



HAL
open science

Effets pléiotropes et perspectives thérapeutiques des statines dans le domaine cardiovasculaire

Elodie Delvallée

► **To cite this version:**

Elodie Delvallée. Effets pléiotropes et perspectives thérapeutiques des statines dans le domaine cardiovasculaire. Sciences pharmaceutiques. 2012. hal-01731988

HAL Id: hal-01731988

<https://hal.univ-lorraine.fr/hal-01731988>

Submitted on 14 Mar 2018

HAL is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.



AVERTISSEMENT

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

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

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

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

LIENS

Code de la Propriété Intellectuelle. articles L 122. 4

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

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

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

UNIVERSITE DE LORRAINE
2012

FACULTE DE PHARMACIE

**Effets pléiotropes et perspectives thérapeutiques
des statines dans le domaine cardiovasculaire**

T H E S E

Présentée et soutenue publiquement

Le 01 octobre 2012

Pour obtenir

Le Diplôme d'Etat de Docteur en Pharmacie

Par

Mlle DELVALLEE Elodie

Née le 05 décembre 1986 à Rennes

Membres du Jury

Président :	Mr GIBAUD Stéphane	Maître de Conférences à la faculté de Pharmacie de Nancy
Directeur :	Mr TROCKLE Gabriel	Maître de Conférences à la faculté de Pharmacie de Nancy
Juges :	Mr DI PATRIZIO Paolo	Professeur des universités associé à l'UFR de médecine générale de l'Université de Lorraine Praticien consultant au CHRU de Nancy et du Centre Hospitalier de Lunéville
	Mr HAMON Yannick	Pharmacien

UNIVERSITÉ DE LORRAINE
FACULTÉ DE PHARMACIE
Année universitaire 2012-2013

DOYEN

Francine PAULUS

Vice-Doyen

Francine KEDZIEREWICZ

Directeur des Etudes

Virginie PICHON

Président du Conseil de la Pédagogie

Bertrand RIHN

Président de la Commission de la Recherche

Christophe GANTZER

Président de la Commission Prospective Facultaire

Jean-Yves JOUZEAU

Responsable de la Cellule de Formations Continue et Individuelle

Béatrice FAIVRE

Responsable ERASMUS :

Francine KEDZIEREWICZ

Responsable de la filière Officine :

Francine PAULUS

Responsables de la filière Industrie :

Isabelle LARTAUD,

Jean-Bernard REGNOUF de VAINS

Responsable du Collège d'Enseignement

Pharmaceutique Hospitalier :

Jean-Michel SIMON

Responsable Pharma Plus E.N.S.I.C. :

Jean-Bernard REGNOUF de VAINS

Responsable Pharma Plus E.N.S.A.I.A. :

Raphaël DUVAL/Bertrand RIHN

DOYENS HONORAIRES

Chantal FINANCE

Claude VIGNERON

PROFESSEURS EMERITES

Jeffrey ATKINSON

Gérard SIEST

Claude VIGNERON

PROFESSEURS HONORAIRES

Roger BONALY

Pierre DIXNEUF

Marie-Madeleine GALTEAU

Thérèse GIRARD

Maurice HOFFMANN

Michel JACQUE

Lucien LALLOZ

Pierre LECTARD

Vincent LOPPINET

Marcel MIRJOLET

Maurice PIERFITTE

Janine SCHWARTZBROD

Louis SCHWARTZBROD

MAITRES DE CONFERENCES HONORAIRES

Monique ALBERT

Gérald CATAU

Jean-Claude CHEVIN

Jocelyne COLLOMB

Bernard DANGIEN

Marie-Claude FUZELLIER

Françoise HINZELIN

Marie-Hélène LIVERTOUX

Bernard MIGNOT

Jean-Louis MONAL

Dominique NOTTER

Marie-France POCHON

Anne ROVEL

Maria WELLMAN-ROUSSEAU

ASSISTANTS HONORAIRES

Marie-Catherine BERTHE

Annie PAVIS

PROFESSEURS DES UNIVERSITES - PRATICIENS HOSPITALIERS

Danièle BENSOUSSAN-LEJZEROWICZ	82	<i>Thérapie cellulaire</i>
Chantal FINANCE	82	<i>Virologie, Immunologie</i>
Jean-Yves JOUZEAU	80	<i>Bioanalyse du médicament</i>
Jean-Louis MERLIN	82	<i>Biologie cellulaire</i>
Alain NICOLAS	80	<i>Chimie analytique et Bromatologie</i>
Jean-Michel SIMON	81	<i>Economie de la santé, Législation pharmaceutique</i>

PROFESSEURS DES UNIVERSITES

Jean-Claude BLOCK	87	<i>Santé publique</i>
Christine CAPDEVILLE-ATKINSON	86	<i>Pharmacologie</i>
Raphaël DUVAL ☞	87	<i>Microbiologie clinique</i>
Béatrice FAIVRE	87	<i>Biologie cellulaire, Hématologie</i>
Pascale FRIANT-MICHEL	85	<i>Mathématiques, Physique</i>
Christophe GANTZER	87	<i>Microbiologie</i>
Max HENRY	87	<i>Botanique, Mycologie</i>
Pierre LABRUDE	86	<i>Physiologie, Orthopédie, Maintien à domicile</i>
Isabelle LARTAUD	86	<i>Pharmacologie</i>
Dominique LAURAIN-MATTAR	86	<i>Pharmacognosie</i>
Brigitte LEININGER-MULLER	87	<i>Biochimie</i>
Pierre LEROY	85	<i>Chimie physique</i>
Philippe MAINCENT	85	<i>Pharmacie galénique</i>
Alain MARSURA	32	<i>Chimie organique</i>
Patrick MENU	86	<i>Physiologie</i>
Jean-Bernard REGNOUF de VAINS	86	<i>Chimie thérapeutique</i>
Bertrand RIHN	87	<i>Biochimie, Biologie moléculaire</i>

MAITRES DE CONFÉRENCES - PRATICIENS HOSPITALIERS

Béatrice DEMORE	81	<i>Pharmacie clinique</i>
Julien PERRIN ☞	82	<i>Hématologie biologique</i>
Marie SOCHA ☞	81	<i>Pharmacie clinique, thérapeutique et biotechnique</i>
Nathalie THILLY	81	<i>Santé publique</i>

MAITRES DE CONFÉRENCES

Sandrine BANAS	87	<i>Parasitologie</i>
Mariette BEAUD	87	<i>Biologie cellulaire</i>
Emmanuelle BENOIT	86	<i>Communication et Santé</i>
Isabelle BERTRAND	87	<i>Microbiologie</i>
Michel BOISBRUN	86	<i>Chimie thérapeutique</i>
François BONNEAUX	86	<i>Chimie thérapeutique</i>
Ariane BOUDIER	85	<i>Chimie Physique</i>
Cédric BOURA	86	<i>Physiologie</i>
Igor CLAROT	85	<i>Chimie analytique</i>
Joël COULON	87	<i>Biochimie</i>
Sébastien DADE	85	<i>Bio-informatique</i>
Dominique DECOLIN	85	<i>Chimie analytique</i>
Roudayna DIAB	85	<i>Pharmacie galénique</i>
Natacha DREUMONT ☞	87	<i>Biologie générale, Biochimie clinique</i>
Joël DUCOURNEAU	85	<i>Biophysique, Acoustique</i>

ENSEIGNANTS (suite)	<i>Section CNU*</i>	<i>Discipline d'enseignement</i>
Florence DUMARCAY	86	<i>Chimie thérapeutique</i>
François DUPUIS	86	<i>Pharmacologie</i>
Adil FAIZ	85	<i>Biophysique, Acoustique</i>
Luc FERRARI	86	<i>Toxicologie</i>
Caroline GAUCHER-DI STASIO	85/86	<i>Chimie physique, Pharmacologie</i>
Stéphane GIBAUD	86	<i>Pharmacie clinique</i>
Thierry HUMBERT	86	<i>Chimie organique</i>
Frédéric JORAND	87	<i>Environnement et Santé</i>
Olivier JOUBERT	86	<i>Toxicologie</i>
Francine KEDZIEREWICZ	85	<i>Pharmacie galénique</i>
Alexandrine LAMBERT	85	<i>Informatique, Biostatistiques</i>
Faten MERHI-SOUSSI	87	<i>Hématologie</i>
Christophe MERLIN	87	<i>Microbiologie</i>
Blandine MOREAU	86	<i>Pharmacognosie</i>
Maxime MOURER	86	<i>Chimie organique</i>
Coumba NDIAYE ☿	86	<i>Epidémiologie et Santé publique</i>
Francine PAULUS	85	<i>Informatique</i>
Christine PERDICAKIS	86	<i>Chimie organique</i>
Caroline PERRIN-SARRADO	86	<i>Pharmacologie</i>
Virginie PICHON	85	<i>Biophysique</i>
Anne SAPIN-MINET	85	<i>Pharmacie galénique</i>
Marie-Paule SAUDER	87	<i>Mycologie, Botanique</i>
Gabriel TROCKLE	86	<i>Pharmacologie</i>
Mihayl VARBANOV	87	<i>Immuno-Virologie</i>
Marie-Noëlle VAULTIER	87	<i>Mycologie, Botanique</i>
Emilie VELOT	86	<i>Physiologie-Physiopathologie humaines</i>
Mohamed ZAIYOU	87	<i>Biochimie et Biologie moléculaire</i>
Colette ZINUTTI	85	<i>Pharmacie galénique</i>

PROFESSEUR ASSOCIE

Anne MAHEUT-BOSSER	86	<i>Sémiologie</i>
--------------------	----	-------------------

PROFESSEUR AGREGÉ

Christophe COCHAUD	11	<i>Anglais</i>
--------------------	----	----------------

☿ *En attente de nomination*

***Disciplines du Conseil National des Universités :**

80 : Personnels enseignants et hospitaliers de pharmacie en sciences physico-chimiques et ingénierie appliquée à la santé

81 : Personnels enseignants et hospitaliers de pharmacie en sciences du médicament et des autres produits de santé

82 : Personnels enseignants et hospitaliers de pharmacie en sciences biologiques, fondamentales et cliniques

85 ; Personnels enseignants-chercheurs de pharmacie en sciences physico-chimiques et ingénierie appliquée à la santé

86 : Personnels enseignants-chercheurs de pharmacie en sciences du médicament et des autres produits de santé

87 : Personnels enseignants-chercheurs de pharmacie en sciences biologiques, fondamentales et cliniques

32 : Personnel enseignant-chercheur de sciences en chimie organique, minérale, industrielle

11 : Professeur agrégé de lettres et sciences humaines en langues et littératures anglaises et anglo-saxonnes

SERMENT DES APOTHICAIRES



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

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

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

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

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

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



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

REMERCIEMENTS

A mon président de jury, Mr Gibaud Stéphane,

Maître de Conférences de Pharmacie Clinique à la faculté de pharmacie de Nancy,

De m'avoir fait l'honneur de présider ce jury de thèse, recevez cet ouvrage comme le témoignage de ma profonde reconnaissance.

A mon directeur de thèse, Mr Trocklé Gabriel,

Maître de Conférences de Pharmacologie à la faculté de pharmacie de Nancy,

De m'avoir accompagnée tout au long de la rédaction de cette thèse. Que ce travail soit le témoignage de ma profonde gratitude et de mon respect.

A Mr Hamon Yannick,

Docteur en Pharmacie, Titulaire d'officine à Laxou,

De m'avoir fait l'honneur de participer à ce jury de thèse. Merci pour votre confiance et pour l'épanouissement professionnel que vous m'apportez.

A Mr Di Patrizio Paolo,

Médecin généraliste,

Vous me faites l'honneur de siéger à ce jury de thèse, soyez assuré de ma profonde reconnaissance.

A ma mère,

Je te dédie cette thèse. Merci pour ta présence, ta patience et ton soutien. Merci pour tout ce que tu m'as inculqué et de m'avoir permis d'en arriver là. Merci pour ces vingt-cinq premières années passées auprès de toi.

A Maxime,

Merci pour ta patience. Merci pour tout le réconfort et le bonheur que tu m'apportes.

A ma famille, ma belle-famille, ainsi qu'à mes proches,

Tout simplement merci.

SOMMAIRE

LISTE DES TABLEAUX	1
LISTE DES FIGURES	2
LISTE DES ABRÉVIATIONS	3
INTRODUCTION	7
PARTIE 1 : LES STATINES GENERALITES	9
1. SYNTHÈSE DU CHOLESTEROL ET REGULATION	9
1.1. Biosynthèse de novo	9
1.2. Régulation.....	10
1.2.1. La régulation à court terme au niveau du foie.....	11
1.2.2. La régulation à long terme au niveau périphérique.....	11
2. RAPPEL SUR LES DYSLIPIDEMIES	11
2.1. Dyslipidémies primaires : classification de Fredrickson	12
2.1.1. Type I : Hypertriglycéridémie exogène	13
2.1.2. Type IIa : Hypercholestérolémie pure.....	13
2.1.3. Type IIb : Dyslipidémie mixte	13
2.1.4. Type III.....	13
2.1.5. Type IV : Hypertriglycéridémie endogène	13
2.1.6. Type V : Hypertriglycéridémie endo/exogène	14
2.2. Dyslipidémies secondaires.....	14
3. HISTORIQUE DES STATINES	14
3.1. Découverte de la compactine.....	14
3.2. Découverte de la lovastatine [1]	16
4. PRESENTATION DES DIFFERENTES STATINES	17
4.1. Structure chimique.....	17
4.2. Pharmacocinétique.....	20
4.2.1. Absorption	20
4.2.2. Diffusion.....	21
4.2.3. Métabolisme	21
4.2.4. Elimination.....	21
4.3. Mécanisme d'action.....	21
4.4. Effets indésirables.....	23
4.4.1. Effets indésirables musculaires	23
4.4.2. Hépatotoxicité	24

4.4.3.	<i>Effets indésirables gastro-intestinaux</i>	24
4.4.4.	<i>Effets oculaires</i>	25
4.4.5.	<i>Effets sur le système nerveux central</i>	25
4.4.6.	<i>Atteintes nerveuses périphériques</i>	25
4.4.7.	<i>Impuissance et baisse de la libido</i>	25
4.5.	Interactions médicamenteuses	25
4.6.	Indications	26
4.7.	Recommandations	27
5.	PRINCIPALES ETUDES CLINIQUES	28
5.1.	Etudes comparatives des statines sur la réduction du LDL-cholestérol	28
5.1.1.	<i>Essai STELLAR [16]</i>	28
5.1.2.	<i>Méta-analyse de Law et al. [17]</i>	30
5.2.	Essais de prévention utilisant les statines [19]	31
5.2.1.	<i>Essais de prévention secondaire</i>	32
5.2.2.	<i>Essais de prévention primaire</i>	33
5.2.3.	<i>Essai de prévention chez les sujets à haut risque d'athérosclérose</i>	33
6.	EPIDEMIOLOGIE	34
6.1.	En France.....	34
6.1.1.	<i>Mortalité cardio-vasculaire et statines</i>	34
6.1.2.	<i>Habitudes de prescription</i>	38
6.2.	En Europe	40
6.2.1.	<i>Comparaison des pratiques en Europe</i>	40
6.2.2.	<i>Exemple de l'Angleterre</i>	41
6.2.3.	<i>Exemple de la Norvège</i>	41
PARTIE 2 : EFFETS PLEIOTROPES DES STATINES		43
1.	MECANISME DES EFFETS PLEIOTROPES	43
2.	EFFETS DES STATINES SUR LA FONCTION ENDOTHELIALE	45
2.1.	Physiologie de l'endothélium vasculaire	45
2.1.1.	<i>Monoxyde d'azote</i>	45
2.1.2.	<i>Facteur hyperpolarisant dérivé de l'endothélium</i>	49
2.1.3.	<i>Prostacycline et thromboxane A₂</i>	49
2.1.4.	<i>Endothéline-1</i>	50
2.1.5.	<i>Angiotensine II</i>	50
2.2.	La dysfonction endothéliale.....	51
2.2.1.	<i>Définition</i>	51
2.2.2.	<i>Evaluation</i>	52
2.2.3.	<i>Pathogénie</i>	52

2.3.	Statines et biodisponibilité du monoxyde d'azote	54
2.3.1.	<i>Rôle des Rho GTPases</i>	55
2.3.2.	<i>Rôle de la voie de signalisation PI3K</i>	56
2.3.3.	<i>Rôle de la voie de signalisation AMPK</i>	57
2.3.4.	<i>Interaction de la cavéoline et de la eNOS</i>	59
2.4.	Régulation de l'expression des facteurs vasoactifs.....	60
2.4.1.	<i>Effets sur l'endothéline</i>	60
2.4.2.	<i>Effets sur l'angiotensine II</i>	61
2.4.3.	<i>Effet sur la prostacycline (PGI₂)</i>	61
2.5.	Effets antioxydants	62
2.5.1.	<i>Effets sur la production d'espèces réactives de l'oxygène</i>	62
2.5.2.	<i>Effets sur les enzymes anti-oxydantes</i>	63
3.	STATINES ET ANGIOGENESE	66
3.1.	Physiologie de l'angiogenèse	66
3.2.	Effets biphasiques des statines sur l'angiogenèse.....	67
3.2.1.	<i>Effets cellulaires des statines</i>	67
3.2.2.	<i>Mécanismes moléculaires</i>	70
4.	STATINES ET HEMOSTASE	74
4.1.	Physiologie de l'hémostase.....	75
4.2.	Statines et plaquettes	78
4.3.	Statines et coagulation.....	80
4.3.1.	<i>Facteur tissulaire</i>	80
4.3.2.	<i>Thrombomoduline</i>	81
4.4.	Statines et fibrinolyse	83
5.	EFFETS ANTI-INFLAMMATOIRES DES STATINES	84
5.1.	L'athérosclérose, un modèle d'inflammation.....	85
5.2.	Effets cellulaires des statines.....	87
5.2.1.	<i>Effets sur les cellules endothéliales</i>	87
5.2.2.	<i>Effets sur les cellules immunitaires</i>	89
5.2.3.	<i>Effets sur les cellules musculaires lisses</i>	90
5.3.	Effets moléculaires des statines.....	90
5.3.1.	<i>Statines et protéines isoprénylées</i>	91
5.3.2.	<i>Statines et facteurs de transcription</i>	92
PARTIE 3 : IMPLICATIONS CLINIQUES DES EFFETS PLEIOTROPES DES STATINES DANS LE DOMAINE CARDIOVASCULAIRE		96
1.	ATHEROSCLEROSE	96
1.1.	Bases physiopathologiques.....	96

1.2.	La dysfonction endothéliale.....	97
1.2.1.	<i>Evaluation de la dysfonction endothéliale chez l'homme</i>	97
1.2.2.	<i>Etude in vivo chez l'animal</i>	98
1.2.3.	<i>Etudes in vivo chez l'homme</i>	98
1.3.	La stabilité de plaque.....	99
1.3.1.	<i>Méthodes d'imagerie des plaques</i>	99
1.3.2.	<i>Statines et modification de la composition de la plaque athéroscléreuse</i>	100
1.3.3.	<i>Statines et épaisseur de la plaque athéroscléreuse</i>	101
2.	LA MALADIE CORONARIENNE.....	102
2.1.	L'angor stable.....	103
2.1.1.	<i>Bases physiopathologiques</i>	103
2.1.2.	<i>Etudes cliniques</i>	103
2.2.	Les syndromes coronariens aigus	104
2.2.1.	<i>Bases physiopathologiques et épidémiologie</i>	104
2.2.2.	<i>Etudes cliniques en prévention secondaire</i>	105
2.2.3.	<i>Etudes cliniques en prévention primaire</i>	109
2.3.	Les procédures de revascularisation	111
2.3.1.	<i>Angioplastie coronaire</i>	111
2.3.2.	<i>Pontage aorto-coronarien</i>	115
3.	L'INSUFFISANCE CARDIAQUE	116
3.1.	Bases physiopathologiques et épidémiologie	116
3.2.	Données cliniques et expérimentales.....	118
3.3.	Mécanismes des effets bénéfiques des statines dans l'insuffisance cardiaque	120
3.3.1.	<i>Effets anti-inflammatoires</i>	120
3.3.2.	<i>Effets anti-oxydants</i>	121
3.3.3.	<i>Fonction endothéliale</i>	121
3.3.4.	<i>Remodelage cardiaque et hypertrophie ventriculaire gauche</i>	122
3.3.5.	<i>Effets anti-arythmiques potentiels</i>	122
3.4.	Hypothèses des effets délétères des statines dans l'insuffisance cardiaque.....	122
3.4.1.	<i>L'hypothèse endotoxine-lipoprotéine</i>	123
3.4.2.	<i>L'hypothèse ubiquinone</i>	123
3.4.3.	<i>L'hypothèse sélénoprotéines</i>	123
4.	TROUBLES DU RYTHME CARDIAQUE	124
4.1.	Rappel sur l'activité électrique du cœur	125
4.2.	Statines et arythmies ventriculaires	126
4.2.1.	<i>Bases physiopathologiques</i>	126
4.2.2.	<i>Données expérimentales et cliniques</i>	127

4.2.3. Mécanismes de l'action anti-arythmique	130
4.3. Statines et fibrillation auriculaire.....	131
4.3.1. Bases physiopathologiques	131
4.3.2. Données expérimentales et cliniques	132
4.3.3. Mécanismes potentiels de l'action anti-arythmique.....	140
CONCLUSION.....	143
BIBLIOGRAPHIE	145

LISTE DES TABLEAUX

Tableau 1: Classification de Fredrickson	14
Tableau 2 : Structure chimique des statines	18
Tableau 3 : Propriétés pharmacocinétiques des statines [8]	20
Tableau 4 : Interactions médicamenteuses avec les statines [14]	26
Tableau 5 : Principales caractéristiques et résultats des essais de prévention	31
Tableau 6 : Effets pro-angiogéniques et anti-angiogéniques des statines	68
Tableau 7 : Effets biphasiques des statines	70
Tableau 8 : Classification des lésions de l'athérosclérose [203] [202]	97

LISTE DES FIGURES

Figure 1 : Les principales étapes de la biosynthèse du cholestérol	9
Figure 2 : Compactine	15
Figure 3 : Essai STELLAR	29
Figure 4 : Méta-analyse de Law	30
Figure 5 : Evolution de la mortalité cardio-vasculaire tous âges confondus	35
Figure 6 : Evolution du taux de mortalité cardio-vasculaire chez les +65 ans	36
Figure 7 : Vente des hypolipémiants, France, 1998-2008	37
Figure 8 : Evolution de la mortalité cardio-vasculaire et de la vente d'hypolipémiants, France	38
Figure 9 : Evolution de la vente des statines, France, 1998-2008	39
Figure 10 : Taux de prescription des différentes statines, France, 2001-2009	40
Figure 11 : Taux de prescription des différentes statines, Norvège, 2004-2009	42
Figure 12 : Effets biologiques des isoprénoïdes [38]	44
Figure 13 : Production endothéliale de NO et son action sur la cellule musculaire lisse [39]	48
Figure 14 : Régulation de la biodisponibilité du NO [75]	59
Figure 15 : Effets antioxydants des statines [92]	64
Figure 16 : Activation de la HO-1 par les statines [99]	65
Figure 17 : Axe de signalisation PI3K-Akt dans les cellules endothéliales [102]	72
Figure 18 : Effets angiogéniques des statines [130]	74
Figure 19 : Cascade de la coagulation [134]	76
Figure 20 : Statines, HSF-1 et thrombomoduline [159]	82
Figure 21 : Statines et hémostase [163]	84
Figure 22 : Effets moléculaires des statines [171]	91
Figure 23 : Statines et protéines isoprénylées [180]	92
Figure 24 : Statines, endothélium vasculaire et inflammation [200]	95
Figure 25 : Traitement intensif par atorvastatine 80 <i>versus</i> traitement standard par pravastatine 40 et évolution du risque de récurrence à la suite d'un syndrome coronarien aigu [222]	107
Figure 26 : Biosynthèse du cholestérol - effets bénéfiques et délétères des statines dans l'insuffisance cardiaque [266]	124
Figure 27 : Le cœur et son activité électrique [275]	125
Figure 28 : Tachycardie ventriculaire [276]	126
Figure 29 : Mécanismes potentiels de l'activité anti-arythmique des statines [278]	142

LISTE DES ABRÉVIATIONS

4S	Scandinavian Simvastatin Survival Study
AEC	Aortic Endothelial Cell
AFCAPS/TexCAPS	The AIR Force/Texas Coronary Atherosclerosis Prevention Study
AFSSAPS	Agence Française de Sécurité Sanitaire des Produits de Santé
ALAT	ALanine AminoTransférase
AMM	Autorisation de Mise sur le Marché
AMP	Adénosine MonoPhosphate
AMPc	Adénosine MonoPhosphate cyclique
AMPK	AMP-activated Protein Kinase
Ang II	Angiotensine II
ARMYDA	Atorvastatin for Reduction of Myocardial Damage During Angioplasty
ARNm	ARN messenger
ASAT	ASpartate Amino Transférase
ASTEROID	A Study to Evaluate the Effect of Rosuvastatin on Intravascular Ultrasound-Derived Coronary Atheroma Burden
ATP	Adénosine-5'-TriPhosphate
AV	Arythmie Ventriculaire
AVC	Accident Vasculaire Cérébral
BAEC	Bovine Aortic Endothelial Cell
BH ₄	Tétrahydrobioptérine
CARE	Cholesterol And Recurrent Events
CAT	Catalase
CC	Cardiopathie Coronaire
CD40L	Ligand CD40
CORONA	Controlled Rosuvastatin in Multinational Trial in Heart Failure
COX	Cyclooxygénase
CPK	Créatine Phospho Kinase
CRP	Protéine C réactive
CYP 2C9	Cytochrome P450 2C9
CYP 3A4	Cytochrome P450 3A4
CYP	Cytochrome P450
DDD	Daily Defined Dose
E5N	Ecto-5'-Nucléotidase
EC	Cellule endothéliale

