



Université Sidi Mohammed Ben Abdellah

Faculté de Médecine et de Pharmacie



Fès

STATINES ET FOIE

(A propos de 203 cas)

Mémoire présenté par :

Docteur ZBADI Rhita

Née le 03/08/1985 à Meknès

Pour l'obtention du diplôme national de spécialité :

ENDOCRINOLOGIE DIABETOLOGIE ET MALADIES

METABOLIQUES

Sous la direction de :

Professeur EL OUAHABI HANAN

Session Mai 2018

SOMMAIRE

I- INTRODUCTION	8
<u>PARTIE THEORIQUE</u>	
II-STATINES.....	11
A-Historique.....	11
B-Propriétés pharmacologiques.....	12
C-Effets des statines	32
D-Polémiques et controverses	36
III- STATINES EN PRATIQUE CLINIQUE	39
A-Dyslipidémie et risque cardiovasculaire	39
B-Mécanismes physiopathologiques impliqués	40
C-LDL-C et risque cardiovasculaire	42
D-HDL-C, triglycérides et risque cardiovasculaire résiduel	46
IV- STATINES ET FOIE	50
A-Mécanisme de l'élévation des transaminases et de l'atteinte hépatique.....	50
B-Hépatotoxicité des statines: de l'élévation des transaminases à l'atteinte cliniquement significative	51
C-Utilisation des statines chez des patients ayant des anomalies des tests hépatiques et/ou une hépatopathie chronique.....	56
D-Surveillance des tests biologiques hépatiques.....	60
<u>PARTIE PRATIQUE</u>	
V- MATERIEL ET METHODES.....	64
VI- RÉSULTATS	70
A-Description de la population	71
B-Lien entre bilan hépatique et certains paramètres	86
VII- DISCUSSION	89
VIII- CONCLUSION	100
RESUME.....	103
REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES	106

REMERCIEMENTS

A Notre Chère Maître, Chef de service, Madame le Professeur

EL OUAHABI Hanan

Vous nous avez confié ce travail et aidé à son élaboration.

Chère Maître, les mots ne peuvent traduire à juste titre l'estime que j'ai pour vous.

Votre rigueur scientifique, le souci de voir vos résidents exceller, ont toujours été au cœur de vos préoccupations.

Votre grandeur humaine reconnue par tous ne saurait nous laisser indifférents.

Je vous exprime, Chère Maître, mon entière reconnaissance et ma profonde gratitude pour vos efforts fournis, vos conseils avisés, votre attention, votre soutien, et votre souci pour mener à bien notre formation.

Merci infiniment Madame le Professeur, vous êtes et resterez mon Maître.

Veuillez accepter, Chère Maître, l'assurance de mon estime et mon profond respect.

A Notre Chère Professeur SALHI Houda

Nous tenons vivement à vous exprimer notre profonde reconnaissance et gratitude pour votre disponibilité, votre patience et vos qualités humaines.

Vous avez effectivement participé à notre formation.

Nous tenons à vous exprimer notre respectueux attachement pour toute l'aide que vous nous avez apportée.

Veuillez accepter, Chère Professeur, l'assurance de ma gratitude et ma reconnaissance.

A Notre Chère Maître, Madame le Professeur AJDI Farida

Je ne vous remercierai jamais assez de m'avoir acceptée dans le service et formée.

Vos qualités humaines m'ont inspirée, car diriger rime avec rigueur et humanisme.

Soyez assurée de notre profonde reconnaissance.

A Notre chère Maître, Madame le Professeur SAFI Soumaya

Vos qualités professionnelles et humaines, votre gentillesse et lucide compréhension sont pour nous un exemple à suivre.

Votre porte a toujours été ouverte pour nous accueillir et nous faire profiter de votre savoir. Vos nombreux conseils nous ont permis de nous dépasser, de persévérer, d'apprendre, ainsi que de développer notre sens critique.

Veillez trouver ici, Chère Professeur, l'expression de mes sentiments les plus distingués, symbole de ma reconnaissance.

A Notre Cher Maître, Monsieur le Professeur OULEGHZAL Hassan

Votre rigueur, votre calme et votre clairvoyance sont autant de valeurs qui nous inspirent.

Mon cursus au sein de l'Hôpital Militaire de Meknès, fut fort instructif pour ma formation, je vous remercie pour toutes ces connaissances acquises durant ce passage.

Je vous prie de trouver, Monsieur le Professeur, dans ce travail l'assurance de mon profond respect et l'expression de mes sincères remerciements.

Nous ne saurons oublier l'aide et le soutien présentés par les membres du service d'Endocrinologie, Diabétologie et Maladies métaboliques du CHU Hassan II de Fès.

Qu'ils soient assurés de notre profonde reconnaissance.

A Tous nos Maîtres, Professeurs du CHU Hassan II de Fès

Je vous remercie pour le travail que vous fournissez dans la formation des résidents, pour améliorer la prise en charge des patients.

Enseigner est un travail noble.

Veillez trouver ici, l'assurance de ma profonde gratitude et ma grande estime.

INTRODUCTION

I. Introduction

Une relation linéaire entre les taux de LDL-cholestérol et le risque cardiovasculaire a clairement été établie chez le patient diabétique.

Les traitements par statines ont prouvé leur efficacité sur la diminution du LDL-c et la réduction des événements cardiovasculaires chez les patients diabétiques de type 2.

Les statines font partie des inhibiteurs de l'HMG-Co A réductase. Métabolisées essentiellement par les cytochromes au niveau hépatique, leur utilisation est en majorité bien tolérée : cependant une perturbation asymptomatique des transaminases peut survenir dans les situations à risque.

L'élévation des transaminases associée aux statines n'a pas montré de corrélation avec des changements histopathologiques ou à une atteinte hépatique, particulièrement en présence d'un taux de bilirubine dans les normes, d'où le terme de «transaminites». L'élévation seule des ALAT n'est pas une entité pathologique et peut être la conséquence de la chute du niveau de cholestérol provoquée par les statines ou d'autres agents hypolipémians. Dans la plupart des cas, l'élévation des enzymes hépatiques est transitoire, modérée, réversible, asymptomatique et dépendant de la dose, avec une incidence similaire pour les différentes classes de statines, bien que les propriétés pharmacocinétiques diffèrent. Ainsi, une surveillance régulière des aminotransférases s'impose pour les molécules incriminées afin de dépister les patients susceptibles de développer une atteinte hépatique clinique.

Notre travail s'est proposé d'établir le profil épidémiologique, clinico-biologique et évolutif de patients diabétiques hospitalisés au service d'Endocrinologie et Maladies Métaboliques du CHU Hassan II de Fès, de relever les caractéristiques d'un sous-groupe de patients ayant présenté une perturbation du bilan hépatique, et de le comparer avec différentes séries existantes et d'essayer d'identifier les facteurs de risque de survenue d'une hépatotoxicité, en nous limitant toutefois qu'à l'élévation des aminotransférases.

Partie théorique

II-Statines

A- Historique

Durant les années 1950-1960, plusieurs hypocholestérolémiants étaient au cœur des recherches cliniques avant l'avènement des statines. Les premières approches du traitement des dyslipidémies se sont tournées vers la séquestration des lipides alimentaires, par l'utilisation du Probucol et de l'acide nicotinique soit seul ou en association avec d'autres produits. Ces agents agissaient préférentiellement sur les triglycérides et ont été pratiquement abandonnés. La seconde étape a été le développement des fibrates, qui s'est accompagné d'une efficacité nettement plus élevée [1]. L'étape ultérieure a été le développement de médicaments ayant une action spécifique sur la biosynthèse du cholestérol avec les inhibiteurs de la 3-hydroxy-3-méthylglutaryl coenzyme A réductase (HMG-CoA réductase ou statine) qui diminuent plus sélectivement les lipoprotéines de faible densité [2]. Dans ce sens, Akira Endo et Masao Kuroda [3] isolent en 1973 la mévastatine, premier inhibiteur des HMG-CoA réductase. Cette substance correspond à un métabolite sécrété par des champignons en culture (*Penicillium citrinum*). Ensuite, en 1980, Lovastatine, composé isolé chez *Aspergillus terreus* présente une structure similaire à la mévastatine. D'autres analogues firent ensuite l'objet de brevets.

La lovastatine a été commercialisée la première par Merck en 1987, suivie par la simvastatine (1988), la pravastatine (1991), la fluvastatine (1994), l'atorvastatine (1997) et la rosuvastatine (2003). La cérivastatine a été introduite en 1998 mais retirée du marché trois ans plus tard en raison d'effets secondaires graves (nombre élevé de cas de rhabdomyolyse avec insuffisance rénale aiguë) et même de décès [4].

La première étude montrant un bénéfice du traitement chez les coronariens date de 1994. C'est l'étude 4S ("Scandinavian Simvastatin Survival Study") [5], essai clinique de grande ampleur réalisé en Suède montrant un bénéfice du traitement chez les patients coronariens.

B- Propriétés pharmacologiques

1- Protéines isoprénylées

Les études sur la biosynthèse du cholestérol ont conduit à la découverte qu'une molécule dérivée de l'acide mévalonique, est incorporée à un groupe spécifique de protéines contenant une cystéine liée au groupe 15 C-farnésyl ou au groupe 20 C-géranylgeranyle [6].

Le pyrophosphate de farnésyl (FPP) et les pyrophosphates de géranylgeranyl (GGPP) sont les substrats de l'isopentényl transférase impliquée dans la prénylation post-traductionnelle de nombreuses protéines [7]. Après la fixation des isoprénoïdes (farnésyl ou géranylgeranyl), les protéines subissent deux modifications post-traductionnelles supplémentaires. Le résidu cystéine prénylé restant subit ensuite une carboxyméthylation par un groupe méthyl.

Dans les conditions physiologiques, la carboxyméthylation est réversible. La prénylation augmente la lipophilie et favorise les interactions lipides-lipides de ces protéines avec les membranes cellulaires. Dans de nombreux cas, la modification C-terminale est également importante pour les interactions protéine-protéine [8].

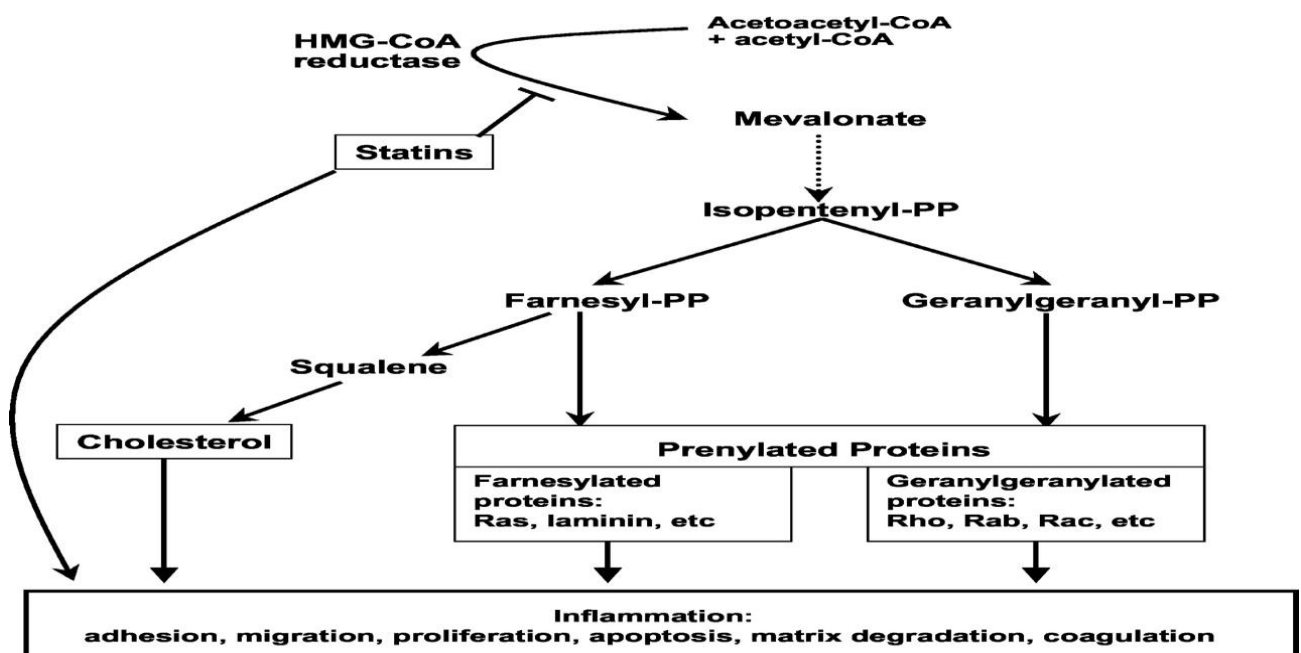


Figure 1 : voie métabolique de l'HMG-CoA

Régulation de l'HMG-COA réductase [9]

Le gène de l'HMG-COA réductase est activé par la "sterol regulatory element binding protein".

La traduction de l'ARM messenger codant l'HMG-COA réductase est inhibée par le farnesol, un dérivé de la voie du mévalonate.

Lorsque le taux des stérols augmente, l'HMG-COA réductase est davantage sujette à la dégradation médiée par le réticulum endoplasmique ("ER-associated degradation").

Enfin l'activité de l'HMG-COA réductase est régulée par phosphorylation de Ser 872 par la protéine kinase activée par l'AMP (AMPK). Ser 872 est située à proximité du groupement phosphate du NADP : sa phosphorylation diminue donc l'affinité pour le NADPH, ce qui diminue la synthèse du mévaldyl-CoA à partir du HMG-CoA.

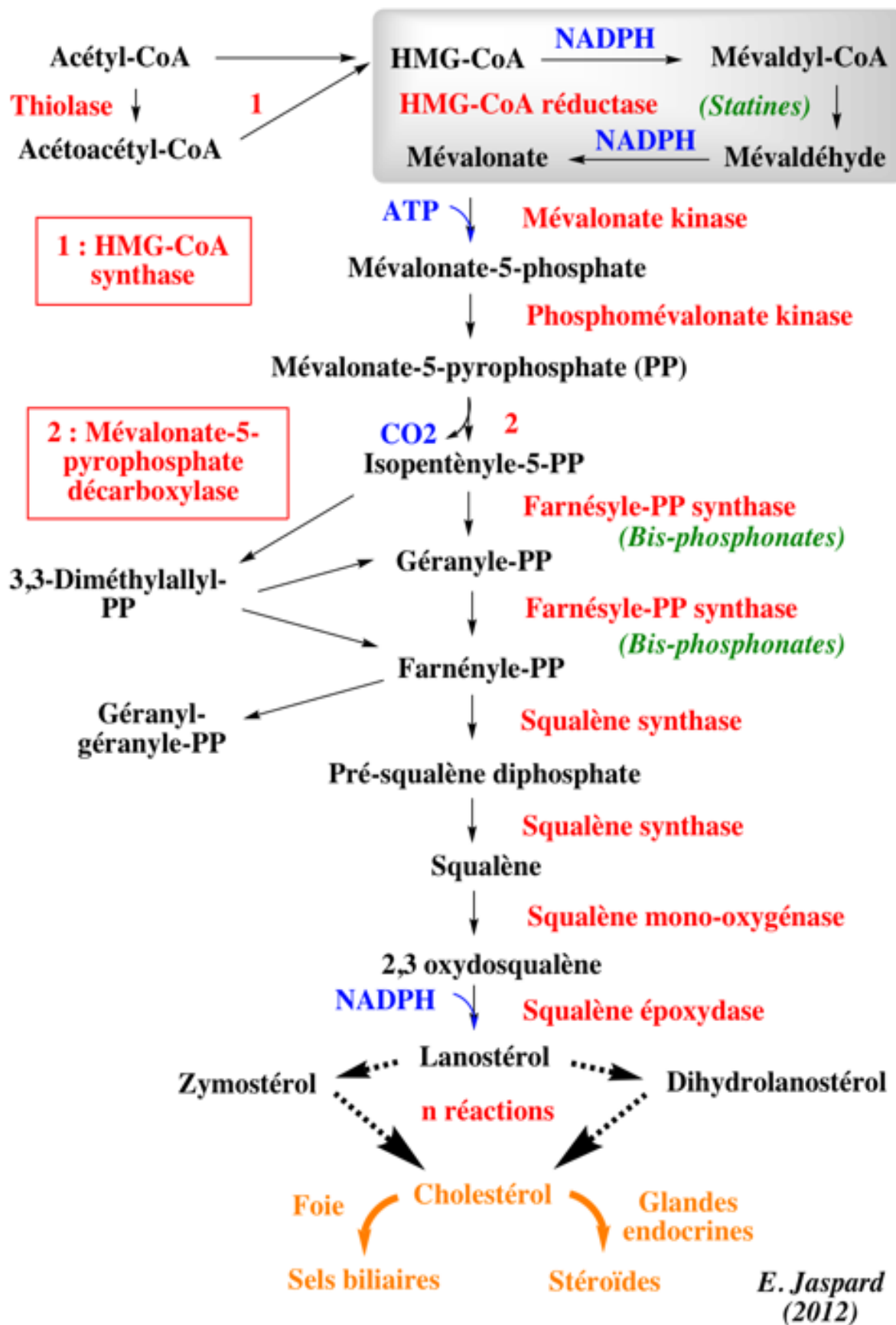


Figure 2 : voie métabolique de l'HMG-CoA réductase

2- Structure biochimique des statines

La structure des statines est constituée de deux composants, le pharmacophore et sa fraction cyclique [10].

--Le pharmacophore est un segment d'acide dihydroxyheptanoïque et sa fonction repose sur l'inhibition de l'enzyme HMG-CoA réductase de manière compétitive, dose-dépendante et réversible. La stéréo-sélectivité de l'enzyme HMG-CoA réductase dicte la stéréochimie des statines. Les statines présentent deux atomes de carbone asymétriques, C3 et C5, sur leur pharmacophore [11].

-- La fraction cyclique du pharmacophore, en fonction de la structure chimique de son cycle et de ses constituants, confère aux statines leurs différentes structures spatiales. La fraction cyclique est un complexe hydrophobe lié de manière covalente au pharmacophore. La fraction cyclique est impliquée dans la liaison à l'HMG-CoA réductase. Cette liaison réduit la compétition au site de liaison entre la statine et le substrat endogène de l'HMG-CoA. ; ce qui empêche le substrat endogène de déplacer la statine du site de liaison. La fraction cyclique peut être un naphthalène partiellement réduit (simvastatine, pravastatine), un pyrrole (atorvastatine), un indole (fluvastatine), une pyrimidine (rosuvastatine), une pyridine (cérivastatine), ou une quinoléine (pitavastatine) [12].

Les différents constituants de la fraction cyclique déterminent la solubilité des statines ainsi qu'un grand nombre de leurs propriétés pharmacologiques. Ils génèrent des structures chimiques différentes. Par exemple, sur le noyau de naphthalène partiellement réduit, un groupe 2,2-méthylbutyrate ester (simvastatine) peut être attaché, ce qui augmente l'effet pharmacologique du médicament [13].

Les statines sont généralement regroupées en deux types:

-**Type 1:** Statines naturelles ou statines fongiques (simvastatine, pravastatine), elles présentent une étroite homologie structurale et diffèrent du type 2.

-Type 2: Statines synthétiques.

La différence fonctionnelle entre les statines naturelles et synthétiques repose sur leur capacité à interagir et à inhiber l'HMG-CoA réductase ainsi que sur leur caractère lipophile. Les statines synthétiques sont réputées former plus d'interactions avec l'HMG-CoA réductase à cause de leurs caractéristiques structurales; par exemple, l'atorvastatine et la rosuvastatine ont des liaisons hydrogène supplémentaires. La rosuvastatine présente également une liaison polaire entre son groupe sulfonamide de méthane et l'enzyme HMG-CoA réductase. Ces propriétés structurelles rendent la rosuvastatine, la statine la plus efficace en termes de dose et de réduction d'activité de l'HMG-CoA réductase [14].

Parmi les statines disponibles, la lovastatine, la simvastatine, l'atorvastatine, et la fluvastatine sont lipophiles, alors que la pravastatine et la rosuvastatine sont hydrophiles. Les propriétés lipophiles des statines sont associées à une faible biodisponibilité systémique en raison d'un important premier passage hépatique [15]. Bien que cet effet puisse être souhaitable, parce qu'en tant que site de biosynthèse du 21 cholestérol, le foie est l'organe cible, la lipophilie des statines leur permet de passivement pénétrer dans les cellules des tissus extrahépatiques. D'un autre côté, le caractère hydrophile nécessite un processus de transport actif pour entrer dans l'hépatocyte. Ainsi, les statines hydrophiles sont plus hépato-sélectives. Cependant, la balance entre effets souhaités et indésirables des statines lipophiles et hydrophiles reste mal comprise [16].

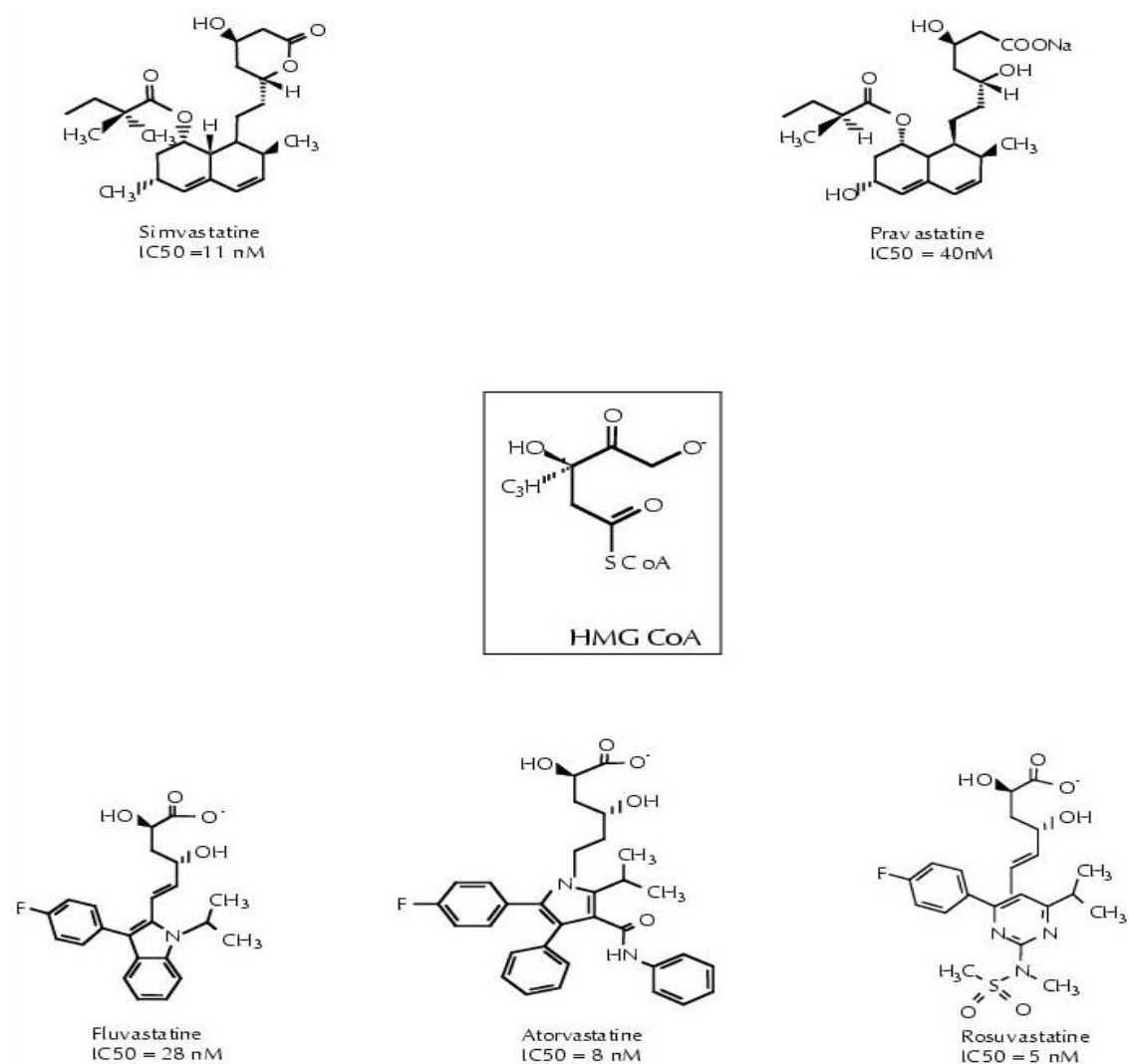


Figure 3 : structure chimique des différentes statines

3- Pharmacodynamique :

Mécanisme d'action : inhibition de la synthèse du cholestérol

Les statines correspondent à un ensemble de molécules exerçant un effet hypocholestérolémiant par le biais d'une inhibition compétitive de l'activité de la 3 hydroxy-3 méthyl glutaryl co-enzyme A (HMG-CoA-réductase) [17].

L'action pharmacologique la plus connue des statines repose sur une puissante inhibition de la voie endogène du mévalonate, qui conduit directement à la biosynthèse de cholestérol et des isoprénoïdes. Les statines se lient, à des concentrations nanomolaires, à l'HMG-CoA réductase conduisant à un déplacement effectif du substrat naturel de l'HMG-CoA.

Ce substrat naturel se lie habituellement à des concentrations micromolaires. Les interactions entre les statines et la HMG-CoA réductase empêchent la conversion de l'HMG-CoA en L-mévalonate. Il en résulte en aval une inhibition de la biosynthèse du cholestérol et une inhibition de nombreux métabolites de l'isoprénoïde tels que les pyrophosphates de géranylgéranyl (GGPP) et le pyrophosphate de farnésyl (FPP) [18]. GGPP et FPP sont des lipides qui vont s'attacher aux protéines et constituent ainsi des intermédiaires clés, nécessaires aux actions post-traductionnelles de plusieurs protéines de signalisation cellulaire, telles que les Ras, Rac et Rho de la famille de GTPase. La fixation de ces lipides ou isoprénylation est fondamentale pour l'activation et le transport intracellulaire de ces protéines [19].

7170 Biochemistry: Tabernero *et al.*

Proc. Natl. Acad. Sci. USA 96 (1999)

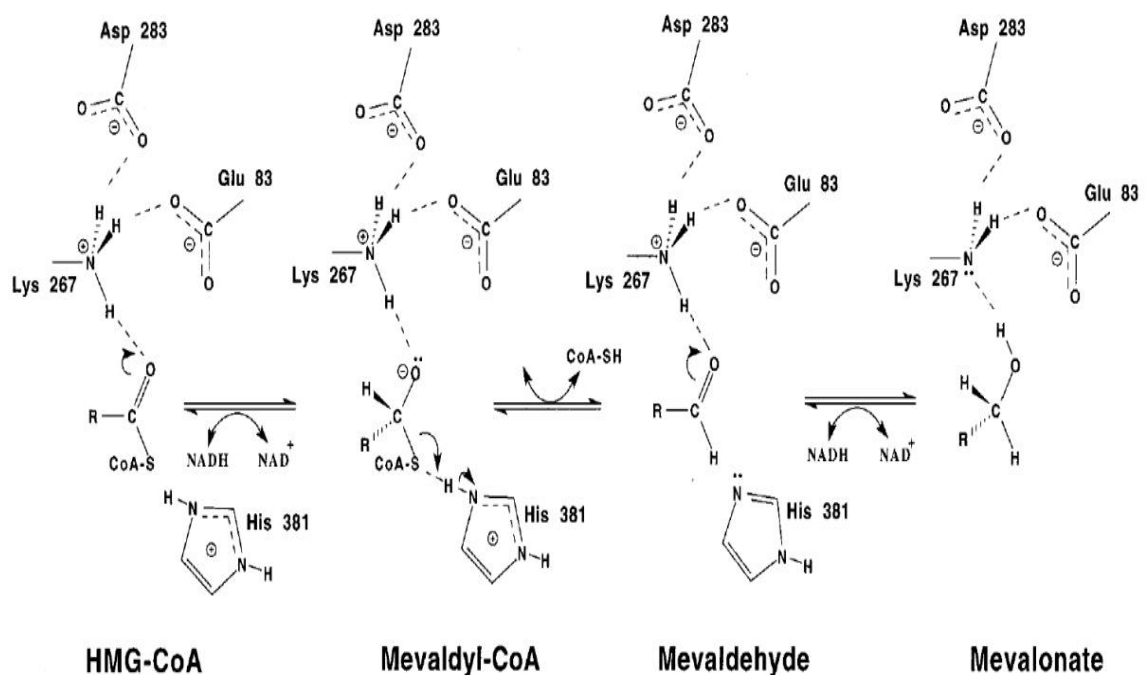


Figure 4 : mécanisme d'action proposé pour l'HMG-CoA réductase

À la différence de l'effet clairement établi des statines sur la clairance des LDL, les données relatives à une inhibition de la production hépatique des lipoprotéines contenant de l'apoprotéine B (apo B) sont contradictoires [20]. Elles diffèrent selon les modèles (in vitro versus in vivo), les protocoles employés (études cinétiques chez l'homme), les molécules et le niveau d'inhibition de l'HMG-CoA réductase obtenu. L'atorvastatine, en particulier, a la propriété d'inhiber la production hépatique des lipoprotéines contenant de l'apo B. L'effet prépondérant ne passe pas par une diminution du niveau d'expression du gène codant pour l'apo B mais plutôt par des modifications post-transcriptionnelles de celle-ci [21]. En effet, une disponibilité suffisante en cholestérol intracellulaire est indispensable pour permettre un assemblage optimum des lipoprotéines de très basse densité (VLDL). En cas de défaut de cholestérol, la dégradation intracellulaire de l'apo B est accrue et la sécrétion des VLDL réduite. Ces particules sont converties dans le compartiment intravasculaire en LDL, sous l'action successive de deux lipases : la lipoprotéine lipase et la lipase hépatique, enzymes sur lesquelles les statines n'ont pas d'effet. La production des LDL est donc réduite du fait de la diminution de la production des VLDL, lipoprotéines précurseurs [22].

