

Les statines : prise en charge thérapeutique des hypercholestérolémies

B.Lenoir-Gosselin, V.Grosso
Pharmaciens, Service Pharmacie, Centre Hospitalier Jacques Monod
Rue Eugène Garnier, BP 219, 61 104 Flers cedex

Correspondance :

Bénédicte Lenoir-Gosselin
Pharmacien, Service Pharmacie, CH Jacques Monod
Rue Eugène Garnier, BP 219, 61 104 Flers cedex
Tel : 02.33.62.65.50

RESUME :

Les statines constituent une famille thérapeutique qui agit en inhibant l'hydroxyméthylglutaryl (HMG) CoA réductase, une enzyme limitante pour la synthèse hépatique du cholestérol et qui stimule l'activité des récepteurs LDL (Low Density Lipoprotein). L'expérience des 3 années après leur introduction en France et les 10 années d'études depuis l'apparition de la première molécule (lovastatine) a montré que ces médicaments sont des agents hypocholestérolémiants, que leur tolérance est satisfaisante mais il est possible d'observer une toxicité au niveau musculaire. Ces molécules ne sont pas indiquées dans l'hypertriglycéridémie. Les études démontrent que les statines ont un effet préventif sur les maladies cardiovasculaires et entraînent une régression de la plaque d'athérome.

MOTS CLES : statines – inhibiteurs de l'HMG CoA réductase - cholestérol – traitement – maladies cardiovasculaires

TITLE :

Statins : indications in hypercholesterolemia

SUMMARY :

Statins are a family of compounds which act on cells by inhibiting hydroxymethylglutaryl (HMG)CoA reductase, an enzyme that blocks the intracellular cholesterol synthesis and stimulates the formation and action of LDL receptors. Experience of 3 years after they were introduced in France and after 10 years for studies of the first compound (lovastatin) has demonstrated that these drugs are potent hypercholesterolaemia-lowering agents, fairly well tolerated but possibly with some toxicity to muscles. They are not indicated in hypertriglyceridaemia. Studies have been carried out to demonstrate that statins have a preventive effect on cardiovascular diseases, in either clinical regression trials or atheromatous plaque regression studies.

KEY WORDS :

Statins – HMG CoA reductase - cholesterol – treatment – cardiovascular injury

INTRODUCTION

Les maladies cardiovasculaires restent la première cause de mortalité dans la plupart des pays industrialisés. Elles résultent entre autres du développement de l'athérosclérose sous l'influence de multiples facteurs de risque dont l'hypercholestérolémie. Cette pathologie est traitée depuis 1998 par les statines, nouvelle famille d'hypolipémiants qui a progressivement et profondément modifié la façon d'appréhender la prévention des complications cardiovasculaires ischémiques [1]. La disponibilité de ces puissants agents hypocholestérolémiants, peu toxiques mais coûteux, pose des problèmes de santé publique (coût élevé des traitements, remboursements). Les prescriptions doivent donc être justifiées et différentes études ont permis de réviser progressivement les indications thérapeutiques en fonction de nouvelles études. Le but de cet article est de faire :

- le point sur les molécules actuellement disponibles
- un bilan des études mises en œuvre et d'identifier les indications thérapeutiques formelles.

1 – Molécules disponibles et leur structure :

Il existe actuellement six statines : la lovastatine, la pravastatine, la simvastatine, la fluvastatine, l'atorvastatine et la cérivastatine. La lovastatine n'est pas commercialisée en France. Ces molécules, très proches les unes des autres, offrent une similitude de structure et de configuration avec l'hydroxyméthyl glutaryl coenzyme A. C'est précisément cette ressemblance de structure avec l'HMG CoA qui est à la base de leur mode d'action. La lovastatine est extraite d'un champignon (*Aspergillus terreus*). La simvastatine est un produit semi-synthétique obtenu à partir de la lovastatine. La pravastatine est un dérivé semi-synthétique de la compactine (molécule extraite d'une culture de *Penicillium citrinum*). La fluvastatine, l'atorvastatine et la cérivastatine sont des dérivés totalement synthétisés. Le nom des molécules commercialisées figurent dans le tableau I [2].