ECC	Essai clinique contrôlé
EDHF	Facteur hyperpolarisant dérivé de l'endothélium
EDRF	Facteur de relaxation dérivé de l'endothélium
eNOS	NOS endothéliale type III
EPC	Précurseur des cellules endothéliales
ERK1/2	Extracellular signal-Regulated protein Kinases 1 and 2
ERO	Espèces Réactives dérivées de l'Oxygène
ESC	European Society of Cardiology
ET-1	Endothéline-1
FA	Fibrillation Auriculaire
FAK	Focal Adhesion Kinase
FDA	Food and Drug Administration
FEVG	Fraction d'éjection ventriculaire gauche
FPP	Farnésyl-PyroPhosphate
FT	Facteur Tissulaire
FV	Fibrillation Ventriculaire
FVW	Facteur Von Willebrand
GDP	Guanosine diphosphate
GGPP	Géranylgéranyl pyrophosphate
GISSI-HF	Gruppo Italiano per lo Studio della Sopravvivenza nell' Infarto Micardico-Heart Failure
GMPc	Guanosine 3',5'monophosphate cyclique
GPP	Géranyl-pyrophosphate
GPX	Glutathion peroxydase
GRACE	Global Registry of Acute Coronary Events
GTP	Guanosine triphosphate
GTPase	Guanosine triphosphatase
H ₂ O ₂	Peroxyde d'hydrogène
HAS	Haute Autorité de Santé
HCEC	Human Coronary Artery Endothelial Cell
HDL	High Density Lipoprotein
HIF-1	Hypoxia-Inducible Factor-1
HMEC	Human Microvascular Endothelial Cell
HMG-CoA réductase	β-hydroxy-β-méthyl-glutarylcoenzyme A reductase
HO-1	Hème Oxygénase-1
HPS	Heart Protection Study
HUVEC	Human Umbilical Vein Endothelial Cell

HUVMSC	Human Umbilical Vein Smooth Muscle Cell
IC	Insuffisance Cardiaque
ICAM-1	Intercellular Adhesion Molecule-1
IDM	Infarctus Du Myocarde
IFN- γ	Interféron γ
IL-1	Interleukine 1
IL-1 β	Interleukine 1 β
IL-6	Interleukine 6
IL-6	Interleukine 6
IL-8	Interleukine 8
iNOS	Inductible Nitric Oxide Synthase
IVUS	Echographie endovasculaire
JUPITER	Justification for the Use of Statins in Primary Prevention : An Intervention Trial Evaluating Rosuvastatin
KLF-2	Kruppel-Like Facteur 2
LDL	Low Density Lipoprotein
LIPID	Long-term Intervention with Pravastatin in Ischemic Disease
LKB1	Liver Kinase B1
LPS	Lipopolysaccharide
MBEC	Mouse Brain-derived microvessel Endothelial Cell
MCP-1	Monocyte Chemoattractant Protein-1
MIRACL	Myocardial Ischemia Reduction with Aggressive Cholesterol Lowering
MMP	Métalloprotéinase matricielle
MMP-9	Métalloprotéinase matricielle 9
MNC	Mononuclear cell
MSC	Mort Subite Cardiaque
NADPH	Nicotinamide Adenine Dinucleotide Phosphate
NF- κ B	Facteur de transcription kappa B
NO	Monoxyde d'azote
NOS	NO Synthase
NRF2	Nuclear factor- erythroid 2-related factor 2
NYHA	New York Heart Association
O ₂ ⁻	Anion superoxide
OH	Radical hydroxyl
ONOO ⁻	Peroxynitrite
PAI-1	Inhibiteur de l'activateur du plasminogène

PC	Pontage aorto-coronarien
PDK-1	3-phosphoinositide- dependent protein kinase-1
PF4	Facteur 4 plaquettaire
PGH ₂	Prostaglandine H ₂
PGI ₂	Prostacycline
PI3K	Phosphatidylinositol-3-kinase
PKC	Protéine Kinase C
PMA	Phorbol Myristate Acetate
PPAR	Peroxisome Proliferator-Activated Receptor
PRINCE	PRavastatin Inflammation/CRP Evaluation
PROVE-IT	Pravastatin or Atorvatatin Evaluation and Infection Therapy
REVERSAL	Reversal of atherosclerosis with aggressive lipid lowering
ROCK	Rho-associated protein kinase
SCA	Syndrome Coronarien Aigu
SCAP	SREBP cleavage-activity protein
SOD	Superoxyde dismutase
SREBP-2	Sterol Regulatory Element Binding Protein-2
STELLAR	Statin Therapies for Elevated Lipid Levels compared Across doses to Rosuvastatin
TGFβ	Transforming Growth Factor β
TIMP	Tissue inhibitors of metalloproteinases
TM	Thrombomoduline
TNF	Facteur de nécrose tumorale
TNF-α	Facteur de nécrose tumorale alpha
t-PA	Activateur tissulaire du plasminogène
TV	Tachycardie Ventriculaire
TXA ₂	Thromboxane
VCAM-1	Vascular Cell Adhesion Molecule-1
VEGF	Facteur de croissance endothélial vasculaire
VEGFR	Récepteur du facteur de croissance endothélial vasculaire
VLDL	Very Low Density Lipoprotein
VSMC	Vascular Smooth Muscle Cell
WOSCOPS	West Of Scotland COronary Prevention Study
β-TG	β-Thromboglobuline

INTRODUCTION

Depuis sa mise en évidence en 1758 dans les calculs biliaires, le cholestérol a fait l'objet d'innombrables recherches dans les domaines de la science et de la médecine. Treize prix Nobel ont été décernés à des scientifiques qui ont consacré leur carrière à la recherche sur le cholestérol. Ce fut un chimiste et physicien français, François Poulletier, qui, le premier, isola une forme pure et solide de cholestérol à partir de lithiase biliaire. En 1814, le chimiste français Chevreul dénomma cette substance « cholestérine » (du grec *chole* pour bile et *stereos* pour solide). La formule exacte de la molécule de cholestérol ne fut établie qu'en 1888[1].

Si l'athérosclérose était une maladie connue au 19^{ème} siècle, l'implication du cholestérol dans sa pathogénie ne fut suspectée que vers 1910, quand Windaus démontra que les plaques athérosclérotiques d'aortes d'origine humaine contenaient des concentrations en cholestérol 20 fois supérieures à celles observées dans des aortes normales. Le premier modèle expérimental d'athérosclérose fut obtenu en 1913, chez des lapins devenus hypercholestérolémiques suite à un régime alimentaire exclusif en cholestérol. La recherche sur le rôle du cholestérol dans la genèse de l'athérosclérose chez l'homme débuta après 1940 [1].

Dès 1956, de larges études épidémiologiques ont mis en évidence la relation entre l'augmentation du cholestérol plasmatique, plus particulièrement du LDL-cholestérol et la majoration du risque de cardiopathie coronaire. De même, il apparut que la diminution du cholestérol et de sa fraction LDL plasmatique réduisait l'incidence du risque coronarien.

Au début des années 70, alors qu'on ne disposait d'aucun hypolipémiant idéal, en termes d'efficacité et de tolérance, les premiers résultats des études chez l'homme et l'animal sur le métabolisme du cholestérol suggéraient que l'inhibition de la HMG-CoA réductase, enzyme clé dans la synthèse du cholestérol, pourrait être un moyen efficace afin de diminuer le taux du cholestérol plasmatique chez le patient hypercholestérolémique.

Découvertes au début des années 80, les statines, ou inhibiteurs de la 3-hydroxy-methylglutaryl coenzyme A reductase, se sont révélées être de puissants inhibiteurs de la biosynthèse du cholestérol et de ce fait d'excellents hypocholestérolémiants. Dans la mesure où le taux de cholestérol plasmatique est étroitement associé aux pathologies cardiovasculaires, il est tentant d'attribuer les effets bénéfiques des statines à leurs seules propriétés hypolipémiantes. Cependant, les études cliniques suggèrent que le bénéfice qu'elles apportent dans les maladies cardiovasculaires dépend également de propriétés indépendantes de la baisse du LDL-cholestérol plasmatique, propriétés nommées « effets pléiotropiques ». Le terme « pléiotropie » vient du grec *pleio* qui signifie « plusieurs » et du terme *trepein* qui veut dire « influençant ».

Les effets pléiotropiques des statines s'exercent par le biais de nombreux médiateurs et se manifestent par de multiples actions, notamment sur la fonction endothéliale, l'inflammation, la coagulation et la

multiplication cellulaire. Ces actions sont documentées par des études in vitro ou chez l'animal. Les effets cliniquement importants dans le domaine cardiovasculaire ont fait l'objet d'études prospectives ou d'essais cliniques contrôlés. Toutefois, l'importance des effets pléiotropes et le bénéfice clinique qu'ils confèrent sont pour le moins débattus.

Une première partie sera consacrée à un rappel sur les dyslipidémies et les statines. Seront décrits les principales propriétés pharmacocinétiques des statines, leur mode d'action, leurs effets indésirables et leurs interactions médicamenteuses, leurs indications et les recommandations actuelles. Il sera par la suite fait état des grandes études de prévention primaire et secondaire qui popularisèrent les statines grâce à leurs bénéfices sur la réduction de la morbi-mortalité cardiovasculaire. Nous achèverons ce chapitre par une analyse épidémiologique de la prescription des statines avec notamment une étude comparative des pratiques en France puis en Europe.

Dans un second temps, nous nous intéresserons aux principales propriétés pléiotropiques des statines mises en évidence in vitro. Nous considérerons, à tour de rôle, les effets des statines sur la fonction endothéliale, l'angiogenèse, l'hémostase et l'inflammation.

Enfin, nous examinerons les effets pléiotropes des statines à la lumière des résultats des études menées chez l'Homme, et leurs applications potentielles dans le domaine cardiovasculaire. Nous aborderons les bénéfices éventuels des statines dans les pathologies telles que l'athérosclérose, les cardiopathies coronaires, l'insuffisance cardiaque et enfin les troubles du rythme cardiaque.

PARTIE 1 : LES STATINES GENERALITES

1. SYNTHÈSE DU CHOLESTÉROL ET REGULATION

Le cholestérol joue un rôle primordial en tant que constituant des membranes cellulaires et précurseur des hormones stéroïdes et des acides biliaires [2].

Les besoins en cholestérol sont de l'ordre de 1.2 à 1.5 grammes par jour provenant de :

- l'apport endogène issu de la biosynthèse *de novo*. Il couvre environ les 4/5 de nos besoins ;
- l'apport exogène, provenant de l'alimentation, varie de 0.5 à 2 grammes par jour selon le régime. Le rendement d'absorption intestinale du cholestérol est limité, de l'ordre de 50%. Libéré de sa forme estérifiée par une estérase pancréatique, il est capté par les entérocytes sous forme libre, puis estérifié dans les cellules avant son transport dans l'organisme.

1.1. Biosynthèse de novo

La biosynthèse du cholestérol est microsomale et le foie est l'un des principaux sites de synthèse [3].

Les principales étapes de la biosynthèse du cholestérol sont schématisées sur la figure ci-dessous.

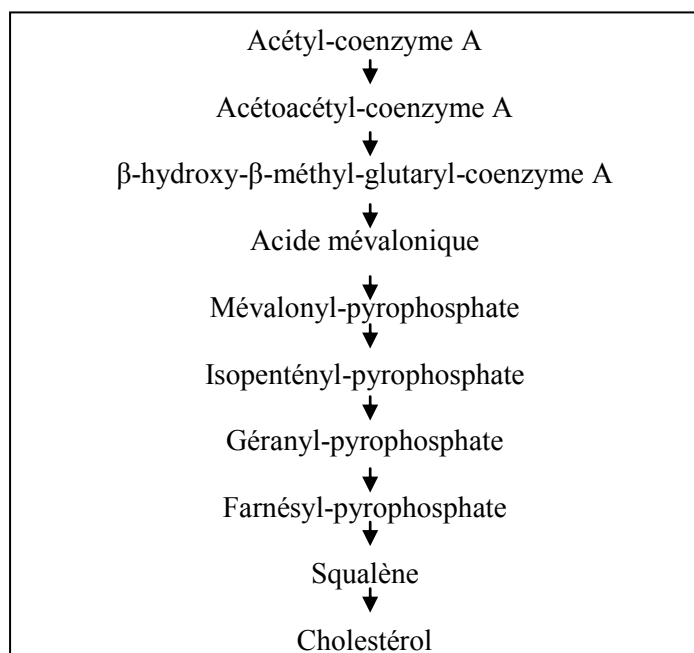


Figure 1 : Les principales étapes de la biosynthèse du cholestérol

La synthèse du cholestérol se déroule à partir du maillon dicarboné apporté par l'acétyl-coenzyme A.

La première réaction consiste en la condensation de deux molécules d'acétyl-CoA. Puis, sur l'acétoacétyl-CoA ainsi formé, vient se fixer une troisième molécule d'acétyl-CoA, conduisant à la formation du β -hydroxy- β -méthyl-glutarylcoenzyme A (HMG-CoA). La réduction de la fonction acide en alcool, catalysée par l'HMG-CoA réductase, donne l'acide mévalonique. Cette étape est l'étape limitante de la biosynthèse du cholestérol.

Un groupement pyrophosphate va ensuite être fixé sur la fonction alcool primaire de l'acide mévalonique. Le mévalonyl-pyrophosphate va réagir avec une molécule d'ATP ; cette réaction fournit un composé instable qui se décompose spontanément en perdant la fonction alcool tertiaire et le groupement carbonyle libre. Il apparaît alors un dérivé isoprénique à cinq atomes de carbone, l'isopentényl-pyrophosphate.

L'isopentényl-pyrophosphate peut être isomérisé en diméthyl-allyl-pyrophosphate.

La condensation de deux fragments en C_5 donne le géranyl-pyrophosphate (C_{10}), et, après fixation d'un troisième fragment en C_5 , on obtient le farnésyl-pyrophosphate (C_{15}). La dimérisation de ce dernier conduit au squalène (C_{30}).

Le farnésyl-pyrophosphate peut continuer à être allongé par condensation avec des nouvelles unités à cinq atomes de carbone donnant les polyisoprènes à longue chaîne tels que les dolichols (intermédiaires intervenant dans la synthèse des protéines N-glycosylées).

Un certain nombre d'intermédiaires de la synthèse du squalène fournissent des composés biologiquement importants (isopentényl tRNA, farnésyl peptides).

La cyclisation du squalène par la squalène-oxydacyclase se fait par une suite de réactions nécessitant l'oxygène moléculaire et un coenzyme de réduction comme le NADPH, et conduit au lanostérol. Le passage du lanostérol au cholestérol se fait par plusieurs voies parallèles qui font intervenir des déshydrogénations, des hydroxylations, des déméthylations... Les intermédiaires les plus importants sont le desmostérol et le 7-déhydrocholestérol, précurseurs immédiats du cholestérol.

1.2. Régulation

La régulation de la biosynthèse du cholestérol est destinée à ne produire que le complément nécessaire au cholestérol d'origine exogène. Elle s'effectue à un seul niveau de la synthèse, sur l'activité de l'HMG-CoA réductase, à court terme et à long terme [2].

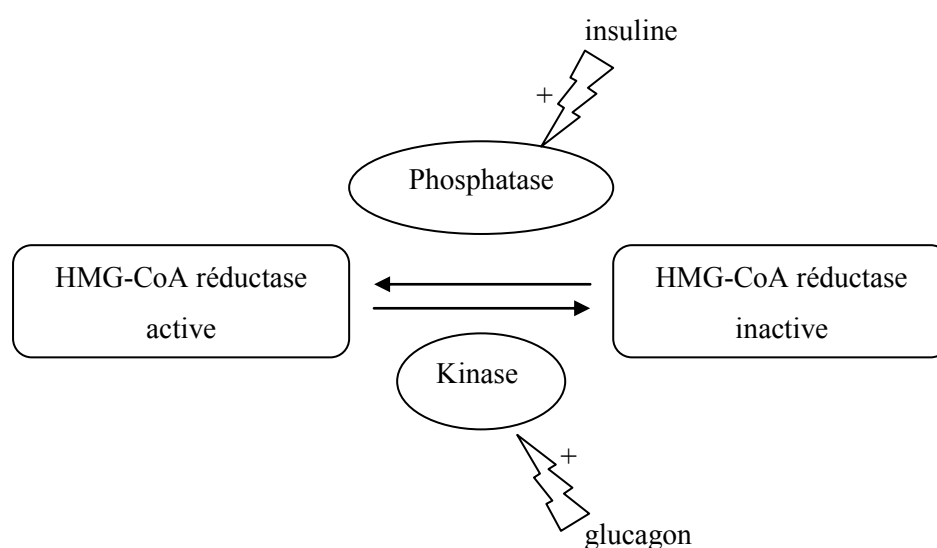
1.2.1. La régulation à court terme au niveau du foie

Cette régulation se fait en deux étapes :

- régulation allostérique : l'HMG-CoA réductase est inhibée par son produit direct, le mévalonate, et par le produit final, le cholestérol ;
- régulation par interconversion.

L'activité de l'HMG-CoA réductase est soumise à un contrôle par modification covalente. Elle existe sous deux formes :

- une forme phosphorylée inactive : la kinase est activée par le glucagon ;
- une forme déphosphorylée active : la phosphatase est activée par l'insuline.



L'insuline stimule donc la synthèse de cholestérol. A l'inverse, le glucagon l'inhibe.

1.2.2. La régulation à long terme au niveau périphérique

Il s'agit d'une régulation transcriptionnelle. L'augmentation du cholestérol intracellulaire entraîne une diminution de l'expression de l'HMG-CoA réductase, une diminution de l'expression des récepteurs aux LDL, et une augmentation de l'expression de l'acyl-CoA-cholestérol-acyltransférase. Il en résulte une diminution de la synthèse, une diminution de la capture cellulaire et une augmentation du stockage du cholestérol ce qui limite l'élévation de la concentration sanguine.

2. RAPPEL SUR LES DYSLIPIDEMIES

Les dyslipidémies sont définies comme une anomalie du métabolisme des lipides conduisant à une élévation durable des triglycérides et/ou du cholestérol total sanguins. On distingue les dyslipidémies primaires, résultant d'une prédisposition génétique, des dyslipidémies secondaires

à un grand nombre de pathologies ou encore iatrogènes, bien que ces deux composantes puissent être associées.

Les lipides circulants sont représentés essentiellement par le cholestérol (libre et estérifié), les triglycérides, les phospholipides et les acides gras libres. Dans le plasma, ils sont associés à des protéines (Apoprotéines) sous forme de complexe, les lipoprotéines. On distingue 4 classes principales en fonction de leur vitesse de migration en électrophorèse [4] :

- Les LDL (Low Density Lipoprotein) sont riches en cholestérol et assurent son transport du foie vers les cellules périphériques ainsi que celui des phospholipides et vitamines liposolubles. Elles ont un rôle athérogène lorsqu'elles sont en excès ou petites et denses ; dans ces cas, leur oxydation puis leur non reconnaissance par leur récepteur est responsable de leur accumulation au niveau des macrophages des parois artérielles, conduisant à la formation progressive d'une plaque d'athérome.
- Les HDL (High Density Lipoprotein) transportent le cholestérol de la périphérie vers le foie où il est métabolisé. Elles ont un rôle anti-athérogène. Le foie est le seul organe capable d'éliminer le cholestérol dans la bile ou comme composant des membranes cellulaires.
- Les VLDL (Very Low Density Lipoprotein) transportent les triglycérides endogènes d'origine hépatique. Leur catabolisme est assuré par la lipoprotéine lipase. Ils se transforment en IDL (Intermediate Density Lipoprotein) et en LDL.
- Les chylomicrons transportent les graisses exogènes d'origine alimentaire absorbées au niveau intestinal : triglycérides, cholestérol, phospholipides et vitamines liposolubles. Leur dégradation par la lipoprotéine lipase produit des remnants de chylomicrons qui seront éliminés essentiellement par le foie, et des acides gras libres, substrat énergétique au niveau cellulaire.

L'hypercholestérolémie est définie par un taux de LDL plasmatiques $> 4,1$ mmol/L (1,6g/L).

On parle d'hypertriglycéridémie pour un taux de triglycérides plasmatiques $> 1,7$ mmol/L (1,50 g/L).

2.1. Dyslipidémies primaires : classification de Fredrickson

La classification des dyslipidémies primitives repose sur la classification de Fredrickson (tableau 1). Elle est basée sur les données de l'électrophorèse des lipoprotéines sériques [4].

2.1.1. Type I : Hypertriglycéridémie exogène

Elle se manifeste par une augmentation des chylomicrons. Elle est très rare, 1 cas sur 1 million, influencée par les apports en lipides. Elle est peu athérogène.

Elle est due à un déficit complet en lipoprotéine lipase (ApoCII) par mutation autosomale récessive.

2.1.2. Type IIa : Hypercholestérolémie pure

Elle se manifeste par une élévation du LDL-cholestérol. On distingue :

- Hypercholestérolémie familiale due à une diminution du taux ou de l'activité des récepteurs ApoB, transmise sur le mode autosomique dominant. Elle est très rare dans sa forme homozygote où la cholestérolémie, supérieure à 5g/L (12,4 mmol/L) est responsable d'une athérosclérose et mortalité coronaire très précoces (20-30 ans). La forme hétérozygote est moins rare (1/500), s'accompagne de taux de cholestérol plasmatique supérieur à 3g/L ; elle est également très athérogène, s'accompagnant de complications cardio-vasculaires précoces, avant 50 ans.
- Hypercholestérolémie polygénique, non familiale. C'est l'une des formes les plus fréquentes des dyslipidémies. Elle est dépendante de facteurs génétiques et nutritionnels responsables d'une altération de l'activité du récepteur au LDL-cholestérol. Les taux de cholestérol plasmatique sont d'environ deux fois la normale.

2.1.3. Type IIb : Dyslipidémie mixte

On observe une augmentation des VLDL et du LDL-cholestérol plasmatiques, avec une hypertriglycéridémie > 2g/L et une hypercholestérolémie de 2 à 3g/L. Elle est athérogène.

2.1.4. Type III

Elle est en relation avec une augmentation des IDL. C'est une maladie très rare : 1 à 3% des dyslipidémies. Elle est due à une diminution du catabolisme des IDL. Elle s'accompagne d'une hypertriglycéridémie et d'une hypercholestérolémie supérieures à 3g/L.

2.1.5. Type IV : Hypertriglycéridémie endogène

C'est la forme la plus fréquente des hypertriglycéridémies. Son diagnostic repose sur une élévation des VLDL et un taux de triglycérides plasmatiques supérieur à 2g/L. Ses principales causes sont l'insulinorésistance, le syndrome métabolique, l'alcoolisme. Elle n'est pas influencée par les apports alimentaires en lipides.

2.1.6. Type V : Hypertriglycéridémie endo/exogène

Elle correspond à une élévation des chylomicrons et des VLDL. Elle regroupe les hypertriglycéridémies de type I et IV. C'est une maladie très rare.

Tableau 1: Classification de Fredrickson

Phénotype	Lipoprotéines élevées	Cholestérol plasmatique	Triglycérides plasmatiques	Athérogénicité	% des hyperlipidémies
I	Chylomicrons	Normal	+++	-	<1%
IIa	LDL	++	Normal	++	10%
IIb	LDL+VLDL	++	+	++	40%
III	IDL	++	++	++	<1%
IV	VLDL	Normal/ +	+	+	45%
V	VLDL+ Chylomicrons	+/ ++	+++	+	5%

2.2. Dyslipidémies secondaires

Les troubles du métabolisme des lipides compliquent un certain nombre de pathologies chroniques ou s'observent comme effets secondaires de traitements médicamenteux.

L'hypercholestérolémie s'observe dans la cholestase, l'hypothyroïdie, le syndrome néphrotique, les traitements par cyclosporine.

L'hypertriglycéridémie est fréquente dans le diabète mal équilibré, l'alcoolisme, le syndrome néphrotique et peut compliquer les traitements par anti-protéases, œstrogènes, beta-bloquants.

Les diurétiques, corticostéroïdes, rétinoïdes peuvent provoquer une augmentation concomitante des triglycérides et du cholestérol plasmatiques.

3. **HISTORIQUE DES STATINES**

3.1. Découverte de la compactine

La première statine fut découverte en 1972 par Akira Endo, chercheur au sein de la compagnie pharmaceutique Sankyo, à Tokyo. Il revenait d'un séjour de deux ans à New York, au cours duquel il fut sensibilisé aux problèmes soulevés par le taux élevé de cardiopathie coronaire et d'hypercholestérolémie dans la population américaine. Il décida alors d'orienter ses recherches sur une molécule à activité hypolipémiante.

Akira Endo émit la thèse que les cultures de fungi destinées à la production de pénicillines, contenaient également des substances inhibitrices de la synthèse du cholestérol. Il basait cette hypothèse sur l'idée que certains microorganismes devaient produire de tels composés comme

moyen de défense contre d'autres microbes nécessitant, pour leur croissance, des stérols ou autres isoprénoïdes [5].

En 1972, parmi les bouillons de culture de milliers de fungi, il isola une première substance, fortement inhibitrice de la HMG-CoA reductase, la citrinine ; mais les recherches furent stoppées en raison de sa toxicité rénale. Quelques mois plus tard, la même activité fut mise en évidence dans un milieu de culture de la moisissure *Penicillium citrinum*. Il faudra une année pour isoler trois métabolites actifs par extraction par solvant, chromatographie sur gel de silice et cristallisation. Les recherches se concentrèrent sur le plus actif des trois, le ML-336B ou compactine ou mévastatine (figure 2).

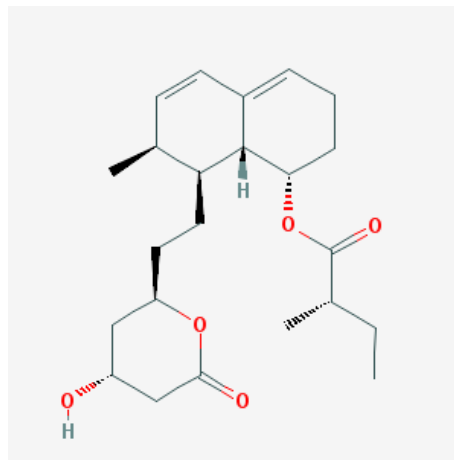


Figure 2 : Compactine

Source : <http://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov>

L'analyse moléculaire de la compactine mit en évidence ses analogies structurales avec le HMG-CoA, substrat de la HMG-CoA reductase et préjugea par là même de son mode d'action en tant qu'inhibiteur compétitif de la HMG-CoA reductase. La compactine est la première statine, d'origine microbienne et spécifique de la HMG-CoA reductase.

Les études chez l'animal commencèrent en 1974. La compactine démontra une très grande efficacité chez le singe, le chien, le poulet. Elle s'avéra par contre inefficace à dose répétée chez le rat, sans doute en raison d'un phénomène d'induction enzymatique : on a pu en effet observer une augmentation par 8 à 10 fois de la concentration hépatique de HMG-CoA reductase [1].