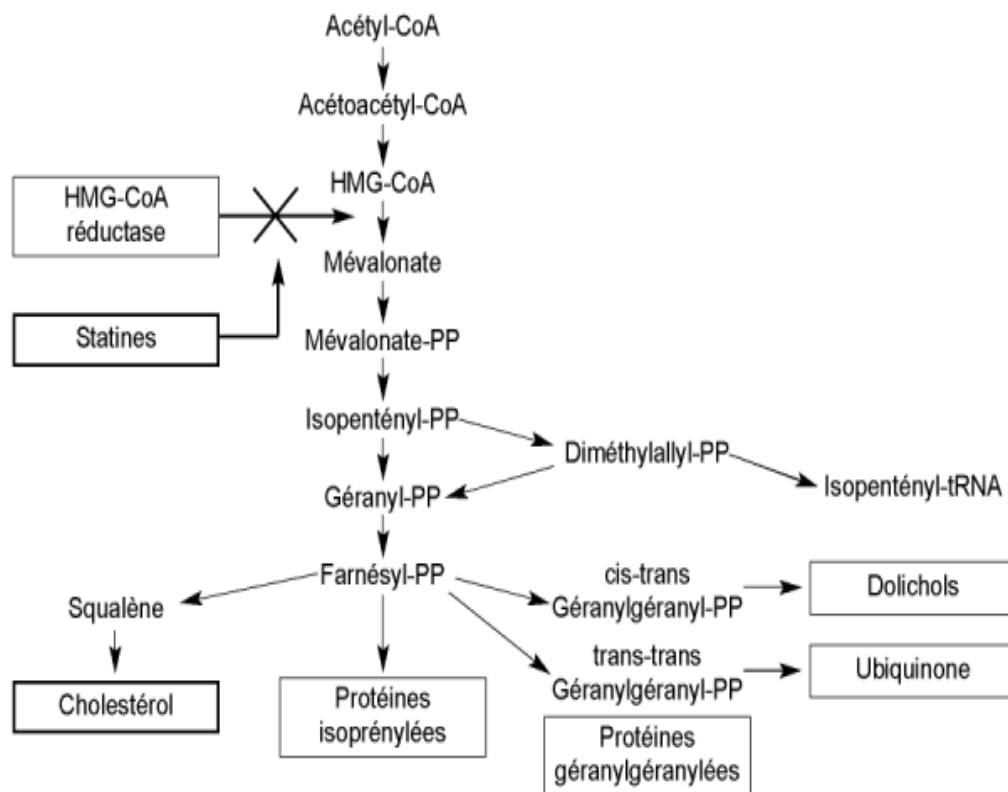


Figure 5 : Effets de l'inhibition de l'HMG-CoA réductase

4- Propriétés pharmacocinétiques

Les propriétés pharmacocinétiques des statines sont orchestrées par plusieurs facteurs.

Les statines sont administrées par voie orale en hydroxy-acides actifs, à l'exception de la lovastatine et de la simvastatine, qui sont administrées comme lactone pro-médicaments et ensuite hydrolysées sous forme d'hydroxy-acide [23].

Le taux d'absorption est compris entre 30 et 98% et le temps pour atteindre la concentration plasmatique maximale (Tmax) est de 4 heures après administration. L'absorption quotidienne peut varier selon le moment d'administration et l'apport alimentaire concomitant [24].

Du fait que le foie est l'organe cible des statines, une extraction importante lors du premier passage hépatique implique une faible biodisponibilité systémique. L'augmentation de dose de la fluvastatine améliore le taux circulant du médicament sans changer son profil

pharmacocinétique, ce qui suggère que la fluvastatine a un premier passage hépatique saturable [25].

La pravastatine est la seule statine qui n'est pas liée aux protéines plasmatiques. Il en découle que la molécule pharmacologiquement active est faible, et que son taux circulant est élevé comparé aux autres statines.

Le profil de solubilité est une caractéristique fondamentale qui régit l'hépatoselectivité des statines et leur effet inhibiteur sur l'HMG-CoA réductase. Les statines lipophiles pénètrent dans les hépatocytes par diffusion passive, et montrent une activité dans des sites à la fois hépatiques et extra-hépatiques. Alors que l'absorption des statines hydrophiles nécessite une médiation, et que ces statines se montrent hépatoselectives [26].

Les transporteurs impliqués dans l'absorption hépatique des statines sont situés sur la membrane basolatérale ou apicale des cellules polarisées et sont classés en tant que transporteur d'influx (absorption dans les cellules) ou d'efflux et anion organique transportant les polypeptides (OATP) [27]. Ces mécanismes de transport représentent une étape cruciale dans le métabolisme et l'élimination des statines [28].

Tableau 1 : propriétés pharmacocinétiques des statines

Paramètres	Simvastatine	Pravastatine	Fluvastatine	Atorvastatine	Rosuvastatine	Pitavastatine
Prodrogue	Oui	Non	Non	Non	Non	Non
Biodisponibilité (%)	< 5	18	10-35	12	20	> 60
Liaison protéique (%)	95	55-60	95-98	98	88	96
Demi-vie (heures)	2-4	1,3-2,6	0,5-3,1	14	20	9-12
Métabolites actifs	Oui	NS	Non	Oui	NS	Non
Isoenzymes CYP 450	3A4	NS	2C9	3A4	NS	NS
Élimination rénale (%)	13	20-60	6	< 2	10	< 2

NS : non significatif.

5- Métabolisme des statines en physiologie et physiopathologie

a- Métabolisme médié par le CYP 450 [29]

La simvastatine, la lovastatine et l'atorvastatine sont majoritairement métabolisées par les CYP 3A4 hépatiques et intestinaux, en métabolites actifs, alors que la fluvastatine et la rosuvastatine sont essentiellement métabolisées par le cytochrome 2C9 en métabolites inactifs. La pravastatine, qui est hydrophile, n'est pas significativement métabolisée par le CYP 3A4.

Tableau 2 : principales propriétés pharmacodynamiques des statines

	Métabolisée par	Inhibiteur (puissant/modéré)	Solubilité	½ vie (h)
Simvastatine	CYP 3A4 / 2D6	CYP 2C9	lipophile	2
Fluvastatine	CYP 2C9, (2D6/2C8/3A4)	CYP 2C9	lipophile	1,2
Atorvastatine	CYP 3A4		lipophile	14
Pravastatine	Cytosol hépatique		hydrophile	1,8
Rosuvastatine	-		hydrophile	19

b- Facteurs influençant le métabolisme des statines [30]

Tableau 3 : facteurs impactant le métabolisme des statines

Facteurs influençant	Molécules	Effet potentialisateur/inhibiteur/neutre
Fibres solubles de pectine ou d'avoine	Lovastatine	Réduction de l'absorption
Consommation d'alcool	Fluvastatine	Pas d'impact sur l'efficacité ni le profil de sécurité
Régime riche en graisse et en saccharose chez modèle murin	Fluvastatine	Effet létal Altération du métabolisme Augmentation du taux d'ASAT et CPK Toxicité musculo-squelettique
Régime de type méditerranéen (huile d'olive vs huile de tournesol)	Simvastatine	Augmentation de l'effet anti-cholestérol
Huiles riches polyinsaturées	Différentes molécules	Diminution de la demi-vie de et des effets hypocholestérolémiants à travers l'activation du cytochrome P450
Age (de 70 à 78 ans)	Lovastatine	Augmentation de la concentration plasmatique
Sexe féminin	Simvastatine	
Age et sexe	Atorvastatine	Impact sur la concentration maximale équivalente C _{max} , l'aire sous la courbe des concentrations plasmatiques AUC, et la demi-vie
	Pravastatine	Pas d'impact sur le profil pharmacocinétique

Polymorphisme mono-nucléotidique de l'HMG-CoA réductase	Différentes molécules	Réduction de la sensibilité aux statines Diminution moindre du taux de cholestérol, d'Apo B et de triglycérides
Insuffisance rénale	Lovastatine	Augmentation de la concentration plasmatique
	Atorvastatine	Aucune augmentation ou accumulation
	Fluvastatine	plasmatique
	Principaux métabolites actifs	Augmentation des concentrations plasmatiques et des métabolites
Insuffisance rénale chronique terminale au stade d'hémodialyse	Cérivastatine	Pas d'impact sur la demi-vie Pas d'effet sur les métabolites Pas d'accumulation
Dialyse péritonéale	Rosuvastatine	Pas d'impact sur le profil pharmacocinétique
Cirrhose non décompensée	Rosuvastatine Sa lactone	Pas d'impact sur le profil pharmacocinétique.
	Pitavastatine	Augmentation de la concentration plasmatique
Gain ou perte de la fonction catalytique dans le gène de CYP2C8	Cérivastatine	Altération de la clairance Développement d'une myotoxicité.
Polymorphisme récemment découvert du gène de CYP3A5	Atorvastatine	Pas d'impact sur le profil pharmacocinétique pharmacodynamie

c- Excrétion des statines

Les statines sont majoritairement éliminées par excrétion biliaire (de 60 à 98 %). L'élimination hépatique des statines est contrôlée par les transporteurs de la membrane baso-latérale des hépatocytes.

La «Canalicular efflux transporters P-glycoprotein» (P-gp) et la «multidrug résistance associated protein 2» sont deux des principales pompes d'efflux ATP-dépendantes responsables de l'excrétion des statines dans la bile [31].

L'excrétion urinaire des statines, à l'exception de la pravastatine, est assez faible. La sécrétion tubulaire est le principal mécanisme impliqué dans l'excrétion rénale de la pravastatine. Cette sécrétion est principalement médiée par le transporteur OAT3.

La demi-vie des statines est courte (allant de 1 à 4 h), nécessitant la mise au point galénique de formes à libération prolongée pour éviter plusieurs prises quotidiennes du médicament. Les statines les plus récentes (atorvastatine, rosuvastatine) ont une demi-vie plus longue de 11 à 30 h.

d- Différences pharmacologiques entre les statines

Toutes les statines partagent le même mécanisme d'action, et l'effet de classe prédomine largement en ce qui concerne l'efficacité clinique. Cette classe est cependant hétérogène pour certaines caractéristiques pharmacologiques:

-- sur le plan pharmacodynamique, toutes les statines ne sont pas équipotentes, mg par mg, vis-à-vis de la diminution du LDL-cholesterol et du cholestérol total. Les études de comparaison aboutissent à la séquence suivante par ordre d'efficacité décroissante : rosuvastatine, atorvastatine, simvastatine, pravastatine puis fluvastatine.

-- sur le plan pharmacocinétique, toutes les statines ont une durée de vie suffisamment longue pour être administrée une fois par jour, de préférence le soir. La principale distinction susceptible d'avoir des implications cliniques concerne le métabolisme et l'élimination des

molécules, via les isoformes du cytochrome P450, et le risque d'interactions médicamenteuses qui en résulte [32].

6- Interactions médicamenteuses

a- Mécanismes cinétiques et dynamiques

Au décours d'interactions médicamenteuses, les statines présentent une faible biodisponibilité du fait d'un premier passage hépatique important, exposant ces molécules à des élévations parfois très importantes de leurs concentrations plasmatiques lorsqu'un autre médicament inhibe ce phénomène de premier passage.

Les interactions médicamenteuses avec les statines découlent de leurs propriétés pharmacocinétiques [33]. La simvastatine et l'atorvastatine sont très fortement métabolisées par le CYP 3A4 et la fluvastatine par le CYP 2C9. A l'inverse, la part des CYP dans le métabolisme de la pravastatine et de la rosuvastatine est anecdotique.

Les interactions médicamenteuses les plus fréquentes avec les statines surviennent par le biais d'une inhibition du CYP 3A4. Environ la moitié des médicaments métabolisés le sont par cette voie, et de nombreux médicaments sont connus pour inhiber cet isoenzyme et être à l'origine d'interactions médicamenteuses, notamment avec la simvastatine et l'atorvastatine. Peu de médicaments inhibent le CYP 2C9, expliquant le peu d'interactions constatées avec la fluvastatine.

b- Interactions médicamenteuses cliniquement pertinentes [34]

Tableau 4: principales interactions médicamenteuses des statines

	Mécanisme impliqué	Effet potentialisateur/inhibiteur	Interaction	Pas d'interaction
Itraconazole	Inhibition CYP 3A4	Augmentation Tmax et AUC	Simvastatine Lovastatine	Cérivastatine
Inhibiteurs calciques				
Vérapémil	Substrat Pgp Inhibition CYP 3A4	Augmentation concentrations plasmatiques	Simvastatine Lovastatine Atorvastatine	
Diltiazem			Idem vérapémil Pravastatine Flavastatine	
Anticoagulants coumariniques Warfarine	Oxydation CYP 3A4	Diminution clairance et métabolites des énantiomères de la warfarine	Simvastatine Lovastatine Fluvavastatine	Pravastatine Cérivastatine Atorvastatine
Acide fibrique Gemfibrozil	In vitro Enzymes glucuronidation	Augmentation AUC		Simvastatine Atorvastatine Pravastatine Rosuvastatine
Inducteurs enzymatiques Rifampicine Carbamazépine		Diminution concentrations plasmatiques et AUC	Simvastatine Fluvastatine Pravastatine	
Jus de pamplemousse	Induction CYP 3A4	Inhibition métabolisme	Simvastatine	Pravastatine, Fluvastatine Rosuvastatine

7- Effets indésirables

Les médicaments hypolipémiants sont utilisés au long cours. Leur sécurité d'emploi s'impose.

Suite à la survenue de rhabdomyolyses d'évolution exceptionnellement fatale, la question de leurs effets indésirables a été posée. La prise en considération des risques s'impose en effet, même si ceux-ci sont très rares et que le bénéfice thérapeutique est tout à fait indiscutable dans la prévention cardiovasculaire secondaire ou primaire chez le patient à haut risque.

a- Hépatotoxicité

Le problème clinique majeur associé à un traitement par statine est l'hépatotoxicité, qui peut être caractérisée par une hépatite fulminante voire évoluer vers une insuffisance hépatocellulaire.

L'administration d'une statine comporte un risque limité d'hépatite toxique. Celui-ci, défini par un triplement des transaminases, est inférieur à 3 % lors des différents essais cliniques.

Une élévation asymptomatique des transaminases inférieure à trois fois la limite supérieure de la normale est fréquente chez les patients sous statines. Elle est dose-dépendante et régresse habituellement malgré la poursuite du traitement. Une élévation cliniquement significative des transaminases est très rare. Il est recommandé de contrôler périodiquement les transaminases pendant la première année du traitement et d'interrompre le traitement en cas d'élévation persistante des ASAT et des ALAT au-delà de 3 fois la normale [35].

Des cas d'hépatites aiguës cytolytiques, cholestatiques et mixtes ont été décrits avec l'ensemble des statines. Ces atteintes hépatiques sont dans l'ensemble peu sévères et régressent complètement à l'arrêt du médicament [36].

b- Effets indésirables musculaires

La deuxième toxicité majeure des statines est leur myotoxicité, survenant chez environ 10% des patients traités.

Ces effets musculaires sont connus depuis le début de leur utilisation clinique et ont largement défrayé la chronique à l'occasion du retrait de la cérvastatine du marché mondial le 8 août 2001. Cette statine a été à l'origine de rhabdomyolyses sévères dont au moins une centaine de cas de par le monde, d'évolution fatale.

Les statines les plus myotoxiques sont par ordre décroissant cérvastatine > simvastatine > fluvastatine > atorvastatine > lovastatine > pitavastatine > rosuvastatine > pravastatine [37].

La myotoxicité des statines n'est pas corrélée à leurs effets hypocholestérolémiants.

Les effets indésirables sont généralement dus à une posologie excessive des statines ou à des interactions médicamenteuses qui inhibent le métabolisme des statines, le risque étant plus important lors d'une association avec la cyclosporine et/ou les fibrates.

Un risque de myosite induite par la statine est réel mais faible.

La fréquence des myalgies n'est pas différente de celle rapportée sous placebo, un triplement des créatines phosphokinases survient dans moins de 2 % des cas et leur forte augmentation (10 fois la normale) n'est observée que dans 0,5 cas pour 1 000 patients-années traités.

Les myalgies survenant sous statines sont généralement réversibles en 2 à 3 semaines après arrêt du traitement. Sur le plan symptomatique, il s'agit de douleurs musculaires diffuses, affectant plus volontiers les muscles proximaux, avec sensation de faiblesse musculaire et de tension douloureuse des muscles.

Une atteinte musculaire caractérisée sous le terme de myopathie, associée aux symptômes précédents une élévation significative des enzymes musculaires, les CPK (Créatine Phosphokinase), supérieures 10 fois la normale.

La rhabdomyolyse correspond à un syndrome lié aux conséquences d'une destruction du muscle strié, avec libération de quantités importantes de myoglobine. Elle peut être asymptomatique et découverte de façon fortuite à l'occasion d'un bilan biologique avec une élévation très importante du taux sanguin des CPK, souvent au-delà de 30 à 40 fois la norme, et de la myoglobine. Sur le plan clinique, myalgies souvent très intenses, crampes et faiblesse musculaire peuvent être observées. Si la lyse musculaire est importante, le tableau clinique s'accompagne d'un déficit moteur et d'un empâtement musculaire, et peut surtout se compliquer d'insuffisance rénale aiguë qui fait toute la gravité de l'atteinte. Néanmoins, l'incidence des rhabdomyolyses observées avec les statines est très faible, de l'ordre de 1 cas déclaré pour 100 000 patients-années.

En pratique, tout symptôme musculaire inexpliqué apparaissant sous traitement doit faire pratiquer un dosage des CPK. Au-delà de 5 fois la normale, le traitement par statines doit être interrompu [38].

c- Effets indésirables gastro-intestinaux

Des manifestations fonctionnelles digestives à type de nausées, dyspepsie, douleurs abdominales, flatulence, diarrhée ou constipation peuvent survenir lors d'un traitement par statines. Toutefois, ces troubles étant modérés et transitoires, ils ne nécessitent pas l'arrêt du traitement. Plusieurs cas de pancréatites ont été rapportés dans la littérature. Une récente étude cas-témoins n'a cependant pas confirmé le lien entre le traitement par statines et la survenue de pancréatite [39].

d- Effets oculaires

Ce risque, suggéré par des données expérimentales rapportées lors du développement des statines, a fait craindre la possibilité de survenue de cataracte. Ces craintes n'ont jamais reçu de confirmation clinique. Ainsi, les recommandations initiales d'un suivi ophtalmologique systématique des patients sous statines ont été levées [40].

e- Effets sur le système nerveux central

Au début des années 90, des essais cliniques mettent en évidence une réduction significative de la mortalité cardiovasculaire, mais également une augmentation de la mortalité non cardiovasculaire, essentiellement liée à un accroissement des suicides et des morts violentes.

Aucun effet indésirable sur le bien-être psychologique n'a été démontré. En dépit de ces données, des cas de dépression, troubles du sommeil, insomnies et cauchemars ont été rapportés dans la littérature.

Les céphalées sont l'effet indésirable le plus fréquemment retrouvé lors d'un traitement par statines, mais entraînent rarement l'arrêt de la thérapie [41].

f- Atteintes nerveuses périphériques

Des cas isolés de polyneuropathie ont été rapportés dans la littérature. Il s'agit d'atteintes sensitives ou sensitivomotrices qui se manifestent principalement par des paresthésies et des sensations d'engourdissement des membres inférieurs. L'évolution à l'arrêt de la statine s'est traduite, dans la majorité des cas, par l'amélioration nette de la symptomatologie [42].

g- Impuissance et baisse de la libido

Les patients sous statine présentent de nombreux facteurs de risque vasculaire et de ce fait, courent un risque accru de dysfonction érectile. Le traitement hypocholestérolémiant pourrait cependant être mis en cause. Une étude rapporte que les patients traités par statines présentent plus souvent une dysfonction érectile que ceux qui ne le sont pas. En outre, le traitement par statines a été associé à une baisse de la libido [43].

C. Effets des statines

1- Effets lipidiques

a- Modifications quantitatives des lipoprotéines

L'administration d'une statine produit un effet hypocholestérolémiant qui est maximum à l'issue du premier mois de traitement. La diminution du cholestérol LDL est en fonction de la posologie et de la molécule employée. 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 %) [44]. À posologie maximum, 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 %). L'effet des statines est d'autant plus marqué qu'il existe une hypertriglycémie et que la posologie est élevée. C'est l'atorvastatine qui induit la diminution (dose-dépendante : 25 % à 5 mg/j et 45 % à 80 mg/j) la plus sensible des triglycérides [45]. Les statines ne disposent pas d'autorisation de mise sur le marché pour le traitement des hypertriglycémies pures. L'augmentation des lipoprotéines de haute densité (HDL) sous statine dépasse rarement 5 %. En outre, elle est, dans la plupart des études, non significative et moins marquée que celle obtenue avec les fibrates (15 à 20 %).

b- Modifications qualitatives des lipoprotéines

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 hypertriglycémie modérée et à une diminution du cholestérol HDL, s'accompagne d'un risque accru de complications vasculaires ischémiques. Les statines de première génération n'ont pas non plus d'impact significatif sur la proportion

relative des sous-populations d'HDL individualisées selon leur composition en apolipoprotéines, contrairement aux fibrates [46].

2- Effets pléiotrophiques des statines

Considérant le rôle clé des protéines prénylées dans le contrôle des voies et des fonctions cellulaires multiples, telles que le maintien de forme par l'organisation du cytosquelette, la motilité, la sécrétion, la différenciation et la prolifération, il est facile d'envisager que l'effet des statines peut s'étendre au-delà de la simple action hypocholestérolémiant. Ces effets (hors effet hypolipémians) sont qualifiés d'effets pléiotropique. Ils aboutissent, entre autres, à l'amélioration de la fonction endothéliale, à l'inhibition de l'oxydation et de l'inflammation vasculaire, ainsi qu'à la stabilisation des plaques d'athérosclérose [47].

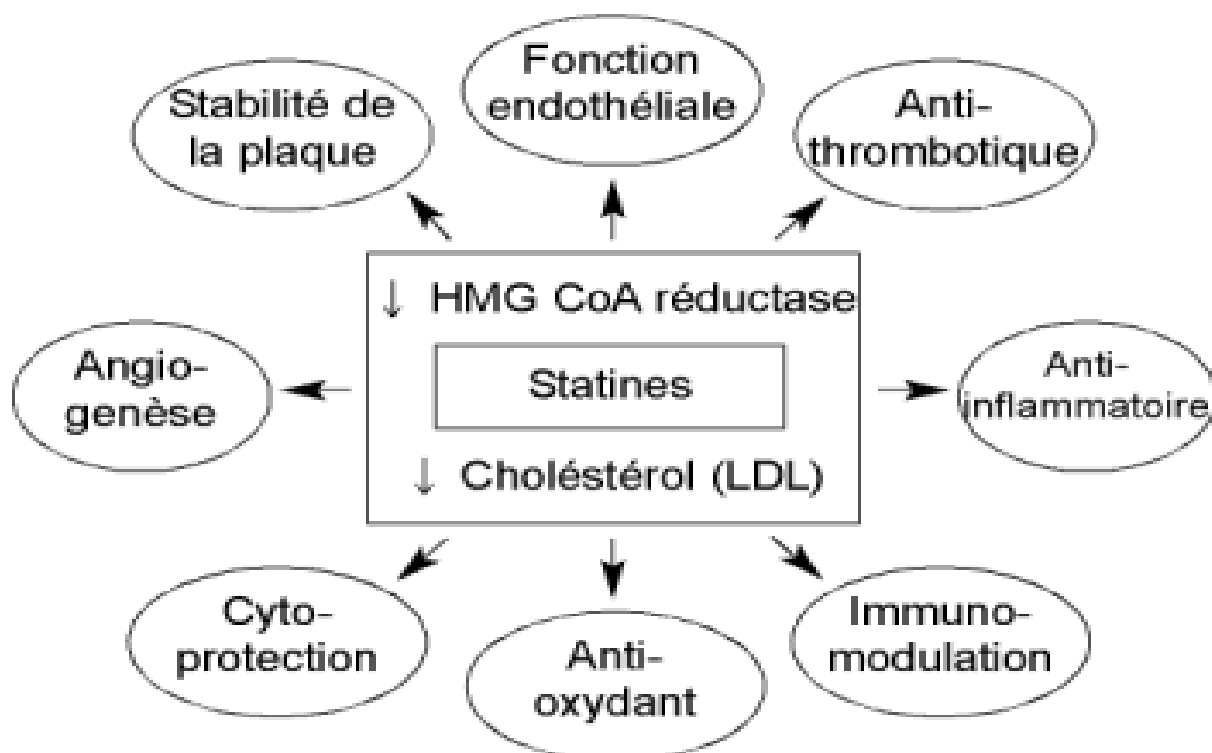


Figure 6 : effets pléiotropes attribués aux statines

En effet, de nombreux arguments plaident en faveur de l'existence d'effets indépendants de la baisse du cholestérol plasmatique. Ces effets pléiotropes sont directement en rapport avec l'inhibition de la voie du mévalonate, et par conséquent de la synthèse d'isoprénoïdes qui agissent sur la synthèse de protéines intracellulaires intervenant dans la différenciation cellulaire, l'apoptose ou encore la réponse inflammatoire. Les effets pléiotropes peuvent être attribués pour la plupart à leur classe pharmacologique. Malgré leur hétérogénéité chimique et pharmacologique, toutes les statines exercent des effets pléiotropes similaires sur le plan qualitatif, mais pas sur le plan quantitatif.

Le mécanisme majeur de la pléiotropie des statines est leur action sur la dysfonction endothéliale. De nombreuses études cliniques et précliniques ont démontré que le traitement par statines restaure la plupart des fonctions normales des cellules vasculaires [48] par augmentation notamment de l'expression de la NO synthase endothéliale. Les statines engendrent une régulation positive de la eNOS, enzyme clé de la fonction endothéliale vasculaire, à l'origine d'une augmentation de la biodisponibilité du NO, essentiel au maintien du tonus basal vasodilatateur au sein des vaisseaux sanguins et doté de propriétés vasoprotectrices. L'effet bénéfique observé sur la fonction endothéliale est un effet classe, commun à toutes les statines. Toutefois, la baisse des lipides est elle-même un facteur important d'amélioration des dysfonctionnements endothéliaux [49].

Plusieurs travaux *in vivo* indiquent notamment que les statines ont des effets vasodilatateurs et anti-inflammatoires indépendants de la baisse des lipides. Toutefois, aucune évidence directe n'a encore clairement établi que ces effets pléiotropes des statines contribuent à stabiliser la plaque d'athérome chez l'homme [50]. A l'instar de résultats obtenus par des régimes hypolipémiants sévères, les traitements par statines réduisent l'accumulation de macrophages, de métalloprotéinases, de facteurs tissulaires et autres

médiateurs pro-inflammatoires dans des modèles pharmacologiques d'athéromes, suggérant un rôle dans la stabilisation de la plaque [51].

Les statines ont des effets anti-thrombotiques objectivés par une diminution de l'agrégation plaquettaire et une inhibition du thromboxane A2 indépendamment de leur effet sur la baisse des lipides [52]. L'effet bénéfique des statines sur l'oxydation des LDL, connue pour stimuler directement l'activation plaquettaire, expliquerait en partie ces effets.