2 – Mécanisme d'action

Les statines exercent un effet hypocholestérolémiant par le biais d'une inhibition compétitive de l'activité de la 3 hydroxy-3 methyl glutaryl coenzyme A ou HMG-CoA-réductase [3]. Celle-ci est une enzyme limitante pour la synthèse hépatique du cholestérol, ce qui stimule l'activité des récepteurs des LDL (low density lipoprotein), essentiellement hépatiques, donc l'épuration des LDL (figure 1)[2].

3 – Actions pharmacologiques

3.1. Modifications quantitatives

L'administration d'une statine produit un effet hypocholestérolémiant qui est le plus important à l'issue du premier mois de traitement. La diminution du cholestérol LDL est fonction de la posologie et de la molécule employée [4,5]. Elle est en moyenne voisine de 30%. L'effet hypocholestérolémiant des statines est plus puissant que celui des fibrates (diminution du cholestérol LDL de 15 à 25%) [6]. A la posologie la plus forte, les statines induisent une diminution du cholestérol LDL atteignant 40, voire 60% avec l'atorvastatine (80 mg/j).

Les statines induisent une diminution modérée et inconstamment significative des triglycérides (de 10 à 15%), à la différence des fibrates qui provoquent une diminution plus franche (de 30 à 45%). Leur effet sur les triglycérides est d'autant plus marqué qu'il existe une hypertriglycéridémie initiale et que la posologie est élevée. C'est l'atorvastatine qui induit la diminution la plus sensible des triglycérides (dose-dépendante : 25% à 5 mg/j et 45% à 80 mg/j) [7]. Les statines ne disposent pas

d'autorisation de mise sur le marché pour le traitement des hypertriglycéridémies pures. L'augmentation des lipoprotéines de haute densité (HDL) avec ce traitement dépasse rarement 5%. En outre, elle est, dans la plupart des études, non significative et moins marquée que celle obtenue avec les fibrates (de 15 à 20%).

3.2. Modifications qualitatives

Les statines actuellement commercialisées ne provoquent pas, à la différence des fibrates, d'augmentation significative de la taille des LDL. Cette anomalie structurale des LDL, qui est habituellement associée à une hypertriglycéridémie modérée et à une diminution du cholestérol HDL, s'accompagne d'un risque accru de complications vasculaires ischémiques.

3.3. Effet vasculaire

Il est logique de considérer que l'effet des statines est consécutif à leur action hypocholestérolémiante puisque l'augmentation du cholestérol LDL est un facteur de risque bien établi. Cependant, le bénéfice hypocholestérolémiant observé est très précoce et ne peut être expliqué uniquement par une régression des plaques athéromateuses ou par la prévention de l'apparition de nouvelles lésions [8]. La diminution du cholestérol dans les macrophages et les cellules musculaires lisses réduit les contraintes micromécaniques et modifie les propriétés fonctionnelles des macrophages. Le risque de fissure des plaques qui expose à la survenue d'une thrombose aiguë est ainsi diminué.

4 – Eléments de pharmacocinétique

Les différentes statines n'ont pas toutes les mêmes propriétés pharmacocinétiques et leurs caractéristiques générales sont rassemblées dans le tableau II [2]. Il est admis que l'heure d'administration optimale se situe au moment du repas du soir. L'ingestion peut être effectuée en prise unique, sans interférence avec la prise alimentaire. L'élimination hépatique étant prépondérante, les statines ne nécessitent pas d'ajustement de posologie en cas d'insuffisance rénale chronique modérée. Elles sont contre indiquées en cas d'insuffisance hépatique et les molécules ayant une élimination hépatique quasiment exclusive (atorvastatine) seront préférées en cas d'insuffisance rénale sévère. On remarquera qu'il existe un risque potentiel de déplacement des antivitamines K pour les molécules ayant les plus fortes liaisons protéiques (cérivastatine, atorvastatine).

La simvastatine subit un puissant effet de premier passage hépatique à l'aide du cytochrome CYP3A4 et sa concentration peut être augmentée de façon spectaculaire par l'emploi concomitant d'inhibiteurs du CYP3A4 tels l'itraconazole, le kétoconazole, l'érythromycine, la clarithromycine, le gemfibrozil ou le jus de pamplemousse. L'atorvastatine et la cérivastatine sont également métabolisés par le cytochrome CYP3A4, mais les inhibiteurs de cet isoenzyme ne produisent apparemment qu'une augmentation modeste de leurs concentrations sériques.