Les premières études cliniques se firent en collaboration avec le Dr Akira Yamamoto, dès 1978. Il traita six patients atteints d'hypercholestérolémie familiale et trois patients atteints d'hyperlipidémie mixte. Leur taux de cholestérol plasmatique diminua d'environ 30%, sans effet secondaire notable.

La compagnie Sankyo entreprit alors le développement clinique de la compactine fin 1978. Les essais cliniques de phase II débutèrent en 1979 dans une douzaine d'hôpitaux et confirmèrent la

remarquable efficacité de la compactine dans le traitement de l'hypercholestérolémie sévère, parallèlement à un excellent profil de tolérance. Cependant, Sankyo stoppa le développement de la compactine en 1980, en raison de l'apparition de lymphomes chez les chiens traités par la compactine à fortes doses, de l'ordre de 100 à 200 mg/kg/jour depuis 2 ans, ce qui correspondait à une posologie jusqu'à 200 fois supérieure à celle utilisée chez l'homme [6].

3.2. Découverte de la lovastatine [1]

En 1976, les laboratoires Merck, négocièrent avec la compagnie Sankyo les exemplaires de la molécule de compactine et les données expérimentales d'Akira Endo. Ils entreprirent leurs propres recherches sur les statines et isolèrent du fungus *Aspergillus terreus*, en 1979, une statine très proche de la compactine de par sa structure chimique, la mévinoline.

Dans le même temps, Akira Endo isola des cultures de *Monascus ruber* une autre statine, la monacoline K. Ces deux composés se révélèrent être en fait la même molécule et furent renommés lovastatine.

Merck débuta les essais cliniques sur la lovastatine en 1980 pour les stopper 6 mois plus tard, en raison de rumeurs sur le potentiel carcinogénique de la molécule, très proche structuralement de la compactine puisqu'elle n'en diffère que par la présence d'un atome de carbone supplémentaire. Ce risque carcinogène n'a pourtant jamais été confirmé chez l'homme et les études de toxicité chez le chien avaient été réalisées avec des doses astronomiques de compactine.

Toutefois, l'efficacité de la compactine chez les patients atteints d'hypercholestérolémie sévère, à très haut risque cardio-vasculaire, et résistants à tout autre traitement, encouragea plusieurs équipes médicales à tester la lovastatine chez des patients souffrant des mêmes conditions. Les effets spectaculaires sur la baisse du LDL cholestérol incitèrent les laboratoires Merck à reprendre des essais cliniques à grande échelle et des études de toxicité à long terme. Les résultats vinrent confirmer les précédents essais et en 1987, la FDA (Food and Drug Administration) accorda à Merck l'AMM (autorisation de mise sur le marché) pour la lovastatine, première statine commercialisée dans le monde.

Les laboratoires Merck découvrirent la simvastatine en 1987. De nombreux essais randomisés portant sur des dizaines de milliers de sujets suivis au minimum pendant 5 ans popularisèrent les statines au début des années 2000 et multiplièrent leurs indications en prévention primaire et secondaire tandis qu'apparaissaient : la pravastatine (en 1989, par la compagnie Sankyo) la fluvastatine (1994) l'atorvastatine (1997) la cérivastatine (1998) retirée du marché en 2001 à la suite de la déclaration de 31 cas de décès associés à une rhabdomyolyse et enfin la rosuvastatine (2003).

4. PRESENTATION DES DIFFERENTES STATINES

4.1. Structure chimique

Lovastatine, pravastatine et simvastatine sont des inhibiteurs de l'HMG-CoA réductase issus de culture fongique. Atorvastatine, cérivastatine, fluvastatine, pitavastatine et rosuvastatine sont des composés purement synthétiques.

Les structures chimiques des diverses statines sont présentées dans le tableau ci-dessous.

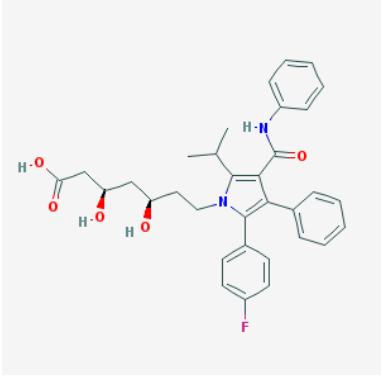
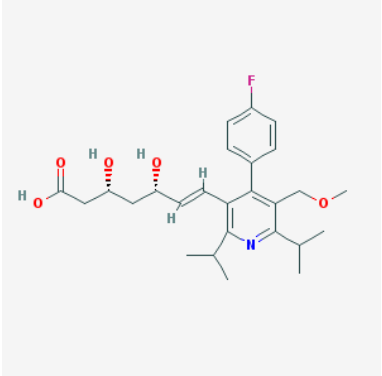
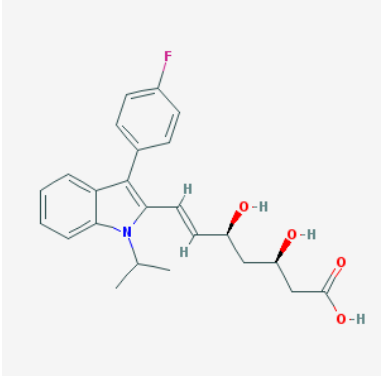
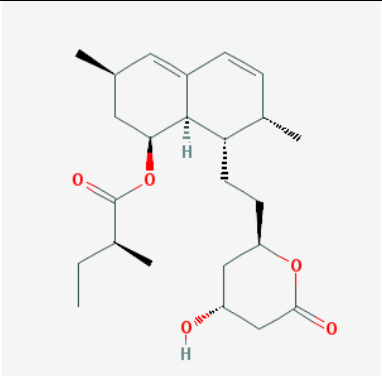
Leur structure peut être décomposée en trois parties :

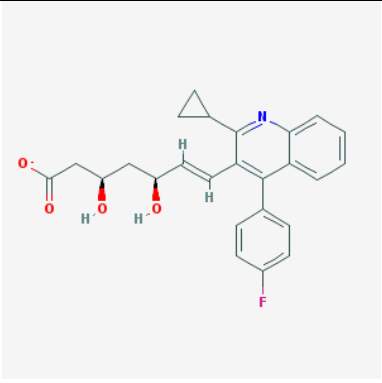
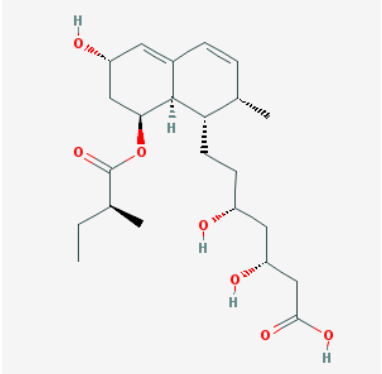
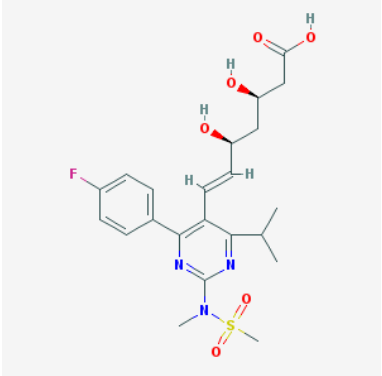
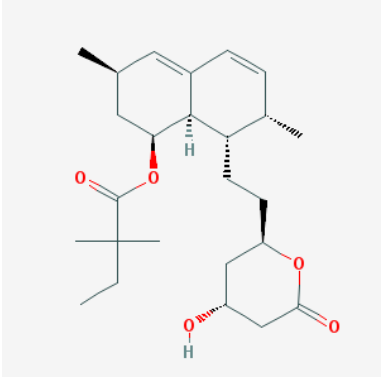
- un analogue du substrat de l'enzyme cible, l'HMG-CoA ;
- une chaîne latérale complexe hydrophobe liée de façon covalente au substrat analogue et impliquée dans la liaison de la statine à l'enzyme réductase ;
- des groupements chimiques greffés sur la chaîne conditionnant la solubilité de la molécule et ainsi plusieurs de ses propriétés pharmacocinétiques.

Atorvastatine, fluvastatine, lovastatine et simvastatine sont des composés relativement lipophiles, alors que pravastatine et rosuvastatine sont davantage hydrophiles [7].

Tableau 2 : Structure chimique des statines

Source : <http://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov>

Structure chimique	DCI et caractéristiques
 <p>The image shows the chemical structure of Atorvastatin. It features a central pyrrole ring substituted with a 4-fluorophenyl group, a phenyl group, and a 2-phenylacetamido group. This central core is linked via a propyl chain to a side chain containing a carboxylic acid group and two hydroxyl groups.</p>	<p>Atorvastatine</p> <p>Formule moléculaire : $C_{33}H_{35}FN_2O_5$</p> <p>Poids moléculaire : 558,639803 g/mol</p>
 <p>The image shows the chemical structure of Cérivastatin. It consists of a central pyrrole ring with a 4-fluorophenyl group, a 2-methoxypropyl group, and a 2-isopropylpropyl group. The pyrrole ring is also connected to a side chain with a carboxylic acid group and two hydroxyl groups.</p>	<p>Cérivastatine</p> <p>Formule moléculaire : $C_{26}H_{34}FNO_5$</p> <p>Poids moléculaire : 459,550263 g/mol</p>
 <p>The image shows the chemical structure of Fluvastatin. It features a central pyrrole ring substituted with a 4-fluorophenyl group, a 2-isopropylpropyl group, and a 2-hydroxypropyl group. The pyrrole ring is also connected to a side chain with a carboxylic acid group and two hydroxyl groups.</p>	<p>Fluvastatine</p> <p>Formule moléculaire : $C_{24}H_{26}FNO_4$</p> <p>Poids moléculaire : 411,465943 g/mol</p>
 <p>The image shows the chemical structure of Lovastatin. It is a complex polycyclic molecule with a decalin core. It features a 2-methylbutyrate ester group and a 2-hydroxypropyl group attached to the decalin ring system.</p>	<p>Lovastatine</p> <p>Formule moléculaire : $C_{24}H_{36}O_5$</p> <p>Poids moléculaire : 404,53964 g/mol</p>

 <p>The image shows the chemical structure of Pitavastatin. It features a central pyridine ring with a cyclopropyl group at the 2-position and a 4-fluorophenyl group at the 3-position. A propionic acid side chain is attached to the 4-position of the pyridine ring. The propionic acid chain has two hydroxyl groups on the adjacent carbons, both shown with dashed bonds indicating they are on the same side of the chain.</p>	<p style="text-align: center;">Pitavastatine</p> <p style="text-align: center;">Formule moléculaire : $C_{25}H_{23}FNO_4^-$</p> <p style="text-align: center;">Poids moléculaire : 420,452823 g/mol</p>
 <p>The image shows the chemical structure of Pravastatin. It consists of a bicyclic core with a hydroxyl group on the left ring and a propionic acid side chain on the right ring. The propionic acid chain has two hydroxyl groups, one on the carbon adjacent to the ring and one on the terminal carbon, both shown with dashed bonds.</p>	<p style="text-align: center;">Pravastatine</p> <p style="text-align: center;">Formule moléculaire : $C_{23}H_{36}O_7$</p> <p style="text-align: center;">Poids moléculaire : 424,52774 g/mol</p>
 <p>The image shows the chemical structure of Rosuvastatin. It features a central pyridine ring with a 4-fluorophenyl group at the 2-position and a 4-isopropyl-2-methyl-5-sulfamoylphenyl group at the 3-position. A propionic acid side chain is attached to the 4-position of the pyridine ring. The propionic acid chain has two hydroxyl groups on the adjacent carbons, both shown with dashed bonds.</p>	<p style="text-align: center;">Rosuvastatine</p> <p style="text-align: center;">Formule moléculaire : $C_{22}H_{28}FN_3O_6S$</p> <p style="text-align: center;">Poids moléculaire : 481,537623 g/mol</p>
 <p>The image shows the chemical structure of Simvastatin. It consists of a bicyclic core with a methyl group on the left ring and a propionic acid side chain on the right ring. The propionic acid chain has two hydroxyl groups, one on the carbon adjacent to the ring and one on the terminal carbon, both shown with dashed bonds.</p>	<p style="text-align: center;">Simvastatine</p> <p style="text-align: center;">Formule moléculaire : $C_{25}H_{38}O_5$</p> <p style="text-align: center;">Poids moléculaire : 418,56622 g/mol</p>

4.2. Pharmacocinétique

Les principales propriétés pharmacocinétiques des statines sont regroupées dans le tableau ci-dessous [8].

Tableau 3 : Propriétés pharmacocinétiques des statines [8]

Paramètres	Atorvastatine	Fluvastatine	Lovastatine	Pravastatine	Rosuvastatine	Simvastatine
Prodrogue	non	non	oui	non	non	oui
Biodisponibilité (%)	12	24	5	18	20	5
Liaison protéique (%)	98	>98	>95	50	90	95-98
Demi-vie (h)	14	1.2	3	1.8	19	2
Métabolites actifs	oui	non	oui	non	-	oui
Isoenzymes CYP 450	3A4	2C9	3A4	-	-	3A4
Élimination rénale (%)	<5	6	10	20	10	13

4.2.1. Absorption

Lovastatine et simvastatine sont administrées sous forme de pro-drogues et sont hydrolysées *in vivo*. Les autres statines sont quant à elles administrées sous leur forme active.

Après administration, l'absorption est très rapide avec un pic de concentration plasmatique atteint dans les 4 heures.

Contrairement à l'atorvastatine, l'horaire d'administration n'influe pas sur les propriétés pharmacocinétiques de la rosuvastatine. Cependant, pour ces deux molécules, les effets hypolipémiants sont équivalents que la prise ait lieu le matin ou le soir en raison de leur longue demi-vie d'élimination. À l'inverse, les autres statines, dont la demi-vie est de 3 heures voire moins, doivent être administrées préférentiellement le soir, quand le taux de synthèse endogène du cholestérol est au plus haut.

La prise alimentaire module l'absorption de certaines statines. En effet, la lovastatine est davantage absorbée si prise de manière concomitante avec le repas, alors que la biodisponibilité de l'atorvastatine, la fluvastatine et la pravastatine chute. Aucun effet n'a

été mis en évidence pour la simvastatine et la rosuvastatine. Toutefois, l'effet hypocholestérolémiant ne semble pas affecté que la prise ait lieu au diner ou au coucher.

4.2.2. Diffusion

Les statines sont fortement liées aux protéines plasmatiques, à l'exception de la pravastatine. Cette dernière présente ainsi une fraction libre élevée. Cependant, sa nature hydrophile limite sa diffusion tissulaire.

4.2.3. Métabolisme

Les statines subissent un effet important de premier passage hépatique, ce qui explique leur faible biodisponibilité.

Le métabolisme par la voie du cytochrome P450 (CYP) diffère selon les statines : l'isoenzyme majoritairement impliquée est l'isoenzyme CYP 3A4 pour l'atorvastatine, la lovastatine et la simvastatine, alors que la fluvastatine utilise principalement l'isoenzyme CYP 2C9. Pravastatine et rosuvastatine ont quant à elles peu de métabolisme par la voie du cytochrome P450.

Il est désormais reconnu que les statines métabolisées par le cytochrome P450 sont plus à même d'engendrer une myotoxicité, quand elles sont associées à des inhibiteurs du cytochrome P450, notamment l'isoenzyme 3A4. Il en résulte une augmentation du taux plasmatique des statines, avec comme corollaire un risque accru d'effets indésirables.

4.2.4. Elimination

La majorité des statines sont éliminées dans la bile après métabolisme hépatique. Elles doivent donc être prescrites avec prudence chez les patients atteints d'insuffisance hépatique, en raison d'un risque accru de myopathies.

La pravastatine présente une élimination mixte hépatique et rénale, essentiellement sous forme inchangée. Il en est de même pour la rosuvastatine dont les propriétés pharmacocinétiques ne sont pas modifiées chez les sujets présentant une atteinte hépatique modérée [7].

4.3. Mécanisme d'action

Les statines présentent toutes une analogie structurale avec l'HMG-CoA, et, grâce à ce motif chimique, inhibent de façon compétitive l'activité de l'HMG-CoA réductase en se substituant à son substrat naturel, l'HMG-CoA, au niveau du site catalytique de l'enzyme.

L'HMG-CoA réductase catalyse la transformation de l'HMG-CoA en mévalonate, contrôlant ainsi une étape clé de la synthèse du cholestérol au niveau cellulaire, en particulier des hépatocytes.

Les statines provoquent une diminution de la concentration intracellulaire de cholestérol libre en inhibant sa synthèse. Cette chute active les mécanismes moléculaires responsables de la surexpression du LDL(B/E)-récepteur à la surface de la membrane cytoplasmique. Ce récepteur lie l'apolipoprotéine B des LDL et l'apolipoprotéine E des remnants et des IDL et accroche ainsi ces lipoprotéines à la surface de la cellule. Le LDL(B/E)-récepteur permet donc aux hépatocytes de fixer puis d'internaliser et enfin de dégrader les lipoprotéines athérogènes.

Les statines augmentent ainsi la capture des LDL par les hépatocytes en stimulant l'expression des LDL(B/E)-récepteurs à la surface de leur membrane cytoplasmique.

En inhibant la voie endogène d'apport de cholestérol aux cellules, les statines stimulent indirectement, par des mécanismes de rétrocontrôle biomoléculaires, l'expression des gènes qui codent pour certaines enzymes impliquées dans la synthèse intracellulaire de cholestérol (HMG-CoA synthase, HMG-CoA réductase), mais aussi l'expression du gène codant pour le LDL(B/E)-récepteur.

L'expression du gène codant pour ce récepteur aux LDL est contrôlée par un facteur de transcription, le *sterol regulatory element binding protein-2* ou SREBP-2, initialement ancré dans la membrane du réticulum endoplasmique. Les extrémités NH₂ et COOH terminales de cette protéine sont dirigées vers le cytoplasme et sont reliées l'une à l'autre par un peptide traversant la membrane du réticulum. SREBP-2 peut former un complexe avec une protéine intrinsèque de la membrane du réticulum, la *SREBP cleavage-activity protein* ou SCAP. La formation du complexe est assurée par l'interaction des deux extrémités COOH-terminales de ces protéines.

La SCAP joue un double rôle : celui de cargo protéique puisqu'elle escorte le précurseur SREBP du réticulum endoplasmique vers le Golgi où ce dernier sera clivé par les deux protéases SP-1 et SP-2, et celui de détecteur de la concentration intracellulaire de cholestérol (*cholesterol sensor*) puisqu'elle possède un domaine se liant au cholestérol.

Deux autres protéines Insig-1 et Insig-2, également ancrées dans la membrane du réticulum endoplasmique, interviennent pour contrôler l'activation de SCAP selon les concentrations locales de cholestérol. Lorsqu'elles sont élevées, ces deux protéines se lient à SCAP et inhibent l'interaction de cette protéine avec SREBP-2. À l'inverse, Insig-1 et Insig-2 se dissocient de SCAP lorsque les concentrations de cholestérol diminuent, levant ainsi l'inhibition de SCAP qui s'associe à SREBP-2.

Le complexe ainsi formé migre dans la membrane de l'appareil de Golgi où s'exercent les activités protéolytiques de SP-1 et de SP-2 libérant un peptide terminal de SREBP-2. Ce peptide correspond à un facteur de transcription qui s'associe avec des éléments de réponse *sterol regulatory element* ou SRE, présents dans les promoteurs de certains gènes, dont celui du LDL(B/E)-récepteur.

L'association des SREBP-2 libres avec SRE stimule la transcription du gène du LDL(B/E)-récepteur induisant une augmentation de la synthèse de ce récepteur. Cette surexpression du LDL(B/E)-récepteur à la surface des hépatocytes augmente la capture des LDL par ces cellules. Enfin, le foie dégrade les LDL en molécules élémentaires (cholestérol, acides gras, acides aminés) et élimine le cholestérol dans la bile avec ou sans transformation en sels biliaries. En stimulant la clairance hépatique des LDL, les statines diminuent la durée de vie de ces lipoprotéines dans le plasma, d'où une réduction de la concentration du LDL-cholestérol [9].

4.4. Effets indésirables

Les médicaments hypolipémiants sont utilisés au long cours. Il importe donc que leur sécurité d'emploi soit aussi satisfaisante que possible.

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 si le bénéfice thérapeutique est tout à fait indiscutable dans la prévention cardiovasculaire secondaire ou primaire chez le patient à haut risque [10] [11].

4.4.1. *Effets indésirables musculaires*

Les effets musculaires des statines correspondent aux effets les plus préoccupants de ces médicaments. Ils sont connus depuis les débuts de leur utilisation clinique et ont largement défrayé la chronique à l'occasion du retrait de la cérivastatine 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 myalgies survenant sous statines sont relativement fréquentes, 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 à 10N (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 30-40N, 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 inexplicé apparaissant sous traitement doit faire pratiquer un dosage des CPK. Au-delà de 5N, le traitement par statines doit être interrompu [12].

4.4.2. Hépatotoxicité

Une élévation asymptomatique des transaminases inférieure à trois fois la limite supérieure de la normale (N) 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 trois fois la normale.

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.

4.4.3. 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. Des essais cliniques complémentaires sont donc nécessaires.

4.4.4. 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.

4.4.5. Effets sur le système nerveux central

Au début des années 90, des essais cliniques mirent 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.

4.4.6. 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.

4.4.7. Impuissance et baisse de la libido

Les patients sous statines présentent de nombreux facteurs de risque vasculaire et de ce fait ont un risque accru de dysfonction érectile. Le traitement hypocholestérolémiant pourrait cependant être mis en cause. Ainsi, dans une étude, il est rapporté que les patients traités par statines présentent plus souvent une dysfonction érectile que ceux qui ne le sont pas.

Par ailleurs, le traitement par statines a été associé à une baisse de la libido.

4.5. Interactions médicamenteuses

Les rhabdomyolyses attribuables aux statines surviennent fréquemment lorsque les concentrations plasmatiques de ces médicaments sont très élevées, notamment au cours 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. En effet, comme nous l'avons vu précédemment, 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 [13].

Le tableau suivant résume les interactions décrites avec les statines en indiquant l'amplitude d'augmentation des aires sous la courbe des concentrations plasmatiques (AUC) des statines en présence des principaux inhibiteurs de CYP [14].

Tableau 4 : Interactions médicamenteuses avec les statines [14]

	Atorvastatine	Fluvastatine	Lovastatine	Pravastatine	Rosuvastatine	Simvastatine
Itraconazole	2-4	-	5-20	-	-	5-20
Erythromycine	1.5-5	-	4-12	<2	-	4-12
Vérapamil	?	-	3-8	-	-	3-8
Ciclosporine	6-15	2-4	5-20	5-10	5-10	6-8
Jus de pamplemousse	1-4	-	2-10	-	-	2-10

4.6. Indications

En France, la classe des statines comprend cinq molécules : la pravastatine (Elisor[®], Vasten[®]), la simvastatine (Lodales[®], Zocor[®]), la fluvastatine (Fractal[®], Lescol[®]), la rosuvastatine (Crestor[®]) et l'atorvastatine (Tahor[®]). La lovastatine n'est pas commercialisée en France. La première statine commercialisée en France, la simvastatine, a obtenu l'AMM en 1987.

Elles ont toutes reçues l'AMM pour le traitement des hypercholestérolémies primaires et des dyslipidémies mixtes, après échec et/ou insuffisance des mesures hygiéno-diététiques seules.

Certaines d'entre elles ont bénéficié d'indications thérapeutiques élargies, selon le contexte clinique :

- La simvastatine est indiquée chez le patient diabétique ou porteur de pathologie cardiovasculaire d'origine athéromateuse, quel que soit le taux de cholestérol plasmatique.
- La pravastatine est indiquée chez le patient hypercholestérolémique à risque cardiovasculaire élevé ou chez le patient normocholestérolémique, en prévention secondaire d'infarctus du myocarde ou en cas d'angor instable. Elle est également indiquée dans les suites de transplantation d'organe.
- La fluvastatine est indiquée après angioplastie coronaire.
- L'atorvastatine est indiquée dans l'hypertension artérielle associée à au moins 3 facteurs de risque coronariens, dans le diabète de type 2 associé à un autre facteur de risque, quel que soit le taux de cholestérol plasmatique.
- La rosuvastatine est indiquée en prévention primaire des événements cardiovasculaires majeurs chez les patients à haut risque et chez le sujet de plus de 10 ans, atteint d'hypercholestérolémie pure (type IIa) ou de dyslipidémie mixte (type IIb).

4.7. Recommandations

L'AFSSAPS a publié en mars 2005 des recommandations de bonne pratique concernant la prise en charge thérapeutique du patient dyslipidémique [15]. Trois niveaux de risque cardiovasculaire sont définis :

- Risque faible : absence de risque associé à la dyslipidémie
- Risque intermédiaire : au moins un facteur de risque associé
- Haut risque : antécédents de maladie cardiovasculaire (maladie coronaire, accident vasculaire cérébral, artériopathie oblitérante des membres inférieurs), diabète de type 2 avec atteinte rénale et au moins 2 autres facteurs de risque.

Cinq valeurs différentes de LDL plasmatiques sont à atteindre selon le niveau de risque et du nombre cumulé de facteurs de risque cardiovasculaire ; les facteurs de risque pris en compte par l'AFSSAPS sont :

- L'âge et le sexe : homme de plus de 50 ans ou femme de plus de 60 ans
- Les antécédents familiaux de maladie coronaire précoce
- Le tabagisme
- L'hypertension artérielle

- Le diabète de type 2
- Un taux de HDL-cholestérol plasmatique inférieur à 1 mmol/L (0,40 g/L).

Dans tous les cas, un régime alimentaire adapté est instauré, associé à la correction des autres facteurs de risque cardiovasculaire.

En prévention primaire, chez le sujet à faible risque cardio-vasculaire, le traitement hypocholestérolémiant repose dans un premier temps sur la diététique, qui doit être poursuivie le plus longtemps possible, en association au traitement médicamenteux si, au-delà de 3 mois, les objectifs de LDL ne sont pas atteints.

Chez le sujet à haut risque cardiovasculaire et en prévention secondaire, le traitement médicamenteux doit être débuté le plus tôt possible, associé au traitement diététique.

Dans la majorité des cas, une monothérapie à doses usuelles suffit à traiter les hypercholestérolémies et à atteindre les objectifs thérapeutiques en association à un régime diététique bien conduit.

Le choix du médicament se fera en privilégiant les médicaments qui ont démontré leur efficacité clinique sur la mortalité et la morbidité cardiovasculaires tout en respectant les indications propres à chacune des molécules commercialisées.