Plusieurs études expérimentales *in vitro* révèlent une activité anti-oxydante des statines par le biais de la diminution de la production de la NADPH oxydase et des radicaux libres. S'y ajoutent une action antiagrégante plaquettaire, anti-coagulante par la réduction de l'expression du FT et la stimulation de la voie protéine C-protéine S, et enfin une action profibrinolytique en modifiant la balance PAI/tPA.

Une action modulatrice de l'angiogenèse est également constatée, avec un effet variable selon la posologie utilisée : induction angiogénique à faible dose et inhibition de la croissance de nouveaux vaisseaux à haute dose.

Les inhibiteurs de l'HMG-CoA réductase présentent également des effets anti-inflammatoires via la réduction de la sécrétion de cytokines pro-inflammatoires et de chimiokines impliquées dans le recrutement des cellules immunitaires [53]. L'effet anti-inflammatoire des statines au niveau vasculaire serait lié à l'inhibition de la production de cytokines pro-inflammatoires (TNF- α et IL-6) pour la pravastatine, la fluvastatine et la lovastatine, et à la réduction de la production de métalloprotéinases par les macrophages pour la fluvastatine.

D- Polémiques et controverses

1- Effet diabétogène des statines

En 2001, l'analyse post-hoc de WOSCOPS faisait poser l'hypothèse d'une protection de la pravastatine contre le DT2 [54]. En 2010, la méta-analyse de Sattar et al. [55] publiée dans le Lancet aboutit à la découverte d'un risque diabétogène des statines, qui serait un effet-classe.

En 2011, un effet-dose robuste statistiquement est venu préciser le risque. Preiss et al. [56] ont démontré que les patients sous doses intensives de statines avaient un risque de diabète augmenté significativement de 12% par rapport à ceux sous doses modérées.

De ces méta-analyses, il ressort que trois statines sont particulièrement diabétogènes : la rosuvastatine, l'atorvastatine et la simvastatine [57]. Il y a peu de données concernant la lovastatine et la fluvastatine. En revanche, la pravastatine a été la plus étudiée et son effet sur le métabolisme glucidique est ambigu. On observe en effet une diminution non significative de 21% du risque de diabète chez les hommes jeunes dans WOSCOPS [54], mais une augmentation significative de 32% chez les patients plus âgés, dont environ la moitié de femmes, dans PROSPER [58]. Ce qui correspond à deux facteurs de risque de diabète. Dans les méta-analyses, les femmes et les personnes de plus de 70 ans sont, de manière générale, sous-représentées. Les résultats sont moins solides pour ces populations.

Avec ces réserves et en se basant sur les méta-analyses, la pravastatine est la statine possédant l'effet diabétogène le plus faible, voire neutre [59]. Cependant, ces données proviennent d'essais cliniques qui n'avaient pas été calibrés pour diagnostiquer un tel effet diabétogène, ce qui en limite la portée, d'autant que les calculs ont été faits rétrospectivement. De plus, les critères utilisés pour diagnostiquer les DT2 varient d'un essai à l'autre, et le nombre de diabètes est souvent trop faible pour pouvoir effectuer des comparaisons plus fines (âge, sexe, autres facteurs de confusion).

Des études expérimentales de plus petites échelles suggèrent que ces données sont également cohérentes avec les méta-analyses, et pourraient expliquer l'effet diabétogène des statines [60]. La rosuvastatine, l'atorvastatine et la simvastatine entraînent une augmentation de l'insulino-résistance, à l'inverse de la pravastatine, qui pourrait même améliorer l'insulino-sensibilité. Sur la base des essais cliniques randomisés, les patients plus âgés, avec une glycémie à jeun élevée, un IMC > 30 kg/m², des antécédents cardiovasculaires, ou une HTA seraient plus à risque de développer un DT2 sous statines [61].

A la suite de ces publications, plusieurs études de pharmaco-épidémiologie de grande puissance statistique ont été réalisées en population générale. Elles ont permis d'identifier un effet-durée d'exposition. Zaharan et al. [62], et Culver et al. [63] ont également mis en évidence un effet de classe significatif des statines pour leur risque diabétogène, respectivement 20% et 48%, soit plus du double que le risque retrouvé par les méta-analyses.

Malgré cela, la prise de statines ne nécessite pas de précautions particulières chez les sujets diabétiques. Au contraire, leur utilisation en prévention cardiovasculaire reste indispensable. En ce qui concerne les personnes présentant des facteurs de risques de développement de diabète, une simple surveillance glycémique permettrait de limiter l'apparition de diabète.

2- Propriétés anti-tumorales des statines

Les statines semblent avoir un effet bénéfique sur la survie des patients atteints de cancer notamment le cancer de la prostate et colorectal. L'efficacité dépend de la durée d'utilisation, de la dose cumulée et de la statine. En effet, on retrouve les mêmes caractéristiques qu'avec le diabète : les statines lipophiles peuvent pénétrer dans les cellules de façon passive alors que les statines hydrophiles nécessitent la présence d'un transporteur. À ce jour, les statines ne font pas partie de l'arsenal thérapeutique anticancéreux. Leur utilisation semble prometteuse

puisque des études ont montré que les cellules cancéreuses peuvent surexprimer l'HMG-CoA réductase [64].

D'autres études s'avèrent nécessaires afin d'évaluer leur place dans l'arsenal thérapeutique de lutte contre le cancer. En effet, le principal problème rencontré reste la dose efficace, supérieure aux doses utilisées en thérapeutique, qui pourrait entraîner des effets indésirables de type myalgie ou élévation des transaminases du foie. Ces deux effets, bien que différents, sont dus à un même mécanisme : la déplétion en isoprénoides essentiels à de nombreuses fonctions cellulaires [65].

III. Statines en pratique clinique

A- Dyslipidémie et risque cardiovasculaire

Les complications cardio-vasculaires, comme la coronaropathie et les accidents vasculaires cérébraux, rendent compte de la majorité des décès des patients diabétiques de type 2. En effet, près de 80 % d'entre eux décèdent d'une maladie cardio-vasculaire. Par rapport à une population témoin non diabétique, le risque relatif étant multiplié par 2 à 6.

En outre, les patients diabétiques de type 2 indemnes de toute pathologie coronarienne présentent un risque de présenter un infarctus du myocarde similaire à celui observé dans une population non diabétique ayant déjà présenté un événement coronarien.

Tous ces éléments indiquent que le patient diabétique de type 2 présente une athérosclérose accélérée induisant une morbi-mortalité considérable [66].

Dans ce sens, de nombreuses études ont étudié la relation entre les anomalies lipidiques et le risque cardiovasculaire chez les patients diabétiques de type 2.

En effet, les anomalies lipidiques chez le diabétique sont fréquentes et contribuent à l'accroissement du risque vasculaire. Elles sont autant qualitatives que quantitatives. Les anomalies qualitatives concernent les lipoprotéines riches en triglycérides, les LDL et leur taille, et les HDL. Elles s'expliquent par la production accrue de VLDL1 riches en triglycérides, dont le catabolisme ne passe pas par la voie de délipidation classique. Elles conduisent aux LDL petites et denses particulièrement athérogènes, sous l'action des protéines de transfert (en particulier de la CETP) et des lipases, dont le niveau d'activité est impliqué dans cette voie de catabolisme lent. La surcharge pondérale viscérale conduit à un afflux d'acides gras libres au niveau du foie, et l'insulinorésistance favorise l'excrétion des VLDL ainsi que leur accumulation.

L'étude MRFIT démontre que les patients diabétiques ayant un cholestérol total supérieur à 6,35 mmol/l présentent une mortalité cardiovasculaire deux fois plus élevée que

ceux ayant un cholestérol total inférieur à 4,66 mmol/l. Toutefois, comme chez le non-diabétique, le cholestérol total est un mauvais marqueur de risque cardiovasculaire [67].

Chez un même individu, l'association de plusieurs facteurs de risque accroît le risque de façon exponentielle. Dans une étude prospective parisienne, la concentration plasmatique des triglycérides est le facteur le plus étroitement corrélé à la mortalité cardiovasculaire, ce qui conduit à considérer les triglycérides comme un facteur de risque chez le diabétique. Toutefois, l'hétérogénéité des triglycérides conduit à une interprétation clinique délicate et justifie la recherche de marqueurs associés aux processus physiopathologiques impliqués dans le rôle athérogène des triglycérides [68].

B- Mécanismes physiopathologiques impliqués

1- Acides gras libres et insulino-résistance

La production accrue d'acides gras libres (en cas de surcharge pondérale) au niveau périphérique joue un rôle considérable dans la compétition de substrat avec le glucose (cycle de Randle) et favorise l'hyperglycémie, notamment postprandiale. Cette diminution de l'utilisation du glucose correspond à l'insulino-résistance. La production accrue d'acides gras libres au niveau abdominal (provenant du tissu adipeux viscéral), du fait de l'effet inhibiteur de l'insuline sur la lipolyse en période postprandiale, conduit à la fourniture d'acides gras libres directement par voie porte au niveau du foie. Les hormones glucocorticoïdes pourraient être impliquées dans l'accumulation de tissu adipeux viscéral et dans l'insulino-résistance. L'afflux d'acides gras au niveau du foie conduit à une stéatose hépatique responsable d'une élévation des transaminases et de la gamma-GT classique au cours des hypertriglycéridémies, à une production accrue de triglycérides et donc de VLDL, dont l'excrétion n'est pas inhibée par l'hyperinsulinisme en cas de diabète de type 2 [69].

2- Protéines de transfert et enzymes [70]

- CETP : son activité est accrue dans le diabète de type 2. Elle génère des HDL de petite taille, et globalement, son effet est proathérogène, puisqu'elle stimule le transfert de cholestérol des HDL vers les lipoprotéines à apo B et conduit à la formation de LDL petites et denses.
- PLTP : sa concentration est accrue dans le plasma des sujets ayant un diabète de type 2, mais le niveau de son activité n'est pas connu. Elle exerce des effets inverses de ceux de la CETP sur la taille des HDL et sur le risque athérogène.
- Lipoprotéine lipase : l'activité de cette enzyme insulinosensible est réduite en cas de diabète de type 2 du fait de l'insulinorésistance, ce qui conduit à favoriser l'accumulation des lipoprotéines riches en triglycérides.
- Lipase hépatique : son activité est accrue dans le diabète de type 2, ce qui, à la suite de l'action de la CETP ayant enrichi les HDL et les LDL en triglycérides, va conduire à une réduction des triglycérides du centre et des phospholipides de la surface, et donc à des HDL et des LDL petites et denses.

3- Glycation non enzymatique

La glycation intervient à de nombreux niveaux, mais notamment au niveau des apoA1, B, E conduisant à une altération de leur effet comme effecteurs ou ligands.

C- LDL-C et risque cardiovasculaire

Plusieurs études ont montré la relation linéaire entre le taux de LDL-C et la survenue d'événements cardiovasculaires aussi bien en prévention primaire que secondaire. Les taux élevés de LDL-C sont plus pathogènes chez les personnes diabétiques de type 2 en raison de la présence de petites particules denses de LDL et d'autres lipoprotéines potentiellement athérogènes telles que la lipoprotéine VLDL et de densité intermédiaire IDL [71].

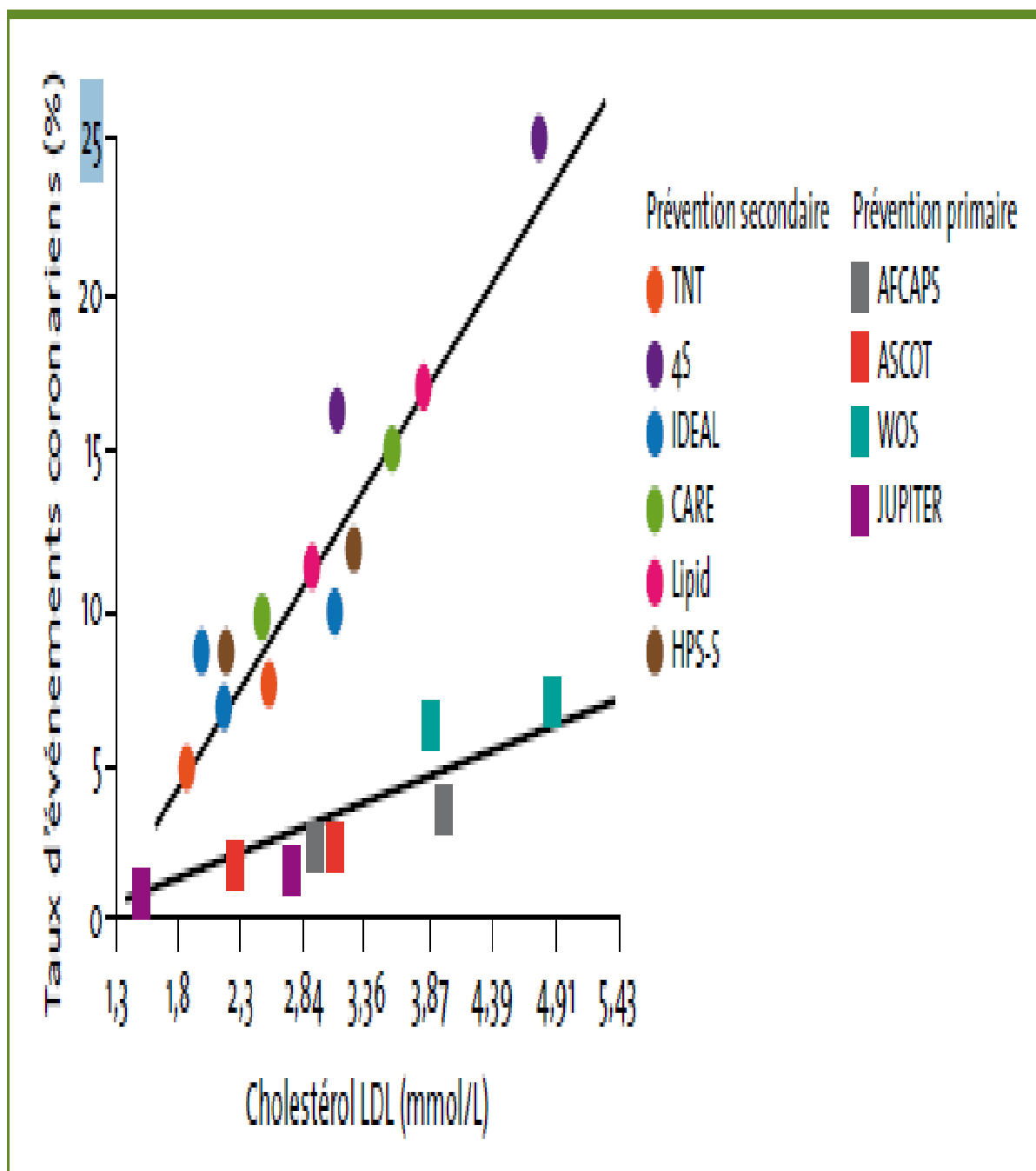


Figure 7 : Relation linéaire entre concentrations du LDL-c et événements coronaires

Tableau 5 : principales études des statines chez la population diabétique

Étude	Traitement	Nombre total de sujets	Nombre de patients diabétiques (%)	Âge moyen des patients	Critères d'inclusion	Durée moyen de suivi	Résultats
4S	Simvastatine 20 à 40 mg vs placebo	1444	202 (14 %)	60 ans	ATCD d'IDM ou d'angor	5,4 ans	Réduction de 55 % du risque d'accident cardiovasculaire ($p = 0,002$)*
HPS	Simvastatine 40 mg vs placebo	20 536	5963 (29 %)	64 ans	ATCD de maladie coronarienne ou d'artériopathie occlusive	5 ans	Réduction de 33 % ($p = 0,0003$) du risque de survenue d'événements cardiovasculaires*
ALLHAT-LLT	Pravastatine 40 mg vs traitement habituel	10 355	3 638 (35 %)	66 ans	HTA traitée et au moins 3 autres FDR CV associés	4,9 ans	Réduction non significative de la morbidité cardiovasculaire* chez les diabétiques comme chez les non diabétiques
ASPEN	Atorvastatine 10 mg vs placebo	2 410	2 410 (100 %)	61 ans	Avec ou sans ATCD d'IDM ou de revascularisation coronarienne	4 ans	Réduction non significative du critère primaire composite (décès cardiovasculaire, événements cardiovasculaires)
4D	Atorvastatine 20 mg vs placebo	1 255	1 255 (100 %)	66 ans	Insuffisants rénaux hémodialysés	4 ans	Réduction non significative du critère primaire (IDM, décès cardiaque, AVC)
CARDS	Atorvastatine 10 mg vs placebo	2 838	2 838 (100 %)	62 ans	1 FDR CV associé	4 ans	Réduction de 37 % ($p = 0,001$) du risque relatif d'événements cardiovasculaires majeurs (AVC, revascularisation coronarienne, IDM)
VA-HIT	Gemfibrozil vs placebo	2 528	769 (30 %)	64 ans	ATCD de coronaropathie, HDL-C $\leq 0,4$ g/L et taux de LDL-C $\leq 1,40$ g/L	5 ans	Réduction de 32 % ($p = 0,004$) du risque de survenue d'IDM, de décès d'origine cardiaque ou d'AVC*
FIELD	Fénofibrate 200 mg vs placebo	9 795	9 795 (100 %)	62 ans	CT entre 1,16 et 2,51 g/L, ratio CT/HDL-C ≥ 4 et triglycéridémie entre 0,88 et 4,42 g/L	5 ans	Réduction non significative du risque d'événements coronariens
ACCORD-Lipid	Simvastatine 20 à 40 mg + fénofibrate vs simvastatine 20 à 40 mg + placebo	5 518	5 518 (100 %)	62 ans	Maladie CV ou au moins 2 FDR CV associés	4,7 ans	Réduction non significative du critère primaire (IDM non fatal, AVC non fatal et décès cardiovasculaires)

L'étude CARDS, première grande étude spécifiquement réalisée chez les patients diabétiques de type 2, a apporté la preuve de l'efficacité de l'atorvastatine pour réduire le risque cardiovasculaire [72]. Chez 3 000 patients diabétiques de type 2 ayant au moins un facteur de risque cardiovasculaire, le traitement par atorvastatine 10 mg comparé au placebo était associé à une réduction de 37 % du risque d'événement cardiovasculaire majeur. La récente méta-analyse réalisée par les Cholesterol Treatment Trialists' (CTT), incluant 26 études randomisées et 170 000 patients, a montré qu'un traitement par statines réduit l'incidence des événements cardiovasculaires majeurs à 5 ans d'environ 20 % pour une réduction de 1 mmol/L de LDL-C quel que soit le taux initial de LDL-C [73].

Même si le taux de C-LDL est peu élevé chez le diabétique, il reste l'élément lipidique principal de la prévention cardiovasculaire chez ces patients.

Les statines, qui diminuent essentiellement le LDL et l'Apo B, ont montré leur efficacité sur la survenue d'événements coronariens, dans un premier temps dans des sous-groupes d'études de prévention secondaire (4S, Cholesterol And Recurrents Events [CARE], Long-term Intervention with Pravastatin in Ischaemic Disease [LIPID]), mais dont le caractère rétrospectif et le relatif faible effectif atténuaient la portée des résultats. Sont venues ensuite des études conçues ad hoc, que ce soit en prévention primaire ou primo-secondaire, qui ont montré une réduction nette des événements cardiovasculaires. Il a été montré, dans une méta-analyse récente de 14 études randomisées [74] chez plus de 18 000 patients diabétiques de type 2, que chaque réduction de 1 mmol/l (0,39 g/l) du taux de C-LDL s'accompagnait d'une diminution de 21 % des événements vasculaires majeurs et de 13 % de la mortalité vasculaire, sans effet sur la mortalité non vasculaire. À l'inverse, d'autres études (Atorvastatin Study for the Prevention of coronary heart disease Endpoint [ASPEN] [75], 4D) n'ont pas montré de bénéfices chez ces patients.

Tableau 6 : efficacité des statines sur le LDL-c

Molécules	Baisse moyenne de LDL-C [IC 95 %]
Pravastatine 10 mg	20 % [17 %-22 %]
Simvastatine 10 mg	27 % [25 %-29 %]
Simvastatine 20 mg	32 % [30 %-34 %]
Simvastatine 40 mg	37 % [35 %-40 %]
Atorvastatine 10 mg	37 % [34 %-41 %]
Rosuvastatine 5 mg	38 % [36 %-40 %]
Rosuvastatine 10 mg	43 % [41 %-45 %]
Rosuvastatine 20 mg	48 % [46 %-51 %]
Atorvastatine 80 mg	55 % [48 %-62 %]

Tableau 7 : résultats des analyses en sous-groupes concernant l'effet des statines sur le risque d'IDM chez les diabétiques inclus dans les essais

Etude	LDL-cholestérol à l'inclusion	Taux d'événements coronariens		Réduction du risque		Nombre de patients à traiter pour éviter un événement coronarien
		Groupe placebo	Groupe traité	Relative	Absolue	
4S	1,89 g/L	37,5 %	23,5 %	42 %	14,0 %	7
CARE	1,39 g/L	20,4 %	17,7 %	13 % (ns)	2,7 %	37
LIPID	1,50 g/L	22,8 %	19,2 %	19 % (ns)	3,6 %	28
HPS	1,27 g/L	12,6 %	9,4 %	27 %	3,2 %	31
ASCOT	1,31 g/L	17,3 %	14,6 %	16 % (ns)	2,7 %	37
VA HIT	1,11 g/L	29,4 %	21,2 %	31 %	8,2 %	12

D- HDL-C, triglycérides et risque cardiovasculaire résiduel

Le LDL-C n'est pas le seul responsable du risque cardiovasculaire des patients atteints de diabète de type 2. Les anomalies des triglycérides et du HDL-C que l'on désigne sous le nom de dyslipidémie athérogène sont caractéristiques du diabète et sont à l'origine de complications macrovasculaires et microvasculaires.

Dans l'étude TNT, les patients ayant des taux de HDL-C $< 0,37$ g/L ont eu un risque de 40 % supérieur comparé aux patients dont le HDL-C était $> 0,55$ g/L malgré un LDL-C $< 0,7$ g/L [76]. De même, dans l'essai PROVE IT-TIMI [77], malgré un taux de LDL cholestérol $< 0,70$ g/L sous statines, les patients dont les triglycérides étaient $> 2,0$ g/L présentaient un risque de décès, d'infarctus du myocarde ou de syndrome coronaire aigu 56 % supérieur à celui des patients qui avaient des triglycérides < 2 g/L. Enfin, dans STENO 2, plus de 50 % des patients ont présenté des complications microvasculaires malgré un traitement intensif incluant des statines [78].

Le risque cardiovasculaire résiduel des patients diabétiques de type 2 est en partie lié à la non correction de la dyslipidémie athérogène sous traitement par statines. D'autres anomalies participent également à ce risque résiduel. Les anomalies lipidiques qualitatives (représentées schématiquement par des VLDL1 enrichies en cholestérol et triglycérides, des LDL et des HDL enrichies en triglycérides, une augmentation de l'oxydation des LDL, une glycation des apolipoprotéines) ne sont pas non plus corrigées par les statines et sont susceptibles de participer au risque cardiovasculaire résiduel. Enfin, le diabète de type 2 est responsable d'anomalies athérogènes propres : hyperglycémie chronique, inflammation et stress oxydatif.

Il est vraisemblable que le risque cardiovasculaire important du patient diabétique, et notamment de type 2, à cause de l'intrication de facteurs de risque qu'englobe cette maladie, justifie une polythérapie pour normaliser le bilan lipidique. Cette polythérapie se justifie

d'une part par la difficulté d'atteindre, en monothérapie par statine, la cible de 1 g/l ou moins pour le C-LDL, indiquée chez le diabétique à haut risque, et d'autre part par l'efficacité médiocre des statines sur les autres cibles lipidiques, à savoir C-HDL et triglycérides. La stratégie d'avenir sera peut-être l'association statine-fibrate [79]. En effet, si l'utilisation d'un fibrate seul, qui agit surtout sur les triglycérides et le C-HDL, avait montré des résultats positifs dans l'étude Veterans Affairs High-density Lipoprotein Intervention Trial (VA-HIT) [80], elle n'a été que faiblement encouragée par les résultats de l'étude FIELD [81], puisque le traitement par 200 mg de fénofibrate n'a entraîné qu'une diminution non significative de 11 % du critère principal de morbidité. Cette association fibrate-statine s'est révélée bien tolérée lorsqu'elle a été nécessaire dans l'étude Fenofibrate Intervention and Events Lowering in Diabetes (FIELD), mais n'a hélas pas fait ses preuves dans l'étude Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes (ACCORD) [82]. En effet, Le fénofibrate a été testé dans l'étude ACCORD, en association avec une statine, pour prévenir les complications vasculaires chez le patient diabétique de type 2. Dans l'étude ACCORD-Lipid, l'ajout de fénofibrate n'a pas permis de réduire significativement la survenue d'un critère composite cardio-vasculaire primaire (tout comme, d'ailleurs, l'intensification du contrôle strict de la glycémie ou de la pression artérielle dans cette population). Cependant, un effet d'interaction a été mis en évidence en fonction du profil lipidique de départ, orientant vers une protection plus marquée avec le fénofibrate chez les patients caractérisés par une hypertriglycémie et un taux de cholestérol HDL abaissé (dyslipidémie dite athérogène).

Quant à l'usage de l'acide nicotinique, qui augmente le taux de C-HDL et baisse les triglycérides, il n'a pas fait sa preuve en matière de réduction de la morbidité cardiovasculaire chez le diabétique malgré un effet favorable sur un critère intermédiaire, l'épaisseur intima-média. L'étude AIM HIGH (Atherothrombosis Intervention in Metabolic Syndrome with Low HDL/High Triglycerides : Impact on Global Health Outcomes trial) a été

un essai thérapeutique conduit par l'agence de santé américaine NHLBI dont l'objectif était d'évaluer l'effet clinique de la niacine (acide nicotinique à libération prolongée) contre placebo, chez des patients en prévention cardiovasculaire secondaire et ayant un LDL bas et un HDL bas [83].

Elle a été interrompue avant son terme faute d'efficacité et de bénéfice clinique du traitement visant l'augmentation d'un HDL-cholestérol bas, associée à une diminution de la triglycémie, en prévention cardiovasculaire secondaire chez des patients ayant un LDL bas sous statine, alors que l'objectif lipidique était atteint: le HDL avait augmenté significativement, les triglycérides avaient diminué significativement, et plus encore, le LDL avait aussi diminué significativement sous niacine.

Pour le panel d'expert de l'American Heart association AHA, cette étude ne doit pas conduire à changer les pratiques: la niacine reste une option thérapeutique valide, notamment chez les patients intolérants aux statines et chez les patients gardant un HDL bas sous statine. Pour Barter [84], cette étude n'a pas permis de tester l'hypothèse HDL. Il en découle que le HDL ne peut pas être considéré comme une cible d'un traitement pharmacologique mais reste un marqueur puissant du risque cardiovasculaire. A l'état actuel des recherches, le HDL n'est pas un facteur mais un marqueur du risque cardiovasculaire [85].

IV-Statines et foie

Les statines sont le traitement hypolipémiant le plus efficace pour la prévention cardiovasculaire et sont largement utilisées dans la prise en charge des maladies cardiovasculaires. Les nombreuses études randomisées et contrôlées ont montré une bonne sécurité des statines au niveau hépatique. L'un des effets secondaires les plus connus est l'élévation des transaminases qui reste dans la majorité des cas transitoire, modérée (ALAT à 3 fois la valeur normale) et asymptomatique. La controverse sur l'indication du dosage de routine des tests hépatiques persiste. Le clinicien est confronté dans sa pratique clinique à évaluer les risques et les bénéfices d'un traitement de statines chez des patients avec une atteinte hépatique présentant une dyslipidémie et lors des situations avec des risques potentiels d'interactions médicamenteuses.

A- Mécanisme de l'élévation des transaminases et de l'atteinte hépatique

1- Facteurs de risque de l'atteinte hépatique

Les mécanismes via lesquels les statines entraînent une élévation asymptomatique des transaminases chez l'homme sont inconnus. Il a été postulé que l'augmentation des transaminases pourrait représenter un effet pharmacologique de tous les hypolipémiants plutôt qu'un effet direct des statines [86]. Cette explication paraît plausible car une élévation des transaminases est observée avec tous les agents hypolipémiants et notamment l'ézétimide qui n'a pas d'effet sur la synthèse du cholestérol ou la sécrétion biliaire.

Il pourrait s'agir d'une modification de la perméabilité des membranes hépatocytaires.

Il a été suggéré également que la toxicité hépatique des statines pourrait être liée à une accumulation intracellulaire d'HMG-CoA ou à une inhibition de la synthèse du mévalonate ou l'inhibition de la synthèse d'un métabolite d'aval conduisant à des altérations de l'homéostasie cellulaire mais ces hypothèses restent à confirmer [87].