5 – Associations et interactions médicamenteuses

Lors des hypercholestérolémies sévères (>2,5 g/l), l'effet hypocholestérolémiant des statines prescrites en monothérapie peut être insuffisant pour atteindre un objectif optimal. L'association avec la cholestyramine (Questran®) a un effet synergique en renforçant la déplétion intrahépatocytaire en cholestérol par les biais d'une ouverture du cycle entérohépatique des sels biliaires. Cette association est utile en cas d'hypercholestérolémie pure mais décevante lors d'hyperlipidémie mixte

(hyperlipidémie combinée familiale, association diabète-hypercholestérolémie) car la cholestyramine aggrave alors l'hypertriglycéridémie.

L'association fibrate-statine était potentiellement intéressante avec les premières statines puisque les effets de chaque molécule sont complémentaires en cas d'hyperlipidémie mixte ; les statines n'ayant pas d'effet hypotriglycéridémiant puissant et les fibrates n'induisant pas de diminution substantielle du cholestérol LDL lorsqu'il existe une hypertriglycéridémie [9]. Toutefois cette association est désormais déconseillée car elle expose à une augmentation des effets secondaires, notamment la rhabdomyolyse.

Une vigilance musculaire stricte est indispensable en cas d'association aux fibrates, à la ciclosporine, à l'acide nicotinique, à l'érythromycine et aux antifongiques azolés.

L'association aux antivitamine K fait l'objet d'une précaution d'emploi du fait de l'augmentation de l'effet anticoagulant (10,11).

6 – Les essais cliniques de prévention cardio-vasculaire et indications thérapeutiques

Si les grands essais thérapeutiques publiés entre 1994 et 1995 ont montré le bénéfice apporté par les traitements hypocholestérolémiant par statines en prévention secondaire (pravastatine et simvastatine) et primaire (pravastatine), il n'en demeure pas moins que la prise en charge thérapeutique des dyslipidémies est loin d'être totalement appréhendée. Ces essais ont eu le mérite de démontrer pour la première fois qu'un traitement hypocholestérolémiant pouvait prévenir les événements cardiovasculaires avec un effet favorable sur la mortalité totale compte-tenu de la bonne tolérance. Cinq grands essais d'intervention (tableau III)[12] ont montré l'intérêt des statines en prévention des cardiopathies ischémiques.

6.1. L'essai 4S (Scandinavia Simvastatin Survival Study)

L'essai 4S [13] est une étude de prévention secondaire qui a inclus 4444 patients ayant une coronaropathie (antécédents d'angor ou d'infarctus du myocarde) avec une hypercholestérolémie (cholestérol total compris entre 2,13 et 3,10g/l). L'objectif thérapeutique était de baisser la cholestérolémie totale sous simvastatine (20 ou 40 mg/j) au dessous de 2g/l (soit 1,3g/l pour le cholestérol LDL). La réduction de 35% du cholestérol LDL (valeur moyenne initiale de 1,88g/l, valeur moyenne sous traitement 1,22g/l) a permis une diminution des événements coronariens de 34% sur les 5,5 ans de suivi sans diminution de mortalité.

6.2. L'essai CARE (Cholesterol And Recurrent Event trial)

L'essai CARE [14] est un étude de prévention secondaire qui a inclus 4159 patients 3 à 20 mois après leur infarctus du myocarde et dont la cholestérolémie totale était inférieure à 2,4g/l pour un cholestérol LDL compris entre 1,15 et 1,74 g/l. Ces patients ont été randomisés pour recevoir soit un placebo, soit de la pravastatine 40 mg/j. Le traitement par la pravastatine a entraîné une diminution de la concentration moyenne du cholestérol LDL de 1,39 g/l à 0,98 g/l soit une baisse de 32%. Cette réduction a été accompagnée d'une diminution des événements coronariens de 234% au cours des 5 années de suivi sans diminution de mortalité.