5. PRINCIPALES ETUDES CLINIQUES

5.1. Etudes comparatives des statines sur la réduction du LDL-cholestérol

L'essai américain STELLAR (*Statin Therapies for Elevated Lipid Levels compared Across doses to Rosuvastatin*), financé par le laboratoire Astra Zeneca commercialisant la rosuvastatine, et la méta-analyse de Law, réalisée en 2003 par une équipe indépendante du Royaume-Uni, ont comparé les statines en terme de baisse du LDL cholestérol.

5.1.1. Essai STELLAR [16]

L'essai STELLAR a comparé l'efficacité des doses homologuées de la rosuvastatine, de l'atorvastatine, de la pravastatine et de la simvastatine sur la réduction du taux de LDL cholestérol et d'autres paramètres lipidiques chez 2431 patients atteints d'hypercholestérolémie présentant des taux de LDL cholestérol compris entre 1,6 et 2,5 g/L.

Il s'agissait d'un essai ouvert, multicentrique et randomisé en deux temps : la période d'étude était précédée d'une période de préparation diététique de six semaines au cours de laquelle les patients ont bénéficié des mesures hygiéno-diététiques du *National Cholesterol Education Program* (NCEP). Les patients observants et présentant des taux stables de LDL-cholestérol compris entre 1,6 et 2,5 g/L et des triglycérides inférieurs à 4 g/L ont été

randomisés en 15 groupes. A l'issue des six semaines de traitement, les réductions du taux de LDL-cholestérol étaient significativement plus élevées avec la rosuvastatine qu'avec les autres statines, dose à dose (figure 3).

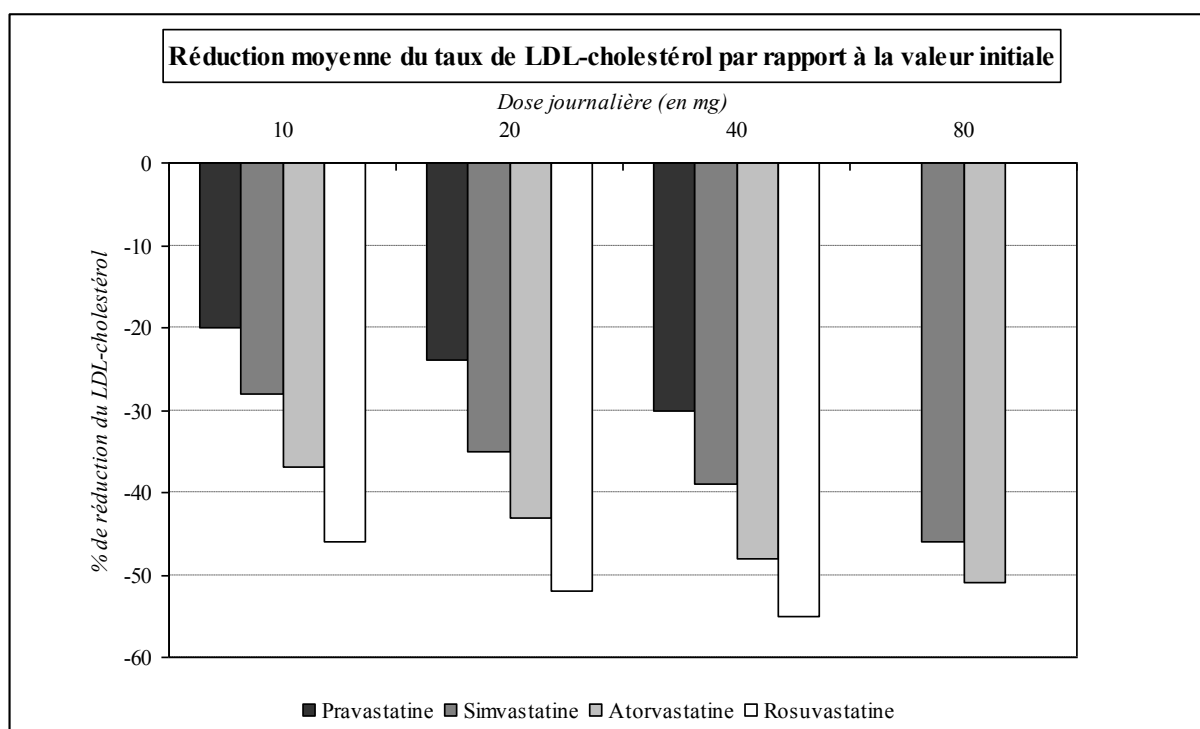


Figure 3 : Essai STELLAR

En effet, la rosuvastatine assure une réduction du taux de LDL-cholestérol en moyenne 8,2% plus élevée que l'atorvastatine, 12% à 18% plus élevée que la simvastatine et 26% plus élevée que la pravastatine.

De plus, 80% des patients traités par rosuvastatine 10 et 40 mg ont atteint les objectifs thérapeutiques fixés par le NCEP. Cette proportion s'élève à 84% avec la rosuvastatine 20 mg. Des pourcentages similaires ont été observés avec l'atorvastatine 40 et 80 mg (84% et 80% respectivement). Ce rapport chute lors d'un traitement par atorvastatine à doses plus faibles (51% et 60% pour l'atorvastatine 10 et 20 mg respectivement), par simvastatine (30% à 60%) et par pravastatine (15% à 37%).

L'essai STELLAR a également démontré que la rosuvastatine à raison de 10 à 40 mg augmente le taux de HDL-cholestérol de 7,7% à 9,6% comparativement à 5,7% à 2,1%, 5,2% à 6,8% et 3,2% à 5,6% pour l'atorvastatine à raison de 10 à 80 mg, la simvastatine à raison de 10 à 80 mg et la pravastatine à raison de 10 à 40 mg respectivement. La rosuvastatine 40 mg occasionne la plus forte élévation du HDL-cholestérol, l'atorvastatine 80 mg la plus faible.

5.1.2. Méta-analyse de Law et al. [17]

La méta-analyse de Law vise à quantifier l'effet des statines sur la réduction du taux de LDL-cholestérol et sur l'incidence des cardiopathies ischémiques et d'accident vasculaire cérébral. Elle comprend trois méta-analyses.

La première est une méta-analyse de 164 essais contrôlés randomisés de court terme portant sur six statines administrées à doses fixes (atorvastatine, fluvastatine, lovastatine, pravastatine, simvastatine et rosuvastatine) et incluant 24 000 patients traités et 14 000 patients sous placebo.

Les résultats de cette méta-analyse montrent une efficacité biologique différente selon les combinaisons molécule-dosage étudiées. Ainsi, la fluvastatine et la pravastatine apparaissent comme les molécules les moins puissantes biologiquement avec une réduction du LDL-cholestérol de 10 à 33% pour la fluvastatine, et de 15 à 33% pour la pravastatine, pour des doses quotidiennes comprises entre 5 et 80 mg. La simvastatine, quant à elle, assure une diminution du LDL-cholestérol comprise entre 23% et 42% pour des posologies de 5 à 80 mg. Enfin, l'atorvastatine et la rosuvastatine présentent une puissance biologique plus marquée avec une réduction du LDL-cholestérol comprise entre 31 et 55% pour l'atorvastatine dosée de 5 à 80 mg, et une réduction de 38 à 58% pour la rosuvastatine dosée de 5 à 80 mg (figure 4).

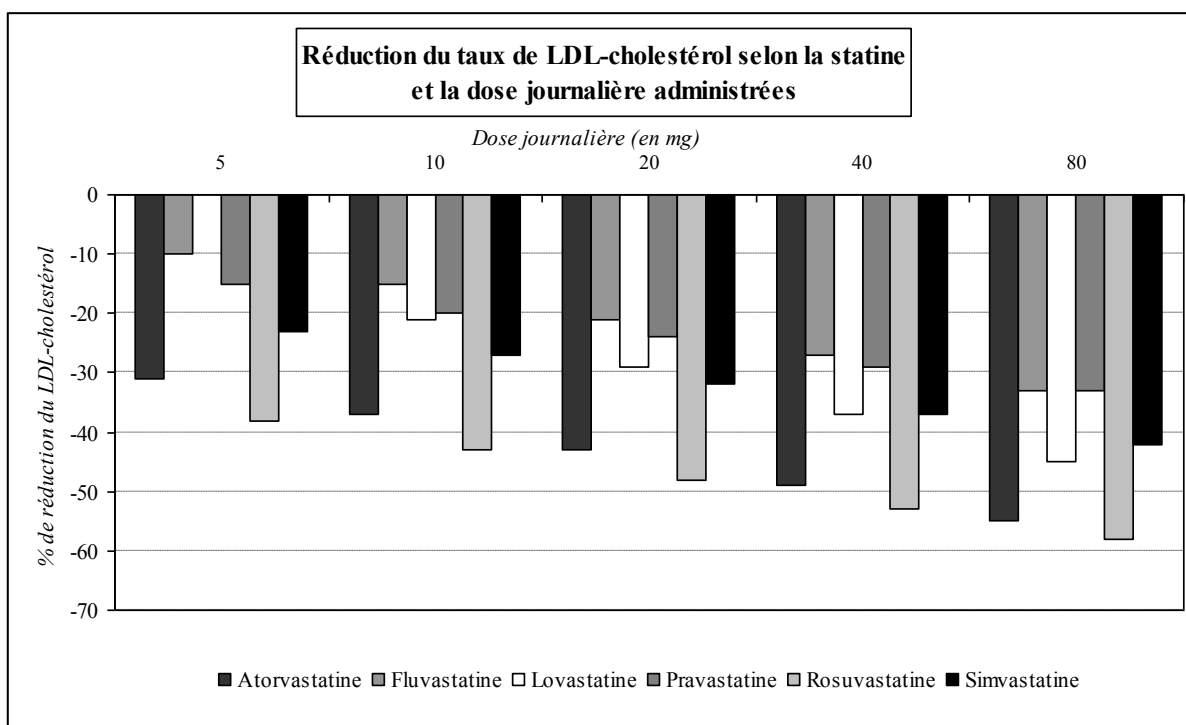


Figure 4 : Méta-analyse de Law

Les résultats issus de l'essai STELLAR et de la méta-analyse de Law sont globalement cohérents entre eux.

Ainsi, à dosage identique, la fluvastatine et la pravastatine engendrent la plus faible réduction de LDL-cholestérol, tandis que la rosuvastatine et l'atorvastatine entraînent les réductions les plus importantes. La simvastatine se situe au milieu. Par ailleurs, l'efficacité biologique des cinq statines croît avec l'augmentation des doses [18].

5.2. Essais de prévention utilisant les statines [19]

Ces essais ont pu être réalisés lors de la mise sur le marché des médicaments de la classe des statines. Ces essais ont eu un impact considérable sur la prise en charge aussi bien des sujets en prévention secondaire (sujets ayant déjà présenté un accident ischémique coronarien) que chez les sujets en prévention primaire (sujets indemnes de pathologie vasculaire).

Ils ont été réalisés chez des sujets en prévention primaire, en prévention secondaire et chez des sujets à haut risque cardiovasculaire (tableau 5).

Tableau 5 : Principales caractéristiques et résultats des essais de prévention

	Prévention secondaire			Prévention primaire	
	4S	LIPID	CARE	WOSCOPS	AFCAPS/TexCAPS
Statine (mg/j)	Simvastatine 20 ou 40	Pravastatine 40	Pravastatine 40	Pravastatine 40	Lovastatine 20 ou 40
Suivi moyen (ans)	5.4	6.1	5.0	4.9	4.8
LDL-cholestérol initial (g/L)	1.88	1.50	1.39	1.92	1.37
<i>Variations des paramètres lipidiques (en %)</i>					
Cholestérol total	-25	-18	-20	-20	-18
LDL-cholestérol	-35	-25	-28	-26	-25
Triglycérides	-10	-11	-14	-12	-15
<i>Evénements cliniques (% de réduction)</i>					
Mortalité totale	30	23	9	22	-
ECM	34	29	24	31	37
Revascularisation	37	20	27	37	33

ECM : Evénements coronariens majeurs (IDM non mortels et décès d'origine coronarienne)

5.2.1. Essais de prévention secondaire

➤ *Scandinavian Simvastatin Survival Study (4S) [20]*

4444 sujets hypercholestérolémiques (cholestérolémie : 2,60 g/L) atteints d'insuffisance coronaire furent inclus dans cette étude. La moitié des sujets a été traitée par la simvastatine à raison de 10 à 40 mg/jour, l'autre moitié par un placebo. La simvastatine a diminué le cholestérol total de 25% et le LDL-cholestérol de 35%. L'incidence de la morbi-mortalité coronaire (infarctus du myocarde non mortels + décès d'origine coronarienne) a diminué de 34% dans le groupe traité par rapport au groupe placebo.

Cette étude fut la première à mettre en évidence la baisse de la mortalité totale grâce à un traitement hypolipémiant.

➤ *Cholesterol And Recurrent Events (CARE)*

La pravastatine (40 mg/jour) a été utilisée par les investigateurs de CARE. Plus de 4000 hommes et femmes en prévention secondaire ayant une cholestérolémie moyenne de 2,09 g/L ont été inclus et traités soit par la pravastatine, soit par un placebo pendant cinq années.

Cette étude a montré l'efficacité de la pravastatine dans la réduction de l'incidence de l'insuffisance coronaire chez des sujets aux antécédents d'infarctus du myocarde et atteints d'hypercholestérolémie modérée. Ainsi, une baisse de 24% des infarctus du myocarde non mortels et des décès d'origine coronarienne et une diminution de 27% des pontages aorto-coronariens ont été observées dans le groupe traité par rapport au groupe placebo.

Le bénéfice du traitement apparut aussi bien chez les hommes que chez les femmes, et de façon plus évidente chez les sujets de plus de 60 ans. Cependant, l'effet de la pravastatine est moins net chez les sujets ayant des triglycérides plasmatiques supérieurs à 1,40 g/L. Le traitement par la pravastatine n'a pas apporté de bénéfice chez les sujets ayant un LDL-cholestérol initial inférieur à 1,24 g/L.

➤ *Long-term Intervention with Pravastatin in Ischemic Disease (LIPID)*

Le traitement par pravastatine, à raison de 40 mg/jour, pendant 7 ans, chez des sujets présentant une cholestérolémie moyenne de 2,18 g/L et, un angor stable ou des antécédents d'infarctus du myocarde a montré une diminution de 29% de l'incidence des décès d'origine coronarienne et des infarctus du myocarde non mortels par rapport au groupe placebo.

Conséquence de la baisse de la mortalité cardiovasculaire, la mortalité totale a significativement diminué de 23%.

5.2.2. Essais de prévention primaire

➤ *West Of Scotland COronary Prevention Study (WOSCOPS)*

6595 sujets écossais hypercholestérolémiques (cholestérolémie moyenne de 2,72 g/L), indemnes de pathologie coronaire ont été inclus. La moitié a été traitée par la pravastatine (40 mg/jour) et l'autre moitié par un placebo.

La pravastatine a diminué le cholestérol plasmatique de 20% et le LDL-cholestérol de 26%. Cette diminution fut associée à une réduction significative de 31% de la morbi-mortalité coronarienne dans le groupe traité par rapport au groupe placebo. La mortalité totale a diminué significativement de 22%.

➤ *The AIR Force/Texas Coronary Atherosclerosis Prevention Study (AFCAPS/TexCAPS)*

La lovastatine (statine non commercialisée en France) a été utilisée dans cet essai qui a inclus des sujets indemnes de maladie coronaire ayant un LDL-cholestérol légèrement augmenté (1,50 g/L en moyenne) et un HDL-cholestérol en dessous de la normale (0,37 g/L en moyenne). L'incidence de l'hypertension artérielle, du diabète et du tabagisme était également environ deux fois moins importante que dans l'ensemble de la population américaine. Ces sujets avaient donc un risque global d'athérosclérose moindre que celui des sujets inclus dans les essais précédents.

L'incidence des événements coronariens majeurs a diminué de 37% durant la durée du traitement. La diminution de la mortalité totale ne fut pas significative du fait de la faible incidence de la maladie et du nombre insuffisant de sujets.

5.2.3. Essai de prévention chez les sujets à haut risque d'athérosclérose

➤ *Heart Protection Study (HPS) [21]*

Les 20536 sujets inclus dans cet essai présentaient un haut risque de décès d'origine coronarienne durant les cinq années à venir. Il s'agissait de sujets en prévention secondaire d'accident coronarien ou de sujets n'ayant pas de pathologie coronaire, mais ayant des « équivalents », soit parce qu'ils avaient présenté un accident vasculaire cérébral ou une claudication intermittente témoin d'une artérite des membres inférieurs, un diabète ou une hypertension artérielle traitée chez les hommes de plus de 65 ans. La moitié des sujets a été traitée par la simvastatine à raison de 40 mg/jour, l'autre moitié par un placebo.

La mortalité totale a diminué de 13% dans le groupe traité. Cette diminution significative est la conséquence d'une réduction de la mortalité vasculaire (-17%), à la fois coronarienne et périphérique. L'incidence des événements coronariens majeurs est également

significativement plus faible dans le groupe traité par rapport au groupe témoin (-27%). Il en est de même pour l'incidence des accidents vasculaires cérébraux (-25%).

De plus, l'effet bénéfique du traitement est observé quelle que soit la catégorie initiale du sujet (coronarien, vasculaire périphérique), quel que soit l'âge ou la concentration initiale de LDL-cholestérol.

Tous les essais de prévention utilisant les statines ont montré une diminution significative de l'incidence des infarctus du myocarde mortels et non mortels. Il a également été démontré une diminution significative des décès d'origine coronarienne et des actes d'intervention sur les coronaires (angioplastie ou pontage aorto-coronarien). La réduction de l'incidence de l'insuffisance coronaire apparaît chez les sujets en prévention primaire, secondaire, modérément ou nettement hypercholestérolémiques. L'étude HPS a par ailleurs étendu le bénéfice du traitement à des sujets à haut risque mais ayant un LDL-cholestérol inférieur à 1,15 g/L. Il semble donc qu'il n'y ait pas de seuil au-dessous duquel la diminution du LDL-cholestérol n'entraînerait aucun bénéfice.

6. EPIDEMIOLOGIE

6.1. En France

6.1.1. Mortalité cardio-vasculaire et statines

En France, comme dans la plupart des pays développés, les pathologies cardiovasculaires constituent la seconde cause de mortalité après les tumeurs malignes. Depuis 1979, la mortalité cardiovasculaire (par cardiopathies ischémiques et accidents cérébrovasculaires), en fraction de la mortalité globale, a diminué de 11.2% pour toutes les classes d'âge (figure 5) et de 10% chez les sujets âgés de plus de 65 ans (figure 6). En 2008, elle représentait 13% de la mortalité globale tous âges confondus et 14.6% de la mortalité des plus de 65 ans [22].

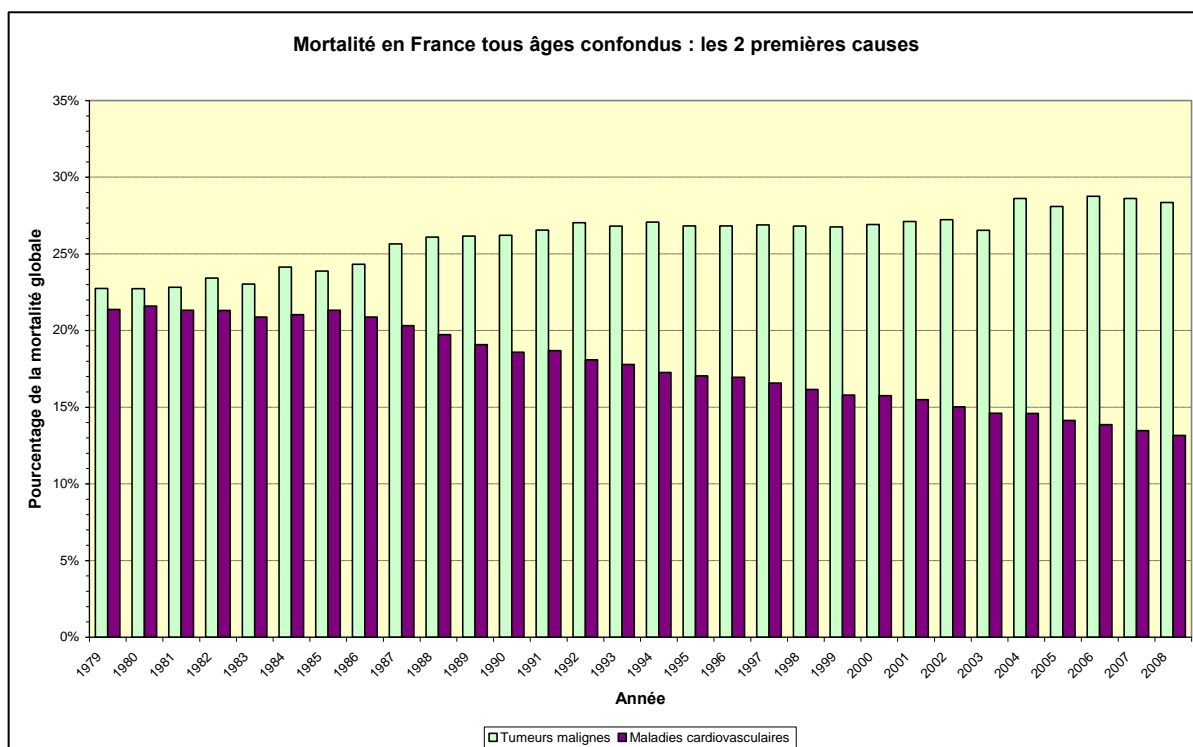


Figure 5 : Evolution de la mortalité cardio-vasculaire tous âges confondus

D'après les données Eco-Santé France 2011

En 20 ans, de 1988 à 2008, le taux de décès¹ par maladie cardiovasculaire a été divisé par deux chez les sujets de plus de 65 ans, alors que le taux de décès toutes causes confondues a diminué de 20%, dans la même classe d'âge. Le taux de mortalité tous âges confondus par maladie cardiovasculaire diminue de 37.8% dans cette période, alors que le taux toutes causes confondues baisse de 6.7%. La diminution de la mortalité cardiovasculaire débute en 1987, date d'apparition de la première statine sur le marché français [22].

¹ Nombre de morts pour 100 000 habitants

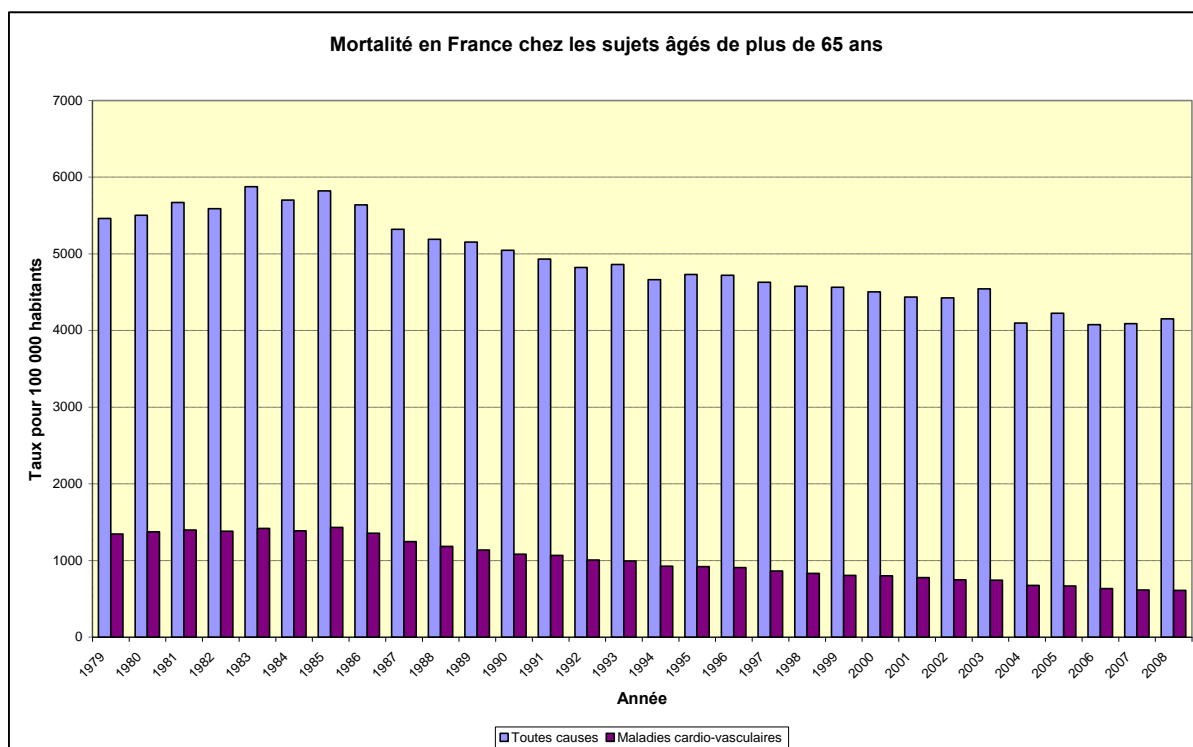


Figure 6 : Evolution du taux de mortalité cardio-vasculaire chez les +65 ans

D'après les données Eco-Santé France 2011

L'hypercholestérolémie est un des facteurs de risque majeurs des maladies cardiovasculaires. D'après les résultats de l'enquête épidémiologique Mona Lisa menée en 2006-2007, la prévalence de l'hypercholestérolémie est de 36.9% des adultes hommes et femmes entre 35 et 64 ans, soit 9,1 millions de Français [18]. Les hypolipémiants sont la classe de médicaments où le niveau de consommation est le plus élevé et la croissance la plus rapide. Le nombre de boîtes d'hypolipémiants vendues aux officines a plus que doublé ces vingt dernières années entre 1988 et 2008 (figure 7) [22]. En 1998, les fibrates en représentaient 61% des ventes ; leur prescription a progressivement diminué au profit des statines dont la consommation a explosé entre 2000 et 2001 ; en 2008, les statines totalisent 71.5% des ventes d'hypolipémiants contre 19% pour les fibrates [23].