Sur modèle animal, des études toxicologiques ont suggéré que les statines pouvaient entraîner des problèmes hépatiques significatifs. A fortes doses les statines entraînent une nécrose hépatocellulaire chez le lapin. De même, l'administration de fortes doses de simvastatine entraîne une nécrose hépatocellulaire. L'atteinte hépatique peut être prévenue par la supplémentation en mévalonate suggérant que la déplétion en mévalonate ou l'un de ses métabolites d'aval pouvait être responsable de l'atteinte hépatique [88].

Ainsi, le mécanisme de toxicité des statines n'est pas clairement défini. Sur le plan clinique, les cas d'atteinte hépatique n'ont pas de caractère spécifique et surviennent à dose thérapeutique. Ils sont considérés dans la plupart des cas comme des phénomènes d'idiosyncrasie avec une susceptibilité individuelle préalable du patient génétiquement déterminée. Dans quelques très rares cas, une réaction allergique a été évoquée soit par l'existence d'un infiltrat éosinophile à l'examen histologique hépatique ou du fait de la présence d'anticorps anti-tissus (anti-mitochondrie et anticorps anti-noyau). Ces cas sont néanmoins extrêmement isolés.

Le mécanisme de ces hépatites semble idiosyncrasique avec quelques cas d'hépatite d'allure immunoallergique [89]. Il existe une controverse sur le risque de toxicité hépatique croisée entre les différentes statines qui paraît cependant très rare.

En revanche, il est établi qu'il n'y a pas de toxicité hépatique croisée avec les fibrates qui pourraient dans certains cas constituer une alternative thérapeutique.

Si le risque de rhabdomyolyse sous statine est parfaitement documenté lors d'association avec des inhibiteurs du cytochrome P450 [90] et avec le gemfibrozil ou les autres fibrates, le risque de toxicité hépatique ne semble pas particulièrement augmenté par l'association avec un traitement par un inhibiteur du cytochrome P450 et/ou un fibrate.

De façon similaire, il n'y a pas d'argument convaincant pour établir l'existence d'une relation entre un âge avancé, le sexe, l'existence de comorbidités (incluant une hépatopathie sous-

jacente), le type de statine et le risque d'hépatite cliniquement significative liée à l'utilisation de statine [91].

2- Risque de promotion de l'hépatotoxicité d'autres médicaments lors de l'administration de statines

Les statines sont en partie métabolisées par les cytochromes P450 en particulier ceux de la famille 3A, la principale impliquée dans le métabolisme des médicaments. Il est donc concevable qu'il puisse y avoir des interactions médicamenteuses avec d'autres médicaments métabolisés par les CYP 3A par inhibition compétitive. Il n'y a pas d'arguments actuels indiquant que les statines sont des promoteurs de la toxicité d'autres médicaments par interaction métabolique [92].

3- Hépatotoxicité proprement dite

Selon la définition de la «loi de Hy», il faut une élévation du taux d'ALAT à trois fois la valeur normale combinée à un taux élevé de bilirubine (à 2 fois la valeur normale) ou à l'apparition d'un ictère. En se basant sur de larges études randomisées, il n'y a pas de preuve pour un risque augmenté d'hépatites ou d'atteintes sérieuses hépatiques pour des doses thérapeutiques de statines. Plusieurs études ont montré que le pourcentage d'atteinte modérée (ALAT à 3 fois la valeur normale) ne diffère pas du placebo pour des doses moyennes de statines employées dans la pratique clinique. Un autre type de lésion, appelée idiosyncrasique ou immunoallergique, peut provoquer une atteinte sévère avec insuffisance hépatique fulminante conduisant à un décès ou une transplantation hépatique [93].

B- Hépatotoxicité des statines: de l'élévation des transaminases à l'atteinte cliniquement significative

Les statines actuellement utilisées ont un excellent profil de sécurité. Leur administration s'accompagne très fréquemment d'une augmentation modérée des transaminases au cours des

trois premiers mois de traitement, de façon totalement asymptomatique en particulier pour la pravastatine, la fluvastatine, la lovastatine et la simvastatine [94].

À l'inverse, la survenue d'atteintes hépatiques symptomatiques est rare. Le délai de survenue de l'atteinte hépatique varie. Néanmoins, dans les formes d'hépatite aiguë cytolytique, qui sont la principale manifestation, l'atteinte hépatique survient généralement entre quelques semaines et les six premiers mois de traitement [95].

L'atteinte la plus fréquente est cytolytique pour la plupart des molécules, en revanche les atteintes mixtes ou cholestatiques sont moins courantes. La simvastatine constitue une exception avec une expression plus souvent cholestatique.

Ces atteintes hépatiques sont dans l'ensemble peu sévères et régressent complètement à l'arrêt de la statine.

Les autres types d'atteintes hépatiques sont très rares [96]. Deux cas de cirrhose ont été rapportés ; l'un avec la simvastatine et l'autre avec la lovastatine. Un cas de cholangite chronique avec ductopénie a été signalé avec la lovastatine et un cas d'hépatite granulomateuse également avec cette même molécule. Un cas isolé d'atteinte hépatique cytolytique a été signalé avec la rosuvastatine. En revanche, aucun cas n'a été rapporté avec la mévastatine ou la pitavastatine.

1- Élévation asymptomatique des transaminases

L'élévation asymptomatique des transaminases est fréquente chez les patients traités par statines [97]. Cette élévation est un effet de classe des statines [98]. Sa fréquence ne dépend pas semble-t-il de l'existence d'un métabolisme par le cytochrome P450-3A4 commun à l'atorvastatine, la simvastatine et la lovastatine ou P450-2C9 commun à la fluvastatine et la rosuvastatine, la pravastatine n'étant pas métabolisée par le cytochrome P450. Elle semble cependant plus rare avec la rosuvastatine. Le caractère hydrophile

(pravastatine et rosuvastatine) ou lipophile (toutes les autres) ne semble pas non plus intervenir.

Plus rarement, après initiation du traitement par statines, une élévation importante des transaminases sans argument pour une atteinte hépatique a été observée. Une élévation inférieure à trois fois la limite supérieure de la normale des transaminases, régressive malgré la poursuite du médicament, est en revanche beaucoup plus fréquente pouvant atteindre plus de 30% pour la lovastatine lorsqu'elle est associée au gemfibrozyl [99].

Il n'existe pas de lien entre l'élévation des transaminases et les changements histopathologiques particulièrement en présence d'un taux de bilirubine normal, d'où le terme de «transaminites». L'élévation seule des ALAT n'est pas une entité pathologique et peut être la conséquence de la baisse du taux de cholestérol induite par les statines.

2- Hépatotoxicité proprement dite des statines

a- Atteintes cliniquement significatives

A l'inverse de l'élévation des transaminases fréquente, dose dépendante et souvent régressive, observée avec toutes les statines, la survenue de cas d'atteinte hépatique symptomatique est rare [100]. Pour certains auteurs, les cas d'hépatite cliniquement significative sous statine sont rarissimes et rarement bien documentés. Néanmoins, pour certains auteurs, l'hépatotoxicité clinique des statines existe. Elle est documentée par plusieurs observations rapportées dans la littérature dont quelques cas avec récurrence lors d'une réintroduction du traitement [101]. Le délai de survenue de l'atteinte hépatique varie beaucoup selon les cas. Néanmoins, dans les formes d'hépatites aiguës cytolytiques, qui sont les plus fréquentes, l'atteinte hépatique survient généralement entre quelques semaines et les six premiers mois suivant l'institution du traitement [102], des délais plus courts ou plus longs ont été rapportés. L'atteinte est cytolytique pour la plupart de ces molécules; moins fréquemment, on constate des atteintes mixtes et cholestatiques, la simvastatine constitue une

exception avec une expression plus souvent cholestatique. Ces atteintes hépatiques sont dans l'ensemble peu sévères et régressent complètement à l'arrêt de l'administration du médicament. Quelques cas d'hépatites graves ont été rapportés notamment avec la lovastatine, la simvastatine et l'atorvastatine [103]. Quelques cas d'hépatite chronique, de cirrhose, d'hépatite granulomateuse ont été rapportés avec la simvastatine et la lovastatine. Un cas de cholangite avec ductopénie a été rapporté avec cette dernière molécule. En ce qui concerne la rosuvastatine, les cas semblent rarissimes [104]. Des publications rapportent quelques cas de ces différents types d'atteinte médicamenteuse [105]. A côté de ces hépatites cytolytiques mixtes ou cholestatiques, de rares cas d'atteinte hépatique d'allure auto-immune ont été rapportés: un cas de lupus induit associé à une hépatite auto-immune avec l'atorvastatine, ainsi que le déclenchement d'une hépatite auto-immune sous rosuvastatine et la survenue d'une hépatite auto-immune durant un traitement par atorvastatine et ézétimibe [106]. Des cas d'hépatite d'allure auto-immune ont été décrits également avec la simvastatine. La revue de 6 cas récents montre que la survenue d'une hépatite auto-immune est favorisée par l'administration préalable d'une autre statine [107]. Ainsi, dans une observation auto-immune survenue sous simvastatine, le patient avait présenté auparavant une hépatite sous fluvastatine. Dans toutes ces observations, le diagnostic d'hépatite auto-immune était établi selon les critères du groupe international de l'hépatite auto-immune [108] et les patients avaient un groupe HLA DR4, DR3 ou DR7 favorisant les maladies auto-immunes. Les statines sont donc à ajouter à la liste des médicaments (minocycline, hydralazine, procainamide, fibrates) pouvant induire des hépatites auto-immunes ou d'allure auto-immune, chez des patients prédisposés.

Tableau 8 : hépatotoxicité des statines

	Fréquence d'augmentation des transaminases	Nombre de cas d'atteintes hépatiques	Délai de survenue	Hépatites aiguës	Hépatites graves	Autres atteintes hépatiques
Atorvastatine	13 %	> 20	6 j – 7 mois	Cytolytique ++, Mixte +, Cholestatique +	1	Hépatite chronique (1) Cirrhose (1)
Erivastatine	17 %	< 5	2 j – 3 semaines	Cytolytique ++ Cholestatique +		
Fluvastatine	55 %	≤ 10	8 mois	Cytolytique ++ Cholestatique +		
Lovastatine	27-30% (32% si associé à gemfibrozil)	> 50	6 semaines – 7 ans (moyenne 7 à 11 semaines)	Cytolytique ++ Mixte ++ Cholestatique +	1	Syndrome lupique Hépatite chronique Cirrhose (1) Stéatose (1) Ductopénie Hépatite granulomateuse (1) Cholangite chronique (1)
Pravastatine	22 %	> 10	1 à 20 semaines	Cytolytique + Mixte + Cholestatique +		Stéatose (1)
Simvastatine	5-20%	≈ 40	6 j – 3 ans	Cytolytique + Mixte + Cholestatique++	1	Hépatite chronique (1) Cirrhose (1)
Rosuvastatine		< 5				

b- Survenue d'atteinte hépatique mortelle ou conduisant à la transplantation

Quelques cas d'hépatites graves ont été rapportés notamment avec la lovastatine, la simvastatine et l'atorvastatine [109]. Cette complication est extrêmement rare avec les traitements par statines surtout si l'on considère l'importance de leur prescription dans le monde. Il n'y a pas de facteurs identifiés de survenue d'hépatite et aucun argument suggérant que les patients recevant des doses de statines plus élevées ont une prédisposition plus importante à développer une atteinte hépatique cliniquement significative ou sévère. Il est

ainsi important de signaler que dans un cas de la littérature, le patient ayant présenté une hépatite mortelle sous atorvastatine [110] prenait cette molécule à la posologie quotidienne de 20 mg par jour (faible dose).

C- Utilisation des statines chez des patients ayant des anomalies des tests hépatiques et/ou une hépatopathie chronique

La perturbation des tests hépatiques dans la population générale est en cours d'augmentation. Les causes les plus fréquentes sont la NAFLD (un spectre d'atteintes hépatiques comprenant la NASH *non-alcoholic steatohepatitis*), l'hépatite virale, l'hépatite alcoolique et l'hémochromatose. Bien que la plupart des études randomisées exclue les patients avec une perturbation des tests hépatiques, les avis d'experts mentionnent que les statines sont bien tolérées et n'aggravent pas la fonction hépatique chez des patients avec une hépatopathie chronique. Par ailleurs, le risque cardiovasculaire est augmenté en cas de NAFLD, de cirrhose biliaire primitive et, probablement en cas d'infection virale, par l'hépatite C ; la prescription de statines pourrait être bénéfique chez ces patients, selon leur risque cardiovasculaire.

Selon les recommandations, la cirrhose compensée et les hépatopathies chroniques stables ne sont pas une contre-indication au traitement de statines et des tests hépatiques devraient être effectués avant le début du traitement, ainsi que deux à douze semaines après. Il est préconisé de diminuer la dose en cas de cirrhose Child Pugh B ou C, au vu d'un risque accru. Par contre, les statines sont contre-indiquées en cas d'infection aiguë virale, de poussée d'hépatite auto-immune, d'hépatite alcoolique, de pathologie biliaire avec cholestase marquée ou de cirrhose décompensée. Par ailleurs, les statines sont également contre-indiquées lors du traitement de l'hépatite C chronique due au génotype 1 avec une trithérapie comprenant du télaprévir ou du bocevir.

1- Utilisation des statines chez les patients ayant une stéatopathie métabolique

Il existe un lien entre le traitement par statines, le contenu hépatique en triglycérides évalué par spectroscopie et le taux des transaminases.

Il a été suggéré que les anomalies des tests hépatiques sont en rapport avec la stéatose liée à la dyslipidémie et au syndrome métabolique, et non pas avec le traitement par statines. L'augmentation des transaminases n'est pas liée à la statine mais le plus souvent au fait que les malades ont une stéatopathie métabolique.

Actuellement, il est clairement prouvé qu'il est possible et même parfois intéressant de prescrire une statine à un patient porteur d'une stéatopathie métabolique, même si le bilan hépatique de départ n'est pas normal [111].

Les patients nécessitant des statines ont très souvent un syndrome métabolique associant diversement, augmentation du périmètre abdominal, hypercholestérolémie avec HDL cholestérol bas et LDL cholestérol élevé, surpoids ou obésité, hypertriglycérémie, hypertension artérielle, tous facteurs de risque coronarien à des degrés variables et promoteurs de stéatose voire de stéatohépatite [112].

Selon les résultats d'une analyse post-hoc de l'étude GREACE (Greek Atorvastatin and Coronary Heart Disease Evaluation) publiée dans le Lancet [113], l'utilisation à long terme des statines n'augmente pas le risque d'affection hépatique chez les patients présentant un bilan hépatique anormal et pourrait même améliorer la fonction hépatique. De plus, il semblerait que les statines confèrent une protection cardiovasculaire supérieure aux patients ayant un bilan hépatique perturbé au départ.

Tableau 9 : relation entre posologie de la statine et incidence d'élévation persistante des
ALAT>3*N*

	Placebo (%)	Statine 10 mg (%)	Statine 25 mg (%)	Statine 40 mg (%)	Statine 80 mg (%)
Lovastatine	0.1		0.1	0.9	2.3
Simvastatine			0.7	0.9	2.1
Pravastatine	1.3			1.4	
Fluvastatine	0.3		0.2	1.5	2.7
Atorvastatine		0.2	0.2	0.6	2.3
Rosuvastatine		0	0	0.1	

2- Utilisation de statines chez les patients ayant une hépatite chronique C

La prévalence de l'hépatite C est de 1,6% et les patients atteints auraient un risque accru de maladies cardiovasculaires. L'entité nouvelle *HCV-associated dysmetabolic syndrome* englobant une résistance à l'insuline, une hypocholestérolémie et une stéatose peut avoir un impact défavorable de l'hépatite C. Une étude américaine n'a pas montré de différence dans la perturbation des tests hépatiques entre les patients sous statines ou placebo chez les patients atteints d'hépatite C. L'inhibition de la synthèse de cholestérol par les statines a même un effet bénéfique sur la réplication de l'hépatite C et leur utilisation présente une bonne sécurité si la fonction hépatique est conservée.

Il est maintenant démontré que l'insulinorésistance est un facteur de mauvaise réponse au traitement chez les patients ayant une hépatite chronique C. De nombreux patients ayant une insulinorésistance, présentent des facteurs de risque coronarien et/ou une dyslipidémie pouvant nécessiter la prescription d'une statine. Peu de données sont disponibles concernant la tolérance de la prescription de statines dans ce groupe de patients.

En outre, chez les patients porteurs d'une hépatite C, des publications ont montré que l'administration d'une statine n'augmenterait pas le risque d'événements hépatiques problématiques et parallèlement, une revue de la littérature sur la toxicité hépatique des

statines, montre qu'à part quelques cas assez bien documentés d'hépatites, en général peu graves, l'élévation des transaminases est un effet de classe qui n'a aucune gravité.

Enfin, il faut signaler que les statines potentialiseraient l'effet antiviral de l'interféron (à l'exception de la pravastatine) [114]. L'ensemble de ces données suggère que l'utilisation de statine lorsqu'elle est justifiée n'est pas contre-indiquée chez les patients ayant une hépatite chronique C.

On ne dispose pas de données chez les patients ayant une hépatite chronique B.

3- Utilisation de statines en cas de cirrhose

Il n'y a pas d'argument pour déconseiller la prescription de statines lorsqu'elle est indiquée chez un patient ayant une cirrhose compensée sous réserve d'une surveillance adaptée. L'usage des statines est déconseillé en cas de cirrhose décompensée du fait d'une augmentation des concentrations plasmatiques pouvant être toxique avec notamment un risque majoré de complications musculaires [115].

4- Utilisation de statines en cas Cirrhose biliaire primitive

La cirrhose biliaire primitive est associée à un taux de cholestérol élevé. Les études actuelles ne permettent pas de tirer de conclusions solides sur le risque cardiovasculaire de patients atteints de cirrhose biliaire primitive. Les statines semblent être efficaces et sûres pour réduire le taux de cholestérol chez les patients atteints de cirrhose biliaire primitive, bien que des études spécifiques soient nécessaires. Dans cette pathologie, une approche individualisée en fonction des comorbidités est préconisée [116].

5- Utilisation des statines chez les transplantés hépatiques

Chez les patients transplantés hépatiques, les complications cardiovasculaires sont une des causes majeures de morbidité et de mortalité tardive et les dyslipidémies sont extrêmement fréquentes. Elles sont favorisées par les traitements immunosuppresseurs. La survenue chez les patients transplantés hépatiques d'une dyslipidémie athérogène est

fréquente et pourrait aggraver les lésions vasculaires au niveau du greffon hépatique. La plupart des auteurs recommandent donc de traiter ces troubles métaboliques. Les statines sont un traitement de première ligne de ces dyslipidémies [117].

D- Surveillance des tests biologiques hépatiques

1- Modalités de surveillance des tests hépatiques chez les patients recevant des statines

Une surveillance régulière des transaminases a été recommandée chez les patients recevant des statines avec des modalités différentes selon la molécule prescrite. Celle-ci comporte la réalisation de tests hépatiques avant le début du traitement, puis au cours des deux premiers mois de traitement notamment six semaines après le début du traitement.

Il est recommandé de renouveler ces tests hépatiques en cas d'augmentation de doses, puis régulièrement tous les trois mois pendant deux ans. Une surveillance régulière des aminotransférases a été recommandée pour les médicaments incriminés (au cours des deux premiers mois de traitement puis tous les trois mois pendant 2 ans pour essayer de détecter les éventuels patients susceptibles de développer une atteinte hépatique clinique).

Il n'est néanmoins pas du tout certain que ces modalités de surveillance diminuent le risque de survenue de toxicité hépatique cliniquement significative chez ces patients qui est, rappelons-le, très faible [118]. De plus la détermination des transaminases avant mise en route d'un traitement par statines manque dans 30% à 47% des cas [119] et seuls 73% des patients ont eu une détermination des transaminases au cours du suivi [120]; de plus, la survenue d'anomalies des tests hépatiques ne différait pas chez les patients ayant eu une détermination des transaminases avant le début du traitement [121] par rapport à ceux qui n'avaient pas eu de détermination de départ. Selon la règle bien connue en matière d'hépatotoxicité médicamenteuse (Règle de « HY Zimmerman ») [120], toute augmentation de la bilirubine et/ou apparition d'un ictère doit conduire à l'interruption immédiate du traitement du fait d'un

risque accru d'hépatite sévère ou fulminante. Nous proposons donc un schéma de surveillance chez les patients recevant des statines.

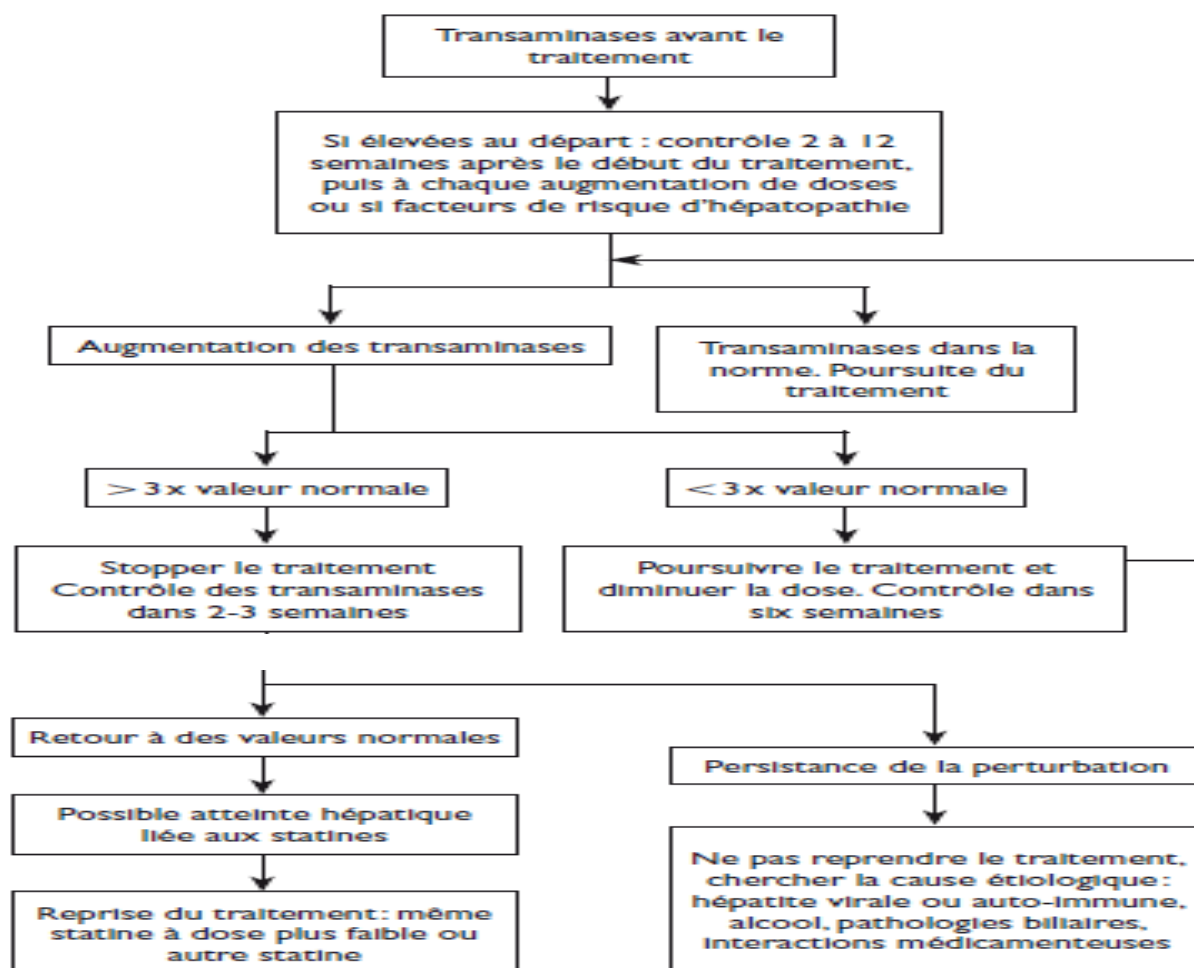


Figure 8 : Modalités de surveillance des tests hépatiques chez les patients sous statines

(adapté de Stoll [122] et Calderon [123])

2- Controverse du suivi des tests hépatiques

La controverse concernant le suivi des tests hépatiques persiste. Le suivi de routine des tests hépatiques ne permet pas de détecter à l'avance les patients qui vont développer une insuffisance hépatique aiguë ou une réaction idiosyncrasique. Le bénéfice d'un suivi des transaminases n'a pas été démontré et peut provoquer un arrêt provisoire ou permanent du

traitement par crainte d'hépatotoxicité chez des patients dont les bénéfices sont plus grands que les risques [124].

3- Recommandations

Les différentes sociétés ne proposent pas des recommandations uniformes. Une approche très prudente est de faire un dosage des tests hépatiques au début du traitement, puis un suivi durant deux à douze semaines, puis une fois par année pour tout patient. Une autre approche est de ne pas effectuer de suivi pour des doses moyennes de statines, mais lors d'une augmentation des doses ou à des hautes doses. Un bon compromis est de doser les enzymes hépatiques en cas de risque d'atteinte hépatique (consommation d'alcool, hépatite chronique, interaction potentielle avec d'autres médicaments) et d'adapter les doses de statines dans ces cas [125].

4- Attitude selon le résultat des tests hépatiques

Après le début du traitement, une élévation de l'ALAT inférieure à 3 fois la valeur normale devrait permettre de poursuivre le traitement avec un contrôle des transaminases durant trois à six semaines. Si l'augmentation dépasse 3 fois la valeur normale, il est recommandé de faire un contrôle dans deux à trois semaines et de diminuer ou arrêter temporairement le traitement. Dans 70% des cas, la résolution est spontanée, ce qui peut justifier une nouvelle tentative avec la même ou une statine différente avec un suivi des tests hépatiques. En cas de perturbation persistante des tests hépatiques, il est essentiel de rechercher une cause étiologique par l'anamnèse, un bilan sanguin ou une imagerie hépatique. Dans la plupart des cas, on retrouve une hépatopathie sous-jacente (stéatose hépatique, NASH, hépatite virale, hépatite alcoolique) ou une interaction médicamenteuse. Dans les hépatopathies chroniques compensées, il est recommandé de débiter avec une faible dose et un suivi rapproché : un contrôle dans les deux semaines, puis chaque mois pendant les quatre premiers mois, puis quatre fois par an [126].

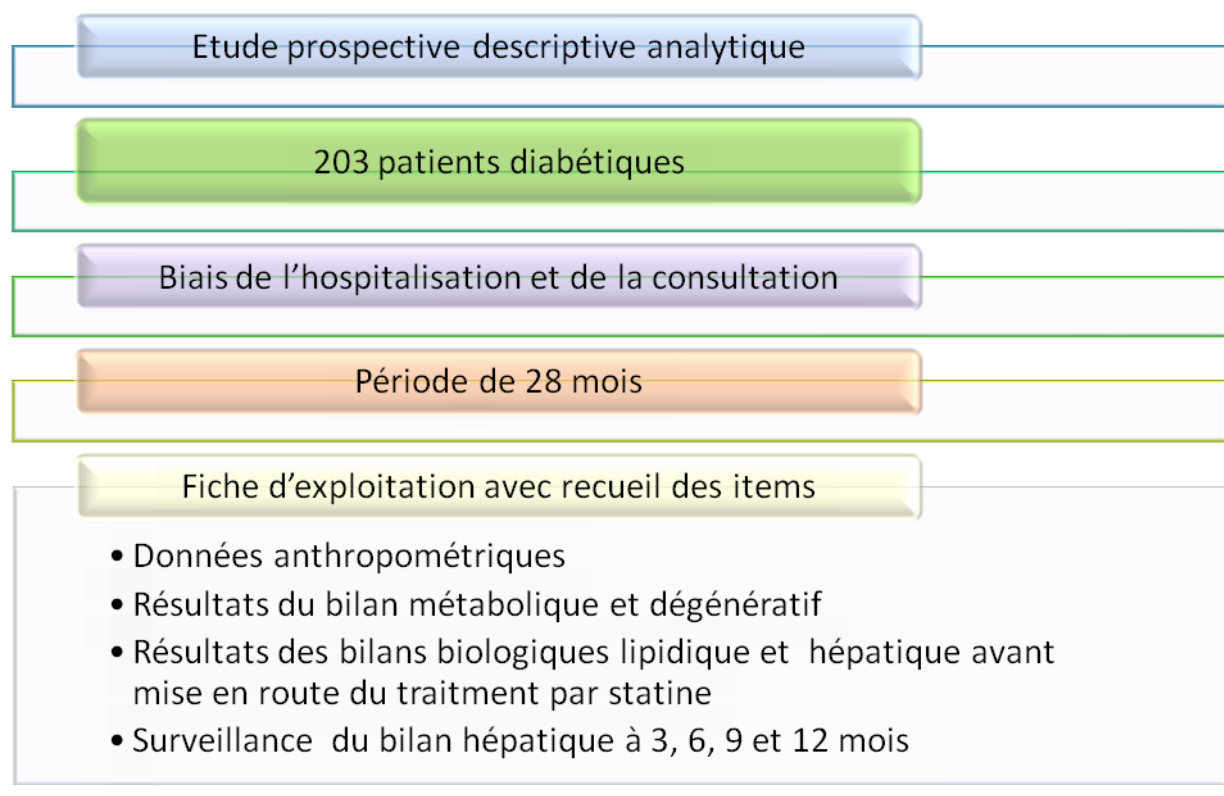
Partie pratique

MATERIEL ET METHODES

V- Matériel et méthodes

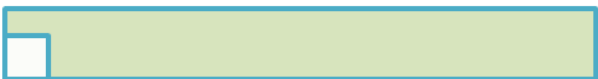
Nous avons mené une étude prospective, de type descriptive analytique monocentrique, au service d'Endocrinologie et Maladies Métaboliques du CHU Hassan II de Fès, sur une période de 28 mois s'étalant de Janvier 2015 à Avril 2017, ayant permis de colliger 203 cas de patients diabétiques sous traitement hypolipémiant par statine, et disposant d'un dossier médical complet permettant une exploitation statistique adéquate.

