans les mentions légales des différentes statines, néanmoins il doit être réalisé en cas de symptomatologie musculaire, et peut être systématiquement chez les patients fragiles ou recevant plusieurs traitements. Le traitement doit être interrompu en cas d'élévation des CPK à plus de 5 fois la normale.

### **Interactions médicamenteuses**

- fibrates : majoration du risque de rhabdomyolyse à forte dose.

- AVK : augmentation de l'effet des anticoagulants par déplacement de leur liaison aux protéines plasmatiques.

- Certaines statines (simvastatine, atorvastatine) sont métabolisées par le cytochrome P450 3A4 (CYP 3A4). Par conséquent, l'association de ces statines avec des médicaments susceptibles

d'inhiber cet isoforme du cytochrome P450 est contre-indiquée ou déconseillée : ciclosporine, itraconazol, kétoconazol, antiprotéases, diltiazem, vérapamil, érythromycine, clarithromycine, et jus de pamplemousse en grande quantité. La pravastatine et la fluvastatine, n'étant pas métabolisées par le CYP 3A4, ne présentent pas ce risque d'interaction. De même, la rosuvastatine, peu métabolisée par le CYP 3A4, présente un risque moindre d'interaction.

#### Remarque concernant la rosuvastatine :

- le gemfibrozil inhibe les enzymes impliquées dans le métabolisme de la rosuvastatine. Une augmentation de la concentration maximale et de l'aire sous la courbe (AUC) (X 2) peut se produire.
- associée à une contraception orale ou à un traitement hormonal substitutif, la rosuvastatine augmente l'AUC de ces médicaments.
- associée à l'érythromycine, une diminution de 20 % de l'AUC et de 30 % de concentration plasmatique maximale de la rosuvastatine est observée (augmentation de la motilité intestinale)

### **Pharmacocinétique**

Absorption rapide, faible biodisponibilité, importante liaison aux protéines plasmatiques, métabolisme essentiellement hépatique et élimination par voie biliaire principalement.

#### Conduite du traitement

Le traitement par statine est débuté chez un patient hypercholestérolémique lorsque la réduction du LDL-cholestérol obtenu par le régime seul est insuffisante, en fonction du risque cardiovasculaire. Il est utile de disposer d'un bilan biologique hépatique de référence avant la prescription. On débute habituellement par une faible dose, qui sera progressivement majorée (sans dépasser la posologie maximale conseillée) jusqu'à obtention de l'objectif en terme de LDL-cholestérol.

Le contrôle du bilan lipidique est effectué tous les 2 mois, puis, une fois l'objectif atteint, tous les 6 à 12 mois.

L'indication d'un traitement par statine dépend non seulement du taux de LDL-cholestérol, mais également du risque cardiovasculaire du patient. Le seuil d'intervention (valeur du LDL-cholestérol pour laquelle un traitement est indiqué) sera d'autant plus bas que le risque cardiovasculaire est élevé, et l'objectif thérapeutique (valeur cible) également (cf. tableau 1).

Le rythme de la surveillance des transaminases n'est pas codifié, mais il semble souhaitable de pratiquer un premier contrôle à un mois, puis tous les trois mois durant la première année, et plus fréquemment en cas d'élévation de celles-ci. Une augmentation persistante supérieure à 3 fois la normale nécessite un arrêt du traitement. Les CPK seront dosées en cas d'apparition de symptômes musculaires, et éventuellement systématiquement chez les patients à risque (insuffisants rénaux ou hépatiques, associations médicamenteuses...).

### **Statines disponibles**

Simvastatine (Zocor®), Lodalés®), pravastatine (Elisor®, Vasten®), atorvastatine (Tahor®), fluvastatine (Lescol®, Fractal®), rosuvastatine (Crestor®), (lovastatine non commercialisée en France).

Tableau 1 : prise en charge thérapeutique des hypercholestérolémies en fonction du risque cardiovasculaire.