6.3. L'essai WOSCOPS (West of Scotland Coronary Prevention Study)

WOSCOPS est une étude de prévention primaire qui s'est adressée à 6595 hommes à haut risque cardiovasculaire. Le traitement par pravastatine a permis de réduire le LDL cholestérol de 1,97 g/l à 1,42 g/l et de diminuer de 31% les événements coronariens.

Pour la première fois au cours d'une intervention primaire, la réduction des événements coronariens s'accompagnait d'une diminution de la mortalité totale ($p=0,051$).

6.4. L'essai AFCAPS/Tex-CAPS

Cette étude en prévention primaire a concerné 5608 hommes et 997 femmes d'âge moyen recrutés en fonction d'une cholestérolémie normale à élevée comprise entre 1,8 et 2,64 g/l pour le cholestérol total (moyenne de 2,21 g/l) et entre 1,3 et 1,9 g/l pour le cholestérol LDL (moyenne 1,5 g/l). Cette population avait la particularité d'avoir un cholestérol HDL abaissé ($< 0,45$ g/l chez les hommes et 0,47 g/l chez les femmes, moyennes 0,36 g/l et 0,4 g/l respectivement). Au cours de cet essai, la lovastatine (non commercialisée en France) à raison de 20 ou 40 mg/j était administrée afin de réduire le cholestérol LDL à 1,1 g/l. Sous traitement, le cholestérol LDL a diminué de 25% (1,12 g/l), les triglycérides de 15% et le cholestérol HDL a augmenté de 6% avec une réduction de 37% des événements coronariens.

Cet essai confirme l'intérêt de considérer, comme le suggèrent les recommandations françaises [15], le cholestérol HDL dans la prise en charge thérapeutique des dyslipidémies. L'estimation du risque cardiovasculaire représente donc un aspect fondamental de la prise en charge thérapeutique des hypercholestérolémies.

6.5. L'essai LIPID (Long term Intervention with Pravastatin in Ischaemic Disease)

L'étude LIPID conduite chez 9014 patients d'Australie et de Nouvelle Zélande (dont 1511 femmes), ayant un cholestérol total inférieur à 2,71 g/l et âgés de 31 à 75 ans, a montré, après 6 ans de suivi, une réduction relative de 24% de la mortalité coronarienne et de 23% de la mortalité totale dans le groupe traité par 40 mg/j de pravastatine. La réduction moyenne du LDL-cholestérol dans cette étude est également de 25%.

6.6. Perspectives des statines

->Une récente métaanalyse ayant inclus huit essais thérapeutiques réalisés avec les statines (prévention primaire, secondaire, ou angiographie), confirme le bénéfice clinique direct d'une réduction du cholestérol, sans accroissement de la mortalité non coronarienne [16]. L'ensemble de ces données devrait permettre de clore le débat sur le risque d'augmenter la mortalité non coronarienne en abaissant le cholestérol. Récemment, les statines ont également fait la preuve d'une efficacité sur la prévention des accidents vasculaires cérébraux [17].

->Deux métaanalyses se sont données pour objectif d'évaluer l'efficacité de la réduction du cholestérol par les statines sur les accidents vasculaires cérébraux :

- la première a retenu 16 essais (29 000 patients) avec un suivi moyen de 3,3 ans et une réduction en moyenne de 30% du LDL-cholestérol. Chez les patients traités par statines, elle a retrouvé une réduction de 29 % du risque d'accidents cérébrovasculaires [18].

- la seconde a inclus 28 essais (soit 49 000 et 56 000 sujets dans les groupes traités et placebo respectivement) et a retrouvé un odd ratio pour les accidents cérébrovasculaires avec les statines de 0,76 [19].

7. Indications thérapeutiques

Les résultats des grandes études de prévention ont conduit à réviser progressivement les seuils d'introduction des hypolipémiants et les objectifs thérapeutiques. La synthèse des dernières recommandations de l'ANDEM figure dans le tableau IV [15]. Globalement, l'objectif visé est d'autant plus ambitieux que le niveau de risque est élevé. Les statines

sont indiquées pour le traitement des hypercholestérolémies (IIa) et des hyperlipidémies mixtes (IIb) (tableau V)(20). En cas d'hyperlipidémie mixte comportant une hypertriglycéridémie modérée (inférieure à 3 g/l) à l'heure actuelle, il est logique d'employer une statine en première intention. En revanche, en cas d'hypertriglycéridémie pure ou largement prépondérante, l'utilisation des statines n'est pas indiquée (absence d'autorisation de mise sur le marché).