Pour ce faire, nous avons recruté 203 patients diabétiques principalement par le biais de l'hospitalisation au sein du service d'Endocrinologie et Maladies Métaboliques du CHU Hassan II de Fès et accessoirement à partir de la consultation de diabétologie au centre de diagnostic. Nous avons procédé à leur suivi. Pour notre part, nous nous sommes focalisés sur l'éventuelle survenue de perturbations du bilan hépatique.



Notre étude a inclus tout patient diabétique de type 1 ou 2, chez qui un traitement par statine a été instauré dans le cadre d'une prévention cardio-vasculaire primo-secondaire, soit pour une dyslipidémie.

Ont été exclus de l'étude, les patients diabétiques sous statines présentant une consommation excessive d'alcool (>20 g/j chez les femmes et >30 g/j chez les hommes), porteurs d'une hépatopathie chronique, d'une hémochromatose ou d'une maladie de Wilson, ou prenant un traitement hépatotoxique (glucocorticoïdes, Tamoxifène, Méthotrexate, Amiodarone, traitement antirétroviral hautement actif, chimiothérapie systémique).

Critères inclusion	Critères exclusion
	
 Patients diabétiques de type 1 et 2	 Consommation éthylique >20g chez la femme et >30g chez l'homme
 Dossier médical complet	 ATCD d'hépatopathie
 Traitement par statine	 Notion de médication hépatotoxique

Données recueillies

Grâce à une fiche d'exploitation, nous avons procédé au recueil des données anamnestiques entre autres les variables sociodémographiques : l'âge, le sexe.

Les paramètres cliniques étudiés sont l'ancienneté du diabète, l'indice de masse corporelle IMC (calculé en divisant le poids en kilogramme par la taille en mètre carré), le tour de taille, la pression artérielle (est considéré comme hypertendu tout patient présentant des chiffres tensionnels supérieurs à 140/90 mmHg et au-delà de 130/80 mmHg en cas de néphropathie diabétique) [127].

Des informations sur la consommation d'alcool, le tabagisme et l'utilisation de médicaments (incluant aussi les médicaments hépatotoxiques tels les glucocorticoïdes, l'amiodarone, le méthotrexate) ont été obtenues chez tous les participants par questionnaire.

Le bilan biologique a été réalisé par prélèvement sanguin veineux, le matin après 12 heures de jeun, et comprend le dosage des :

--Transaminases : alanine aminotransférase ALAT (valeur normale de 0 à 35 UI/l), aspartate aminotransférase ASAT (valeur normale de 0 à 35 UI/l)

-- Cholestérol total (valeur normale $\leq 2,2$ g/l), triglycérides (valeur normale $< 1,5$ g/l), HDL cholestérol (valeur normale $\geq 0,4$ g/l chez l'homme et $\geq 0,5$ g/l chez la femme), LDL cholestérol calculé par l'équation de Friedewald en g/l,

-- Hémoglobine A1c.,

Le syndrome métabolique a été retenu selon les critères de l'IDF [128].

Les patients diabétiques de type 2 sont classés comme ayant un syndrome métabolique s'ils ont un tour de taille élevé (tour de taille supérieur à 94 cm chez l'homme ou 80 cm chez la femme) avec au moins deux des quatre critères suivants : triglycérides supérieures ou égales à 1,5 g/l, high density lipoprotein (HDL) inférieur à 0,4g/l chez l'homme et inférieur à 0,5g/l chez la femme ou recevant un traitement, tension artérielle supérieure ou égale à 130/85 mmHg ou recevant un traitement antihypertenseur.

A noter que chez les patients âgés de plus de 75 ans, le traitement par statine a été instauré à visée préventive cardio-vasculaire secondaire.

Tableau 10 : critères retenus pour la définition du syndrome métabolique

Mesure clinique ^a	AHA/NHLBI ^b	FID ^c
Obésité abdominale	Tour de taille ≥102 cm (asiatiques ≥90 cm) (hommes) Tour de taille ≥88 cm (asiatiques ≥80 cm) (femmes)	Tour de taille ≥94 cm (asiatiques ≥90 cm) (hommes) Tour de taille ≥80 cm (asiatiques ≥80 cm) (femmes)
Hypertension	≥130 mmHg systolique ≥85 mmHg diastolique ou traitement pharmacologique spécifique chez les personnes atteintes d'hypertension	≥130 mmHg systolique ≥85 mmHg diastolique ou traitement pharmacologique spécifique chez les personnes atteintes d'hypertension
Glycémie à jeun élevée	≥5,6 mmol/l (100 mg/dl), diabète ou traitement pharmacologique spécifique	≥5,6 mmol/l (100 mg/dl) ou diabète (TAG aussi acceptée)
Taux élevé de triglycérides	≥1,7 mmol/l (150 mg/dl) ou traitement pharmacologique spécifique	≥1,7 mmol/l (150 mg/dl) ou traitement pharmacologique spécifique
Faible cholestérol HDL	<1,03 mmol/l (40 mg/dl) (hommes) <1,29 mmol/l (50 mg/dl) (femmes) ou traitement pharmacologique spécifique	<1,03 mmol/l (40 mg/dl) (hommes) <1,29 mmol/l (50 mg/dl) (femmes) ou traitement pharmacologique spécifique

^a La présence de trois composants sur cinq entraînent le diagnostic du syndrome métabolique.
^b Ces critères ont remplacé les critères définis en 2001 par l'étude National Cholesterol Education Program /Adult Treatment Panel III (NCEP/ATP III).
^c Pour les populations d'Amérique du Sud et d'Amérique centrale, la FID a recommandé les mêmes valeurs seuils que pour les populations asiatiques tandis que pour les populations d'Afrique sub-saharienne, de Méditerranée orientale et du Moyen Orient (arabes), elle recommande d'utiliser les mêmes valeurs seuils que pour les Européens.

Tableau 11: Recommandations pour le traitement de la dyslipidémie chez les patients diabétiques[129]

Atherosclerotic Cardiovascular Disease Risk Categories and LDL-C Treatment Goals				
Risk category	Risk factors ^a /10-year risk ^b	Treatment goals		
		LDL-C (mg/dL)	Non-HDL-C (mg/dL)	Apo B (mg/dL)
Extreme risk	– Progressive ASCVD including unstable angina in patients after achieving an LDL-C <70 mg/dL – Established clinical cardiovascular disease in patients with DM, CKD 3/4, or HeFH – History of premature ASCVD (<55 male, <65 female)	<55	<80	<70
Very high risk	– Established or recent hospitalization for ACS, coronary, carotid or peripheral vascular disease, 10-year risk >20% – Diabetes or CKD 3/4 with 1 or more risk factor(s) – HeFH	<70	<100	<80
High risk	– ≥2 risk factors and 10-year risk 10-20% – Diabetes or CKD 3/4 with no other risk factors	<100	<130	<90
Moderate risk	≤2 risk factors and 10-year risk <10%	<100	<130	<90
Low risk	0 risk factors	<130	<160	NR

Abbreviations: ACS = acute coronary syndrome; ASCVD = atherosclerotic cardiovascular disease; CKD = chronic kidney disease; DM = diabetes mellitus; HDL-C = high-density lipoprotein cholesterol; HeFH = heterozygous familial hypercholesterolemia; LDL-C = low-density lipoprotein cholesterol; MESA = Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis; NR = not recommended; UKPDS = United Kingdom Prospective Diabetes Study.
^a Major independent risk factors are high LDL-C, polycystic ovary syndrome, cigarette smoking, hypertension (blood pressure ≥140/90 mm Hg or on hypertensive medication), low HDL-C (<40 mg/dL), family history of coronary artery disease (in male, first-degree relative younger than 55 years; in female, first-degree relative younger than 65 years), chronic renal disease (CKD) stage 3/4, evidence of coronary artery calcification and age (men ≥45; women ≥55 years). Subtract 1 risk factor if the person has high HDL-C.
^b Framingham risk scoring is applied to determine 10-year risk.
Reproduced with permission from Garber et al. *Endocr Pract.* 2017;23:207-238.

Analyse statistique

Les données ont été saisies sur Excel et analysées par le biais du logiciel SPSS version 20.

Dans un premier temps, nous avons procédé à une analyse descriptive des caractéristiques socio-démographiques et cliniques des patients.

Nous avons calculé les moyennes et écarts-type, minimum et maximum pour les variables quantitatives, et le pourcentage pour les variables qualitatives.

Dans un second temps, une analyse univariée a été effectuée pour rechercher les éventuelles corrélations entre les perturbations du bilan hépatique et les différents paramètres socio-démographiques et clinico-biologiques.

Lors de la comparaison de groupes, plusieurs tests statistiques ont été appliqués (le test t student, ANOVA) ont été utilisés pour la comparaison des moyennes, afin d'évaluer le degré d'interférence entre les facteurs testés et la présence ou non d'une perturbation du bilan hépatique. La variable dépendante était la présence d'une perturbation du bilan hépatique.

Pour chaque test statistique utilisé, le test était considéré comme statistiquement significatif lorsque p (degré de signification) était inférieur à 0,05. Sachant que plus la valeur est petite, plus il est incontestable que les moyennes diffèrent et par conséquent que les variables sont liées.

RESULTATS

VI-Résultats

A- Description de la population

1- Données sociodémographiques

La population enquêtée comprend 203 patients (57,8% de femmes et 42,2% d'hommes), avec un sex-ratio femme/homme de 1,15.

L'âge moyen de nos patients est de $62,6 \pm 11,5$ ans, avec des extrêmes allant de 24 à 89 ans.

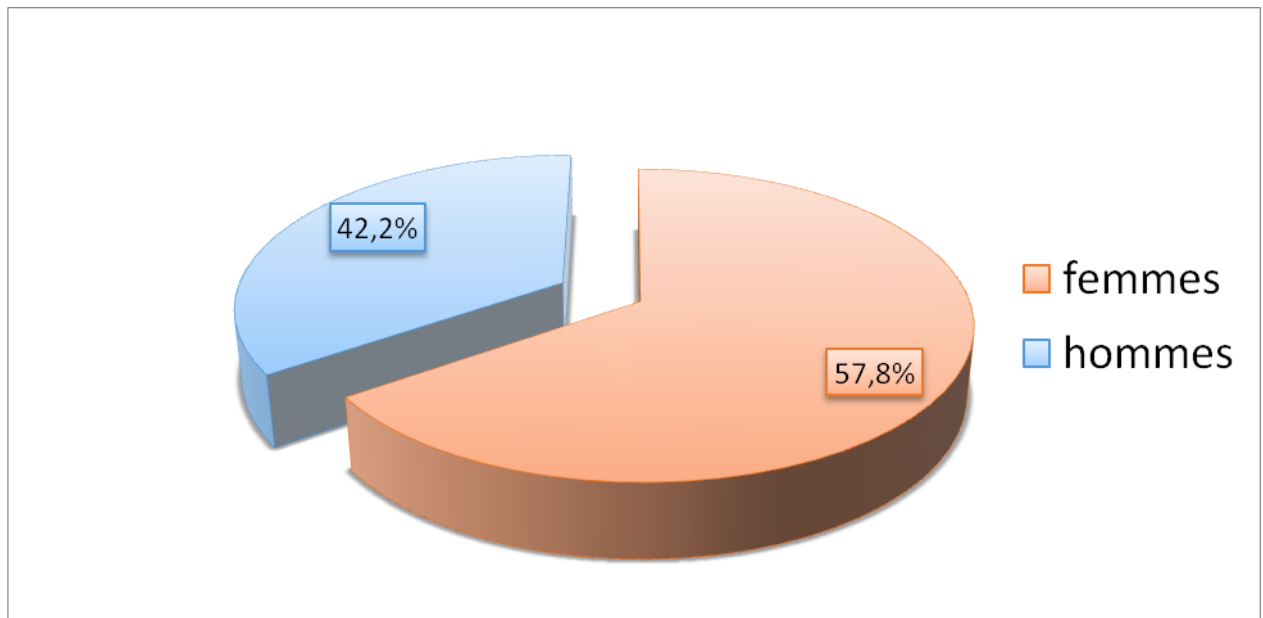


Figure 9: répartition selon le sexe

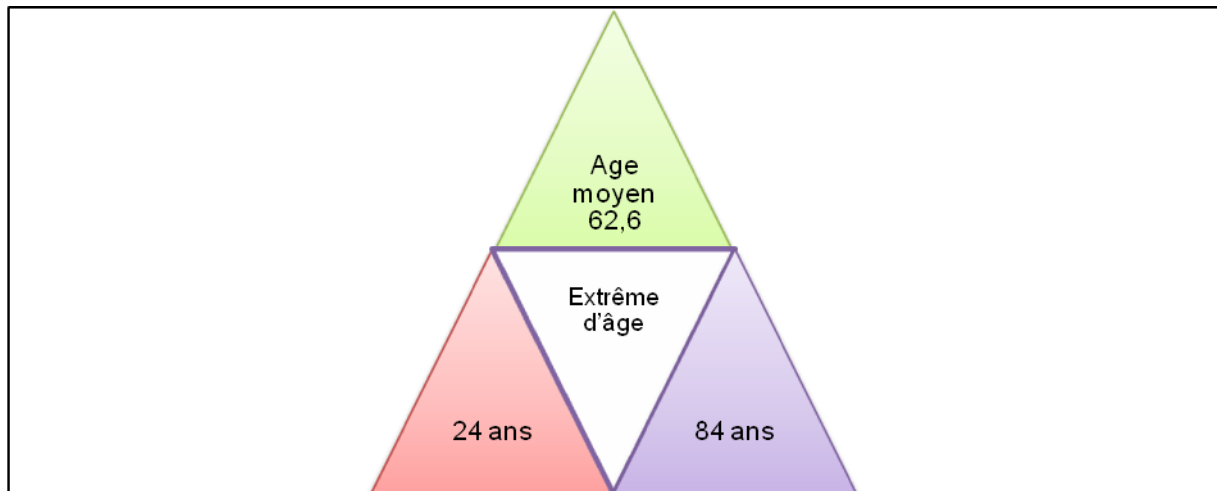


Figure 10 : Age moyen de notre échantillon

2- données anthropométriques

38,2% des patients sont de corpulence normale, 23,6% sont en surpoids.

Alors que 38,2% de nos patients sont obèses avec un IMC moyen de $30,51 \pm 7,29 \text{ kg/m}^2$ et un poids moyen aux alentours de $77,33 \pm 16,39 \text{ kg}$. Dans ce sens, en rapport avec la répartition selon le sexe, 69 % des patients présentant un IMC élevé (IMC moyen de l'ordre de $34,5 \text{ Kg/m}^2$) sont de sexe féminin versus 31 % de patients de sexe masculin avec un IMC moyen de $33,4 \text{ kg/m}^2$.

La majorité de notre population à hauteur de 83,3% a un tour de taille moyen excessif de l'ordre de $104,88 \pm 14,06 \text{ cm}$, traduisant ainsi l'importante insulino-résistance caractérisant notre population.

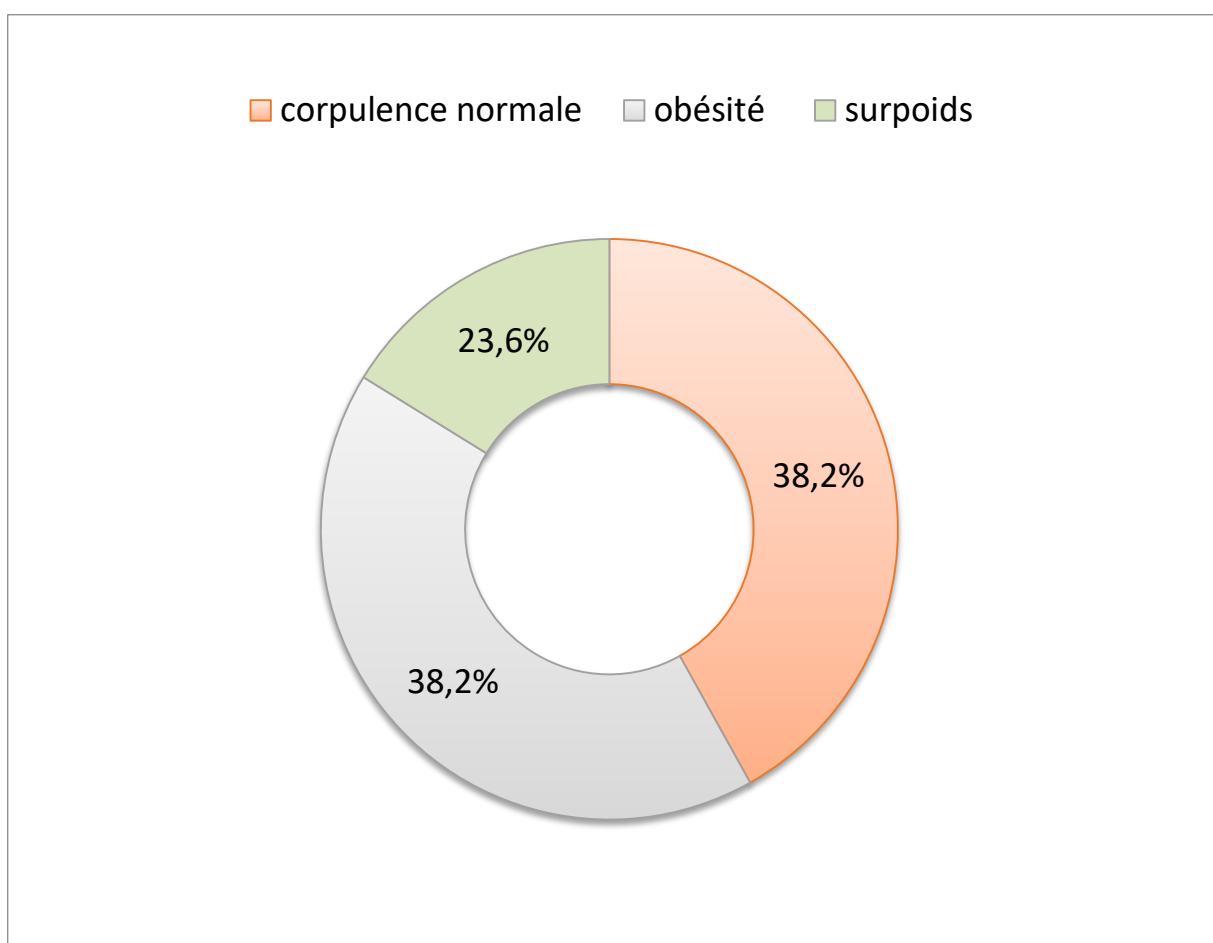


Figure 11 : répartition selon l'indice de masse corporell

3- Données liées à la maladie diabétique

57,1 % de nos patients présentent une hérédité diabétique de type 2 dans la famille. La quasi-totalilté de nos patients sont diabétiques de type 2 à hauteur de 95,6% versus 4,4 % pour le type 1.

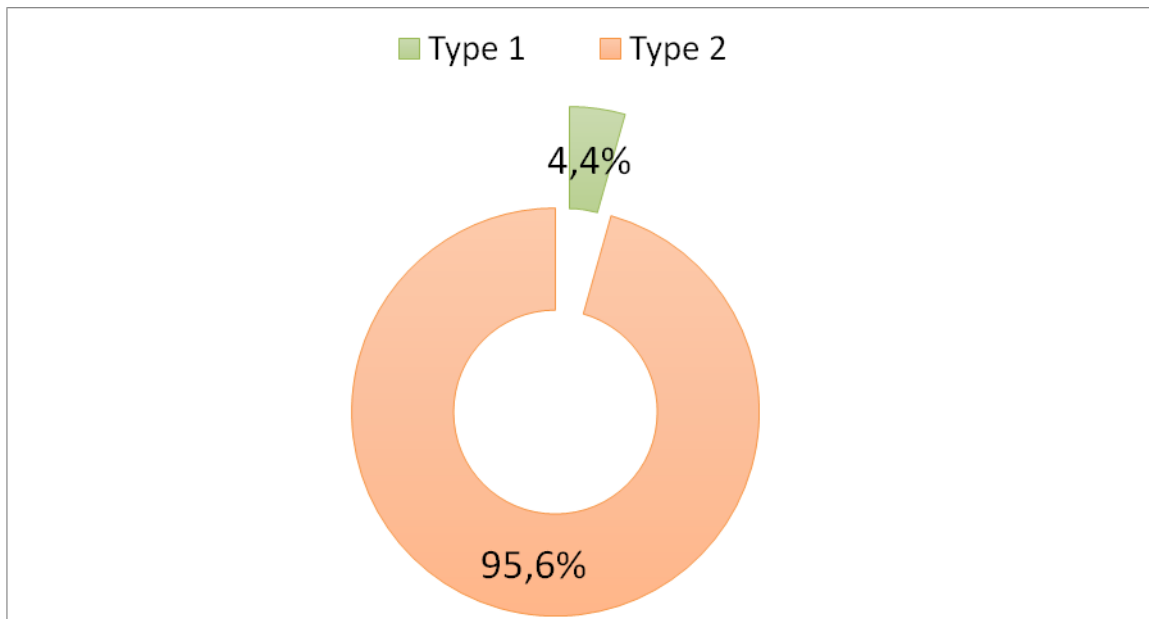


Figure 12 : type de diabète

La durée d'évolution du diabète est de $13,45 \pm 8,9$ ans avec un minimum de quelques jours et un maximum de 40 ans.

Tous nos patients ont bénéficié d'un dosage de l'HbA1c. La quasi-totalité de nos patients (94,2%) présentent un déséquilibre glycémique manifeste, dont le reflet est l'hémoglobine glyquée avec un taux moyen de $11,03 \pm 2,3$ % avec des extrêmes allant de 7 à 17% chez un patient qui a bénéficié d'une électrophorèse de l'hémoglobine à la recherche d'une éventuelle hémoglobinopathie revenue normale.

Il existe un biais de sélection, en occurrence le déséquilibre glycémique, étant donné que le CHU est un établissement hospitalier prodiguant des prestations de soins de troisième niveau.

Nos patients, à leur admission, étaient soumis à différents schémas thérapeutiques.

-- 3,4% de notre échantillon étaient sous MHD seules.

-- 41,2% des patients étaient sous antidiabétiques oraux avec en première intention la metformine, instaurée chez la majorité de nos patients sauf en cas d'intolérance digestive ou

de contre-indication, viennent par la suite les sulfamides hypoglycémiants à type de glimépiride et gliclazide, puis viennent les inhibiteurs de la DDP4 essentiellement la sitagliptine et vildagliptine en association fixe avec la metformine, viennent enfin les glinides (la répaglinide principalement).

-- 25,5 % de nos patients diabétiques de type 2 sont insulino-requérants sous insulino-sensibilisateur et insuline (bedtime, 2 prémix et basal bolus) avec une dose quotidienne moyenne d'insuline de l'ordre de 20 UI/j.

-- 29,9 % de nos patients sont sous insuline de type humain pour la plupart.

Chez les diabétiques de type 1, divers schémas insuliniques sont rencontrés dans notre série entre autres : schémas à 2 injections de prémixées avec ou sans adjonction d'une rapide à midi, schéma basal bolus.

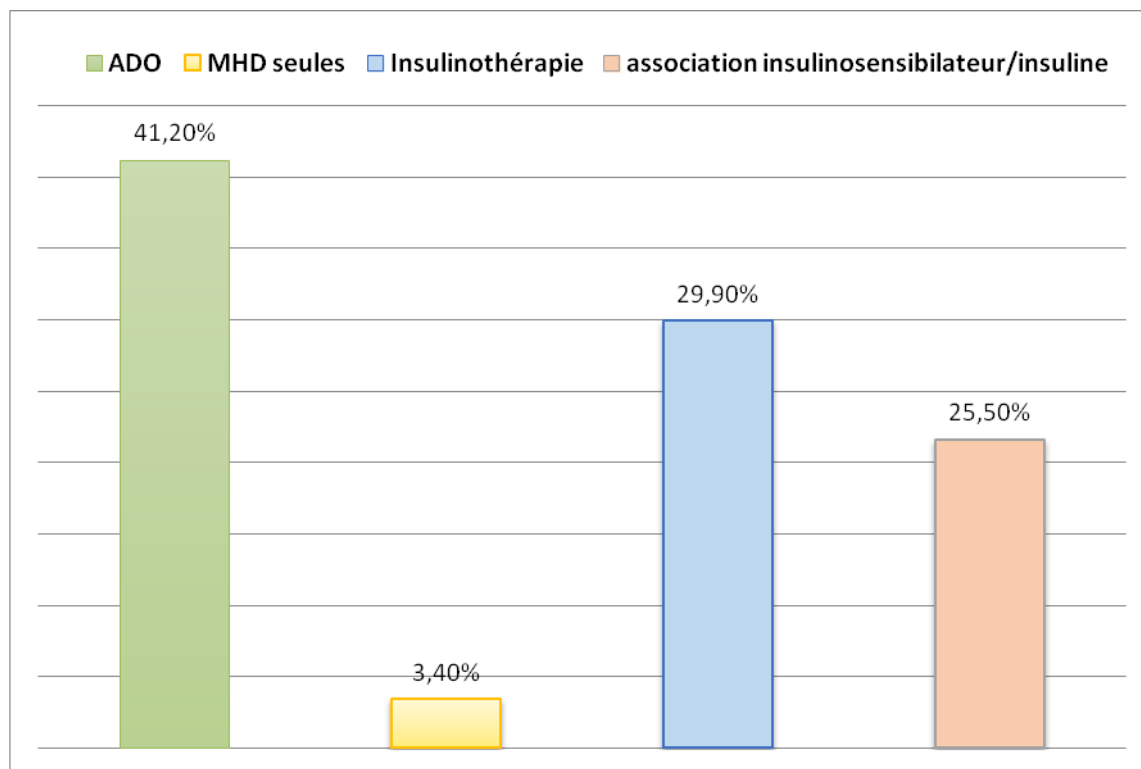


Figure 13 : type de traitement

Concernant l'éducation thérapeutique, tous nos patients à leur admission, bénéficient d'un entretien nutritionnel permettant de relever les éventuelles erreurs diététiques afin de de leur procurer une éducation individuelle ciblée, en plus d'une reprise éducative en séances d'éducation collective interactive à l'aide d'un support éducatif adapté (conversation-map et maquettes...). Ils bénéficient d'ateliers culinaires en cuisine thérapeutique durant leur hospitalisation.

En outre, les patients obèses, sont référés en consultation spécialisée, procurée au sein de notre service avec l'aide d'une diététicienne, où ils bénéficient d'un diagnostic diététique avec une prise en charge adaptée.

4- Stratification du risque cardio-vasculaire et statut dégénératif

En dehors du diabète et de l'obésité androïde, nous nous sommes intéressés aux facteurs de risque cardio-vasculaire classiques

-- 69,7 % de nos patients sont hypertendus. Ils sont traités par monothérapie dans 69,9% des cas, avec recours à une bithérapie chez 2,3% et à une trithérapie chez 1,7% d'entre eux, en revanche 26,1% ne prennent aucune médication antihypertensive.