Catégorie de patients ayant une élévation du LDL-cholestérol	Valeur d'instauration du traitement diététique (g/L)	Valeur d'instauration du traitement médicamenteux (g/L)	Valeurs cibles (g/L)
Prévention primaire, hommes < 45 ans ou femmes < 55 ans (ou non ménopausées) n'ayant aucun autre FDR (facteur de risque)	$\geq 1,60$ (4,1mmol/L)	$\geq 2,20$ (5,7mmol/L)	< 1,60 (4,1mmol/L)
Prévention primaire, 1 autre FDR	$\geq 1,60$ (4,1mmol/L)	$\geq 1,90$ (4,9mmol/L)	< 1,60 (4,1mmol/L)
Prévention primaire, 2 autres FDR	$\geq 1,60$ (4,1mmol/L)	$\geq 1,60$ (4,1mmol/L)	< 1,60 (4,1mmol/L)
Prévention primaire, plus de 2 autres FDR	$\geq 1,30$ (3,4mmol/L)	$\geq 1,30$ (3,4mmol/L)	< 1,30 (3,4mmol/L)
Prévention secondaire : maladie coronaire patente	$\geq 1,30$ (3,4mmol/L)	$\geq 1,30$ (3,4mmol/L)	< 1,30 (3,4mmol/L)

## **2. Les fibrates**

---

### **Mode d'action :**

Les fibrates diminuent principalement les triglycérides par l'activation de protéines nucléaires les PPAR alpha (peroxysome mroliferator activated receptor alpha) qui stimulent le gène de la lipoprotéine lipase. Il y a alors diminution de la concentration des lipoprotéines de très faible densité (VLDL) et augmentation du transport inverse du cholestérol.

Les fibrates stimulent également via les PPAR alpha l'expression des gènes des Apo A1 et A2, constituants essentiels des lipoprotéines HDL dont la synthèse est alors favorisée. L'expression des gènes des récepteurs aux Apo A1 et A2 est également augmentée. Ces médicaments corrigent la structure des LDL, qui sont anormales chez les patients dyslipidémiques (plus denses et plus athérogènes).

### **Effet sur le bilan lipidique :**

Les fibrates entraînent une diminution du taux de triglycérides de 30 à 50% et une augmentation de la concentration de HDL-cholestérol de 10 à 15%, soit supérieure à celle obtenue avec les statines. Ils entraînent également une baisse modérée du cholestérol total (- 20%) et du LDL-cholestérol (15-25%).

### **Efficacité clinique :**

Elle est moins bien établie que pour les statines, bien que plusieurs essais cliniques récents aient démontré un effet favorable chez le coronarien en prévention secondaire, en particulier lorsque le LDL-cholestérol est normal et le HDL-cholestérol bas (études VA-HIT et DAIS).

### **Indications :**

- - hypercholestérolémies pures (type IIa) : bien que les statines soient plus efficaces, les fibrates restent indiqués, surtout en cas d'intolérance aux statines.
- - dyslipidémies mixtes (type IIb et III) : en particulier lorsque l'anomalie prédominante est une hypertriglycéridémie ou une hypoHDLémie.
- - Hypertriglycéridémies endogènes (type IV) : associant souvent un HDL-cholestérol bas à l'hypertriglycéridémie. C'est l'indication préférentielle des fibrates.

### **Contre-indications :**

Insuffisance rénale, insuffisance hépatique. Fénofibrate : antécédent de phototoxicité avec le fénofibrate ou le kétoprofène.

Les fibrates ne sont pas indiqués durant la grossesse, en dehors des hypertriglycéridémies majeures > à 11,3mmol/L ( soit > 10 g/l).

**Effets indésirables :**

- Atteintes musculaires : myalgies, faiblesse musculaire, élévation des enzymes musculaires, rhabdomyolyse. Ce risque est majoré en cas d'association avec une statine.
- Elévation des transaminases, le plus souvent transitoires, nécessitant l'arrêt du traitement si les TGO ou TGP sont supérieures à 3 fois la normale. Il est nécessaire de surveiller le taux de transaminases tous les 3 mois pendant la première année de traitement.
- Troubles digestifs, allergies cutanées, photosensibilisation (fénofibrate).

**Interactions médicamenteuses :**

- - Statines : risque accru de rhabdomyolyse. Association actuellement déconseillée (malgré un gain d'efficacité), et même contre indiquée pour le gemfibrozil (Lipur®).
- - AVK : augmentation de l'effet anticoagulant par déplacement de leur liaison aux protéines plasmatiques.

**Fibrates disponibles :**

Ciprofibrate (Lipanor®), fénofibrate (Lipanthyl®, Sécalip®), gemfibrozil (Lipur®), bézafibrate (Béfizal®).