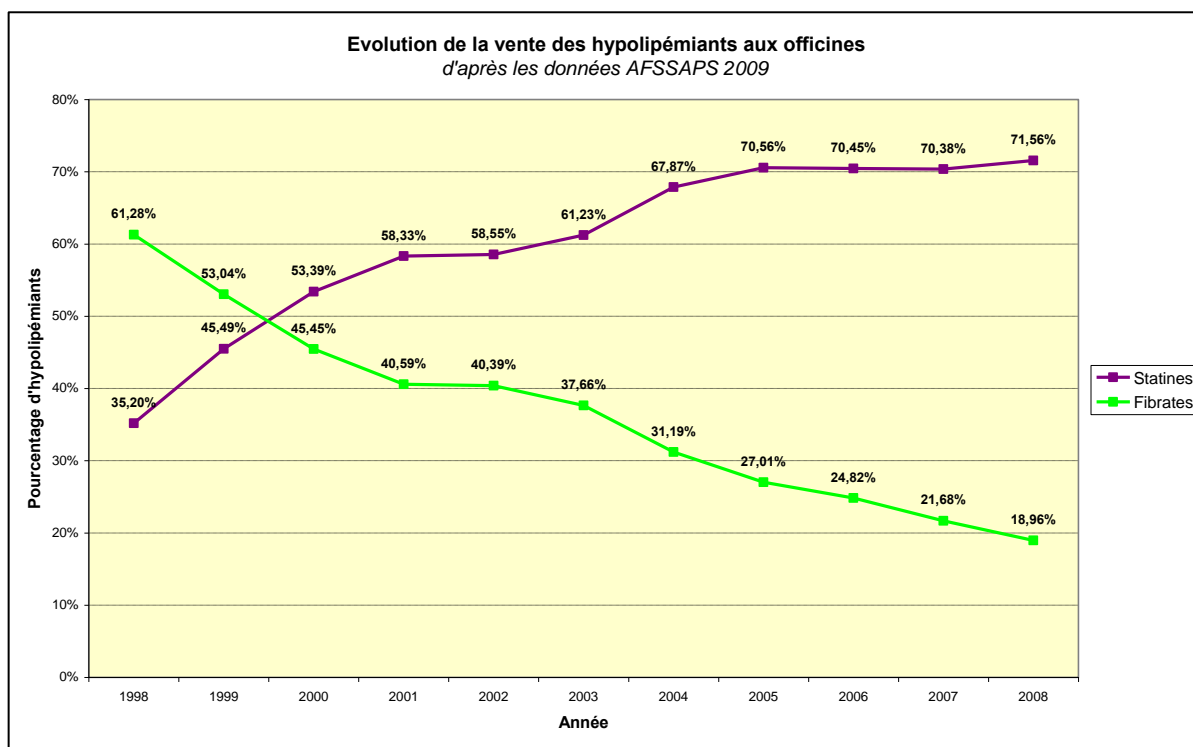


Figure 7 : Vente des hypolipémiants, France, 1998-2008

D'après les données de l'AFSSAPS

D'après l'AFSSAPS, la consommation de statines, évaluée en nombre de boîtes vendues aux officines, a été multipliée par 6 entre 1993 et 2004, année pour laquelle l'Agence a dénombré 48 millions d'unités de boîtes [24]. La mortalité cardio-vasculaire a diminué de près de 20% sur cette même période (figure 8).

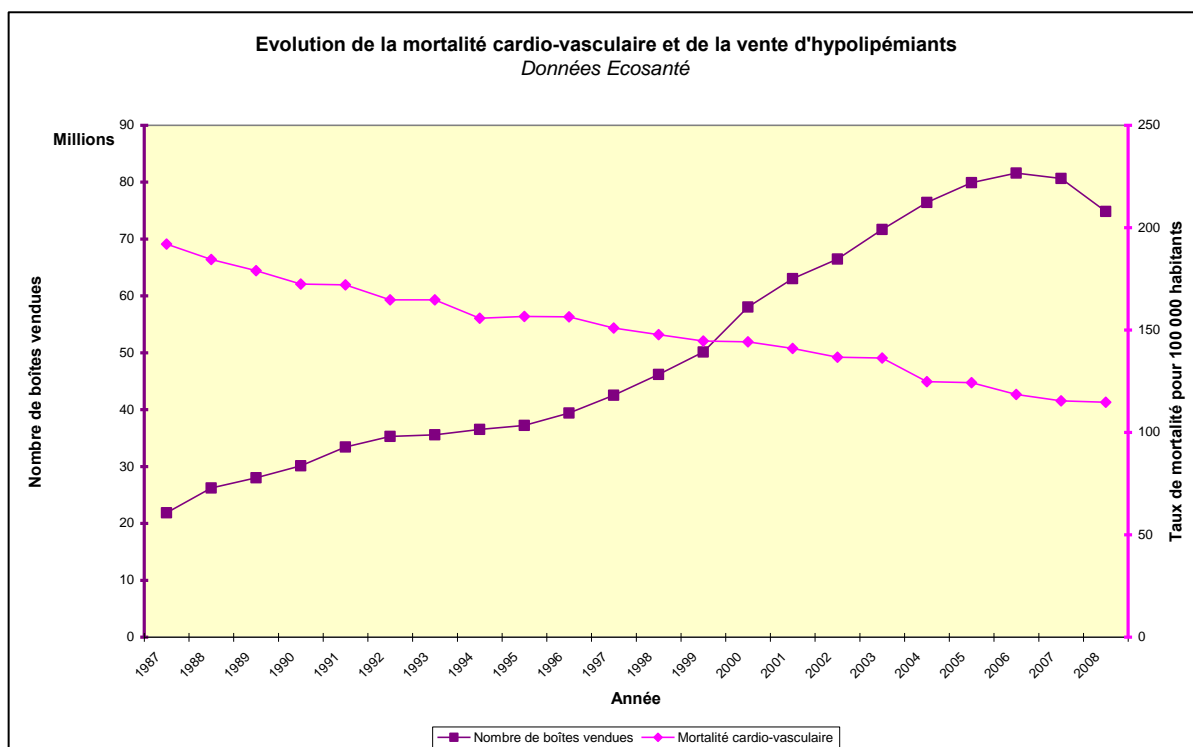


Figure 8 : Evolution de la mortalité cardio-vasculaire et de la vente d'hypolipémiants, France
D'après les données Ecosanté

6.1.2. *Habitudes de prescription*

D'après les données de la base Medic'am, on noterait, en 2008, une diminution du nombre de boîtes remboursées par l'Assurance Maladie, qui se confirmerait en 2009. L'évolution de la consommation exprimée en DDD² montre par contre une progression de la consommation d'hypolipémiants et de statines en 2008. Cette diminution du nombre de boîtes remboursées serait en fait la conséquence de l'incitation à la délivrance de grands conditionnements (pour 3 mois de traitement) et ne reflète donc pas une consommation moindre [23].

² DDD (Daily Defined Dose) ou DDJ (Dose Définie Journalière) est une unité de mesure internationale établie par l'OMS; elle correspond à la dose moyenne journalière d'un principe actif dans son indication principale pour un adulte de 70kg. Elle n'est pas synonyme de dose prescrite et ne tient pas compte du dosage : par exemple, la simvastatine a une DDD de 15mg, alors qu'elle n'existe que sous forme de 10 et 20mg. (<http://www.whooc.no/>)

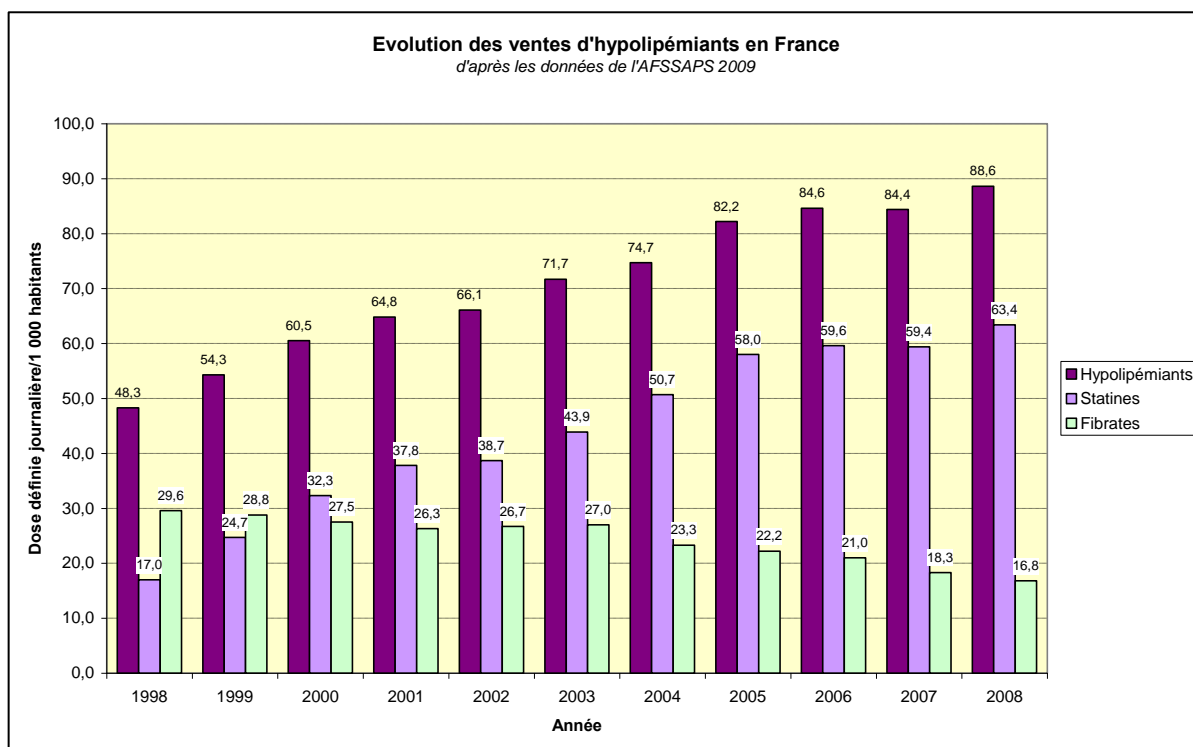


Figure 9 : Evolution de la vente des statines, France, 1998-2008

D'après les données de l'AFSSAPS

D'après l'analyse menée par la Haute Autorité de Santé (HAS) sur la période 2006-2008, les statines sont prescrites pour l'essentiel chez les patients âgés de 65 à 74 ans (de l'ordre de 29% des prescriptions annuelles), puis dans les classes d'âge 55 à 64 ans et de plus de 75 ans (26% et 25-27% respectivement) [18].

Depuis 2005, l'atorvastatine est la molécule la plus prescrite en France ; arrivée sur le marché en 1997, elle a progressivement détrôné la pravastatine avec laquelle elle représente jusqu'en 2008 les deux statines les plus utilisées en France. L'étude de la HAS montre que sur la période 2006-2008, l'atorvastatine 10mg est la molécule la plus prescrite dans toutes les classes d'âge.

La simvastatine et la fluvastatine dont l'AMM date de 1995, connaissent depuis 2003 un recul de leur taux de prescription. On observe en fait un déclin de l'utilisation de toutes les « vieilles statines » depuis l'AMM accordé en 2003 à la rosuvastatine dont la vente a rapidement progressé et qui, en 2009, représente plus de 21.5% des statines prescrites. Elle est au 2^{ème} rang des prescriptions dans toutes les classes d'âge sauf chez les patients de plus de 75 ans. Son taux de prescription est proche de celui de la simvastatine (22%), et supérieur à la pravastatine (21%) et la fluvastatine (4.6%), l'atorvastatine totalisant plus de 30% des prescriptions [25].

En 2009, l'atorvastatine arrive en 10^{ème} position, en quantités, et au 2^{ème} rang, en valeur, des produits les plus vendus en officine. La rosuvastatine (Crestor[®]) est quant à elle, en 22^{ème} position en quantités et au 6^{ème} rang, en valeur, des produits les plus vendus en officine.

Le recalcul des consommations de statines en fonction des DDD entrées en vigueur en 2009 montre une diminution de la consommation des statines qui n'est en fait qu'apparente [23].

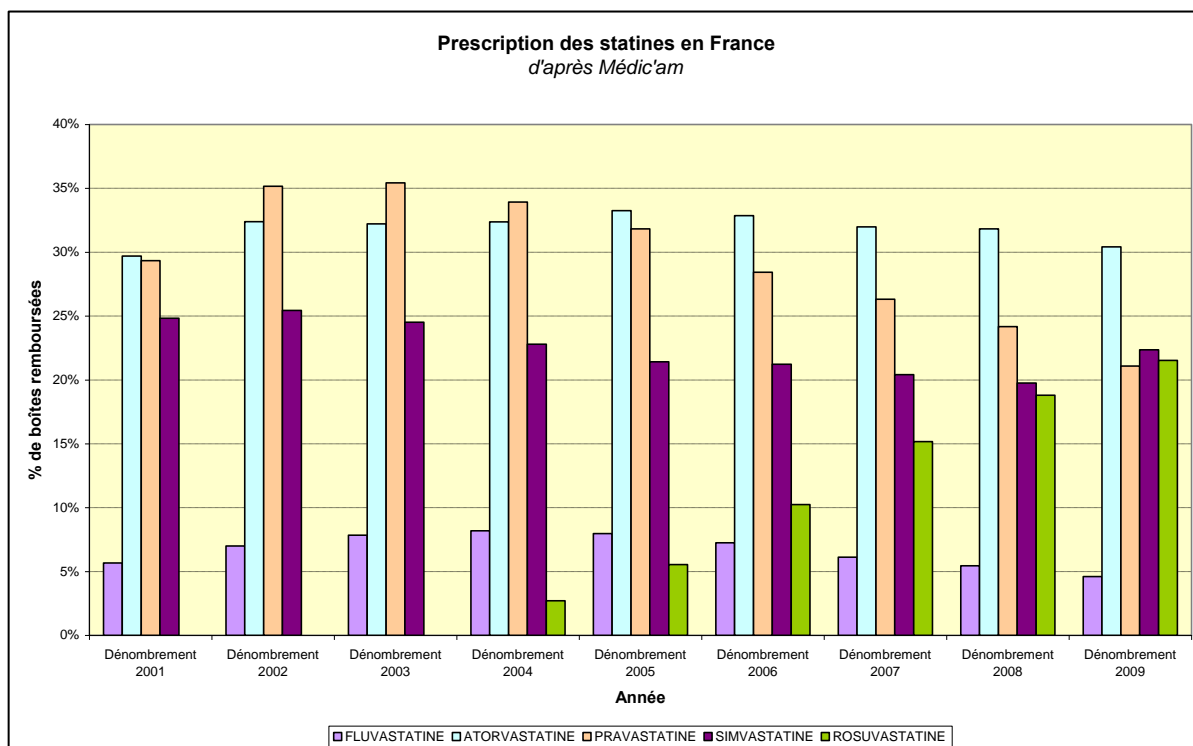


Figure 10 : Taux de prescription des différentes statines, France, 2001-2009
D'après la base de données Médic'am

6.2. En Europe

6.2.1. *Comparaison des pratiques en Europe*

T. Walley et son équipe ont comparé les données de prescription des statines dans douze pays d'Europe, de 1997 à 2003. Les statines dominent le marché des agents hypolipémiants dans tous les pays où elles représentent dans la plupart d'entre eux plus de 90% des ventes exprimées en DDD. Leur taux d'utilisation, en DDD/1000 habitants/jour a régulièrement augmenté durant cette période, avec une croissance moyenne de 35.6% par an ; le taux de croissance le plus élevé (54% par an) est constaté en Irlande, le taux le plus bas (13.8% par an) en France. La simvastatine et l'atorvastatine sont les molécules les plus largement prescrites [26].

L'utilisation des statines est variable selon les pays d'Europe. Une étude menée en 2000 sur les données de 14 pays européens situe la Norvège au 1^{er} rang de la consommation des statines (en DDD/1000habitants/jour), suivie par la France et les Pays-Bas [27].

En 2006, la caisse nationale d'assurance maladie (CNAM) a comparé les pratiques de consommation de la France à celles de 4 autres pays européens (Allemagne, Espagne, Italie, Royaume-Uni) : il en ressort que la France est au 1^{er} rang de la consommation d'hypolipémiants, au 2^{ème} rang de la consommation de statines, derrière le Royaume-Uni. Dans ces deux cas, elle est malgré tout en tête des dépenses [28]. Si l'on prend en compte les données de la Norvège, celle-ci devance la France, de 2004 à 2008 ; elle affiche en effet une consommation, en DDD/1000 habitants, de 45% à 50% supérieure à celle de la France, en 2007 et 2008 respectivement.

La CNAM a publié en mars 2011 les résultats d'une étude similaire, réalisée sur la période 2006-2009 auprès de 7 pays européens (Suisse et Pays Bas en sus) : la France est toujours au premier rang de la consommation d'hypolipémiants, mais elle passe au 4^{ème} rang pour les statines ; elle affiche le plus faible taux de croissance annuelle (+4.5%) [29].

6.2.2. Exemple de l'Angleterre

La prescription de statines par les médecins généralistes a été multipliée par 10 entre 1991 et 1997, passant de 330 000 à 3 332 000 items³ [30]. En 2007, le nombre d'items prescrits en soin primaire est de plus de 41 millions [31].

Le volume de prescription des statines sur la période 2006/2007 a progressé de 16.22% par rapport aux 12 mois précédents, puis de 10.15% en 2007/2008. En 2006/2007, on note une augmentation de 21.58% des prescriptions de rosuvastatine, avec un ralentissement de sa progression en 2007/2008 (4.44%). La simvastatine est au 1^{er} rang et représente les 2/3 des prescriptions des 5 statines autorisées en Angleterre (identiques à la France) de 2006 à 2008. L'atorvastatine vient au deuxième rang des prescriptions. Sur la période 2006-2008, les volumes de prescriptions de l'atorvastatine, la pravastatine et la fluvastatine sont en régression, alors que celles de la simvastatine ne cessent d'augmenter [31] [32].

6.2.3. Exemple de la Norvège

Entre 2004 et 2009, la consommation de statines, exprimée en DDD, a augmenté de 80% pour atteindre en 2009 178 714 208 de DDD. En 2004 et 2005, l'atorvastatine était majoritairement utilisée, représentant respectivement 47% et 46% des prescriptions, la simvastatine venant au 2^{ème} rang. Cette tendance s'est modifiée avec, en 2005, la mise en

³ Un item correspond au nombre de fois où un médicament figure sur une ordonnance

place, par le ministère de la santé norvégien, d'une réglementation concernant les conditions de prescription et de remboursement des statines aux assurés sociaux. Ces restrictions visaient à favoriser l'utilisation de la simvastatine, dont l'introduction du générique en 2003 et la régulation de son prix n'avaient pas suffi à faire baisser la charge financière représentée par la consommation des statines.

A partir de 2006, les médecins suivent les recommandations et le taux de prescription de la simvastatine atteint en 2008 et 2009 65% de la totalité des statines. On assiste à un recul de la prescription des autres statines ; la rosuvastatine, nouvelle sur le marché, n'est que peu utilisée [33].

Durant l'année qui a suivi la mise en place de la nouvelle politique, 39% des patients sous atorvastatine sont passés à la simvastatine, et en juin 2006, 92% des patients mis pour la première fois sous statines ont reçu de la simvastatine [34].

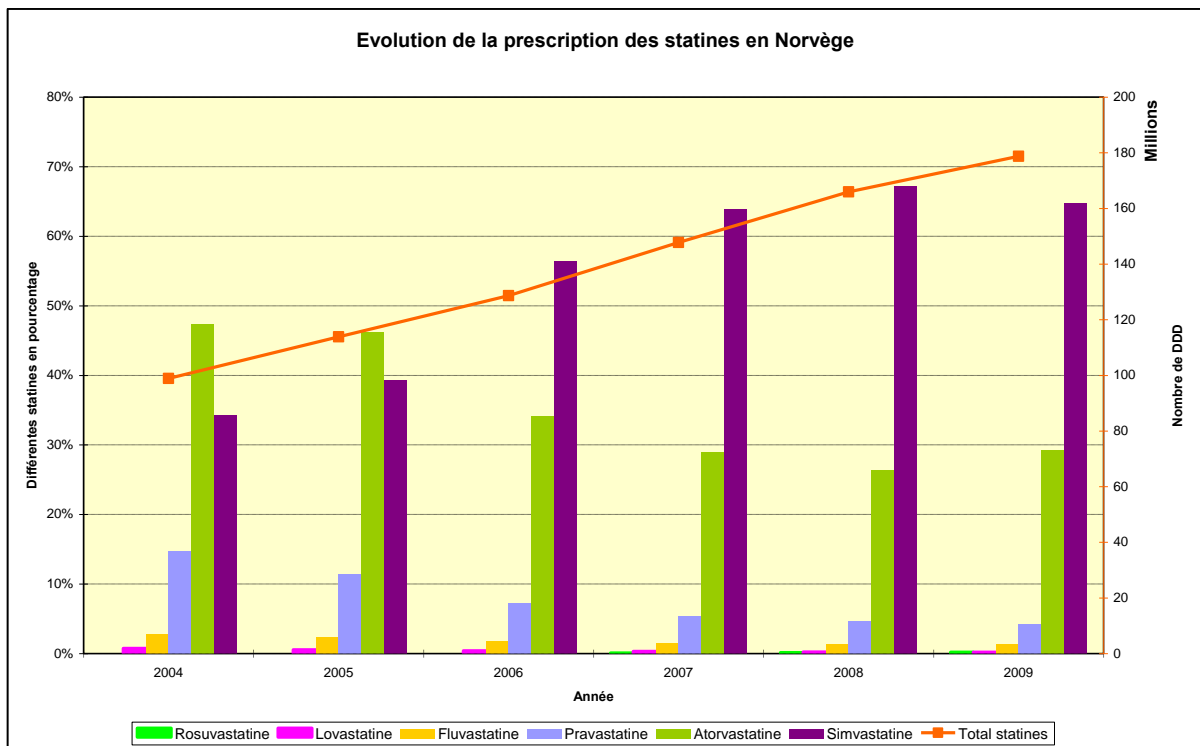


Figure 11 : Taux de prescription des différentes statines, Norvège, 2004-2009

D'après les données de la Norwegian Prescription Database

PARTIE 2 : EFFETS PLEIOTROPES DES STATINES

Il apparaît que les statines ont de multiples actions qui n'étaient pas anticipées à l'origine. Plusieurs de ces effets, dits « pléiotropes » ou « pléiotropiques », sont bénéfiques notamment sur le plan cardiovasculaire et pourraient expliquer, en partie, le succès des statines dans les grandes études cliniques de prévention primaire et secondaire.

On entend par pléiotropes (littéralement « effets multiples ») des effets qui se manifestent indépendamment de leur mécanisme d'action principal. Dans le cas des statines, il s'agit donc d'effets indépendants de la baisse du LDL-cholestérol qui s'expliquent par le mode d'action moléculaire des inhibiteurs de l'HMG-CoA réductase et concernent pour l'essentiel l'amélioration de la fonction de l'endothélium vasculaire [35].

1. MECANISME DES EFFETS PLEIOTROPES

Par leur action inhibitrice sur la synthèse du mévalonate, les statines bloquent la synthèse du cholestérol mais également celle de ses intermédiaires isoprénoïdes, notamment le farnésyl pyrophosphate (FPP) et le géranylgeranyl pyrophosphate (GGPP). Ces isoprénoïdes, produits non stéroïdes du mévalonate, interviennent dans la biotransformation post-traductionnelle ou post-translationnelle d'un certain nombre de protéines, notamment les petites protéines G (figure 12).

Les petites protéines G constituent une superfamille de protéines, la superfamille Ras (*rat sarcoma*), subdivisée en 5 familles : Ras, Rho, Rab, Ran, Arf, elles-mêmes divisées en sous-classes. Ce sont des GTPases (guanosine triphosphatases) qui lient la GDP dans leur forme inactive et la GTP dans leur forme active. Elles fonctionnent comme des « interrupteurs moléculaires », alternant entre un état actif et un état inactif, auxquels correspondent des changements conformationnels qui leur permettent d'interagir ou non avec des effecteurs cellulaires [36].

Les fonctions de la plupart des petites protéines G ont été récemment élucidées. Les protéines de la famille Ras régulent l'expression génique, la prolifération et la différenciation cellulaires, l'apoptose. Les protéines de la famille Rho sont classées en 6 sous-familles, notamment RhoA/RhoB/Rac/Cdc42, régulateurs clés de la réorganisation du cytosquelette actinique. La Rho kinase est le principal effecteur d'aval de la petite protéine G, Rho. La voie RhoA/Rho kinase (ou ROCK) contrôle la formation des fibres de stress d'actine et l'assemblage des foyers d'adhésion et des fibres d'actine. Rac1 intervient dans la formation des lamellipodes et des replis membranaires et donc les mouvements de la cellule [37].

Les petites protéines G nécessitent d'être isoprénylées pour permettre leur localisation subcellulaire et les mettre en contact avec leurs effecteurs au niveau des membranes cellulaires.

L'isoprénylation est une modification post-traductionnelle des protéines par fixation d'un résidu farnésyl (par une farnésyltransférase) ou géranylgeranyl (par une géranylgeranyl-transférase) sur leur extrémité C terminale. Les résidus isoprényles permettent l'ancrage des protéines aux membranes cellulaires. Les inhibiteurs de farnésyl transférase visent essentiellement les petites protéines G Ras ; les inhibiteurs de géranylgeranyl transférases visent les petites protéines G Rho/Rac/Cdc42, et Rab. Dans les cellules endothéliales, la translocation des protéines Ras du cytoplasme vers la membrane cellulaire est dépendante de la farnésylation, alors que la translocation des protéines Rho est dépendante de la géranylgeranylation [35].

Nous nous intéresserons plus particulièrement aux protéines de la famille Ras et aux membres RhoA et Rac1 de la famille Rho, tous impliqués dans la pathogénie des maladies cardiovasculaires et dont la modulation des effets par les statines semble avoir une pertinence clinique en relation avec leur action vasoprotectrice, anti-inflammatoire, anti-thrombotique et proangiogénique, effets qui ouvrent de nouvelles perspectives de l'éventail thérapeutique de ces molécules.