Tableau 12 : Répartition des antihypertenseurs selon les classes thérapeutiques

Thérapie antihypertensive	Effectif en pourcentage (%)
IEC	36,9
ARA II	29,2
Amlodipine	36,1
Diurétiques	17,6
Autres	22

-- 6,9% de nos patients sont tabagiques. Nous avons pu recenser 3,9% de cas d'éthylisme (consommation non excessive d'alcool ne dépassant pas 30 g chez l'homme et 20 g chez la femme) et 1,5% de cas d'intoxication alcoolo-tabagique.

-- Une dyslipidémie est retrouvée chez 68% de notre population à type d'hypertriglycémie dans 51,2% des cas en raison du déséquilibre glycémique, d'hyperLDLémie dans 43,1% des cas et d'hypoHDLémie dans 55,4% des cas.

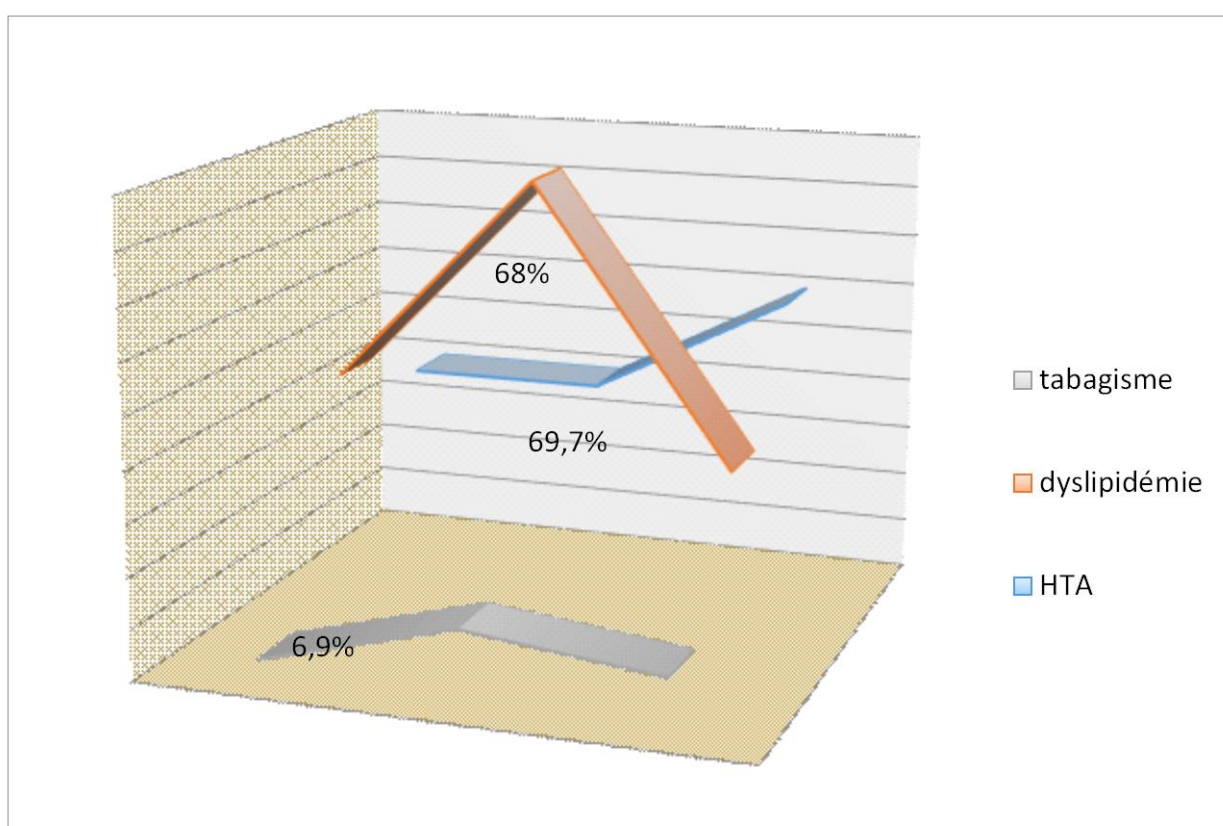


Figure 14 : facteurs de risque cardiovasculaire

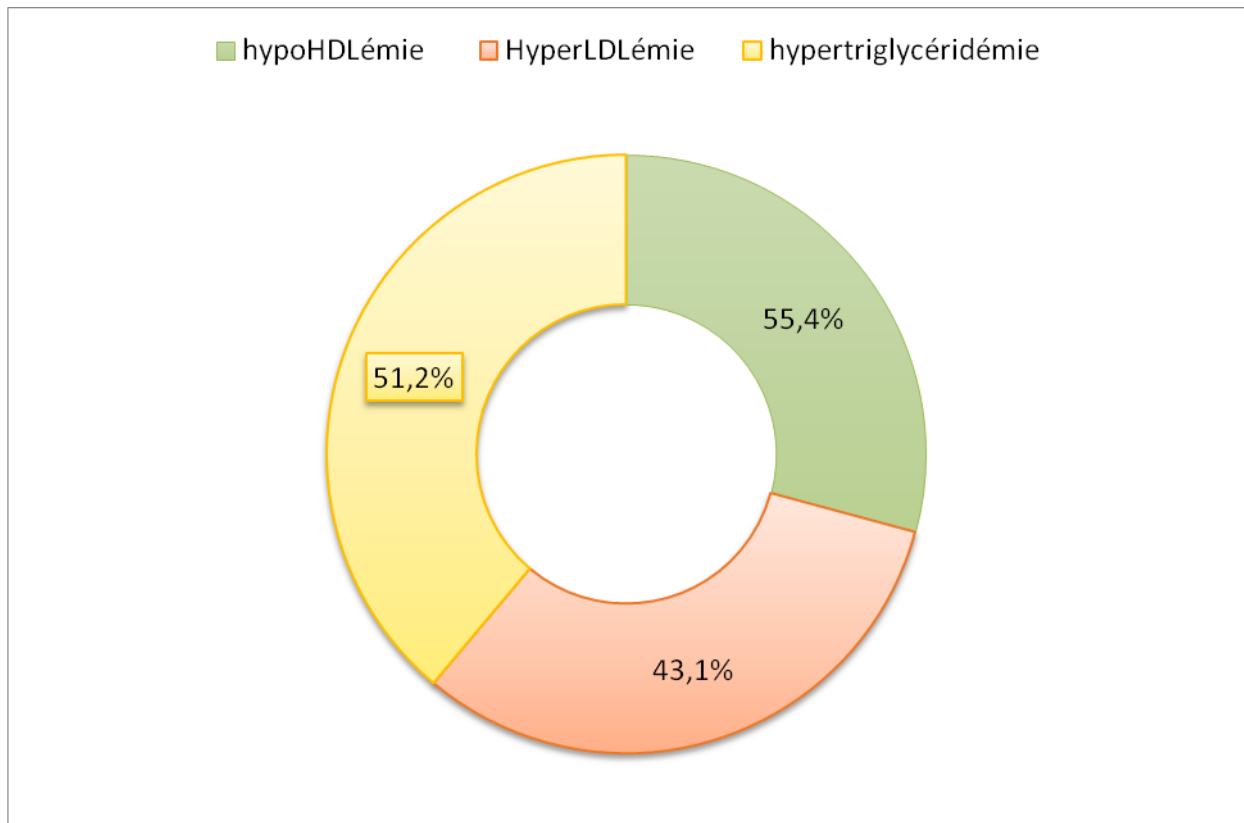


Figure 15 : nature de la dyslipidémie

L'hyperuricémie a été retrouvée chez 27,7% de nos patients avec un taux moyen d'acide urique de $56,85 \text{ mg/l} \pm 22,71$.

Nous avons pu grâce aux données anamnestiques, morpho-biologiques déterminer le statut dégénératif de nos patients, il en ressort que :

- 65,3% de nos malades présentent une complication microvasculaire répartie en :
 - Rétinopathie diabétique à hauteur 36,3%
 - Néphropathie diabétique à hauteur de 39,2% au stade de microalbuminurie chez 21,6% des cas, au stade d'insuffisance rénale tous stades confondus à hauteur de 49,4%
 - Neuropathie diabétique chez 39,2% de notre échantillon.
- 46,8% des patients sont porteurs d'une macroangiopathie :
 - Une cardiopathie ischémique est retrouvée chez 41,1% de nos patients.
 - Une AOMI est retrouvée chez la moitié de nos patients soit 53,7% confirmée par doppler artériel des MI.

- 5,5% ont présenté un accident vasculaire cérébral ischémique.

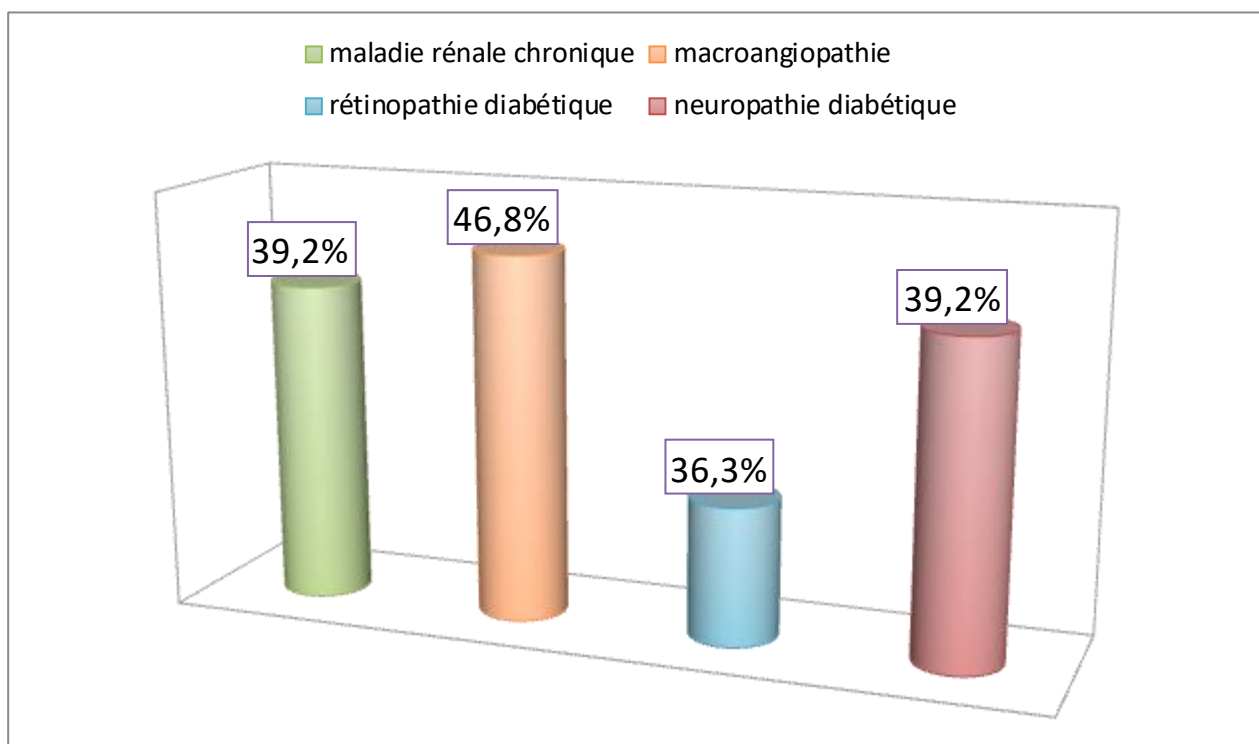


Figure 16 : statut des complications dégénératives

5- Paramètres biologiques hépatiques et lipidiques et nature de la statine

Dans le cadre du bilan pré-thérapeutique pour mise en route d'une statine, tous nos patients ont bénéficié d'un bilan hépatique fait de transaminases et chez certains, nous avons effectué le dosage des CPK notamment en présence d'une insuffisance rénale, d'éthylisme, d'une hypothyroïdie ou de notion de myalgie ou de myopathie.

Tableau 13 : Taux moyen des transaminases et du bilan lipidique

ALAT UI/l	ASAT UI/l	CT g/l	Tg g/l	LDL g/l	HDL g/l
25,7	29,4	1,76	2,01	1,05	0,42

Une stéatose hépatique non alcoolique NAFLD a été recensée chez 3,9% des cas.

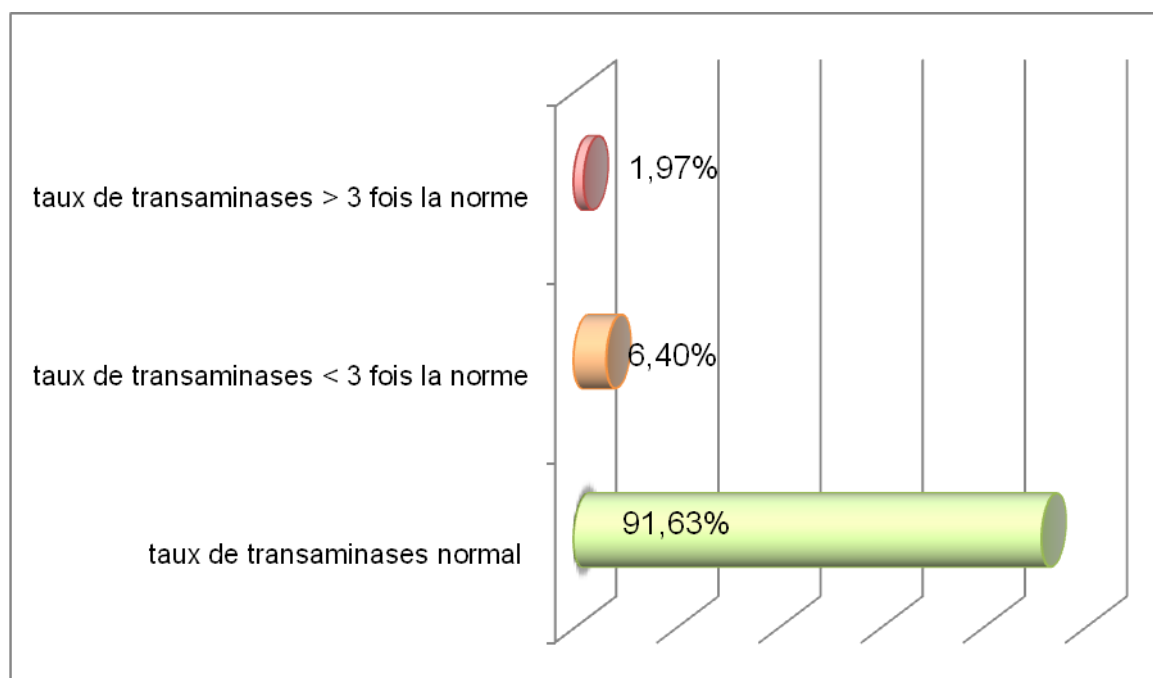


Figure 17 : Répartition selon le taux d'aminotransférases

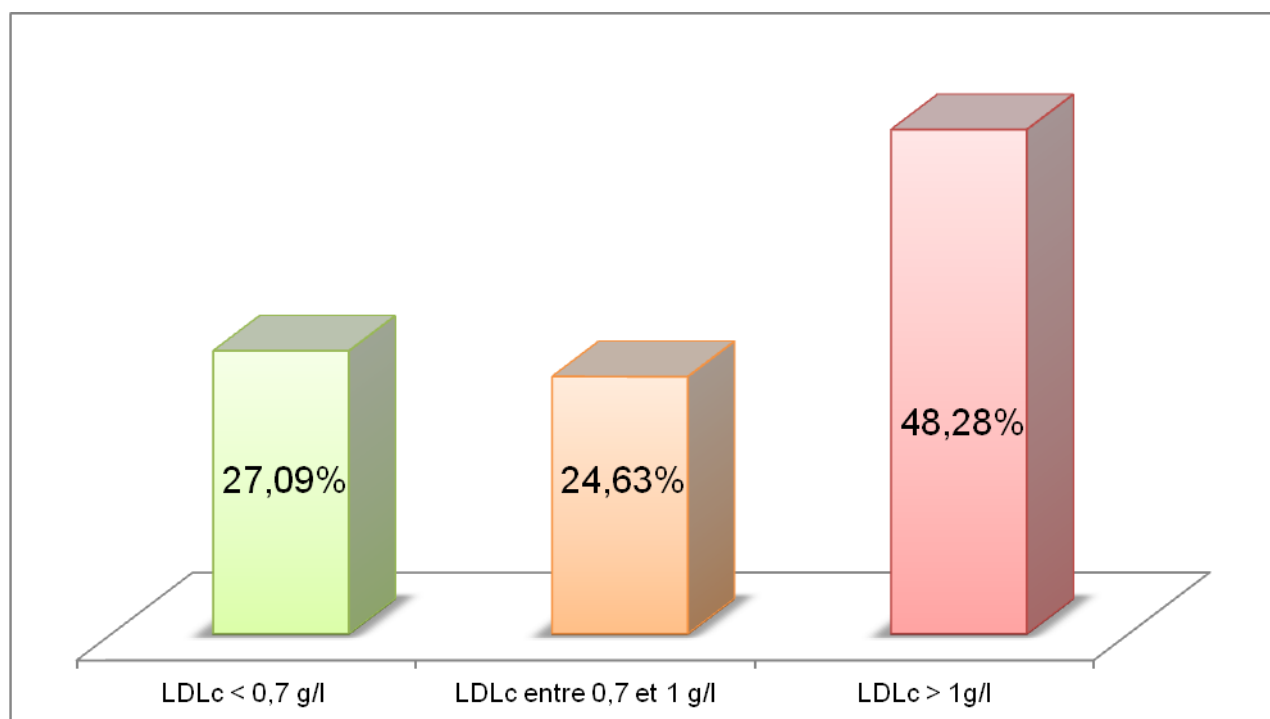


Figure 18: Répartition selon le taux de LDLc

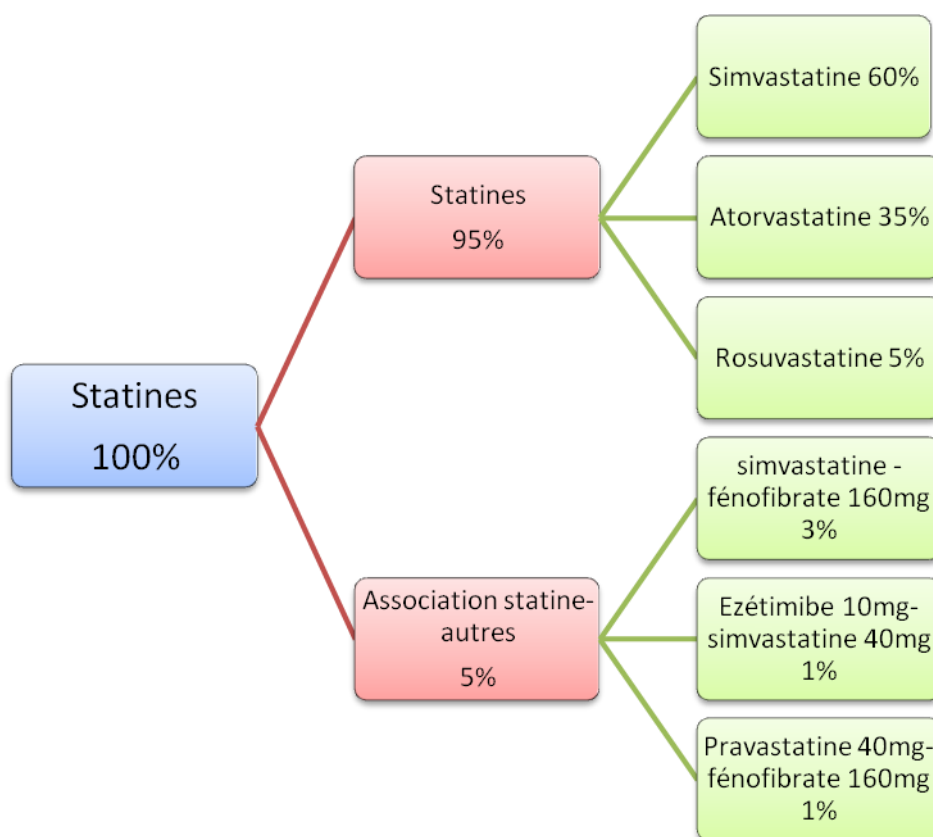


Figure 19 : Répartition des différentes statines

6- Suivi des paramètres biologiques

Notre série a un recul de 29 mois. Nous rapportons donc uniquement l'évolution et les complications thérapeutiques observées à court terme.

Dans le cadre du suivi, nous nous sommes penchés sur l'évolution des tests hépatiques sous statines au fil des consultations.

Pour ce faire, un bilan hépatique de contrôle a été réalisé à 3, 6, 9 et 12 mois objectivant une perturbation du bilan hépatique à type d'élévation des transaminases dans 7,38% des cas (15 patients).

Nous rapportons une cytolysé hépatique imputable aux statines chez 4 de nos patients soit 1,97 % des cas.

Par ailleurs, une nette amélioration du profil morphologique est notée chez 2 patients porteurs d'une NAFLD.

Au cours du suivi, nous assistons à une amélioration des tests hépatiques au fil des consultations chez 13 patients.

7- Caractéristiques de la sous-population de patients présentant une perturbation des tests hépatiques

7,38 % des cas soit 15 patients ont présenté une perturbation du bilan hépatique à type d'élévation des transaminases.

Ce sous-groupe de patients est caractérisé par une nette prédominance féminine avec un sex-ratio femme-homme de 4. Il n'avait pas de doléances, était asymptomatique, et présentait un examen clinique notamment abdominal strictement normal.

Les patients, d'âge moyen de 65,5 ans, sont exclusivement des diabétiques de type 2 avec une ancienneté moyenne du diabète de 12 ans. Ils sont insulino-requérants pour la plupart (60% des cas) avec une dose moyenne d'insuline de 1,9 UI/kg/j, porteurs d'une cardiopathie ischémique dans des cas, hypertendus dans 66,7% des cas. 60% des cas sont dyslipidémiques, en surpoids pour la plupart avec un IMC moyen de 28,62 kg/m² et un tour de taille moyen de 102 cm, avec un statut dégénératif : une rétinopathie diabétique retrouvée dans des 33,3% des cas, une néphropathie diabétique notée chez 26,6% des patients et une macroangiopathie objectivée dans des 53,3% des cas.

Sur le plan biologique, ce sous-groupe de patients avait un taux moyen de cholestérol total de 1,76g/l, de LDLc à 1g/l, de HDLc à 0,40g/l, de triglycérides de 3g/l, de ASAT à 27 UI/l et de ALAT de 33 UI/l.

Sur le plan thérapeutique, tous nos patients sont sous simvastatine à la dose de 20mg.

Sachant que le bilan hépatique initial était normal, ayant permis d'instaurer le traitement par statines, l'évolution a été marquée par l'élévation des transaminases à 3 mois, suivie

d'une nette amélioration des transaminases à 6 mois, puis d'une réascension des tests hépatiques à 9 mois, et de la normalisation de la fonction hépatique à 12 mois.

Tableau 14 : Profil évolutif des transaminases au cours du suivi

	De base	à 3 mois	à 6 mois	à 9 mois	à 12 mois
ASAT UI/L	27	60	28	44	18
ALAT UI/L	33	74	29	53	17

Devant l'élévation des transaminases, les autres étiologies de perturbation du bilan hépatique ont été exclues :

- à l'interrogatoire en particulier l'ingestion excessive d'éthanol, le recours à des traitements hépatotoxiques,
- par la réalisation d'un bilan de cholestase (bilirubinémie, gamma glutamyl-transférase et phosphatases alcalines) et des sérologies hépatitiques notamment B et C.

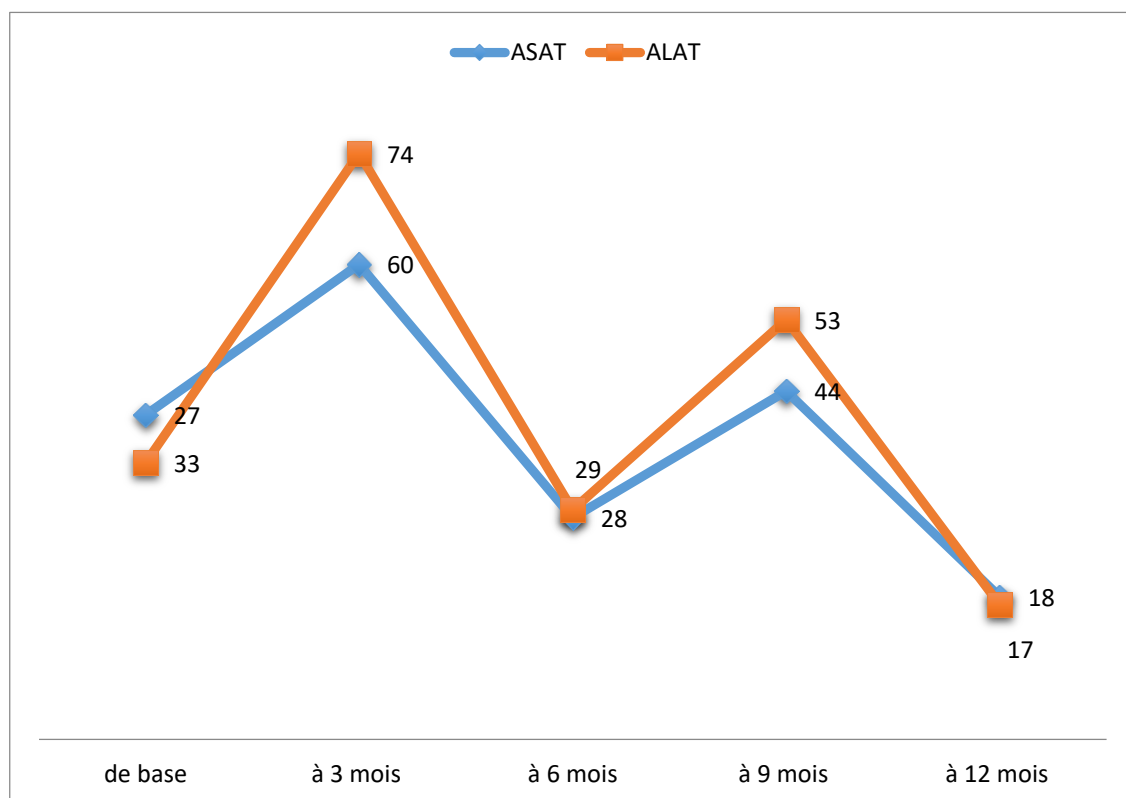


Figure 20 : Profil évolutif des transaminases au cours du suivi

Tableau 15 : Caractéristiques de base des participants de l'étude groupés en fonction du bilan hépatique

Variables	Population générale	Sous-groupe avec élévation des aminotransférases
Sexe (%)		
Masculin	42.2	46.3
Féminin	57.8	53.7
Sexe ratio	1.15	4
Age (ans)	62.6	65.5
Type de diabète (%)		
De type1	4.4	0
De type 2	95.6	100
IMC (kg/m2)	30.51	28.62
TT moyen (cm)	104.88	102
HbA1c (%)	11.03	9.5
HTA (%)	69.7	66.7
Hyperuricémie (%)	27.7	30
Rétinopathie diabétique (%)	36.3	33.3
Maladie rénale chronique (%)	39.2	26.6
Macroangiopathie (%)	46.8	53.3
CT (g/l)	1.76	1.76
LDLc (g/l)	1.05	1
HDLc (g/l)	0.4	0.4
Tg (g/l)	2.01	3
ASAT (ui/l)	25.7	27
ALAT (ui/l)	29.4	33

B- Etude analytique entre le bilan hépatique et certains paramètres

Nous nous sommes intéressés aux facteurs prédisposant à la survenue d'une perturbation du bilan hépatique sous statines.

Pour ce faire, nous avons comparé l'influence des différents paramètres socio-démographiques, clinico-biologiques et du bilan dégénératif sur l'éventuelle survenue d'une élévation des tests hépatiques.

Nous n'avons pu relever aucun facteur statistiquement significatif qui pourrait prédisposer à la survenue de perturbations du bilan hépatique, en raison probablement de l'infime prévalence des perturbations des transaminases sous statines malgré le large effectif de notre série.

1- Paramètres sociodémographiques et anthropométriques

a- Sexe des patients

Nous n'avons pas pu établir de lien de significativité entre les tests hépatiques et le sexe de nos patients avec un p respectif chez les femmes et les hommes de 0,286 et 0,340.

Au même titre, le taux moyen des transaminases n'est pas significativement influencé par le sexe des patients.

b- Age des patients

De même, il ressort de notre analyse que l'élévation des tests hépatiques n'est pas influencée significativement par l'âge ($p=0,9$).

La moyenne d'âge chez les sujets porteurs d'une perturbation des transaminases était de 65,5 ans alors qu'elle était de 62,6 ans chez les patients avec bilan hépatique normal.

c- Données anthropométriques

De notre analyse, Il ne ressort aucun lien de significativité entre la survenue de complications hépatiques et entre l'indice de masse corporelle d'une part, et du tour de taille d'autre part.