8. Effets indésirables

Les statines sont généralement mieux tolérées que les autres agents hypolipémiants. Des troubles gastro-intestinaux bénins transitoires, des douleurs musculaires, des éruptions cutanées et des céphalées ont été observés. Certains patients ont rapporté des troubles du sommeil. Une augmentation de l'activité des aminotransférases plasmatiques à plus de trois fois la norme survient chez 1 à 2% des patients ayant reçu des doses élevées, mais la survenue d'une hépatite symptomatique demeure rare. Des myalgies graves et une faiblesse musculaire avec une augmentation de l'activité de la créatinine phosphokinase sérique ont été rapportées. Rarement, une rhabdomyolyse grave et une myoglobinurie conduisant à une insuffisance rénale se sont produites. Les autres effets indésirables observés sont : des cas d'impuissance liée à la prise de simvastatine [21,22], une nécrolyse épidermique toxique chez un patient prenant de l'atorvastatine [23], une thrombocytopénie associée à la prise d'atorvastatine et un purpura thrombocytopénique thrombotique à la prise de simvastatine [24], un syndrome de type lupique avec la simvastatine et un cas mortel avec la fluvastatine [25].

9. Contre indication

L'utilisation des statines est contre indiquée en cas de grossesse ou chez la femme susceptible de procréer. Les statines commercialisées n'ont pas montré d'effet tératogène chez l'animal, cependant d'autres composés non commercialisés ont provoqué chez le rat des malformations du squelette foetal attribuées à la diminution de la biodisponibilité du mévalonate.

CONCLUSION

Toutes les statines permettent, aux posologies usuelles recommandées, d'obtenir une réduction de 25% du LDL-cholestérol nécessaire à la majorité des patients. De telles réductions dites « modérées » ont montré leur efficacité en termes de bénéfices angiographiques [26] ou cliniques sur les événements cardiovasculaires. Malgré les différentes études portant sur les statines, des questions cliniques essentielles restent en suspens, parmi lesquelles la nécessité ou non d'obtenir une valeur de LDL-cholestérol très basse. De plus, même si la baisse du LDL-cholestérol est l'objectif essentiel en pratique clinique, on ne peut pas exclure la possibilité que les bénéfices cardiovasculaires observés avec les statines soient au moins en partie dus à d'autres effets (non mesurés car inconnus) que la seule baisse du LDL-cholestérol. Enfin, il est à noter que, malgré une diversité pharmacocinétique importante, il existe une remarquable homogénéité de l'effet pharmacodynamique (baisse du LDL et bénéfice cardiovasculaire pour certaines molécules) des statines.

Les différentes études ont démontré l'effet préventif des statines sur la morbi-mortalité cardio-vasculaire. L'enjeu, au tournant du prochain millénaire, est de parvenir à exploiter efficacement cet acquis en termes de santé publique.

BIBLIOGRAPHIE :