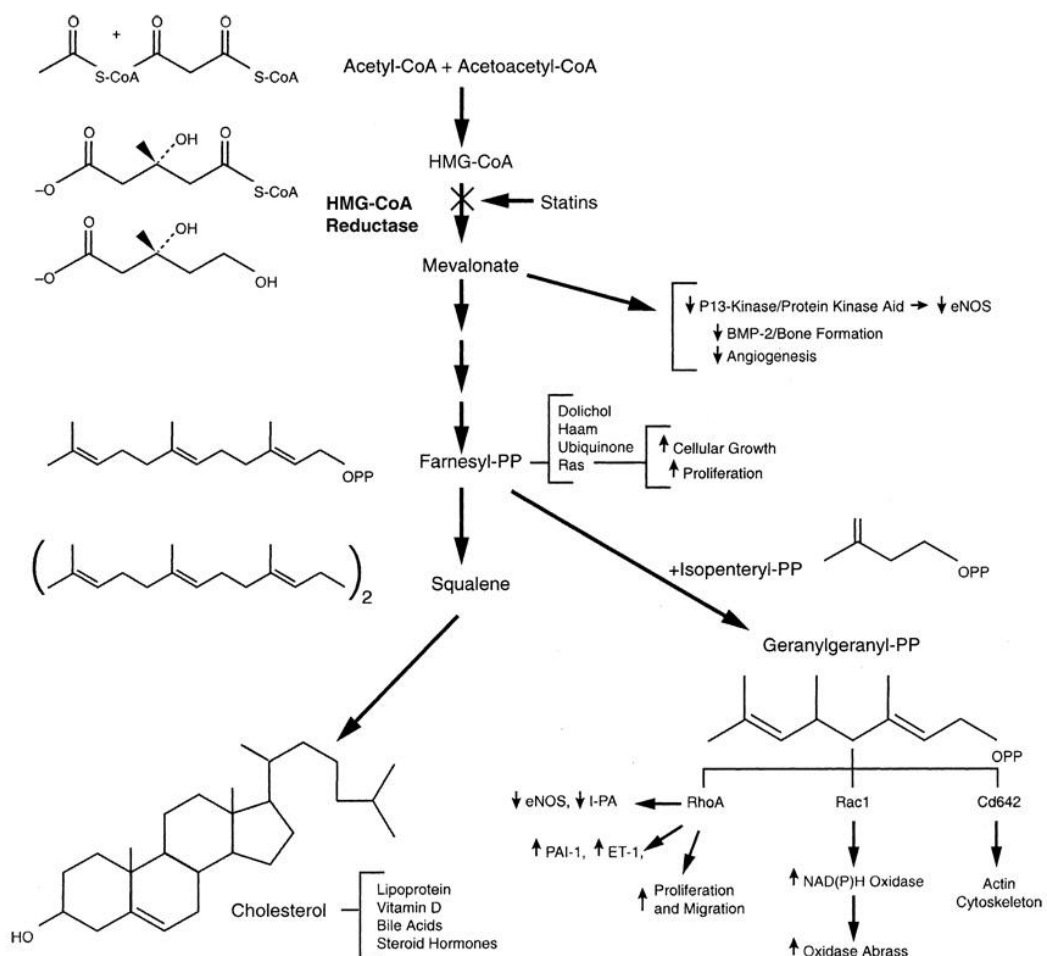


Figure 12 : Effets biologiques des isoprénoïdes [38]

2. EFFETS DES STATINES SUR LA FONCTION ENDOTHELIALE

Les cellules endothéliales jouent un rôle primordial dans le contrôle de l'homéostasie vasculaire, par la sécrétion de substances vasodilatatrices et vasoconstrictrices. La majorité des effets pléiotropes des statines est attribuable à leur action sur la fonction endothéliale et plus spécifiquement sur l'augmentation de la biodisponibilité du monoxyde d'azote (NO).

Après avoir exposé un bref rappel des fonctions fondamentales de l'endothélium, nous nous intéresserons au phénomène de dysfonction endothéliale et aux effets bénéfiques des statines dans ce contexte.

2.1. Physiologie de l'endothélium vasculaire

Autrefois considéré comme une simple interface cellulaire entre le sang circulant et la paroi vasculaire, l'endothélium est désormais reconnu comme un organe dynamique capable de moduler la plupart des fonctions vasculaires afin de maintenir l'homéostasie circulatoire [39].

La surface interne de la paroi des vaisseaux sanguins ou intima est tapissée par une couche de cellules endothéliales. Ce sont des cellules pavimenteuses, allongées dans le sens de l'écoulement sanguin. L'orientation de ces cellules est déterminée par les forces de cisaillement (*shear stress*) induites par la vitesse du flux sanguin. La surface des cellules endothéliales est lisse, minimisant ainsi les frottements et améliorant l'écoulement sanguin. L'endothélium synthétise et libère de nombreuses substances dites vasoactives qui rejoignent la circulation sanguine ou diffusent dans la paroi vasculaire [40].

L'endothélium est un organe à part entière qui joue un rôle fondamental dans la régulation du tonus vasculaire, le trafic cellulaire et macromoléculaire, le contrôle de l'hémostase et dans les processus d'angiogenèse [41].

L'endothélium libère divers facteurs vasoactifs. Ils peuvent être vasodilatateurs tels que le monoxyde d'azote (NO), la prostacycline (PGI₂) et le facteur hyperpolarisant dérivé de l'endothélium (EDHF), ou vasoconstricteurs à l'instar de l'endothéline-1 (ET-1), de l'angiotensine II (AngII), mais aussi des anions superoxyde O₂⁻ [39]. L'endothélium subit également l'action d'une autre substance vasoconstrictrice d'origine plaquettaire : le thromboxane (TXA₂).

2.1.1. Monoxyde d'azote

En 1979, Furchgott et Zawadzki ont découvert le facteur de relaxation dérivé de l'endothélium (EDRF), identifié par la suite comme étant le NO [36]. Ce dernier joue un rôle essentiel dans le maintien du tonus basal vasodilatateur au sein des vaisseaux sanguins. Il possède également de nombreuses autres fonctions physiologiques vasoprotectrices indépendantes de son action vasorelaxante. Le NO est impliqué dans l'inhibition de

multiples étapes de l'athérogenèse et de la thrombogenèse telles que l'activation, l'agrégation et l'adhésion des plaquettes à l'endothélium, la prolifération des cellules musculaires lisses, l'adhésion et la migration des leucocytes à travers la paroi artérielle, l'oxydation des lipides ou encore la stimulation des facteurs de croissance et de l'inflammation [40].

Il s'agit d'un gaz liposoluble doté d'une demi-vie extrêmement brève, de l'ordre de quelques secondes. Le précurseur de sa synthèse est un acide aminé : la L-arginine qui, sous l'action catalytique d'une enzyme, la NO synthase (NOS), en présence de cofacteurs comme la tétrahydrobioptérine (BH₄), va libérer le NO et la L-citrulline. Il existe trois isoformes de la NOS, codés par des gènes distincts : la NOS neuronale type I (nNOS), la NOS inducible type II (iNOS) exprimée uniquement dans les cellules exposées à des médiateurs inflammatoires et la NOS endothéliale type III (eNOS) [36]. Dans la mesure où l'activité de la eNOS prédomine au sein de la paroi vasculaire, nous nous intéresserons plus particulièrement à cet isoforme.

La eNOS est un polypeptide homodimère dont les 2 sous-unités comportent deux domaines catalytiques s'enroulant autour de deux molécules d'hème : un domaine N-terminal oxygénase et un domaine C-terminal réductase. Le domaine oxygénase lie les substrats O₂ et L-arginine, et 2 groupements de l'hème et du cofacteur BH₄. Le domaine réductase possède un site de liaison pour les flavines (FAD, FMN) et pour le NADPH. Le NADPH lié transfère ses électrons aux flavines qui délivrent à leur tour les électrons au fer de l'hème et à la BH₄ du domaine oxydase de la sous-unité opposée. La calmoduline contrôle le flux d'électrons dans la eNOS. Les ions zinc sont indispensables pour la formation du dimère et sa stabilité [42]. Les deux sous-unités oxygénase fonctionnent ensemble pour produire du NO à partir de la L-arginine, grâce à ce flux d'électrons.

La localisation de la eNOS est membranaire : elle est présente dans des invaginations de la membrane cellulaire appelées *caveolae*. A ce niveau, elle est en contact avec une protéine, la cavéoline, qui exerce une activité inhibitrice sur l'enzyme. Lors d'une élévation de la concentration en calcium libre intracellulaire, la eNOS se détache de la cavéoline et ainsi s'active. Les agonistes du NO, tels que l'acétylcholine, la bradykinine, l'adénosine diphosphate, l'adénosine tri-phosphate, la substance P et la thrombine, peuvent influencer ce détachement par libération de calcium issu du réticulum endoplasmique. Une fois les réserves en calcium intracellulaire épuisées, un signal est envoyé aux récepteurs membranaires pour ouvrir les canaux calciques. Il s'ensuit une entrée de calcium extracellulaire dans la cellule. Le calcium se complexe à la calmoduline dans le cytoplasme ; le complexe ainsi formé se lie à la eNOS et l'active. La eNOS convertit alors la L-arginine en NO. La production de NO dépend de la concentration en calcium

intracellulaire dans le réticulum endoplasmique mais également de la diffusion de calcium du compartiment extracellulaire vers la cellule.

Lors d'une chute du calcium intracellulaire, des mécanismes supplémentaires sont activés afin de réguler la production de NO :

➤ *Phosphorylation de la eNOS via les protéines kinases*

Les forces de cisaillement que le déplacement du sang exerce sur l'endothélium activent la eNOS par phosphorylation. Cette modification est médiée par la phosphorylation et l'activation de la protéine kinase Akt (protéine kinase B ou PKB), suite à la phosphorylation de la phosphatidylinositol-3-kinase (PI3K).

La sérine thréonine protéine kinase Akt est un important régulateur de l'homéostasie cellulaire, notamment par ses fonctions sur le métabolisme des glucides, l'apoptose et la synthèse protéique. Elle est notamment recrutée lors de la synthèse du phosphatidyl-inositol 3,4,5 triphosphate (PI3P), composé lipidique membranaire, formé sous l'action de PI3K, enzyme qui transfère un phosphate de l'ATP sur le carbone 3' de l'inositol des phosphatidyl inositol membranaires. L'activation de PI3K résulte en l'activation de Akt par phosphorylation de 2 résidus, la thréonine 308 par la 3-phosphoinositide- dépendent protein kinase-1 (PDK-1) et la sérine 473 par le complexe mTOR (ricTOR-mammalian target of rapamycin). L'Akt phosphorylée active à son tour eNOS par phosphorylation de la sérine 1177 (séquence humaine) [43].

L'AMPK (AMP-activated protein kinase ou protéine kinase activée par l'AMP) est une autre sérine thréonine kinase impliquée également dans la modulation de l'activité de la eNOS. L'AMPK fut initialement caractérisée comme une enzyme intervenant dans le métabolisme énergétique cellulaire, activée par l'augmentation du rapport AMP/ATP intracellulaire ; récemment, d'autres voies de régulation indépendantes de l'AMP ont été découvertes, mettant en jeu sa phosphorylation sur la thréonine 172. AMPK est phosphorylée par la protéine kinase LKB1 et la Ca^{2+} /calmoduline-dépendante protéine kinase kinase β (CaMKK β). La stimulation directe de l'AMPK augmente la synthèse de NO dans des cellules endothéliales humaines par phosphorylation de la eNOS au résidu sérine 1177 [44].

➤ *Canaux potassiques activés par le calcium*

Les forces de cisaillement activent les canaux potassiques dépendants du calcium présents à la surface des cellules endothéliales. Il s'ensuit un efflux de potassium et une entrée de calcium dans la cellule. Ainsi, la concentration en calcium intracellulaire augmente.

Une fois synthétisé, le NO diffuse dans les cellules musculaires lisses sous-jacentes. Dans celles-ci, le NO active la guanylate cyclase soluble (sGC), enzyme catalysant la formation de guanosine monophosphate 3,5 cyclique (GMPc), second messenger de la relaxation vasculaire.

Les étapes décrites précédemment sont résumées dans le schéma ci-dessous.

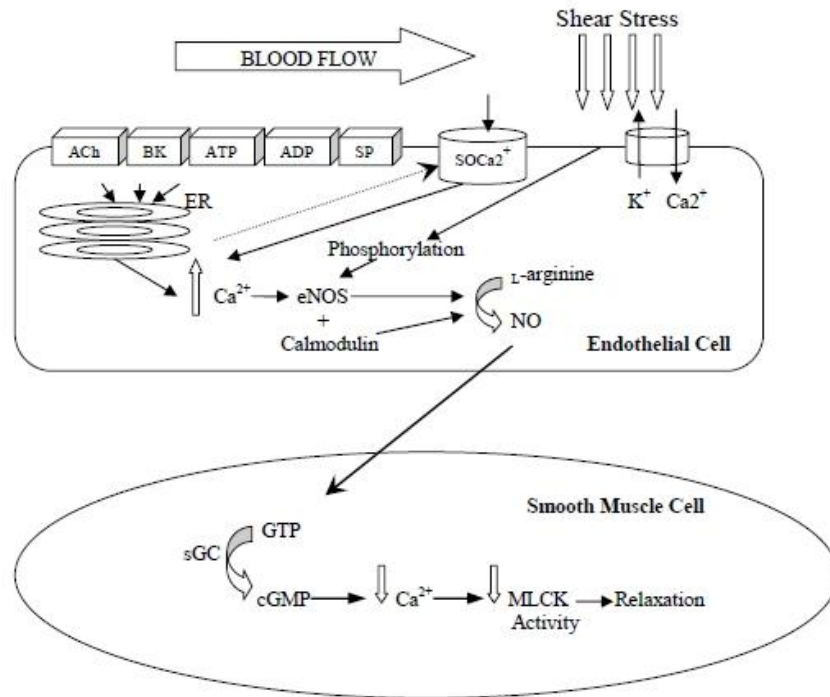


Figure 13 : Production endothéliale de NO et son action sur la cellule musculaire lisse [39]

En inhibant l'activité du NO par le N^G-monométhyl-L-arginine (L-NMMA), on observe une élévation dose-dépendante de la pression sanguine, témoin de la contraction des vaisseaux sanguins, et celle-ci est réversible lors de l'administration de NO. Ces résultats mettent en lumière l'importance du NO dans le maintien du tonus vasodilatateur.

D'autre part, le NO est impliqué dans l'inhibition de l'activation des plaquettes et des leucocytes et leur adhésion à la paroi vasculaire. En cas de lésion de l'endothélium, des leucocytes s'accumulent au niveau du site inflammatoire. Des médiateurs de l'inflammation, tels que le facteur de nécrose tumorale (TNF), l'interleukine-1 (IL-1) et des chémokines stimulent la libération de iNOS. Cette dernière empêche l'adhésion des leucocytes à l'endothélium et réduit les médiateurs de l'inflammation et l'expression des molécules d'adhésion [39].

2.1.2. Facteur hyperpolarisant dérivé de l'endothélium

L'EDHF est un agent vasodilatateur dont la nature chimique n'est toujours pas connue. Il est suspecté d'être un métabolite de l'acide arachidonique produit par le cytochrome P450 [45].

Il stimule l'ouverture des canaux potassiques des cellules musculaires lisses, entraînant ainsi leur hyperpolarisation et leur relaxation [46].

2.1.3. Prostacycline et thromboxane A_2

Les actions antagonistes de deux prostanoides, PGI_2 et TXA_2 , régulent également la fonction vasculaire. Leur production est catalysée par l'enzyme cyclooxygénase (COX), présente sous deux isoformes. COX-1 est exprimée de façon permanente dans les cellules endothéliales, alors que COX-2 s'exprime uniquement lorsque l'endothélium est endommagé et exposé à des cytokines inflammatoires.

COX-2 convertit l'acide arachidonique en prostaglandine H_2 (PGH_2), qui, sous l'action de la prostacycline synthase, donne la PGI_2 . Cette dernière se lie aux récepteurs à la prostacycline (IP), localisés à la surface des plaquettes et des cellules musculaires lisses. L'activation du récepteur IP exprimé par les plaquettes inhibe l'agrégation plaquettaire. La liaison de PGI_2 au récepteur IP des cellules musculaires lisses active quant à elle l'adénylate cyclase, responsable de la synthèse de l'adénosine monophosphate cyclique (AMPc). Il s'ensuit l'activation de la protéine kinase A par l'AMPc, entraînant la relaxation du muscle lisse. Toutefois, la contribution de PGI_2 à la relaxation endothélium-dépendante est nettement moins importante que celle du NO.

En effet, l'inhibition de la production de PGI_2 en présence de NO n'a aucune incidence sur la vasodilatation. Cependant, lorsque le NO est bloqué, la dilatation résiduelle est due à un accroissement de la synthèse de PGI_2 . Ces données suggèrent un rôle compensatoire de PGI_2 dans la dilatation des vaisseaux sanguins en l'absence de NO.

A l'inverse, TXA_2 stimule l'agrégation plaquettaire et la vasoconstriction. COX-1 convertit l'acide arachidonique en PGH_2 , qui, sous l'action de la thromboxane synthase, donne le TXA_2 . Ses effets sont médiés par son action sur les récepteurs thromboxane-prostanoïde (TP), localisés à la surface des plaquettes. Son activation entraîne l'agrégation plaquettaire. Également retrouvé sur les cellules musculaires lisses, le récepteur TP est impliqué dans l'augmentation de la concentration du calcium intracellulaire responsable d'une vasoconstriction.

L'équilibre de l'activité de PGI_2 et TXA_2 contribue au maintien de l'homéostasie vasculaire [39].

2.1.4. Endothéline-1

En 1988, un peptide vasoconstricteur dérivé de l'endothélium de 21 acides aminés, l'endothéline, fut isolé d'une culture de cellules endothéliales porcines. La famille endothéline comprend trois isoformes : ET-1, ET-2 et ET-3 [45]. Les cellules endothéliales libèrent uniquement l'ET-1, nous nous concentrerons donc sur cet isoforme.

Les médiateurs de l'inflammation tels que les interleukines et le TNF- α stimulent la production et la libération d'ET-1. A contrario, le NO et la PGI₂ les minimisent. Par ailleurs, les forces de cisaillement réduisent l'expression d'ET-1, après l'avoir initialement promue.

Les récepteurs à l'ET-1 ont été identifiés sur les cellules musculaires lisses (ET_A et ET_{B2}) et sur les cellules endothéliales (ET_{B1}). Lorsque l'ET-1 se lie au récepteur ET_A ou ET_{B2}, les canaux calciques du muscle lisse s'ouvrent et le calcium extracellulaire entre dans la cellule. Il en découle une vasoconstriction. L'activation du récepteur ET_{B1} de l'endothélium entraîne pour sa part une vasodilatation grâce à la libération de NO et PGI₂.

En dehors de ses effets vasoactifs, l'ET-1 provoque une inflammation et la prolifération des cellules musculaires lisses au sein des vaisseaux. La liaison d'ET-1 au récepteur ET_A active les macrophages, stimule les interactions neutrophiles-paroi vasculaire, et augmente les concentrations des radicaux libres, phénomène à l'origine d'une dysfonction endothéliale [39].

2.1.5. Angiotensine II

L'Ang II, principal effecteur du système rénine-angiotensine, est une hormone dotée de multiples fonctions autocrine et paracrine, essentielles sur le plan vasculaire. L'Ang II et le NO interagissent entre eux et influent sur le tonus vasculaire, la croissance cellulaire, l'apoptose et l'inflammation.

Via les récepteurs AT₁ couplés aux protéines G, l'Ang II active la phospholipase C qui produit l'inositol-1,4,5-trisphosphate (IP₃) et stimule la mobilisation de calcium. L'activation calcium-dépendante de la MLCK⁴ (*myosin light-chain kinase*) entraîne la phosphorylation de cette kinase et de ce fait la contraction des muscles lisses. L'Ang II induit également une sensibilisation calcique de l'appareil contractile en activant la kinase RhoA/Rho, qui inhibe en retour la MLCP⁵ (*myosin light-chain phosphatase*).

⁴ MLCK ou kinase des chaînes légères de la myosine assure la phosphorylation des chaînes légères de la myosine favorable à la contraction.

⁵ MLCP ou phosphatase des chaînes légères de la myosine assure la déphosphorylation des chaînes légères de la myosine favorable à la relaxation.

Une étude *in vivo* a démontré que l'injection d'Ang II dans les aortes de rats diminue la production de NO et détache la eNOS, responsable d'une production accrue d'anion superoxyde. De plus, l'injection prolongée d'Ang II dans les aortes de rats s'accompagne d'une dysfonction endothéliale associée à une expression réduite de la guanylate cyclase et une baisse de l'activité de la protéine kinase dépendante de la GMPc (PKG).

A l'inverse, en activant la guanylate cyclase soluble (sGC), le NO stimule la PKG et réduit le taux de calcium par régulation négative de la production d'IP₃ d'où une diminution de la mobilisation de calcium. La PKG inactive la voie de signalisation RhoA/Rho en vue d'inhiber la sensibilisation calcique [47].

Les résultats de nombreuses études expérimentales suggèrent une inhibition directe de l'enzyme de conversion (de l'Ang I en Ang II) par le NO, d'où une réduction des concentrations plasmatiques d'Ang II. De plus, le NO diminue l'expression de l'ARNm des récepteurs AT₁ à l'étape transcriptionnelle.

2.2. La dysfonction endothéliale

2.2.1. *Définition*

Le terme de dysfonction endothéliale fut utilisé pour la première fois par Fuchgott, en 1980, lorsqu'il mit en évidence le rôle des cellules endothéliales dans la vasorelaxation induite par l'acétylcholine. Par la suite, plusieurs études mirent en évidence l'altération de la fonction de relaxation dépendante de l'endothélium sur des aortes de rats hypertendus et de lapins hypercholestérolémiques. Des résultats similaires furent observés sur des artères coronaires de patients athérosclérotiques. La dysfonction endothéliale est actuellement considérée comme un marqueur précoce de l'athérosclérose. Elle est impliquée non seulement dans l'hypertension artérielle et l'athérosclérose, mais aussi dans d'autres états physiologiques et pathologiques, comme le vieillissement, l'insuffisance cardiaque, les cardiopathies coronaires, l'hypercholestérolémie et d'autres pathologies non cardiovasculaires [48].

La dysfonction endothéliale est un phénomène complexe résultant d'un déséquilibre entre les sécrétions endothéliales de médiateurs vasodilatateurs et vasoconstricteurs, médiateurs qui contribuent au maintien du tonus vasculaire ; cette dérégulation a lieu le plus souvent aux dépens de la fonction vasodilatatrice et représente la caractéristique fonctionnelle de cet état. Elle témoigne également d'une rupture d'équilibre entre l'inhibition et la promotion de la prolifération et la migration des cellules musculaires lisses, entre la prévention et la stimulation de l'adhésion et l'agrégation plaquettaires, entre la thromboformation et la fibrinolyse [48].

2.2.2. Evaluation

Les mesures de la fonction endothéliale *in vitro* se font couramment sur les cellules endothéliales de veines ombilicales humaines (HUVEC), bien que les cellules endothéliales provenant d'aortes ou d'artères coronaires d'origine humaine ou animale soient disponibles. L'avantage de ces cultures cellulaires réside dans leur capacité de production et les investigations détaillées qu'elles permettent dans l'étude du signalisation cellulaire. Par contre, elles subissent des changements phénotypiques qui excluent leur utilisation au-delà de 7 à 8 passages ; même dans ces conditions, il est difficile d'affirmer leur similitude avec les cellules endothéliales artérielles humaines *in vivo*. Quoi qu'il en soit, les cellules HUVEC se sont révélées incontournables pour l'étude des mécanismes cellulaires impliqués dans la fonction et la dysfonction endothéliale [49].

Les tests fonctionnels reposent sur l'étude de la relaxation dépendante de l'endothélium de segments artériels isolés en chambre d'organe, préalablement contractés par la noradrénaline, en réponse à l'action de substances agonistes (acétylcholine, bradykinine). Il peut s'agir d'artères de conductance (aorte, carotides..), d'artères de résistance (coronaires, mésentériques..), voire d'organes perfusés. L'intérêt de ces techniques réside dans le contrôle total de l'environnement expérimental et la possibilité d'étudier des éléments isolés de la fonction endothéliale (par l'utilisation d'inhibiteurs de la synthèse de NO comme le L-NAME ou l'indométacine, ablation de l'endothélium ou encore induction d'un stress oxydatif) [40]. Elles sont utilisées également *ex vivo* pour étudier le retentissement de certaines pathologies sur la fonction endothéliale, notamment sur des vaisseaux provenant d'exérèse chirurgicale et *in vivo* sur des modèles animaux. Ces techniques trouvent leur limite dans l'extrapolation des résultats observés *in vitro* aux situations *in vivo*, ne serait-ce déjà que par les conditions d'hyperoxie dans lesquelles sont réalisés les tests.

Ces méthodes de mesures expérimentales pèchent par la difficulté de reproduire des conditions *in vivo* de stress physique sur les cellules endothéliales, même s'il existe des procédures sophistiquées, tels les modèles de forces de cisaillement pour les cultures cellulaires, les myographies de perfusion pour les vaisseaux sanguins et les organes isolés perfusés. Aussi, tous ces éléments doivent être pris en compte pour l'interprétation des résultats [49].

2.2.3. Pathogénie

La dysfonction endothéliale est couramment définie comme une altération de la biodisponibilité du NO d'origine endothéliale, par diminution de sa synthèse, de sa libération et/ou de son activité, ou par augmentation de sa dégradation. Elle peut être la conséquence d'une augmentation de la sécrétion endothéliale de substances

vasoconstrictrices comme la prostaglandine H_2 (PGH_2), le TXA_2 , l'ET-1 et/ou d'une diminution de la production de substances vasodilatatrices, telles le NO, l'EDHF ou la PGI_2 . Elle peut résulter également d'une baisse de la sensibilité des cellules musculaires lisses aux substances vasorelaxantes (NO, EDHF, PGI_2).

Le stress oxydatif apparaît comme étant à la fois le dénominateur commun et le facteur déterminant de ce processus ; il est lié à la production d'espèces réactives dérivées de l'oxygène (ERO) au niveau des cellules endothéliales et des cellules musculaires lisses et correspond à un déséquilibre entre les systèmes producteurs d'espèces radicalaires oxydantes et les systèmes de défense anti-oxydants, au profit des premiers [50].

Les ERO jouent un rôle central dans la physiologie et la physiopathologie vasculaires. Elles comprennent l'anion superoxyde O_2^- , le radical hydroxyl OH^\cdot , le peroxyde d'hydrogène H_2O_2 et le peroxynitrite $ONOO^-$, ces deux derniers n'étant pas des radicaux libres à proprement parler, mais possédant des pouvoirs oxydants importants. L'anion superoxyde O_2^- peut être généré par différentes enzymes, la xanthine oxydase, les cyclooxygénases, les NO synthases, les enzymes de la chaîne respiratoire mitochondriale et la NADPH oxydase, principale source d'ERO dans la paroi vasculaire. La NADPH oxydase catalyse la formation de O_2^- par transfert d'un électron du NADPH à l'oxygène moléculaire. La NADPH oxydase inactive est constituée de différentes protéines réparties au niveau de la membrane plasmique (nox1..) et du cytoplasme (p67phox, p47phox, p40phox, Rac1). Son activation requiert l'assemblage de ces différentes sous-unités au niveau membranaire. O_2^- est dégradé par les enzymes superoxyde dismutase (SOD) qui le convertissent rapidement en peroxyde d'hydrogène, lui-même dégradé en eau et oxygène par la glutathion peroxydase (GPX) et une catalase (CAT) [48]. La thiorédoxine (TRX) est une enzyme dont la S-nitrosylation par le NO est indispensable à l'exercice de son activité enzymatique et à sa capacité de réduire les ERO dans les cellules endothéliales [51].