La majorité de nos patients avec bilan hépatique perturbé sont en surpoids avec un IMC moyen de 28,62kg/m², or les patients sans élévation des transaminases sont plutôt obèses avec un IMC moyen de 30,51kg/m².

2- Paramètres liés au diabète

a- Type de diabète

Malgré que les patients présentant une perturbation du bilan hépatique ne soient que des diabétiques de type 2, il n'existe pas d'impact de type du diabète sur l'élévation des transaminases.

b- Durée d'évolution du diabète

Chez les patients présentant une élévation des transaminases, la moyenne d'évolution du diabète est de 12 ans, alors qu'elle est de 13,45 ans chez les patients au bilan hépatique normal.

L'ancienneté de diabète n'influence pas la survenue d'une élévation des transaminases ($p=0,123$).

c- Equilibre glycémique

Bien que le sous-groupe de patients avec transaminases élevées soit relativement mieux équilibré que le reste de l'échantillon (taux moyen d'HbA1c à 9,5% versus 11,03%), aucun lien significatif n'a été établi entre la survenue d'une perturbation des tests hépatiques et l'équilibre glycémique ($p=0,471$).

d- Type de traitement

Il n'existe aucun lien de significativité entre le type de traitement et les anomalies du bilan hépatique sachant, que 60% des patients avec bilan hépatique perturbé sont insulinorequérants.

e- Complications dégénératives

La présence de macroangiopathie a un impact à la limite de la significativité sur l'élévation de l'aspartate aminotransférase ($p=0,052$).

Par ailleurs, l'élévation des transaminases n'est pas corrélée à la présence de complications dégénératives microangiopathiques ($p=0,663$).

3- Bilan hépatique de base

Une minorité de nos patients à hauteur de 7% dans le sous-groupe ayant présenté une élévation ultérieure des transaminases avait un bilan hépatique de base perturbé. En revanche, ils présentent un rapport ALAT/ASAT >1 (en rapport probablement avec une NAFLD en raison de l'intrication du syndrome métabolique et de l'insulinorésistance).

Par ailleurs, la totalité des patients du reste de l'échantillon ont un bilan hépatique de base strictement normal.

Bien que l'on assiste à une perturbation du bilan hépatique de base dans le sous-groupe avec des transaminases élevées, il n'existe pas de corrélation entre un bilan hépatique initial perturbé et la survenue ultérieure d'une hépatotoxicité.

4- Statines : quelle molécule ? quelle posologie ?

La totalité de nos patients ayant présenté une élévation des transaminases était sous simvastatine à la dose de 20mg/jour. Par conséquent, **le type de molécule prescrit influence à la limite de la significativité la survenue d'une hépatotoxicité ($p=0,057$)**. Or, l'effet dose-dépendant n'a pas été mis en évidence ($p=0.06$).

En somme, il ressort de l'analyse de notre série, qu'il n'existe aucun facteur de risque pouvant favoriser la survenue d'une perturbation des tests biologiques hépatiques sous l'effet des statines. **Alors que la présence de macroangiopathie et que le type de statines influencent à la limite de la significativité la survenue d'une élévation ultérieure des aminotransfé**

DISCUSSION

VII- Discussion

Les inhibiteurs de l'HMG-CoA réductase constituent une classe médicamenteuse très largement prescrite chez les patients diabétiques, ciblée sur l'hypercholestérolémie, le contrôle de l'athérosclérose dans le cadre de la prévention cardio-vasculaire primo-secondaire.

Le paysage de l'hépatotoxicité médicamenteuse est en perpétuelle évolution et les deux dernières années l'ont bien confirmé. Malgré une littérature très abondante dans ce domaine, les données épidémiologiques sont finalement limitées et basées essentiellement sur des analyses rétrospectives faites à partir des notifications spontanées d'atteintes hépatiques recueillies dans les centres de pharmacovigilance [130]. Très récemment, deux études prospectives viennent d'apporter des informations plus précises sur l'épidémiologie de la toxicité hépatique médicamenteuse [131].

Parmi les principaux agents impliqués, on trouve les hypolipémians [132]. Les hypolipémians constituent une classe médicamenteuse très importante sur le plan de la santé publique et en volume de prescription. Les approches thérapeutiques actuelles visant à modifier le métabolisme lipidique, peuvent s'accompagner d'une toxicité inattendue et qui n'est pas étonnante compte tenu du rôle très important du foie dans le métabolisme des lipides et des lipoprotéines.

Les nombreuses études cliniques ayant évalué l'efficacité des statines, ont arbitrairement, mais de façon constante, utilisé l'existence d'une élévation persistante des transaminases au-delà de trois fois la limite supérieure de la normale en deux ou trois occasions comme critère de jugement de la sécurité du traitement [133].

Ces études cliniques ont bien démontré que les statines actuellement utilisées présentent un excellent profil de sécurité [134]. Leur administration s'accompagne fréquemment d'une augmentation modérée et transitoire des transaminases au cours des trois premiers mois de

traitement, et de façon totalement asymptomatique en particulier pour la pravastatine, la fluvastatine, la lovastatine et la simvastatine. Cette élévation régresse très souvent malgré la poursuite de l'administration du médicament.

L'élévation des transaminases induite par les statines, n'entraîne pas de changements histopathologiques, particulièrement en présence d'un taux de bilirubine normal, d'où le terme de «transaminites». L'élévation seule des ALAT n'est pas une entité pathologique et peut être la conséquence de la baisse du taux de cholestérol engendrée par les statines ou d'autres agents hypolipémifiants (fibrates, niacine ou ézetimibe).

Dans notre série, la prévalence est de 7,38%. Elle se trouve plus élevée que celle signalée dans la littérature en raison de l'âge avancé de nos patients, des comorbidités associées notamment cardio-vasculaires d'où un objectif LDLc plus strict soit <0,7g/l. Tous ces facteurs, d'autant plus intriqués, concourent à la survenue de perturbation du bilan hépatique.

La plupart des études qui se sont intéressées au profil de sécurité des statines, rapporte une prévalence des perturbations du bilan hépatique de l'ordre de 3% [135].

Pour notre part, la totalité des patients de notre série ayant présenté une perturbation du bilan hépatique, était sous simvastatine à la dose de 20mg. Nous comparons nos résultats à ceux de Chalasani [136] et ceux de Denus [137], qui rapportent une prévalence de 3,1% sous 20 mg de simvastatine.

Tableau 16 : valeurs des aminotransférases de patients sous 20 mg de simvastatine

	<i>Chalasani</i>	<i>Notre série</i>
	<i>n= 904</i>	<i>N=203</i>
Bilan hépatique de base (UI/l)		
ASAT	29	27
ALAT	25	33
Prévalence de l'élévation des		
aminotransférases à 3 mois (%)	3.1	7.38
Bilan hépatique de contrôle à 6 mois (UI/l)		
ASAT	34	28
ALAT	42	29

Dans notre série, l'augmentation modérée des transaminases (ne dépassant pas 3 fois la normale pour les ALAT) imputable à la simvastatine, s'est produite au cours des trois premiers mois du traitement, de façon totalement asymptomatique et transitoire.

Nos résultats sont en parfait accord avec ceux de la littérature.

En effet, l'élévation des enzymes hépatiques survient 3 à 4 mois après le début du traitement. Elle est transitoire, modérée (ALAT 2 à 3 fois la norme), réversible, asymptomatique avec un effet-dose (1% en cas de faible dose à modérée et atteint 3% en cas de forte dose).

Par ailleurs, des auteurs rapportent une élévation persistante des aminotransférases, supérieure à 3 fois la normale, dans 1 à 3% des cas pour la fluvastatine, la lovastatine, la pravastatine et la simvastatine, alors qu'elle est d'environ 0,7% pour l'atorvastatine [138].

Une étude menée au Wishard Memorial Hospital à l'université d'Indiana [136], a regroupé 3 cohortes: la première incluant 342 patients dyslipidémiques recevant des statines ayant un bilan hépatique de base élevé, la 2^{ème} constituée de 1437 patients sous statines avec bilan hépatique initial normal et la 3^{ème} faite de 2245 patients ne recevant pas de statines ayant un bilan hépatique perturbé.

Nous nous sommes particulièrement focalisés sur les résultats de la 2^{nde} cohorte dont le design est similaire à celui de notre série. Une prévalence de l'élévation modérée des transaminases de 1,9% y est rapportée.

Tableau 17 : comparaison entre la cohorte du Wishard Memorial Hospital et notre série

	<i>Wishard Memorial Hospital</i>	<i>Notre série</i>
	<i>n=1437</i>	<i>n=203</i>
Age (ans)	57	65.5
Sexe féminin (%)	70	53.7
Poids (kg)	91.17	77.91
ASAT (ui/l)	22	27
ALAT (ui/l)	20	33
Cholesterol total (g/l)	2.45	1.76
LDLc (g/l)	1.41	1
HDLc (g/l)	0.51	0.4
Tg (g/l)	2.40	3

L'effet de classe thérapeutique et l'effet-dose n'ont pas pu être vérifiés dans notre série du fait que les patients ayant présenté une élévation des transaminases recevaient tous la simvastatine à la dose de 20 mg.

Dans la littérature, l'incidence est similaire pour les différentes classes de statines, bien que leurs propriétés pharmacocinétiques diffèrent [138].

Dans ce sens, dans l'analyse de la cohorte scandinave 4S, portant sur 4444 patients traités pendant plus de 5 ans, par 20 à 40 mg de simvastatine [5], il a été démontré qu'une élévation des transaminases supérieure à 3 fois la normale n'était pas significativement différente dans le groupe des patients traités par simvastatine ou par placebo. Des données similaires ont été obtenues sous lovastatine, atorvastatine et pravastatine.

Dans une série de 2400 patients suivis pendant 12 mois, 1% de cette cohorte avait une élévation documentée des transaminases supérieure à 3,5 fois la norme sous simvastatine [139]. Ces anomalies étaient notées chez les patients prenant plus de 40 mg de simvastatine par jour. Une minorité de ces patients à hauteur de 0,1% devait interrompre la statine.

Dans le même contexte, dans une étude portant sur la pravastatine, 0,5% des patients recevant 40 mg de pravastatine avait une élévation des ALAT supérieure à 5 fois la norme et 0,2% supérieure à 9 fois la norme [140].

Dans une récente méta-analyse, réunissant 49 275 patients participant à 13 études de grande taille randomisées contre placebo, les traitements par statine à doses faibles ou modérées n'étaient pas associés à une augmentation significative des enzymes hépatiques par rapport au placebo [141].

Tableau 18 : prévalence de l'élévation des transaminases
(Résultats de larges essais randomisés sur la sécurité des statines)

	bras simvastatine 20 mg	bras traitement intensif
Phase Z de l'essai A à Z (n= 4497) [142]	0.4%	Simva 80 mg 0.9%
IDEAL (n= 8888) [143]	0.11%	Atorva 80 mg 0.07%
Notre série (n=203)	7.38%	-

À l'inverse, la survenue de cas d'atteintes hépatiques symptomatiques est rare.

Dans notre série, aucune atteinte symptomatique n'a été observée.

L'atteinte la plus fréquente est cytolytique pour la plupart des molécules, en revanche les atteintes mixtes ou cholestatiques sont moins courantes. La simvastatine constitue une exception avec une expression plus souvent cholestatique.

Dans notre série, une cytolyse hépatique imputable à la simvastatine est retrouvée dans 1,97% des cas.

Le délai de survenue de l'atteinte hépatique varie. Néanmoins, dans les formes d'hépatite aiguë cytolytique, qui sont la principale manifestation, l'atteinte hépatique survient

généralement entre quelques semaines et les six premiers mois de traitement. Elle est dans l'ensemble peu sévère et régresse complètement à l'arrêt de la statine.

Dans une étude rapportant 34 cas d'hépatite médicamenteuse, 15% étaient en rapport avec les hypolipémiants dont 9% avec l'atorvastatine [144].

Un cas isolé d'atteinte hépatique cytolytique a été signalé avec la rosuvastatine. En revanche, aucun cas n'a été rapporté avec la mévastatine ou la pitavastatine [145].

Dans un essai intéressant la simvastatine, il n'y avait pas d'épisode d'hépatite cliniquement significative et le profil de sécurité était comparable chez les patients de plus de 65 ans et de moins de 65 ans dans une étude de suivi à long terme [146].

Dans notre série, en dehors de l'atteinte cytolytique, aucun cas d'atteinte hépatique notamment cholestatique n'a été constaté.

Les autres types d'atteintes hépatiques sont très rares. Deux cas de cirrhose ont été rapportés ; l'un avec la simvastatine et l'autre avec la lovastatine. Un cas de cholangite chronique avec ductopénie a été signalé avec la lovastatine et un cas d'hépatite granulomateuse également avec cette même molécule.

Dans notre série, aucun cas d'atteinte hépatique grave n'a été signalé.

Par ailleurs, La fréquence d'accidents hépatiques cliniques graves est estimée à 0,2 pour 100 000 personnes. Seuls deux cas d'hépatite grave ont été rapportés, l'un avec la lovastatine et l'autre avec la simvastatine.

L'incidence des cas d'atteinte sévère avec insuffisance hépatique fulminante conduisant à un décès ou une transplantation hépatique extrêmement rares est estimée à un cas pour 100 000 patients traités.

L'analyse des 232 cas d'atteintes hépatiques aiguës potentiellement en rapport avec la lovastatine [147] a permis d'estimer que le risque d'hépatite fulminante attribuable à la lovastatine était de 2/1000000 de patients traités.

Parmi 51 741 patients ayant eu une transplantation hépatique aux Etats-Unis entre 1990 et 2002, trois patients ont été transplantés pour une hépatite fulminante imputable à une statine (cerivastatine n=2, retirée du marché du fait de rhabdomyolyses fréquentes et graves, simvastatine n=1) [148].

L'hépatotoxicité est majorée en cas de prise de plusieurs médicaments métabolisés par le cytochrome P450, à titre d'exemple les fibrates, le diltiazem, le vérapamil ou l'amiodarone. Un risque potentiel d'hépatite et de fibrose existe en cas de combinaison de fibrates et de statines. En général, de fortes doses de statines doivent être évitées en cas de prise simultanée de fibrates.

Dans notre série, les patients ayant présenté une perturbation des tests hépatiques, ne prenaient pas d'association statine-fibrate.

Qu'en est-il des populations à risque ?

Les statines ont depuis toujours été suspectées d'hépatotoxicité en raison d'une augmentation modérée des transaminases, or les malades ayant des transaminases élevées ont été largement exclus des essais thérapeutiques les concernant.

Des études complémentaires sont nécessaires pour savoir s'il serait intéressant de traiter par statines des patients hypercholestérolémiques et/ou à risque cardio-vasculaire, présentant une élévation modérée des ALAT supérieure à 3 fois la normale, ce qui est aujourd'hui contre-indiqué.

Chez les patients diabétiques, la principale cause de l'augmentation modérée des transaminases est la stéatopathie métabolique. Considérée comme étant la manifestation hépatique du syndrome métabolique, elle est associée aux complications cardiovasculaires indiquant très fréquemment le recours aux statines.

A cet égard, les résultats de l'étude de «Dallas» [149] sont très instructifs. Ils affirment l'existence d'une corrélation entre le traitement par statines, le contenu hépatique en triglycérides et le taux de transaminases.

L'usage de statines n'est pas associé à une fréquence plus importante de stéatose. Inversement, il a été démontré que chez les patients porteurs d'une stéatose hépatique, l'utilisation de statines n'est pas associée à une prévalence élevée d'anomalies des transaminases.

Dans notre série, une NAFLD est recensée chez 3,9% des cas. Après mise sous statine, une amélioration morpho-biologique a été constatée.

Deux récentes études ont établi que les statines pouvaient être administrées avec sécurité chez des patients porteurs d'une stéatopathie métabolique.

L'étude GREACE (Greek Atorvastatin and Coronary Heart Disease Evaluation) est l'analyse post-hoc d'un essai thérapeutique prospectif ouvert de 1600 adultes [113].

Au départ, 437 malades avaient des transaminases modérément élevées ($<3N$), sans autre cause qu'une stéatopathie (95% d'entre eux avaient un diabète et/ou un syndrome métabolique associé).

Chez ces patients, les transaminases et la gamma glutamyl transférase baissaient progressivement et significativement sous statines (se normalisant chez 89% des malades),. Une augmentation des transaminases de plus de 3 fois la normale (aucun cas d'ictère) ne fut observée que chez 10 malades (1,1%), régressive avec une diminution de dose chez 3 patients et l'arrêt de la statine dans 7 cas.

En outre, les patients avaient moins d'évènements cardiovasculaires s'ils recevaient une statine (9,7%), la réduction du risque (68%) étant plus forte que pour les malades ayant des transaminases normales (14%).

En somme, selon les résultats de l'étude GREACE publiée dans le *Lancet* [113], l'utilisation à long terme des statines n'augmente pas le risque d'affection hépatique chez les patients présentant un bilan hépatique anormal et pourrait même améliorer la fonction hépatique.

Ils montrent ensuite que le traitement par statine, indépendamment d'une perte de poids, est associé à la normalisation des transaminases et de la GGT chez la grande majorité des malades; ce fait est concordant avec des essais pilotes (basés sur les transaminases et l'échographie) et l'analyse post hoc récente d'un essai randomisé de l'atorvastatine montrant une réduction de la stéatose mesurée au scanner. Le mécanisme bénéfique de l'action des statines sur la stéatopathie est inconnu, mais elles pourraient réduire indirectement l'insulinorésistance. De plus, il semblerait que les statines confèrent une protection cardiovasculaire supérieure aux patients ayant un bilan hépatique perturbé au départ et que cette efficacité sur les événements cardiovasculaires cliniques est d'autant plus forte que le risque est plus élevé [150].

CONCLUSION

VIII- Conclusion

L'importance du traitement de la dyslipidémie du patient diabétique a été bien mise en évidence dans l'étude STENO-2 [78] dans laquelle le traitement hypolipémiant a été évalué comme étant le plus important contributeur à la réduction des évènements cardiovasculaires. Le traitement de la dyslipidémie d'un diabétique est un élément capital dans la prise en charge globale du risque cardiovasculaire de ces patients. Les statines sont le traitement de choix de première intention.

Les statines représentent une classe pharmacologique majeure dont le rapport risque/bénéfice est clairement en faveur du bénéfice. Elles constituent une classe médicamenteuse très importante en volume de prescription chez les patients diabétiques. Cependant, il semblerait que les statines aient d'autres effets métaboliques pouvant être bénéfiques ou au contraire délétères pour le patient.

Une augmentation des transaminases cliniquement non significative est fréquente. Cette élévation imputable aux statines n'est pas corrélée à des changements histopathologiques ou à une atteinte hépatique, particulièrement en présence d'une bilirubinémie normale, d'où le terme de «transaminites». L'élévation seule des ALAT n'est pas une entité pathologique et peut être la conséquence de la baisse du niveau de cholestérol intracellulaire induit par les statines.

L'incidence est similaire pour les différentes classes de statines, bien que leurs propriétés pharmacocinétiques diffèrent.

Dans notre série, nous notons une prévalence de l'élévation des aminotransférases de l'ordre de 7,38 %.

Nous avons revu nos résultats à la lumière des données de la littérature, il en ressort que l'élévation des enzymes hépatiques est modérée au cours des trois premiers mois du

traitement, de façon totalement asymptomatique, transitoire, réversible, dose-dépendante, et spontanément résolutive malgré la poursuite du traitement.

Il n'y a pas de contre-indication à l'utilisation de statines lorsqu'elles sont indiquées chez les patients porteurs d'une stéatopathie métabolique.

La controverse sur l'indication du dosage de routine des tests hépatiques persiste malgré les larges essais randomisés de sécurité des statines.

RESUME

Les statines sont le traitement hypolipémiant le plus efficace pour la prévention cardiovasculaire et sont largement utilisées dans la prise en charge des maladies cardiovasculaires chez les patients diabétiques. Les nombreuses études randomisées et contrôlées ont montré une bonne sécurité des statines au niveau hépatique. Toutefois, l'un des effets secondaires les plus connus est l'élévation des transaminases qui reste dans la majorité des cas transitoire, modérée et asymptomatique.

Notre travail s'est proposé d'établir le profil épidémiologique, clinico-biologique et évolutif de patients diabétiques sous statine, de relever les caractéristiques du sous-groupe de patients ayant présenté une perturbation du bilan hépatique, de le comparer avec différentes séries existantes afin de relever les facteurs de risque de survenue d'une hépatotoxicité, en nous limitant toutefois qu'à l'élévation des aminotransférases.

Nous avons mené une étude prospective, de type descriptive analytique monocentrique, au service d'Endocrinologie et Maladies Métaboliques du CHU Hassan II de Fès, sur une période de 28 mois.

Notre série inclut 203 patients diabétiques de type 2 pour la plupart, d'âge moyen de $62,6 \pm 11,5$ ans, de prédominance féminine. 69,7% de nos patients sont hypertendus, 6,9% sont tabagiques. Nous avons pu recenser 3,9% de cas d'éthylisme et 1,5% de cas d'intoxication alcoolo-tabagique. Une dyslipidémie est retrouvée chez 68% de notre population. L'hyperuricémie a été retrouvée dans 27,7% des cas. 65,3% de nos malades présentent une complication microvasculaire et 46,8% sont porteurs d'une macroangiopathie. Dans le cadre du bilan pré-thérapeutique pour mise en route d'une statine, le taux moyen d'aminotransférases était de 25,7 ui/l pour les ALAT et de 29,4 ui/l pour les ASAT. Un contrôle est réalisé à 3, 6, 9 et 12 mois, objectivant une perturbation du bilan hépatique à type d'élévation des transaminases dans 7,38% des cas. Une cytolyse hépatique imputable aux statines est rapportée dans 1,97% des cas après étude de pharmacovigilance.

La sous-population, présentant une élévation des transaminases, de nette prédominance féminine, est d'âge moyen de 65,5 ans. Elle présentait un examen clinique notamment abdominal strictement normal. 60% des cas sont dyslipidémiques, en surpoids, avec au statut dégénératif : une rétinopathie diabétique retrouvée dans des 33,3% cas, une maladie rénale chronique notée dans 26,6% des cas et une macroangiopathie objectivée dans des 53,3% cas ; d'où un objectif LDL strict de moins de 0,7g/l devant le profil de nos patients à très haut risque cardiovasculaire.

Sur le plan biologique, ce sous-groupe de patients avait un taux moyen de cholestérol total de 1,7g/l, de LDLc à 1g/l, de HDLc à 0,40g/l, de triglycérides de 3g/l, de ASAT de 27 UI/l et de ALAT de 33 UI/l.

Sur le plan thérapeutique, les patients ayant présenté une élévation des aminotransférases recevaient tous de la simvastatine à la dose de 20mg.

L'administration de statine, dans notre série, s'accompagne d'une augmentation modérée des transaminases au cours des trois premiers mois de traitement, de façon totalement asymptomatique.

Soulignons que la présence de macroangiopathie et que le type de statine influencent à la limite de la significativité la survenue d'une élévation ultérieure des aminotransférases.

L'usage à long terme des statines n'augmente pas le risque d'affection hépatique chez les patients présentant un bilan hépatique anormal et pourrait même améliorer la fonction hépatique. De plus, il semblerait que les statines confèrent une protection cardiovasculaire supérieure aux patients ayant un bilan hépatique perturbé au départ et que cette efficacité sur les évènements cardiovasculaires cliniques est d'autant plus forte que le risque est plus é

REFERENCES

BIBLIOGRAPHIQUES

1. Tan CE, Chew LS, Tai ES, Chio LS, Lim HS, Loh LM, et al. Benefits of micronised fenofibrate in type 2 diabetes mellitus subjects good glycemic control. *Atherosclerosis* 2001 ; 154 : 469-74.
2. Jean-Charles Fruchart, Patrick Duriez et Bart Staels. Mode d'action moléculaire des fibrates. *Journal de la Société de Biologie*, 193 (1), 67–75 (1999).
3. Endo, A., A historical perspective on the discovery of statins. *Proceedings of the Japan Academy. Series B, Physical and biological sciences*, 2010. 86(5): 484-93.
4. Mück W. Clinical pharmacokinetics of cerivastatin. *Clin Pharmacokinet.* 2000 Aug;39(2):99–116.
5. Scandinavian Simvastatin Survival Study Group. Randomized trial of cholesterol lowering in 4444 patients with coronary heart disease: the Scandinavian Simvastatin Survival Study (4S). *Lancet* 1994;344:1383-89.
6. Jo & DeBose-Boyd (2010) "*Control of Cholesterol Synthesis through Regulated ER-Associated Degradation of HMG CoA Reductase*" *Crit Rev Biochem Mol Biol* 45, 185 – 198.
7. Friesen & Rodwell (2004) "The 3-hydroxy-3-methylglutaryl coenzyme-A (HMG-CoA) reductases" *Genome Biology*, 5, 248.
8. Kuzuyama T (2002). "Mevalonate and nonmevalonate pathways for the biosynthesis of isoprene units." *Biosci Biotechnol Biochem* 66(8);1619-27. PMID: 12353619.
9. Sablonnière, B., *Le métabolisme du cholestérol et des stéroïdes*, Chimie, biochimie & biologie moléculaire : UE1 - Atomes, biomolécules, génome, bioénergétique, métabolisme, Omniscience, Editor. 2010. 474-482.
10. Schachter, M., Chemical, pharmacokinetic and pharmacodynamic properties of statins: an update. *Fundamental & clinical pharmacology*, 2005. 19(1): 117-25.
11. Duriez P., Mechanisms of actions of statins and fibrates. *Thérapie*, 2003. 58(1): 5-14.
12. Clifford Fong. Statins in therapy: Understanding their hydrophilicity, lipophilicity, binding to 3-hydroxy-3-methylglutaryl-CoA reductase, ability to cross the blood brain barrier and metabolic stability based on electrostatic molecular orbital studies. *European Journal of Medicinal Chemistry*, Elsevier, 2014, 85, pp.661-674.
13. M.P. Edwards, D.A. Price, "Role of Physicochemical Properties and Ligand Lipophilicity Efficiency in Addressing Drug Safety Risks". *Ann. Repts. Med. Chem.* 2010, 45, 381.
14. Macwan J 2013. Model-Based Approaches to Characterize Clinical Pharmacokinetics of Atorvastatin and Rosuvastatin in Disease State. *Open Access Dissertations*. Paper 28.
15. Kitamura S, Maeda K, Wang Y, Sugiyama Y. Involvement of multiple transporters in the hepatobiliary transport of rosuvastatin. *Drug Metab Dispos Biol Fate Chem.* oct

2008;36(10):2014-23.

16. Fujino H, Kojima J 2006. Focus on Statin Research: Drug metabolism and transporter properties of statins, in Focus on Statin Research, Wong BA, ed, Ch 5, p 109, Nova Science Publisher, NY.

17. Istvan ES, Deisenhofer J. Structural mechanism for statin inhibition of HMG-CoA reductase. Science 2001 ; 292 : 1160-1164.

18. Yvonnick Bézie, Valérie Cattan . Comparaison des différentes statines : implications cliniques et choix thérapeutiques . Médecine thérapeutique Cardiologie. 2003;1(1):46-54.

19. Niemi M 2010. Transporter pharmacogenetics and statin toxicity. Clin. Pharmacol. Ther. 87:130-133.

20. Li N, Cooper K, Wang J, Bourgea1 J, Akor E, Smukste I, Stresser DM, Gao A, Crespi CL, Patten CJ 2014. Use of a Novel Cell-based Model to Predict Hepatic Clearance of Statins: In Vitro to In Vivo Correlation, Corning. Poster presented at the 19th North American ISSX meeting, San Francisco, CA, Oct 19 - Oct 23, 2014.

21. García MJ, Reinoso RF, Sánchez Navarro A, Prous JR. Clinical pharmacokinetics of statins. Methods Find Exp Clin Pharmacol. août 2003;25(6):457,81.

22. Knopp RH. Drug treatment of lipid disorders. N Engl J Med 1999 ; 341 : 498-511.

23. Fujino H, Saito T, Tsunenari Y, Kojima J, Sakaeda T 2004. Metabolic properties of the acid and lactone forms of HMG-CoA reductase inhibitors. Xenobiotica 34:961-971.

24. Radulovic LL, Cilla DD, Posvar EL, Sedman AJ, Whitfield LR. Effect of food on the bioavailability of atorvastatin, an HMG-CoA reductase inhibitor. J Clin Pharmacol. oct 1995;35(10):990-4.