- 1 – GOUBIER C., BILLARD M. Les inhibiteurs de l'HMG-CoA réductase : une nouvelle classe de normolipémiants. Lyon Pharmaceutique. 1991 ;42 :205-11
- 2 - MOULIN P. Statines : du mécanisme d'action aux enjeux de santé publique. MedecineTherapeutics 1998 ;4(5) :407-413
- 3 – ENDO A. The discovery and developpment of HMG-CoA reductase inhibitors. J.Lipid.Res. 1992 ;33 :1569-1575
- 4 – MOL. M.J., STALENHOEF A.F. HMG-CoA reductase inhibitors. Curr.Op.Lipidol. 1993 ;4 :41-48
- 5 – HUNNINGHAKE D.B. HMGC0A reductase inhibitors. Curr.Opp.Lipidol. 1992 ;3 :22-28
- 6 – BREWER H.B. Comparative evaluation of fibric acid derivatives and HMG-CoA reductase inhibitors. Atherosclerosis. 1992 ;97 :11-19
- 7 – BAKKER-ARKEMA R.G. DAVIDSON MH., GOLDSTEIN RJ., DAVIGNON J., ISAACSOHN JL., WEISS SR. Efficacy and safety of a new HMG-CoA reductase inhibitor, atorvastatin, in patients with hypertriglyceridemia. JAMA. 1996 ;275 :128-133
- 8 – LEVINE G., KEANEY J.F., VITA.J.A. Cholesterol reduction in cardiovascular disease. N.Engl.J.Med. 1995 ;331 :512-521
- 9 – CONTERMANS J., ERKELENS D.W. Combination drug therapy in the treatment of severe hyperlipidemia. Atherosclerosis . 1992 ;97 :S21-S26
- 10 – The medical letter handbook of adverse drug interactions, 1998,page 56.
- 11 – VIDAL 1999
- 12 – BRUCKERT E., GIRAL P. Les statines dans la prévention des maladies cardiovasculaires :objectifs thérapeutiques pour le LDL et intérêt des autres propriétés des statines. Scien.Therap.Vascul. 1999 ;2(11) :111-120
- 13 – Randomised trial of cholesterol lowering in 4444 patients with coronary heart disease :the Scandinavian Simvastatin Survival Study (4S). Lancet. 1994 ;344 :1383-89
- 14 – SACKS F.M. PFEFFER MA. LEMUEL A., MOYE PH D ;, ROULEAU MD., RUTHERFORD JD. The effect of pravastatin on coronary events after myocardial infarction in patients with average cholesterol levels. Cholesterol and recurrent events trial investigators. N.Engl.J.Med.1996 ;335 :1001-9
- 15 – ANDEM. Recommandations et références médicales – hypolipémiants. Concours Médical. 1996 ;Suppl. au N°41 ;7 déc. :1-16
- 16 – GOULD A.L., ROSSOUW JE., SANTANELLO NC., HEYSE JF., FURBERGCD. Cholesterol reduction yields clinical benefit. Impact of statin trial. Circulation. 1998 ;97 :946-52

- 17 – ROSENDORFF C. Statins for prevention of stroke. *Lancet*. 1998 ;351 :1002-3
- 18 – BUCHER HC., GRIFFITH LE., GUYATT GH. Effect of HMG CoA reductase inhibitors on stroke. A meta-analysis of randomized, controlled trials. *Ann.Intern.Med.*1998 ;128 :89-95
- 19 – HEBERT PR., GAZIANOJ.M., CHANKS., HENNEKENS CH. Cholesterol lowering with statin drugs, risk of stroke, and total mortality :an overview of randomized trials. *JAMA*. 1997 ;278 :313-21
- 20 – RICHARD D, AZARIAS P. Dossier normolipidémiants. *Le Moniteur Hospitalier*. 1997 ;101 :14-20
- 21 – BOYD IW. Comment : HMG CoA reductase inhibitor induced impotence. *Ann.Pharmacother.* 1996 ;30 :1199
- 22 – JACKSON G. Statins and coronary artery disease –il's the clinical end points that counts. *Br.J.Clin.Pract.*. 1997 ;315 :31
- 23 – PFEIFFER CM., KAZENOSS S., HARVEY D., ROTHBERG MD. Toxic epidermal necrolysis from atorvastatin. *JAMA*. 1998 ;279 :1613
- 24 – GONZALEZ-PONTE ML, GONZALES RUIZ M., DUVOS H., GUTIERREZ-INIGUEZ MA., OLALLA JI., CONDE E.. Atorvastatin induced severe thrombocytopenia. *Lancet*. 1998 ;352 :1284
- 25 – SRIDHAR MK. Fatal lupus-like syndrome and ARDS induced by fluvastatin. *Lancet*. 1998 ;352 :114
- 26 – FERRIERES J. Prévention primaire et secondaire des coronaropathies par les statines. *Ann.Cardiol.Angéiol.* 1999 ;48(2) :128-136

Tableau I. Présentation des statines disposant d'une autorisation de mise sur le marché (AMM) [2]

Molécules	Nom Com	AMM	Dose cp	Posologie mg/j	Diminution du chol	Prévention primaire	Prévention 2daire	
	Merical		mg		LDL(%) *		R	M
Simvastatine	Zocor Lodales	1998	5 20	5-40	15-40	?	o	o
Pravastatin	Elisor Vasten	1989	5	510-40	15-35	o	o	o
Fluvastatine	Lescol Fractal	1996	20	20-40	20-30	?	o	?
Atorvastatine	Tahor	1997	10	10-80	25-60	?	?	?
Cerivastatine	Staltor Cholstat	1997	0.1	0.1-0.3	20-35	?	?	?