Dans des conditions physiologiques, les ERO sont produites en faible quantité. Dans des conditions pathologiques, comme l'inflammation, elles sont produites en excès. En présence de métaux de transition (cuivre, fer) ou de superoxyde, H_2O_2 se transforme en radical libre hydroxyl OH^\cdot , cytotoxique notamment pour les lipides membranaires en déclenchant la peroxydation lipidique. L'eNOS, elle-même peut être une source d'ERO : en l'absence de substrat L-arginine ou du cofacteur BH_4 , elle fonctionne en mode découplé. Dans ce cas, les deux sous-unités oxygénase fonctionnent de façon indépendante et les électrons ne sont pas transférés du domaine réductase au domaine oxygénase de la seconde unité, et réagissent plus volontiers avec l'oxygène moléculaire qu'avec la L-arginine, avec pour conséquence la génération de radical superoxyde O_2^- ; la production simultanée de O_2^- et de NO entraîne la formation de peroxynitrite $ONOO^-$, qui lui-même découple la eNOS, augmente le stress

oxydatif en inhibant les SOD. Le piégeage du NO par O_2^- apparaît comme étant le mécanisme majeur de la dysfonction endothéliale [42].

2.3. Statines et biodisponibilité du monoxyde d'azote

Par des études chez l'homme et l'animal, on connaît depuis les années 80 la forte corrélation entre l'hypercholestérolémie et l'altération de la fonction vasodilatatrice. Un des premiers effets remarquables du traitement par les inhibiteurs de la HMG-CoA réductase, hormis la baisse du LDL plasmatique, est la restauration de la vasorelaxation dépendante de l'endothélium.

En 1998, Laufs montre que la lovastatine et la simvastatine augmentent l'expression de la eNOS dans des cellules endothéliales humaines en culture exposées à des LDL oxydées. Cet effet est corrélé à l'augmentation de l'activité enzymatique de la eNOS et à une augmentation du taux de son ARNm et donc de sa stabilité ; il est totalement inversé par l'ajout de mévalonate, ce qui est en faveur d'une action inhibitrice de ces statines sur la HMG-CoA réductase. L'augmentation de l'expression de la eNOS n'est pas en rapport avec une augmentation de sa transcription, elle est dépendante de la concentration en lovastatine et simvastatine du milieu de culture et de leur durée d'incubation ; la simvastatine, à concentration égale, est plus efficace que la lovastatine. Laufs conclut à une action indépendante de la baisse du cholestérol extracellulaire, dans la mesure où toutes les cellules ont été traitées avec la même concentration de LDL oxydées [52]. De même, sur des cellules aortiques bovines (BAEC), l'atorvastatine et la simvastatine inhibent le rétrocontrôle négatif des LDL oxydées sur l'ARNm de la eNOS et son expression, cependant, leur effet n'est pas significatif sur des cellules natives, sans que l'on sache si ces résultats discordants sont dûs au matériel d'étude et/ou statines utilisées [53]. La rosuvastatine a montré les mêmes propriétés sur l'ARNm de la eNOS et son expression, que ce soit dans des cellules BAEC ou HUVEC [54].

L'augmentation de la production du NO par des cellules BAEC traitées par la pravastatine (et dans une moindre mesure de la simvastatine) a été mise en évidence par mesure directe, de façon dose-dépendante et identique à celle de l'acétylcholine, un agoniste de la eNOS. La rapidité de la réponse (quelques minutes) rend peu probable la thèse d'un effet dépendant de l'inhibition de la synthèse du cholestérol intracellulaire ou d'une altération du cholestérol membranaire, d'autant qu'il s'observe indépendamment de la présence de LDL dans le milieu de culture. Dans cette même étude, la pravastatine provoque une vasodilatation importante de l'anneau isolé d'aorte de rat (62.8% de celle produite par l'acétylcholine) [55].

De multiples études ont démontré que les statines augmentent la production de NO par les cellules endothéliales en régulant positivement l'expression de la eNOS. Cette action s'appuie sur trois mécanismes majeurs : une stabilité accrue de l'ARN messager (ARNm) de la eNOS,

une augmentation de la phosphorylation de la eNOS et un rétablissement de son activité enzymatique par l'inhibition de la cavéoline-1 [56] [57].

2.3.1. *Rôle des Rho GTPases*

De par leur inhibition de la synthèse du mévalonate, les statines bloquent également celle d'intermédiaires isoprénoïdes que l'on suspecta d'intervenir dans le mécanisme contribuant à l'augmentation de la stabilité de l'ARNm de la eNOS.

Afin de déterminer quel intermédiaire isoprénoïde régule de façon positive l'expression et l'activité de la eNOS, des cellules endothéliales humaines (HUVEC et aortiques) sont traitées par la mévastatine en présence de GGPP ou de FPP. L'augmentation de l'expression de la eNOS, de la demi-vie et du taux de son ARNm par la mévastatine est inhibée par le GGPP, et non par le FPP, impliquant donc les petites protéines G nécessitant une géranylgeranylation, les protéines Rho [58] [59].

On sait que la translocation des protéines RhoA et RhoB inactives du cytosol vers la membrane plasmique dépend de la géranylgeranylation. Une fois activées, ces protéines se lient aux kinases associées à Rho (*Rho-associated kinases* ou ROCK), conduisant à la phosphorylation des chaînes légères de la myosine, nécessaire à la formation des fibres d'actine. L'ancrage des ARNm au cytosquelette d'actine est indispensable à leur activité et leur fonction de transcription [57].

Dans des conditions basales de culture, RhoA et RhoB sont présentes au niveau du cytosol et de la membrane cellulaire. La mévastatine diminue la localisation membranaire de RhoA et RhoB au profit du cytosol, conduisant à leur accumulation dans le cytoplasme sous forme inactive. L'ajout de GGPP inverse les effets de la mévastatine et restore à leur niveau de base les quantités de RhoA et RhoB cytosolique et membranaire [58].

L'action inhibitrice des statines sur la géranylgeranylation des protéines Rho bloque leur fonction au niveau du cytosquelette actinique et augmente la demi-vie de l'ARNm codant la eNOS, et par là même la synthèse de NO [60]. L'augmentation de la demi-vie de l'ARNm par les statines est spécifique, car limité à la eNOS [52] [61].

Des études in vitro ont montré que l'inhibition directe de Rho par *Clostridium botulinum* C3 transférase ou par la cytochalasine D (substance qui provoque la rupture des filaments d'actine du cytosquelette) augmente la synthèse de eNOS [58] [60]. L'inhibition de ROCK par des inhibiteurs tels le fasudil ou Y27632 entraîne également une augmentation de l'expression et l'activité de eNOS [56].

Les mécanismes impliqués dans l'augmentation de la stabilité de l'ARNm de la eNOS sont mal connus. La polyadénylation de l'extrémité 3' des ARNm est un facteur important de

stabilité et d'efficacité post-translationnelle. Dans les cellules BAEC, les statines, qu'elles soient hydrophiles (rosuvastatine) ou lipophiles (simvastatine), augmentent la quantité de transcripts de la eNOS à longue queue polyadénylée, de façon dose-dépendante et temps-dépendante. Ces effets sont fortement diminués par le GGPP. Dans les cellules incubées avec un inhibiteur de Rho GTPase ou la cytochalasine D, on observe un nombre élevé d'ARNm à longue queue. D'après ces données, les statines amélioreraient la stabilité de l'ARNm de la eNOS par allongement de son extrémité 3' en interaction avec les Rho GTPases dont dépend l'organisation du cytosquelette d'actine [62].

2.3.2. Rôle de la voie de signalisation PI3K

Le second mécanisme par lequel les statines augmentent la biodisponibilité de NO consiste en l'activation précoce de la eNOS par l'intermédiaire de la sérine thréonine protéine kinase Akt.

L'implication de la voie de signalisation PI3K/Akt dans l'action des statines sur la phosphorylation précoce de eNOS a été évaluée par de multiples études.

Kureishi *et al.* ont mis en évidence l'action in vitro de la simvastatine et de la pravastatine sur l'activation de la protéine kinase Akt dans des cellules HUVEC, de façon rapide et dose dépendante, dans les 30 minutes qui suivent leur introduction dans le milieu. La simvastatine ou la pravastatine ne modifient pas les concentrations d'Akt et de eNOS. L'ajout de mévalonate au milieu de culture inhibe la phosphorylation de Akt par la simvastatine, élément en faveur de l'inhibition de la HMG-CoA reductase [63]. L'activation de Akt par les statines est bloquée par LY294002 et la wortmannine, des inhibiteurs de la voie PI3K, confortant l'hypothèse de l'implication de la voie de signalisation PI3K sur l'activation de Akt [63]. La simvastatine induit rapidement la translocation de Akt vers des sites distincts de la membrane des cellules endothéliales [64]. A faible dose, la pitavastatine produit des résultats similaires, et la régulation positive de la production de NO se fait sans l'augmentation de l'expression de l'ARNm de la eNOS, ce qui suggère une régulation post-transcriptionnelle [65].

Ces résultats sont confirmés par des études ex vivo sur des segments aortiques de rat, où la cérivastatine augmente la phosphorylation de Akt, étape indispensable à son activation ; cette action est également inhibée par le LY294002, impliquant donc la voie PI3K [66].

Plusieurs sites de phosphorylation de la eNOS sont concernés lors de son activation ; le traitement des cellules endothéliales bovines par la pravastatine et la lovastatine active précocement la eNOS par phosphorylation de ses résidus sérine 1179 (équivalent de la sérine 1177 de la séquence humaine) et 617 par l'intermédiaire de la voie PI3K/Akt, mais également son résidu sérine 635 par la voie PKA. Dans cette étude, l'ajout de mévalonate au

milieu de culture n'inverse pas les effets de la statine, suggérant ainsi que l'activation de la eNOS par les statines est indépendante de l'inhibition de la HMG-CoA reductase [67].

Sur des cellules endothéliales humaines en culture, Aoki *et al.* ont démontré que la fluvastatine augmente la phosphorylation de eNOS par le biais de la voie PI3K/Akt ainsi que la synthèse du BH₄, cofacteur de la synthèse de NO [68].

Merla a démontré le rôle central de l'adénosine dans la phosphorylation de Akt induite par les statines. L'activation de la voie PI3K par les statines a pour conséquence l'activation parallèle de Akt et de la ecto-5'-nucléotidase (E5N). E5N activée augmente la libération d'adénosine dans l'espace interstitiel. L'activation par l'adénosine des récepteurs prurinerigiques A₁, A_{2A} et A_{2B} phosphoryle Akt par la voie ERK1/2, activant ainsi eNOS. L'atorvastatine augmente la phosphorylation de ERK1/2. Le blocage de ces récepteurs inhibent les effets de l'atorvastatine sur Akt et eNOS [69].

PDK-1, indispensable à l'activation de Akt, par phosphorylation de sa sérine 473, est elle-même activée par PI3K et il a été démontré que l'atorvastatine augmente la phosphorylation de PDK-1 *in vivo*. Cet effet est indépendant de l'activation des récepteurs à l'adénosine [69].

Les mécanismes qui régulent la phosphorylation de eNOS sont encore mal connus. On sait que la phosphorylation de eNOS induite par les statines est directement dépendante de la capacité de la protéine HSP90 à recruter Akt dans le complexe eNOS. Il a été démontré que les statines induisent la phosphorylation de la HSP90 et son interaction avec Akt [70]. L'inhibition des Rho GTPases par les statines pourrait également être impliquée, car Rho GTPase/ROCK régule de façon négative la phosphorylation de eNOS en inhibant la voie PI3K/Akt [71].

Les statines activent PI3K qui phosphoryle PDK-1 qui active Akt ; Akt, à son tour phosphoryle et active la eNOS ce qui augmente la libération de NO. L'activation de la voie PI3K/Akt et la cascade de phosphorylation qui l'accompagne contribue aux effets des statines sur l'endothélium.

2.3.3. Rôle de la voie de signalisation AMPK

Si la voie PI3K/Akt représente la principale voie de phosphorylation de la eNOS, des études récentes ont révélé que la protéine kinase AMPK peut également phosphoryler la eNOS à la sérine 1177/1179 (séquence humaine/bovine).

Dans les cellules HUVEC en culture, l'atorvastatine augmente la phosphorylation de la thréonine 172 de l'AMPK ainsi que son activité enzymatique, et la phosphorylation de la eNOS et ce de façon dose-dépendante. Les mêmes effets sont observés sur des cellules

endothéliales bovines en culture incubées avec la lovastatine. AICAR, un agoniste de l'AMPK, présente une action similaire à celle de l'atorvastatine sur les cellules endothéliales humaines ; ces effets sont abolis par le composé C, un antagoniste de l'AMPK. Ex vivo, chez la souris, le taux d'AMPK phosphorylée à la thréonine 172 du tissu myocardique et aortique augmente 2 à 4 heures après administration d'atorvastatine, ainsi que le taux de phosphorylation de la eNOS [72].

Dans les cellules HUVEC exprimant une forme négative dominante⁶ d'AMPK ou traitées par le composé C, la phosphorylation de la eNOS au résidu sérine 1177 est fortement inhibée en présence d'atorvastatine alors que la phosphorylation de Akt au résidu sérine 473 est très augmentée. Ces résultats suggèrent que l'activation de la eNOS ne dépend pas de Akt [72].

On obtient les mêmes résultats sur des artères mésentériques isolées de rat où la simvastatine augmente la phosphorylation de la eNOS et de l'AMPK, mais reste sans effet sur l'expression et la phosphorylation de la protéine Akt après deux heures d'incubation. Par ailleurs, la simvastatine diminue la vasoconstriction provoquée par la phényléphrine et augmente la vasodilatation provoquée par l'acétylcholine sur des artères dépolarisées⁷. Le composé C inhibe les actions de la statine sur la phosphorylation de eNOS et sur la vasomotricité artérielle. Sur des artères saines, la simvastatine module la fonction contractile artérielle par des mécanismes dépendants du NO, associés à une augmentation de la phosphorylation de la eNOS à la sérine 1177 et impliquant la voie AMPK [73].

Les mécanismes par lesquels les statines activent la voie AMPK sont mal connus. La simvastatine, ex vivo sur des aortes de souris et in vitro sur des cellules BAEC, augmente la phosphorylation de LKB1, et également l'activité enzymatique de la CaMKK β , enzyme clé dans l'activation de LKB1 et de l'AMPK. In vivo, la simvastatine provoque une activation de Rac1, protéine de la famille des Rho GTPases, impliquée dans la régulation du cytosquelette. Ces réponses sont bloquées par le mévalonate et le GGPP, et inchangées par l'ajout de FPP [74]

Il est d'évidence que l'AMPK et Akt sont impliquées dans la régulation positive de la eNOS et donc du NO, mais le rôle respectif de ces protéines kinase reste controversé, mettant en jeu vraisemblablement des interactions complexes. De nombreuses études suggèrent que les kinases Akt et AMPK agissent en amont de la eNOS.

⁶ L'activité dominante négative d'une protéine se manifeste par la capacité de sa forme mutée à se lier à la protéine native et à l'inactiver.

⁷ La vasodilatation provoquée par l'acétylcholine sur des artères dépolarisées est consécutive à la libération de NO

Les mécanismes responsables de l'augmentation de l'activité de la eNOS par phosphorylation sont plus précoces que ceux mettant en jeu les Rho GTPases, et nécessitent des concentrations de statines plus faibles [47].

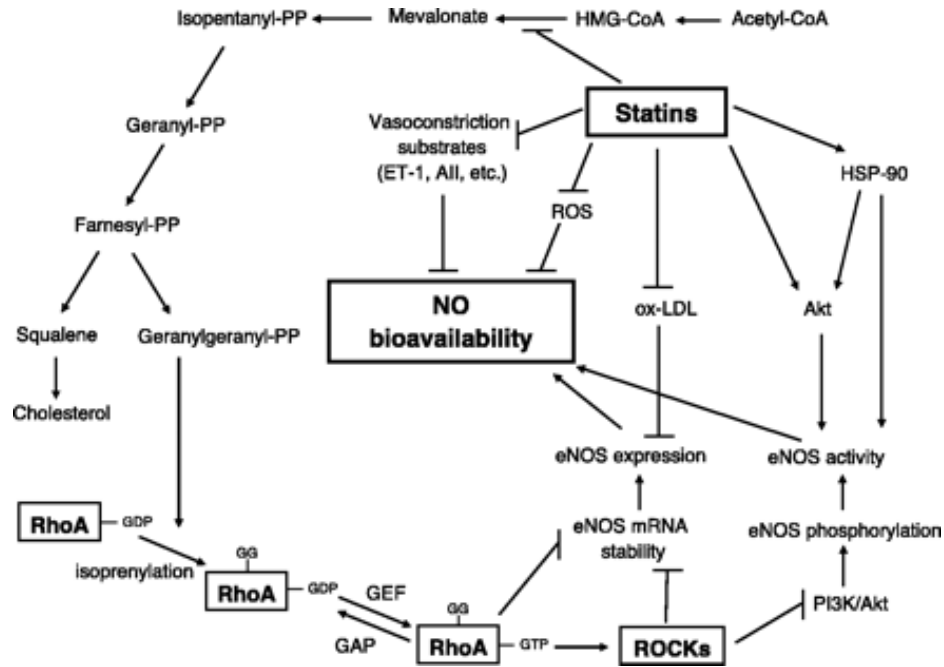


Figure 14 : Régulation de la biodisponibilité du NO [75]

2.3.4. Interaction de la cavéoline et de la eNOS

La cavéoline-1 inhibe la eNOS par liaison réversible au niveau du domaine oxygénase de l'enzyme. Elle agit comme un régulateur négatif de la eNOS en empêchant son interaction avec le complexe calcium/calmoduline. Cette interaction entre la eNOS et la cavéoline-1 diminue fortement l'activité de l'enzyme dans les cellules endothéliales. Par ailleurs, la teneur membranaire en cavéoline-1 dépend de la concentration en cholestérol, ce qui implique qu'une élévation du cholestérol intracellulaire s'accompagne d'une élévation de la teneur périmembranaire de la cavéoline-1, réprimant ainsi l'activité de la eNOS [76].

Dans des cellules BAEC exposées ou non à des fractions de LDL-cholestérol, l'atorvastatine diminue l'expression de la cavéoline-1 de façon dose-dépendante. On assiste parallèlement à une augmentation de l'activité enzymatique de la eNOS, multipliée par 1.5 fois, sans modification de sa quantité. Ces effets sont annulés par l'ajout de mévalonate au milieu de culture [76].

In vivo, chez la souris dyslipidémique, la rosuvastatine diminue l'expression de la cavéoline-1 sans modifier la quantité de eNOS, malgré la persistance d'un taux de LDL-cholestérol plasmatique élevé [77].

2.4. Régulation de l'expression des facteurs vasoactifs

Les effets bénéfiques des statines sur la fonction endothéliale ne sont pas dus uniquement à une amélioration de la biodisponibilité du NO mais également à une optimisation de la régulation du tonus vasculaire, processus complexe qui fait intervenir de nombreux facteurs, en particulier, l'endothéline-1 (ET-1) et l'angiotensine II (Ang II) au niveau de la couche musculaire lisse des vaisseaux sanguins [47].

2.4.1. *Effets sur l'endothéline*

L'ET-1 est un peptide vasoconstricteur jouant un rôle essentiel dans la régulation du tonus vasculaire et la prolifération cellulaire.

Dans des cellules BAEC en culture, après un traitement prolongé de 24 heures, l'atorvastatine et la simvastatine réduisent la synthèse d'ET-1 et l'expression de l'ARNm de son précurseur, preproET-1, de façon dose et temps dépendants, sans modification de la demi-vie de l'ARNm. L'effet inhibiteur des statines persiste en présence de LDL oxydées ; il est par contre inversé par l'ajout de mévalonate au milieu [53].

Des résultats similaires sur la synthèse d'ET-1 et l'expression de l'ARNm de preproET-1 ont été obtenus sur des cellules HUVEC incubées avec de la fluvastatine pendant 12 heures. Les effets sur l'ET-1 s'accompagnent d'une augmentation de l'expression de la eNOS et pourraient s'expliquer par des interactions entre ET-1 et NO, ce dernier ayant démontré sa capacité à inhiber la production d'ET-1 dans les cellules endothéliales en culture [78].

L'effet inhibiteur des statines sur ET-1 et son ARNm est variable selon la statine utilisée et le support. Dans des cellules aortiques de porc, la simvastatine, l'atorvastatine et la pitavastatine ne modifient pas la production basale d'ET-1 ; seule la cérivastatine donne des résultats concordants avec les études précitées [79]. Ces différences peuvent s'expliquer par des variations au niveau de la perméabilité membranaire en fonction du type de cellule et de la statine utilisée.

La géranylgeranylation a été identifiée comme étant un pré-requis indispensable à l'expression basale du gène preproET-1 et les Rho GTPases régulent l'expression de ce gène. En effet, de façon similaire à la simvastatine, l'exotoxine C3 de *Clostridium botulinum*, antagoniste sélectif des Rho GTPases, régule négativement l'expression de preproET-1 par des cellules BAEC ; l'activité du promoteur de preproET-1 est également diminuée dans des cellules exprimant des dominants négatifs de RhoA et RhoB. Enfin, les statines (simvastatine) inhibent la transcription Rho-dépendante du gène preproET-1. L'action de la simvastatine sur l'expression de preproET-1 est indépendante du NO [80]. Des études ont mis en évidence une régulation réciproque du NO et de l'ET-1 au sein des

cellules endothéliales en prolifération. Par conséquent, on peut supposer que cette interdépendance est le fait de déclencheurs cellulaires et de médiateurs communs parmi lesquels les Rho GTPases. Dans cette optique, l'activation des Rho GTPases au niveau de la paroi vasculaire augmenterait les réponses prolifératives et vasoconstrictrices tout en diminuant les molécules vasodilatatrices et inhibitrices de la croissance cellulaire comme le NO [57].

2.4.2. Effets sur l'angiotensine II

La cérivastatine et la fluvastatine, toutes deux lipophiles, diminuent l'expression des récepteurs AT₁ des cellules musculaires lisses (VSMC) d'aorte de rat en culture, en réduisant l'activité du promoteur de AT₁, sans effet sur la stabilité de son ARNm ; ces éléments sont en faveur d'une action des statines au niveau transcriptionnel. Par contre, la pravastatine, sans doute en raison de son hydrophilie, n'a aucune action sur l'expression des récepteurs AT₁, de la même façon qu'elle est sans effet sur la prolifération des VSMC in vitro, à la différence des statines lipophiles. L'adjonction de mévalonate ou de GGPP au milieu de culture annule la régulation négative des statines sur les récepteurs AT₁. La diminution de la quantité de l'ARNm de AT₁, observée dans des cellules VSMC surexprimant un gène dominant négatif de Rho A, suggère que cette dernière joue un rôle important dans l'expression génique du récepteur AT₁ [81].

Les statines régulent négativement l'expression des récepteurs AT₁ par l'intermédiaire de Rho A et ainsi atténuent les fonctions biologiques de l'Ang II [82].

La simvastatine et la lovastatine inhibent la stimulation de la phosphorylation de la MAPK p38 (*p38 mitogen-activated protein kinase*) et de la ERK1/2 (*extracellular signal-regulated kinase 1/2*) induite par l'Ang II dans des cellules VSMC. Ces voies de signalisation sont impliquées notamment dans la croissance cellulaire, l'apoptose et la vasoconstriction. L'inhibition de la phosphorylation de ERK1/2 et de de MAPK p38 par les statines est vraisemblablement la conséquence d'une diminution de la prénylation de Ras et Rac, respectivement [83].

2.4.3. Effet sur la prostacycline (PGI₂)

Comme le NO, la prostacycline, synthétisée au niveau de l'endothélium vasculaire, a des propriétés vasodilatatrices. La fluvastatine, statine liposoluble, utilisée à dose clinique, augmente la production de PGI₂ [84] et de NO par des cellules HUVEC en culture, ainsi que l'activité du promoteur de la prostacycline synthase, l'expression de son ARNm, et celui de la eNOS. Elle provoque rapidement la dilatation d'artères humaines isolées de petit calibre, vraisemblablement sous l'action de PGI₂ et du NO ; son action vasorelaxante est en effet

réduite significativement par l'adjonction d'inhibiteurs de la COX et de la eNOS (indométhacine et L-NAME respectivement) [85].

Cependant, d'autres études ont montré que la lovastatine, incubée à forte dose dans des cellules HUVEC, régule de façon négative la libération d'acide arachidonique et la production de PGI₂, ainsi que l'activité de la COX-1 [86]. Par ailleurs, la simvastatine est sans effet sur la production de PGI₂ par les cellules musculaires lisses vasculaires, ses effets stimulants ne se manifestant qu'en présence de HDL [87].

2.5. Effets antioxydants

Les statines entraînent une chute du taux du cholestérol plasmatique, qui, à elle seule, diminue le stress oxydatif vasculaire. Par leurs propriétés pléiotropiques, elles améliorent la dysfonction endothéliale dont le mécanisme physiopathologique majeur est le stress oxydatif. L'augmentation de la production et de la libération des ERO est un événement clé dans l'athérosclérose. L'action bénéfique des statines sur les lésions athérosclérotiques a conduit à examiner leur rôle éventuel dans le maintien de la balance NO/O₂⁻.

2.5.1. *Effets sur la production d'espèces réactives de l'oxygène*

La NADPH oxydase est la source majeure d'ERO au niveau cellulaire. Elle a été identifiée dans les cellules vasculaires : cellules endothéliales, cellules musculaires lisses et fibroblastes.