25. Igel M, Sudhop T, Von Bergmann K. Pharmacology of 3-hydroxy-3-methylglutaryl-Coenzyme A reductase Inhibitors (statins), including rosuvastatin and pitavastatin. J Clin Pharmacol 2002 ;42 :835-845.

26. Chong P, Seeger J, Franklin C. Clinically relevant differences between the statins : Implications for therapeutic selection. Am J Med 2001 ; 111 : 390-400

27. Sharma P, Butters CJ, Smith V, Elsby R, Surry D 2012. Prediction of the in vivo OATP1B1-mediated drug-drug interaction potential of an investigational drug against a range of statins. Eur. J. Pharm. Sci. 47:244-255.

28. Rodrigues A 2010. Efflux and uptake transporters as determinants of statin response. Expert Opinion Drug Metab. Toxicol. 6:621-632.

29. Goh IX¹, How CH, Tavintharan S. Cytochrome P450 drug interactions with statin therapy. Singapore Med J. 2013 Mar;54(3):131-5.

30. Neuvonen PJ. Drug interactions with HMG-CoA reductase inhibitors (statins): the importance of CYP enzymes, transporters and pharmacogenetics. *Curr Opin Investig Drugs*. 2010Mar;11(3):323-32.Review.
31. Chen C, Lin J, Smolarek T, Tremaine L 2007. P-glycoprotein Has Differential Effects on the Disposition of Statin Acid and Lactone Forms in *mdr1a/b* Knockout and Wild-Type Mice. *DrugMetab.Dispos*.35:1725-1729.
32. Michalets E. L. Clinically Significant Cytochrome P-450 Drug Interactions. *Pharmacotherapy*,1998,18,1,84-112.
33. White M.C. An evaluation of CYP3A4 drug interactions with HMG-CoA reductase inhibitors.*Formulary*,2000,35,343-352.
34. Igel M., Sudhop T., Vonbergmann K. Metabolism and drug interactions of 3-hydroxy-3 methyl-glutaryl coenzyme A-reductase inhibitors. *Eur. J. Clin. Pharmacol.*, 2001, 57, 5, 357-364.
35. Chitturi S, George J. Hepatotoxicity of commonly used drugs: non steroidal anti-inflammatory drugs , antihypertensives, antidiabetics agents, anticonvulsants, lipidlowering agents, psychotropic drugs. *Sem Liv Dis* 2002;22:169-83.
36. Biour M, Ben Salem C, Chazouillères O, Grange JD, Serfaty L, Poupon R. Drug-induced liver injury; fourteenth updated edition of the bibliographic database of liver injuries and related drugs. *Gastroenterol Clin Biol* 2004;28:720-59.
37. PRESCRIRE Rédaction Effets indésirables musculaires des statines. *Prescrire*, 2003, 23, 241, 509-514.
38. Ballantyne E.M., Corsini A, Davidson M.H., Holdaas H., Jacobson Ta, Leitersdorf E., Marz W., Reckless Ip.D., Stein E. Risk for myopathy with statin therapy in high-risk patients. *Arch.Intern.Med.*,2003,163,5,553-564
39. Pan W.J., Gustavson L.E., Achari R, Rieser M.J., Yb 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
40. Schlienger Rg., Haefeli W.E., Jick H., Meier C.N. Risk of cataract in patients treated with statins.*Arch.Intern.Med.*,2001,161,16,2021-2026
41. Brown V.W. Novel Approaches to Lipid Lowering : What is on the horizon? *Am. J. Cardiol.*,2001,87,5A,23B-27B.
42. Becquemont L. Inhibiteurs de l'HMG-CoA réductase et interactions médicamenteuses. *Lett.Pharmacol.*,2000,14,3,64-68.
43. Tomlinson B., Chan P., Lan W. How well Tolerated are Lipid-Lowering Drugs? *Drugs*

aging,2001,18,9,665-683

44. Taskinen MR. Diabetic dyslipidemia: from basic research to clinical practice. *Diabetologia*2003;46:733-49.
45. Anacetrapib-driven triglyceride lowering explained: the fortuitous role of CETP in the intravascular catabolism of triglyceride-rich lipoproteins. *J. Lipid Res.* 2017 58:(6) 1031-1032.
46. Heart Protection Study Collaborative Group. MRC/BHF Heart Protection Study of cholesterol-lowering with simvastatin in 5963 people with diabetes: a randomised placebo-controlled trial. *Lancet* 2003;361: 2005-16.
47. Blum A. HMG-CoA reductase inhibitors (statins), inflammation, and endothelial progenitor cells-new mechanistic insights of atherosclerosis. *Biofactors.* 2014;40:295–302.
48. Antonopoulos AS, Margaritis M, Shirodaria C, Antoniades C. Translating the effects of statins: From redox regulation to suppression of vascular wall inflammation. *Thromb Haemost.* 2012;108:840–8.
49. Bates K, Ruggeroli CE, Goldman S, Gaballa MA. Simvastatin restores endothelial NO-mediated vasorelaxation in large arteries after myocardial infarction. *Am J Physiol Heart Circ Physiol.* 2002;283:H768–75.
50. Chiang KH, Cheng WL, Shih CM, Lin YW, Tsao NW, Kao YT, et al. Statins, HMG-CoA reductase inhibitors, improve neovascularization by increasing the expression density of CXCR4 in endothelial progenitor cells. *PLoS One.* 2015;10:e0136405.
51. Banach M, Serban C, Sahebkar A, Mikhailidis DP, Ursoniu S, Ray KK, et al. Impact of statin therapy on coronary plaque composition: A systematic review and meta-analysis of virtual histology intravascular ultrasound studies. *BMC Med.* 2015;13:229.
52. Undas A, Brozek J, Musial J. Anti-inflammatory and antithrombotic effects of statins in the management of coronary artery disease. *Clin Lab.* 2002;48:287–96.
53. George Galyfos, Argyri Sianou, Konstantinos Filis. Pleiotropic Effects of Statins in the Perioperative Setting. *Ann Card Anaesth.* 2017 Jan; 20(Suppl 1): S43–S48.
54. Shepherd J, Cobbe SM, Ford I, for the West of Scotland Coronary Prevention Study Group. Prevention of coronary heart disease with pravastatin in men with hypercholesterolemia. *New England journal of Medicine* 1995;333:1301-07.
55. Sattar N, Preiss D, Murray HM, Welsh P, Buckley BM, de Craen AJ, Seshasai SR, McMurray JJ, Freeman DJ, Jukema JW, Macfarlane PW, Packard CJ, Stott DJ, Westendorp RG, Shepherd J, Davis BR, Pressel SL, Marchioli R, Marfisi RM, Maggioni AP, Tavazzi L, Tognoni G, Kjekshus J, Pedersen TR, Cook TJ, Gotto AM, Clearfield MB, Downs JR,

- Nakamura H, Ohashi Y, Mizuno K, Ray KK, Ford I. Statins and risk of incident diabetes: a collaborative meta-analysis of randomised statin trials. *Lancet* 2010;375:735–742.
56. Preiss D, Seshasai SR, Welsh P, Murphy SA, Ho JE, Waters DD, DeMicco DA, Barter P, Cannon CP, Sabatine MS, Braunwald E, Kastelein JJ, de Lemos JA, Blazing MA, Pedersen TR, Tikkanen MJ, Sattar N, Ray KK. Risk of incident diabetes with intensive-dose compared with moderate-dose statin therapy: a meta-analysis. *JAMA* 2011;305:2556–2564.
 57. Navarese EP, Buffon A, Andreotti F, Kozinski M, Welton N, Fabiszak T, et al. Meta-Analysis of Impact of Different Types and Doses of Statins on New-Onset Diabetes Mellitus. *Am J Cardiol*. 2013 Apr 15;111(8):1123–30.
 58. Shepherd J, Blauw GJ, Murphy MB and coll. Pravastatin in elderly individuals at risk of vascular disease. (PROSPER): a randomized controlled trial. *Lancet* .2002;360:1623-1630.
 59. Koh KK, Quon MJ, Sakuma I, Han SH, Choi H, Lee K, et al. Differential metabolic effects of rosuvastatin and pravastatin in hypercholesterolemic patients. *Int J Cardiol*. 2013 Jun20;166(2):509–15.
 60. Fuzhen Xia LX. Inhibition of cholesterol biosynthesis impairs insulin secretion and voltage-gated calcium channel function in pancreatic beta-cells. *Endocrinology*. 2008;149(10):5136–45.
 61. Ishikawa M, Namiki A, Kubota T, Yajima S, Fukazawa M, Moroi M, et al. Effect of Pravastatin and Atorvastatin on Glucose Metabolism in NonDiabetic Patients with Hypercholesterolemia. *InternMed*.2006;45(2):51–5.
 62. Zaharan NL, Williams D, Bennett K. Statins and risk of treated incident diabetes in a primary care population. *Br J Clin Pharmacol*. 2013 Apr;75(4):1118– 24.
 63. Culver AL, Ockene IS, Balasubramanian R, et al. Statin use and risk of diabetes mellitus in postmenopausal women in the Women’s Health Initiative. *Arch Intern Med* 2012; 172(2): 144–152.
 64. Nielsen SF, Nordestgaard BG, Bojesen SE. Statin Use and Reduced Cancer-Related Mortality. *N Engl J Med*. 2012 Nov 8;367(19):1792–802.
 65. Geybels MS, Wright JL, Holt SK, Kolb S, Feng Z, Stanford JL. Statin use in relation to prostate cancer outcomes in a population-based patient cohort study. *The Prostate*. 2013 Aug;73(11):1214–22.
 66. Townsend N, Nichols M, Scarborough P, Rayner M. Cardiovascular disease in Europe-epidemiological update 2015. *Eur Heart J* 2015;36:2696–705.

67. Iso H, Jacobs DR et coll. The Multiple Risk Factor intervention trial research group. Serum cholesterol levels and 6- year mortality from stroke in 350977 men screened for the Multiple Risk Factor Intervention Trial. *New England Journal med.*1989; 320:904-910.
68. Vergès B. New insight into the pathophysiology of lipid abnormalities in type 2 diabetes. *Diabet Metab* 2005;31:429–39.
69. Duvillard L, Florentin E, Lizard G, Petit JM, Galland F, Monier S, et al. Cell Surface Expression of LDL Receptor Is Decreased in Type 2 Diabetic Patients and Is Normalized by Insulin Therapy. *Diabet Care* 2003;26: 1540–4.
70. Ng T, Watts G, Farvid M, Chan D, Barrett PH. Adipocytokines and VLDL metabolism. Independent regulatory effects of adiponectin, insulin resistance and fat compartments on VLDL apoB-100 kinetics? *Diabetes* 2005;54:795–802.
71. Shetty G, Economides P, Horton E, Mantzoros C, Veves A. Circulating adiponectin and resistin levels in relation to metabolic factors, inflammatory markers and vascular reactivity in diabetic patients and subjects at risk for diabetes. *Diabet Care* 2004;27:2450–7.
72. Colhoun HM, Betteridge DJ, Durrington PN, Hitman GA. “Primary prevention of cardiovascular disease with atorvastatin in type 2 diabetes in the Collaborative Atorvastatin diabetes Study (CARDS): multicenter randomized placebo – controlled trial”. *Lancet*.2004;364(9435):685-96.
73. Cholesterol Treatment Trialists’ (CTT) Collaborators. Efficacy and safety of cholesterol-lowering treatment: prospective meta-analysis of data from randomised trials of statins. *Lancet*2005;366:1267-78.
74. Cholesterol Treatment Trialists Collaborators. Efficacy of cholesterol-lowering therapy in 18 686 people with diabetes in 14 randomised trials of statins: a meta-analysis. *Lancet*2008;371:117-25.
75. Knopp RH, D’Hemden M, Smilde JG, Pocock SJ, the ASPEN Study Group. Efficacy and safety of atorvastatin in the prevention of cardiovascular end points in subjects with type 2 diabetes. The Atorvastatin Study for Prevention of Coronary Heart Disease Endpoints in Non-Insulin-Dependent Diabetes Mellitus (ASPEN). *Diabetes Care* 2006;29:1478-85.
76. Khush KK, Waters DD, Bittner V, Deedwania PC, Kastelein JJ, Lewis SJ, Wenger NK. Effect of high-dose atorvastatin on hospitalizations for heart failure: subgroup analysis of the Treating to New Targets (TNT) study. *Circulation* 2007; 115:576–583.
77. Cannon CP and coll. Comparaison of intensive and moderate lipid lowering with statins after acute coronary syndromes. PROVE IT study. *The New England Journal of Medicine*.2004;285:350-360

78. Gaede P, Vedel P, Parving HH, Pedersen O. Intensified multifactorial intervention in patients with type 2 diabetes mellitus and microalbuminuria: the Steno type 2 randomised study. *Lancet*. 1999 Feb 20;353(9153):617-22.
79. Meenakshi Lella and K. Indira. A comparative study of efficacy of atorvastatin alone and its combination with fenofibrate on lipid profile in type 2 diabetes mellitus patients with hyperlipidemia. *J Adv Pharm Technol Res*. 2013 Jul-Sep; 4(3): 166–170.
80. Robins SJ. Targeting low high-density lipoprotein cholesterol for therapy: lessons from the Veterans Affairs High-density Lipoprotein Intervention Trial. *Am J Cardiol*. 2001 Dec 20;88(12A):19N-23N.
81. Keech A, Simes RJ, Barter P, Best J, Scott R, Taskinen MR, Forder P, Pillai A, Davis T, Glasziou P, Drury P, Kesañiemi YA, Sullivan D, Hunt D, Colman P, d'Emden M, Whiting M, Ehnholm C, Laakso M. Effects of long-term fenofibrate therapy on cardiovascular events in 9795 people with type 2 diabetes mellitus (the FIELD study): randomised controlled trial. *Lancet* 2005;366:1849–1861.
82. ACCORD Study Group, Ginsberg HN, Elam MB, Lovato LC, Crouse JR 3rd, Leiter LA, Linz P, Friedewald WT, Buse JB, Gerstein HC, Probstfield J, Grimm RH, Ismail-Beigi F, Bigger JT, Goff DC Jr, Cushman WC, Simons-Morton DG, Byington RP. Effects of combination lipid therapy in type 2 diabetes mellitus. *N Engl J Med* 2010;362:1563–1574.
83. AIM-HIGH Investigators, Boden WE, Probstfield JL, Anderson T, Chaitman BR, Desvignes-Nickens P, Koprowicz K, McBride R, Teo K, Weintraub W. Niacin in patients with low HDL cholesterol levels receiving intensive statin therapy. *N Engl J Med* 2011;365:2255–2267.
84. Philip J. Barter, Kerry-Anne Rye. Cholesteryl Ester Transfer Protein Inhibition Is Not Yet Dead—Pro. *Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology*. 2016;ATVBAHA.115.306879
85. B. Vergès. Physiopathologie de la dyslipidémie du syndrome métabolique et du diabète de type 2. *Nutrition clinique et métabolisme* 21(2007)9–16.
86. Kinnman N, Hultcrantz R. Lipid lowering medication and hepatotoxicity. *J Intern Med* 2001;250:183–185.
87. Zachoval R, Gerbes AL, Schwandt O, Parhofer KG. Short-term effects of statin therapy in patients with hyperlipoproteinemia after liver transplantation: results of a randomized cross-over trial. *J Hepatol* 2001;35:86–91.
88. Simonson SG, Martin PD, Mitchell P, Schneck DW, Lasseter KC, Warwick MJ. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of rosuvastatin in subjects with hepatic impairment. *Eur J Clin Pharmacol* 2003;58:669–675.

89. Bjornsson E, Jacobsen EI, Kalaitzakis E. Hepatotoxicity associated with statins : Reports of idiosyncratic liver injury post-marketing. *J Hepatol* 2011 ; epub ahead of print.
90. Prueksaritanont T, Zhao JJ, Ma B, et al. Mechanistic studies on metabolic interactions between gemfibrozil and statins. *J Pharmacol Exp Ther* 2002; 301: 1042–51.
91. Trebicka J, Schierwagen R. Statins, Rho GTPases and KLF2: new mechanistic insight into liver fibrosis and portal hypertension. *Gut* 2015.
92. Shitara Y, Sugiyama Y. Pharmacokinetic and pharmacodynamics alterations of 3-hydroxy-3-methylglutaryl coenzyme A (HMG-CoA) reductase inhibitors: drug-drug interactions and interindividual differences in transporter and metabolic enzyme functions. *Pharmacol Ther* 2006; 112: 71–105.
93. Talbert RL. Safety issues with statin therapy. *J Am Pharm Assoc* 2006;46:479-90.
94. Jean-François Cadranel¹, Mimouna Seddik¹, Sylvia Loric², Sandrine Jeanne². Statines : quelle hépatotoxicité et quelle surveillance? *la presse médicale*. tome 38 > n85 > mai 2009
95. Perger C, Kohler M, Fattinger K, Flury R, Meier PJ, Pauli-Mangus C. Fatal liver failure with atorvastatin. *J Hepatol* 2003;39:1086-107.
96. Larrey D. Hépatotoxicité des hypolipémiants. *Hepatogastro* 2004;6:407-13.
97. Pedersen TR, Borg K, Cook TJ, Faergeman O, Haghfelt J, Kjeldshus J et al. Safety and tolerability of cholesterol lowering with simvastatin during 5 years in the Scandinavian simvastatin survival study. *Arch Int Med* 1996;156:2035-92.
98. Talbert RL. Safety issues with statin therapy. *J Am Pharm Assoc* 2006;46:479-90.
99. Mac Donald JS, Gerson RJ, Kornbrust DJ, Kloss MW, Prahalada S, Berry PH et al. Preclinical evaluation of lovastatin. *Am J Cardiol* 1998;62:16J-27J.
100. Stricker BHCH. Drug-induced hepatic injury, 2nd Ed., Amsterdam, London, New York, Tokyo: Elsevier; 1992.
101. Grundy SM. The issue of statin safety: where do we stand? *Circulation* 2005; 111: 3016–19.
102. Punthakee Z, Scully LJ, Guindi MM, Ooi TC. Liver fibrosis attributed to lipid lowering medications: two cases. *J Intern Med* 2001;250:249-54.
103. Hartleb M, Rymarczyk G, Januszewski K. Acute cholestatic hepatitis associated with pravastatin. *Am J Gastroenterology* 1999;94: 1388-90.
104. Ballare M, Campanini M, Airoidi G, Zaccala G, Bertoncelli MC, Cornaglia G et al. Hepatotoxicity of hydroxyl-methyl-glutaryl-coenzyme A reductase inhibitors. *Minerva Gastroenterol Dietol* 1992;38:41-4.

105. Sgro C, Clinard F, Ouazir K, Chanay H, Allard C, Guilleminet C, et al. Incidence of drug induced hepatic injuries. A French population-based study. *Hepatology* 2002; 36: 451-55.
106. Wolters LMM, Van Buuren HR. Rosuvastatin-associated hepatitis with autoimmune features. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2005; 17: 589-90.
107. Graziadei IW, Obermoser GE, Sepp NT, Erhart KH, Vogel W. Drug-induced lupus-like syndrome associated with severe autoimmune hepatitis. *Lupus* 2003; 40: 409-12.
108. Alla V, Abraham J, Siddiqui J, Raina D, Wu GY, Chalasani NP, Bonkovsky HL. Autoimmune Hepatitis Triggered by Statins. *J Clin Gastroenterol* 2006; 40: 757-61.
109. Tolman KG. Defining patients risks from expanded preventive therapies. *Am J Cardiol* 200; 85: 15E-19E.
110. Chalasani N. Statins and hepatotoxicity: focus on patient with fatty liver. *Hepatology*, 2005; 41: 690-94.
111. Vuppalanchi R, Teal E., Chalasani N. Patients with elevated baseline liver enzymes do not have higher frequency of hepatotoxicity from lovastatin than those with normal baseline liver enzymes. *Am J Med Sci* 2005; 329: 62-5.
112. Ekstedt M, Franzen LE, Mathiesen UL, et al. Statins in non-alcoholic fatty liver disease and chronically elevated liver enzymes : A histopathological follow-up study. *J Hepatol* 2007;47:135-41.
113. Athyros VG¹, Papageorgiou AA, Mercouris BR, Athyrou VV, Symeonidis AN, Basayannis EO, Dimitriadis DS, Kontopoulos AG. Treatment with atorvastatin to the National Cholesterol Educational Program goal versus 'usual' care in secondary coronary heart disease prevention. The GREEK Atorvastatin and Coronary-heart-disease Evaluation (GREACE) study. *Curr Med Res Opin.* 2002;18(4):220-8.
114. Khorashadi S, Hasson NK, Cheung RC. Incidence of statin hepatotoxicity in patients with hepatitis C. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2006; 4: 902-7.
115. Cohen DE, Anania FA, Chalasani N. An assessment of statin safety by hepatologists. *Am J Cardiol* 2006;97:77-81C.
116. Russo MW, Jacobson IM. How to use statins in patients with chronic liver disease. *Cleveland Clin J Med* 2004;71:58-62.
117. Ikeda M, Abe K, Yamada M, Dansako H, Naka K, Kato N. Different anti-HCV profiles of statins and their potential for combination therapy with interferon. *Hepatology* 2006; 44: 117-25.
118. Bader T. The myth of statin-induced hepatotoxicity. *Am J Gastroenterol* 2010;105:978-80.

119. Andrade SE, Donahue JG, Chan KA, Watson DJ, Platt R. Liver function testing in patients on HMG-CoA reductases inhibitors. *Pharmacoepidemiol Drug Safe* 2003; 12: 307-13.
120. Zimmerman HJ. Hepatotoxicity: the adverse effects of drugs and other chemicals on the liver, 2nd ed., Baltimore, MD: Lippincott; 1999.
121. B. Gencer, D. Moradpour, N. Rodondi Traitement des dyslipidémies et atteinte hépatique. *Rev Med Suisse* 2012 ; 8 : 507-12
122. Stoll D, Darioli R, Rodondi N. Lipid-lowering therapies and liver enzymes. *Kardiovaskuläre Medizin* 2009; 12:239-44.
123. Calderon RM, Cebeddu LX, Goldberg RB, Schiff ER. Statins in the treatment of dyslipidemia in the presence of elevated liver aminotransferase levels : A therapeutic dilemma. *Mayo Clin Proceed* 2010;85:349-56.
124. Armitage J. The safety of statins in clinical practice. *Lancet* 2007;370:1781-90.
125. Rzuq FS, Volk ML, Hatoum HH, et al. Hepatotoxicity fears contribute to underutilization of statin medications by primary care physicians. *Am J Med Sci* 2010;340:89-93.
126. Charles EC, Olson KL, Sandhoff BG, McClure DL, Merenich JA. Evaluation of cases of severe statin-related transaminitis within a large health maintenance organization. *Am J Med* 2005;118:618-24.
127. American Diabetes Association. Cardiovascular disease and risk management. Sec. 9. In *Standards of Medical Care in Diabetes 2017*. *Diabetes Care* 2017;40 (Suppl. 1): S75–S87
128. Alberti KG, Eckel RH, Grundy SM, et al. Harmonizing the metabolic syndrome: a joint interim statement of the International Diabetes Federation Task Force on Epidemiology and Prevention; National Heart, Lung, and Blood Institute; American Heart Association; World Heart Federation; International Atherosclerosis Society; and International Association for the Study of Obesity. *Circulation* 2009;120(16):1640-5.
129. Paul S. Jellinger, AMERICAN ASSOCIATION OF CLINICAL ENDOCRINOLOGISTS AND AMERICAN COLLEGE OF ENDOCRINOLOGY GUIDELINES FOR MANAGEMENT OF DYSLIPIDEMIA AND PREVENTION OF CARDIOVASCULAR DISEASE. *AACE 2017 Guidelines. CPG for Managing Dyslipidemia and Prevention of CVD, Endocr Pract.* 2017;23(Suppl 2).
130. Chitturi S; George J. Hepatotoxicity of commonly used drugs: non steroidal anti-inflammatory drugs, antihypertensives, antidiabetics agents, anticonvulsants, lipid-lowering agents, psychotropic drugs. *Sem Liv Dis* 2002; 22: 169-83.

131. Pessayre D, Larrey D, Biour M. Drug induced hepatotoxicity. In: Bircher J, Benhamou JP, Mac Intyre N, Rodes J, eds. *Oxford Textbook of Clinical Hepatology*, 2nd ed, vol 2. Oxford: Oxford University Press; 1999: 1261-1315.
132. De La Iglesia FA, Haskins JR, Feuer G. Hepatotoxicity of cardiovascular and antidiabetic drugs. In: Kaplowitz N, Deleve LD, editors. *Drug induced liver disease*. New York: Basel Marcel Dekker; 2003. p. 549-92.
133. Gillett RC, Norrell A. Considerations for safe use of statins : Liver enzyme abnormalities and muscle toxicity. *Am Fam Physician* 2011;83:711-6.
134. Pasternak RC, Smith SC Jr, Bairey-Merz CN, Grundy SM, Cleeman JI, Lenfant C. ACC/AHA/NHLBI Clinical Advisory on the Use and Safety of Statins. *Stroke* 2002; 33: 2337–41.
135. Davidson MH, Clark JA, Glass LM, Kanumalla A. Statin safety: an appraisal from the adverse event reporting system. *Am J Cardiol* 2006; 97: 32–43.
136. Chalasani N, Aljadhey H, Kesterson J, Murray MD, Hall SD. Patients with elevated liver enzymes are not at higher risk for statin hepatotoxicity. *Gastroenterology* 2004;126:1287–1292.
137. De Denu S, Spinler SA, Miller K, Peterson AM. Statins and liver hepatotoxicity: a metaanalysis. *Pharmacotherapy* 2004;24:534-59.
138. McKenney JM, Davidson MH, Jacobson TA, Guyton JR. Final conclusions and recommendations of the National Lipid Association Statin Safety Assessment Task Force. *Am J Cardiol* 2006; 97: 89–94.
139. Parra JL, Reddy KR. Hepatotoxicity of hypolipidemic drugs. *Clin Liver Dis*, 2003; 7: 415-53.
140. Hartleb M, Rymarczyk G, Januszewski K. Acute Cholestatic Hepatitis Associated With Pravastatin. *Am J Gastroenterology* 1999; 94: 1388-90.
141. Muldoon MF, Manuck SB, Mendelsohn AB, Kaplan JR, Belle SH. Cholesterol reduction and non-illness mortality: meta-analysis of randomised clinical trials. *BMJ* 2001; 322: 11–15.
142. de Lemos JA, Blazing MA, Wiviott SD, et al. Early intensive vs a delayed conservative simvastatin strategy in patients with acute coronary syndromes: phase Z of the A to Z trial. *JAMA* 2004; 292: 1307–16.
143. Arsenault BJ, Boekholdt SM, Mora S, DeMicco DA, Bao W, Tardif JC, Amarencu P, Pedersen T, Barter P, Waters DD. Impact of high-dose atorvastatin therapy and clinical risk factors on incident aortic valve stenosis in patients with cardiovascular disease (from TNT, IDEAL, and SPARCL). *Am J Cardiol* 2014;113:1378–1382.

144. Newman C, Tsai J, Szarek M, Luo D, Gibson E. Comparative safety of atorvastatin 80 mg versus 10 mg derived from analysis of 49 completed trials in 14 236 patients. *Am J Cardiol* 2006; 97: 61–67.
145. Park S, Kang HJ, Rim SJ, et al. A randomized, open-label study to evaluate the efficacy and safety of pitavastatin compared with simvastatin in Korean patients with hypercholesterolemia. *Clin Ther* 2005; 27: 1074–82.
146. Heart Protection Study Collaborative Group. MRC/BHF Heart Protection Study of cholesterol lowering with simvastatin in 20 536 high-risk individuals: a randomised placebo controlled trial. *Lancet* 2002; 360: 7–22.
147. Tobert JA. Lovastatin and beyond: the history of the HMG-CoA reductase inhibitors. *Nat Rev Drug Discov* 2003; 2: 517–26.
148. Furberg CD, Pitt B. Withdrawal of cerivastatin from the world market. *Curr Control Trials Cardiovasc Med* 2001; 2: 205-07.
149. Browning JD. Statins and hepatic steatosis: perspectives from the Dallas heart study. *Hepatology* 2006;44:466-71.
150. Effect of statins versus untreated dyslipidemia on serum uric acid levels in patients with coronary heart disease: a subgroup analysis of the GREek Atorvastatin and Coronary-heart-disease Evaluation (GREACE) study. Athyros VG, Elisaf M, Papageorgiou AA, Symeonidis AN, Pehlivanidis AN, Bouloukos VI, Milionis HJ, Mikhailidis DP, GREACE Study Collaborative Group..*Am J Kidney Dis*. 2004 Apr; 43(4):589-99.