* Les variations indiquées sont indicatives, elles fournissent un ordre de grandeur et reflètent les moyennes de plusieurs études.

R = Régression
M = Morbi-mortalité
O = oui

Tableau II. Pharmacocinétique des statines [2]

	Simvastatine	Pravastatine	Fluvastatine	Atorvastatine	Cérvastatine
Effet absorption alimentaire	0	0	0	-10	0
Biodisponibilité (%)	4	17	90	30	60
Métabolites actifs	+	+-	-	+	+
Liaison protéique (%)	95	45	58	98	99
Demi-vie (heures)	2	2	0.5	14	2-3
Excrétion hépatiques (%)	85	70-50	95	98	70

Tableau III. Grandes études de prévention avec les statines [12]

Etude	Produit	Nombre De patients Traités	Posologie' mg/j	LDL-chol % de reduction	LDL à l'in clusion Mg/dl	Cible atteint en moy enne Mg/dl
4S n=4444	S	2221	20 à 40 (37% à 40 mg) moyenne :27	35	189	122
CARE N=4159	P	2081	40	28	(115-174) 139	98
WOSCOPS N=6595	P	3302	40	26	(173-230) 192	142
AFCAPS/TexCAPS N=6605	L	3304	20 à 40 moyenne :30	25	(130-190) 1.37 LDL/HDL>5	115
LIPID N=9014	P		40	25	CT :1.55-2.71	

S= simvastatine

P= pravastatine

L= Lovastatine

Tableau IV. Indications thérapeutiques selon le niveau de risque et les valeurs du cholestérol LDL, en g/l (mmol/l) [15] (d'après ANDEM)

Catégorie de patients Ayant une élévation Du cholestérol LDL	Valeur d'instauration du traitement diététique	Valeur cible	Valeur d'instauration du traitement médicamenteux	Valeur cible
Prévention primaire des Hommes de moins de 45 ans Ou des femmes non Ménopausée n'ayant Aucun facteur de risque	>2.2 (5.7)	<1.6 (4.1)	Pas d'indication en 1 ^{ère} intention	-
Prévention primaire des Hommes de moins de 45 ans Ou des femmes non ménopausées N'ayant aucun autre facteur de Risque après échec de la Diététique	-	-	>2.2(5.7) malgré un traitement diététique suivi pendant 6 mois	<1.6 (4.1)
Prévention primaire des sujets Ayant un autre facteur De risque	<1.6 (4.1)	<1.6 (4.1)	>1.9 (4.9)	<1.6 (4.1)
Prévention primaire des sujets Ayant au moins 2 autres Facteurs de risque	>1.3 (3.4)	<1.3 (3.4)	>1.6 (4.1)	<1.3 (3.4)
Prévention secondaire des Sujets ayant une maladie Coronaire patente	>1.3 (3.4)	<1.0 (2.6)	>1.3 (3.4) malgré un traitement Diététique suivi Pendant 3 mois	<1.0 (2.6)

TABLEAU V - INDICATIONS ET CHOIX DES NORMOLIPIDEMIANTS (20)

Dyslipidémie	Type	Signes biochimiques	Première intention	Seconde intention
Hypercholestérolémie essentielle	IIa	Sérum à jeun clair Cholestérolémie totale > 2,5g/l malgré le régime diététique Triglycéridémie normale	Colestyramine Fibrates statines	Probucol Tiadénol Acide nicotinique Tocophérol (vitE)
Hyperlipidémie mixte	IIb ou III	Sérum à jeun un peu opalescent Taux de HDL cholestérol diminué B et pré-B lipoprotéines augmentées	Fibrates statines	Association fibrates + colestyramine
Hypertriglycéridémies endogènes	IV	Cholestérol normal total Triglycérides élevées après 12 heures de jeûne HDL cholestérol diminué Pré-B lipoprotéines augmentées	Fibrates Huiles de chair de poisson	