Dans les cellules endothéliales d'aorte saine de rat, l'atorvastatine, la pravastatine et la cérivastatine, à concentrations cliniques, inhibent la formation de l'anion superoxyde O₂⁻ de façon dose-dépendante. Bien qu'elles soient sans effet sur l'expression et l'activité de la NADPH oxydase et de la superoxyde dismutase, leur action anti-oxydante est néanmoins dépendante de l'enzyme comme en témoignent d'une part, l'action stimulante sur la formation de O₂⁻ de la protéine kinase C qui permet l'assemblage du complexe NADPH oxydase, et d'autre part, l'action inhibitrice sur la formation de O₂⁻ de la toxine de *Clostridium sordellii* ; celle-ci entraîne la glycosylation et donc l'inactivation des protéines Rac liées au GTP, or l'activation de Rac1 est essentielle à l'assemblage du complexe NADPH oxydase [88].

L'atorvastatine, à la dose de 10 µmol/L, a montré des propriétés anti-oxydantes similaires sur les cellules musculaires lisses d'aorte de rat, à ceci près qu'elle réduit l'expression de l'ARNm de la sous-unité nox1 de la NADPH oxydase, sans modifier l'expression des autres sous-unités. Ces effets sont inversés par le mévalonate. Ils s'accompagnent d'une diminution de l'expression de la protéine Rac1 membranaire avec augmentation

concomittante de son taux cytosolique, et sont réversibles en présence de mévalonate et de GGPP [89].

Dans les cellules vasculaires, l'activation du récepteur à l'angiotensine AT₁ par l'Ang II, représente un des mécanismes essentiel de production des ERO, aussi bien in vitro qu'in vivo. Le traitement par l'atorvastatine de cellules musculaires lisses aortiques de rat inhibe la production des ERO induite par l'Ang II. Deux mécanismes sous-tendent cette action : la régulation négative de l'expression du gène du récepteur AT₁ par augmentation de la demi-vie de son ARNm et l'inhibition de l'activation de Rac1 produite par l'Ang II, empêchant ainsi la translocation membranaire de Rac1 qui dépend de la géranylgeranylation [90].

Dans des cellules HUVEC stimulées par l'Ang II, Alvarez *et al* observent, comme ses confrères, que la pravastatine a une action indirecte sur la NADPH oxydase par inhibition des effets de l'Ang II et qu'elle provoque par contre une diminution de la production extracellulaire d'ion superoxyde par blocage de l'expression de nox4 et p22*phox*, sous-unités majeures du complexe NADPH oxydase dans ces cellules [91].

2.5.2. Effets sur les enzymes anti-oxydantes

Peu d'études se sont appliquées à déterminer le rôle des statines dans l'induction des enzymes impliquées dans la dégradation des radicaux libres. Dans des cellules musculaires lisses d'aorte de rat, l'atorvastatine augmente l'expression et l'activité enzymatique de la catalase. L'atorvastatine n'influe pas sur l'expression des enzymes SOD et GPX. De même, la simvastatine stimule l'activité enzymatique de la catalase et la GPX dans un modèle murin d'hypertrophie cardiaque ; elle est aussi sans effet sur la SOD, bien qu'elle augmente cette dernière dans les érythrocytes de rats hypertendus [92]. Ainsi, la régulation positive de la CAT et de la GPX pourrait représenter une autre action anti-oxydante des statines [89].

Les propriétés anti-oxydantes des statines se manifestent également par l'augmentation de la S-nitrosylation de la thiorédoxine responsable d'une majoration de l'activité de l'enzyme ainsi que d'une diminution significative des ERO intracellulaires endothéliales [51].

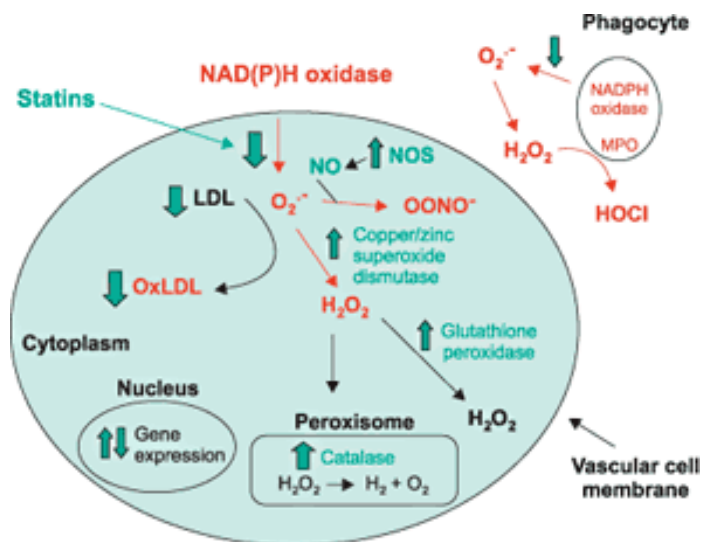


Figure 15 : Effets antioxydants des statines [92]

(en rouge : les espèces prooxydantes ; en vert : les espèces antioxydantes ;
flèches vertes : effets antioxydants des statines)

Récemment, l'hème oxygénase-1 (HO-1) a montré un rôle central dans les défenses antioxydantes cellulaires et plus précisément dans la protection vasculaire. HO-1 est l'isoforme de l'enzyme, activé en réponse à divers stimuli oxydants (hypoxie, cytokines...). Elle catalyse la dégradation de l'hème. Cette réaction donne naissance à la biliverdine, puissant anti-oxydant, et au monoxyde de carbone, connu pour son action anti-apoptotique et cytoprotectrice. Dans des cellules HUVEC en culture, la simvastatine et la lovastatine, à concentrations micromolaires, inhibent la formation de ERO, augmentent le taux d'ARNm et l'expression de HO-1 de façon dose-dépendante ; l'induction de HO-1 ne dépend pas de l'inhibition de l'HMG-CoA réductase et des isoprénoïdes, car l'ajout de mévalonate n'inversent pas ces effets [93]. Ces résultats sont discordants par rapport à ceux d'autres études qui impliquent la géranylgeranylation dans le mécanisme d'action des statines sur le HO-1, par exemple, l'atorvastatine [94]. De même, le L-NAME, inhibiteur de la NOS, n'altère pas la réponse de HO-1 aux statines. L'action des statines sur l'expression de HO-1 est abolie en présence d'un inhibiteur de la transcription et de la synthèse protéique, données en faveur d'une régulation du HO-1 à un niveau transcriptionnel, par l'intermédiaire de facteurs de transcription [93], comme le facteur de transcription KLF2 (*Kruppel-like facteur 2*) [94]. Dans des cellules musculaires lisses d'artère coronaire humaine, les statines (fluvastatine, lovastatine, simvastatine) augmentent également l'expression de HO-1 en stimulant la translocation nucléaire de Nrf2 (*Nuclear factor- erythroid 2-related factor 2*), facteur de transcription qui contrôle l'expression des gènes antioxydants comme le gène du HO-1 [95]. L'exposition des cellules HUVEC à des contraintes de cisaillement laminaire nécessite des concentrations de statines moindres pour l'obtention d'une expression

optimale de HO-1, démontrant ainsi que l'activité anti-oxydante de l'atorvastatine est dépendante des forces de cisaillement et qu'elle requiert la phosphorylation de Akt, l'activation des facteurs de transcription KLF2 et Nrf2, l'augmentation de l'activité de la eNOS et de la stabilité de l'ARNm de HO-1 [96]. Cependant, des résultats contradictoires ont mis en évidence que la régulation de HO-1 par les statines se fait principalement à un niveau post-transcriptionnel par augmentation de la demi-vie de son ARNm, sous la dépendance de la voie PI3K/Akt. Ces divergences peuvent s'expliquer par des variations dans les modèles de culture cellulaire utilisés et dans les conditions expérimentales [97].

Globalement, les statines ont des effets bénéfiques sur le stress oxydatif, principalement en inhibant la NADPH oxydase par régulation négative de Rac1, mais aussi, pour certaines d'entre elles, en régulant de façon positive les enzymes à activité anti-oxydantes, la CAT, la GPX, la HO-1, par des mécanismes qu'il reste à définir plus précisément. Elles ont par ailleurs des propriétés anti-oxydantes indirectes en stimulant la synthèse de BH₄, cofacteur de la synthèse de NO, prévenant ainsi le découplage de la eNOS, source d'anions superoxyde [98]. De même, elles entraînent une diminution du taux de LDL oxydées ; bien que celui-ci soit en rapport avec la baisse du cholestérol plasmatique, de nombreuses études mettent en évidence une action directe des statines sur les processus d'oxydation des LDL [92].

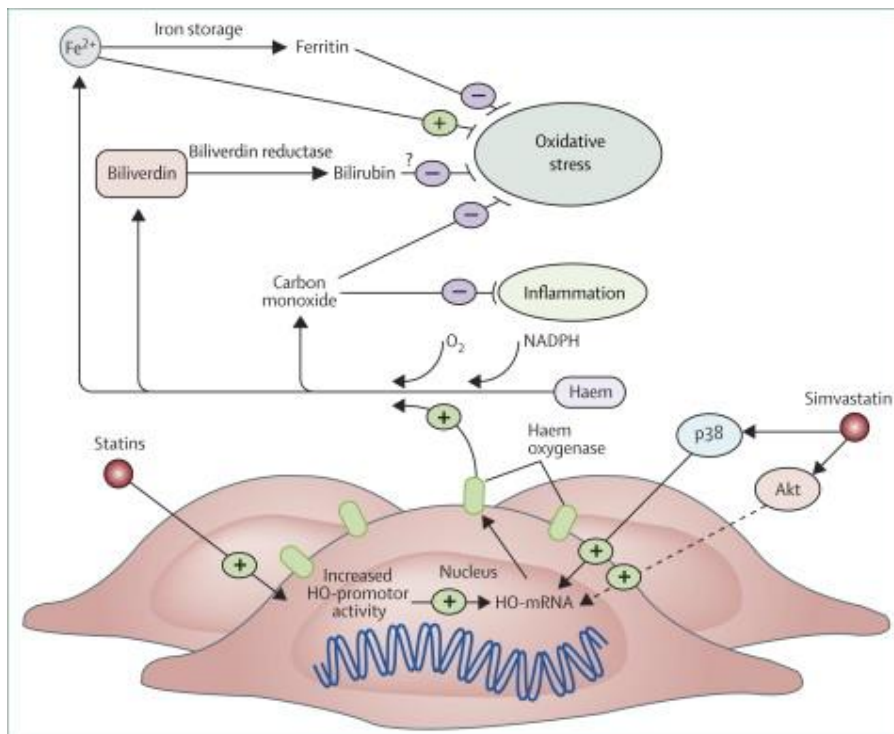


Figure 16 : Activation de la HO-1 par les statines [99]

3. *STATINES ET ANGIOGENESE*

3.1. Physiologie de l'angiogenèse

L'angiogenèse ou néo-vascularisation se définit comme la formation de nouveaux vaisseaux sanguins à partir d'un réseau vasculaire préexistant à la différence de la vasculogenèse qui correspond au développement embryonnaire du réseau vasculaire primitif à partir de cellules précurseurs. L'angiogenèse est impliquée dans de nombreux processus physiologiques, comme le cycle menstruel, la cicatrisation et dans de nombreuses conditions pathologiques telles que la croissance tumorale, l'inflammation et l'ischémie. Il s'agit d'un processus dynamique et complexe mettant en jeu les différents composants vasculaires tels que les cellules endothéliales, les fibroblastes, les cellules musculaires lisses et la matrice extracellulaire. La formation de néo-vaisseaux nécessite la multiplication, la migration et la survie des cellules endothéliales (EC). Les précurseurs des cellules endothéliales (EPC) ne sont pas présents uniquement pendant la vasculogenèse, mais également chez l'adulte ; ils proviennent de la moelle osseuse et ont été identifiés dans le sang périphérique, où, une fois mobilisés, ils sont capables de participer à une néo-vascularisation. La dégradation de la matrice extracellulaire permet la migration des EC, le recrutement et la prolifération des cellules murales (cellules musculaires lisses et péricytes) qui participent à la myogenèse vasculaire. Le bourgeonnement et la migration s'accompagnent de la formation de tubes pleins qui vont par la suite acquérir une lumière. Ces différentes étapes sont régulées par des cytokines inflammatoires, des molécules d'adhésion cellulaire et des facteurs de croissance spécifiques. Parmi ces derniers, le facteur de croissance endothélial vasculaire (VEGF), sécrété par l'endothélium vasculaire, est un stimulant majeur de l'angiogenèse, particulièrement en situation d'hypoxie ; il est notamment impliqué dans l'augmentation de la perméabilité vasculaire, la multiplication, la migration des cellules endothéliales et leur survie. Il agit par l'intermédiaire de ses 2 récepteurs spécifiques présents sur les cellules endothéliales : le VEGFR1 et VEGFR2 [100]. Il stimule la production de NO et régule de façon positive l'expression de la eNOS [101]. Les protéinases du type activateur du plasminogène et métalloprotéinase matricielle (MMP-9), augmentent la perméabilité vasculaire en lysant la matrice extracellulaire, et par là même libèrent les facteurs de croissance qui y sont séquestrés, notamment le VEGF [100]. L'expression du gène du VEGF est régulée par le facteur de transcription HIF-1 (*hypoxia-inducible factor-1*). L'action du VEGF sur la survie, la migration et la prolifération cellulaires est dépendante de la voie de signalisation PI3K/Akt et des GTPases de la famille Rho [102].

L'angiogenèse, dans sa réponse primaire à l'hypoxie tissulaire, participe au rétablissement du flux sanguin. La stimulation de l'angiogenèse s'est révélée être une option thérapeutique

nouvelle pour le traitement des maladies ischémiques, notamment la maladie coronarienne et l'artériopathie des membres inférieurs.

3.2. Effets biphasiques des statines sur l'angiogenèse

L'endothélium vasculaire est un des organes majeurs cibles des statines. Il joue un rôle important dans le développement de l'angiogenèse. De nombreuses études récentes ont fait apparaître les effets modulateurs des statines sur l'angiogenèse, indépendamment de leurs propriétés hypolipémiantes (voir tableau 6).

3.2.1. *Effets cellulaires des statines*

L'activation de l'angiogenèse par les statines à faible dose a été mise en évidence dans de nombreuses expérimentations *in vitro* et des modèles animaux. Les statines (atorvastatine, pravastatine, simvastatine) stimulent la prolifération, la migration des cellules endothéliales, la différenciation de leurs précurseurs (EPC) issus de la moelle osseuse et diminuent leur apoptose *in vitro* ; elles augmentent le recrutement des EPC sur les lieux de néovascularisation [103] [104] [105] [106]. La simvastatine et l'atorvastatine ont démontré leur capacité à augmenter la densité des capillaires sanguins, *in vivo* dans l'ischémie du membre inférieur chez le lapin [63] ainsi que la formation des tubes endothéliaux *in vitro* [63] [107], bien que dans ce cas, la simvastatine, à dose faible (de 0.05 à 0.5 $\mu\text{mol/L}$), ait donné des résultats opposés [108] et que l'atorvastatine, à dose nanomolaire, augmente le bourgeonnement capillaire à partir de cellules HUVEC indépendamment de la prolifération cellulaire [109]. *In vitro*, la pravastatine favorise la différenciation des cellules mononucléaires (MNC) vers le phénotype EPC au détriment du phénotype précurseur des cellules musculaires lisses [105].

En opposition avec ces effets pro-angiogéniques, d'autres études ont mis en évidence un potentiel anti-angiogénique et démontré que les statines bloquent la migration des cellules endothéliales [110], leur prolifération *in vitro* [111] [112] [113] et la formation des tubes capillaires dans des modèles *in vitro* (Matrigel) [108] [114]. Les effets de différentes statines sur la prolifération des cellules HUVEC en réponse à des stimuli inflammatoires ont été comparés. Il en ressort que la cérivastatine, la simvastatine et la fluvastatine inhibent la croissance cellulaire de façon dose-dépendante. L'inhibition est optimale pour des concentrations de 0.1 $\mu\text{mol/L}$ (cérivastatine), 2.5 $\mu\text{mol/L}$ (simvastatine) et 1 $\mu\text{mol/L}$ (fluvastatine) ; elle est cependant efficace pour des concentrations inférieures, dès 0.01 $\mu\text{mol/L}$ pour la cérivastatine, 0.25 $\mu\text{mol/L}$ pour la simvastatine, 1 $\mu\text{mol/L}$ pour la fluvastatine [115]; des effets similaires ont été décrits par d'autres auteurs [111].

Tableau 6 : Effets pro-angiogéniques et anti-angiogéniques des statines

Statine	Dose	Type cellulaire /Modèle animal	Effets biologiques	Référence
Simvastatine	1 µmol/L 0.1 µmol/L	HUVEC	↑ formation des tubes endothéliaux (Matrigel)	[63] [116]
Simvastatine	1 mg/kg/jour	Ischémie de membre chez le lapin	↑ densité capillaires sanguins	[63]
Atorvastatine Mévastatine Simvastatine	1 µmol/L	MNC	↑ EPC	[103]
Simvastatine	20 mg/kg/jour	In vivo chez la souris	↑ EPC	[103]
Simvastatine Atorvastatine	1-3 µmol/L 3-10 µmol/L	HUVEC	↑ VEGF	[116]
Atorvastatine	1-3 mg/kg	Ischémie cérébrale chez le rat	↑ VEGF ↑ prolifération des cellules endothéliales	[107]
Atorvastatine	0.01-1 µmol/L	MBEC souris	↑ formation des tubes capillaires ↑ VEGFR2	[107] [117]
Atorvastatine	10 mg/kg/jour	Ischémie cérébrale chez la souris	↑ VEGF, ↑ VEGFR2 ↑ prolifération des cellules endothéliales	[117]
Pravastatine	10 µmol/L	HUVEC	↑ EPC ↑ VEGF	[105]
Pravastatine	1 µmol/L	AEC rat	↑ prolifération et de la migration des cellules endothéliales	[106]
Simvastatine	0.1-1 µmol/L	AEC homme	↑ VEGF ↑ HIF-1	[118]
Simvastatine	0.001-1 µmol/L	EPC	↑ VEGF	[119]
Simvastatine	1 µg/mL	HUVEC BAEC	↓ prolifération des cellules endothéliales	[111]
Cérvastatine	0.02-0.05 µmol/L	HMEC	↓ migration des cellules endothéliales	[110]
	0.02-0.05 µmol/L		↓ prolifération des cellules endothéliales	[112]
Simvastatine	0.05-0.5 µmol/L	HMEC	↓ formation des tubes endothéliaux	[108]

Statine	Dose	Type cellulaire /Modèle animal	Effets biologiques	Référence
Simvastatine	1-10 $\mu\text{mol/L}$	HCEC	↓ formation des tubes endothéliaux	[114]
Pravastatine	100-500 $\mu\text{mol/L}$ 500 $\mu\text{mol/L}$	HUVEC	↓ prolifération des cellules endothéliales ↓ formation des tubes endothéliaux	[113]

Au vu de ces résultats, les chercheurs se sont attachés à étudier les statines à différentes concentrations, ce qui les amena à proposer un mode d'action biphasique selon lequel les statines seraient pro-angiogéniques à faible dose et anti-angiogéniques et pro-apoptotiques à forte dose. Cette théorie fut initialement introduite en 2002 par Weis, qui le premier, observa les effets dose-dépendants de l'atorvastatine et la cérivastatine sur l'angiogenèse, aussi bien in vitro sur des cellules endothéliales qu'in vivo chez la souris, dans les modèles d'angiogenèse inflammatoire ou tumorale [120]. Ses résultats ont été confortés par d'autres études (voir tableau 7).

C'est ainsi que l'atorvastatine et la mévastatine stimulent la migration des cellules EPC de façon dose-dépendante ; par contre, à forte dose (entre 0.1 et 1 $\mu\text{mol/L}$) elles n'ont pas d'effet inhibiteur ou proapoptotique sur ces cellules [121]. Cependant, ces résultats sont en contradiction avec ceux de Weis *et al.* et Chen *et al.* qui observent avec l'atorvastatine une diminution de la formation des tubes endothéliaux pour des doses de 0.05-0.5 $\mu\text{mol/L}$ ou une augmentation de ceux-ci pour des doses de 0.01-1 $\mu\text{mol/L}$, respectivement [120] [117]. D'autres études explorant la même molécule se sont révélées discordantes, ce fait étant attribué aux différentes lignées cellulaires utilisées (HUVEC, HMEC) [63] [108].

Par ailleurs, l'action des statines sur la régulation de la synthèse du VEGF est très variable, avec un effet dose-réponse fonction du type cellulaire [116]

Tableau 7 : Effets biphasiques des statines

Statine	Dose	Type cellulaire /Modèle animal	Effets biologiques	Référence
Cérvastatine	0.005 à 0.01 $\mu\text{mol/L}$ >0.05 $\mu\text{mol/L}$	HMEC	\uparrow prolifération et migration des cellules endothéliales, \uparrow VEGF, \uparrow formation des tubes endothéliaux \downarrow prolifération et migration des cellules endothéliales, \downarrow VEGF, \downarrow formation des tubes endothéliaux	[120]
Atorvastatine	0.005 $\mu\text{mol/L}$ 0.05 $\mu\text{mol/L}$ 0.5 $\mu\text{mol/L}$	HMEC	\uparrow migration des cellules endothéliales, \uparrow formation des tubes endothéliaux \downarrow migration des cellules endothéliales \downarrow formation des tubes endothéliaux	[120]
Atorvastatine Cérvastatine	0.5 mg/kg/jour 2.5 mg/kg/jour	In vivo chez la souris	\uparrow angiogenèse inflammatoire \downarrow angiogenèse inflammatoire \downarrow angiogenèse tumorale	[120]
Atorvastatine Mévastatine Simvastatine	0.001 à 0.1 $\mu\text{mol/L}$ 1 $\mu\text{mol/L}$	HUVEC	\uparrow migration des cellules endothéliales, \uparrow formation des tubes endothéliaux \downarrow migration des cellules endothéliales, \downarrow formation des tubes endothéliaux	[121]
Simvastatine	0.1 $\mu\text{mol/L}$ 1-10 $\mu\text{mol/L}$	HUVEC	\uparrow formation des tubes endothéliaux, \leftrightarrow VEGF \downarrow formation des tubes endothéliaux, \uparrow VEGF	[116]
Atorvastatine	0.01- 0.1 $\mu\text{mol/L}$ 1-10 $\mu\text{mol/L}$	HUVEC	\uparrow formation des bourgeons capillaires, \leftrightarrow prolifération des cellules endothéliales \downarrow formation des bourgeons capillaires, \downarrow prolifération des cellules endothéliales	[109]
Pitavastatine	0.01 $\mu\text{mol/L}$ 1 $\mu\text{mol/L}$	HMEC	\uparrow prolifération, migration et viabilité des cellules endothéliales \downarrow prolifération, migration et apoptose des cellules endothéliales	[122]

3.2.2. Mécanismes moléculaires

Les statines affectent les médiateurs de l'angiogenèse par des mécanismes qui ne sont que partiellement élucidés. La découverte de leurs effets biphasiques a contribué à opposer leur action à dose faible, correspondant à des concentrations nanomolaires, à celle observée à dose élevée, pour des concentrations de l'ordre du micromolaire (1-10 $\mu\text{mol/L}$).

Les études *in vitro* menées à faibles doses (0.001-1 $\mu\text{mol/L}$) sont considérées comme représentatives des situations cliniques. En effet, les concentrations plasmatiques des statines chez les patients traités pour hypercholestérolémie sont de l'ordre du nanomolaire, ceci en raison de la biodisponibilité limitée de ces molécules. Par exemple, l'atorvastatine donne des concentrations sériques comprises entre 2 et 200 nmol/L pour une dose journalière de 10 à 80 mg, la cétivastatine, des concentrations sériques entre 2 et 50 nmol/L, pour une posologie de 0.2 à 0.8 mg/jour et la simvastatine a des concentrations inférieures à 90 nmol/L pour des doses de 40 mg/jour [122]. De nombreuses études ont démontré qu'à dose faible, les statines stimulent l'angiogenèse par l'activation de la voie PI3K/Akt, entraînant la phosphorylation de la eNOS et par là même la production de NO. Leurs effets sur la prolifération, la migration et la survie des cellules endothéliales sont inversés par la wortmannine et LY294002, inhibiteurs de la voie PI3K ; ces éléments sont en faveur du rôle de cette voie de signalisation dans le mécanisme d'action des statines sur l'angiogenèse [63] [103] [107] [106]. Il apparaît cependant que l'activation de la voie Akt soit médiée par les petites protéines Ras et non par Rho : de fait, les inhibiteurs des protéines Rho n'annulent pas les effets de l'atorvastatine à dose faible (0.01 $\mu\text{mol/L}$) sur la migration des cellules HUVEC [121]. Ces effets des statines sont inversés par le mévalonate, impliquant bien l'inhibition de l'HMG-CoA réductase dans leur mode d'action. Néanmoins, Miura *et al.* ont démontré l'action positive de Rho et Ras sur l'angiogenèse : leurs inhibiteurs spécifiques bloquent la formation des tubes endothéliaux dans les cellules HCEC et le FPP ainsi que le GGPP annulent l'inhibition induite par la simvastatine sur la formation des tubes [114].

Récemment, les propriétés pro-angiogéniques de la pravastatine (1 $\mu\text{mol/L}$) et de la lovastatine (20 $\mu\text{mol/L}$) ont impliqué l'activation de la voie AMPK dont le blocage par son antagoniste, le composé C, inhibe la formation de tubes endothéliaux, la migration cellulaire et la phosphorylation de la eNOS dans des cellules HUVEC [123] ou des cellules EPC en culture [124]. On connaît le rôle de l'AMPK dans la différenciation des cellules EPC vers le phénotype cellule endothéliale : le facteur de croissance VEGF active AMPK qui augmente la phosphorylation de la eNOS et donc la biodisponibilité de NO [124] ; le monoxyde d'azote étant lui-même un promoteur de l'angiogenèse par son action stimulante sur la prolifération, la migration et la différenciation des cellules endothéliales [125].

Par ailleurs, l'action des statines sur la sécrétion du VEGF par les cellules endothéliales a été démontrée *in vivo* et *in vitro* [107] [105] [118]. La stimulation de l'expression du VEGF par les statines est médiée par l'inhibition de la voie RhoA/Rho kinase et par leur action positive sur le HIF-1 α (composante du HIF-1), facteur régulateur du VEGF [118]. Dans des EPC en culture, la simvastatine augmente les concentrations du VEGF, de Akt et de la eNOS de façon dose-dépendante [119]. La stimulation de la formation des tubes capillaires

endothéliaux, in vitro par l'atorvastatine, est inhibée par le L-NAME (inhibiteur de la NOS) et par un anticorps anti-VEGFR2 (VEGFR2 est un récepteur du VEGF), résultats impliquant le VEGF et le NO dans les propriétés pro-angiogéniques des statines [107].

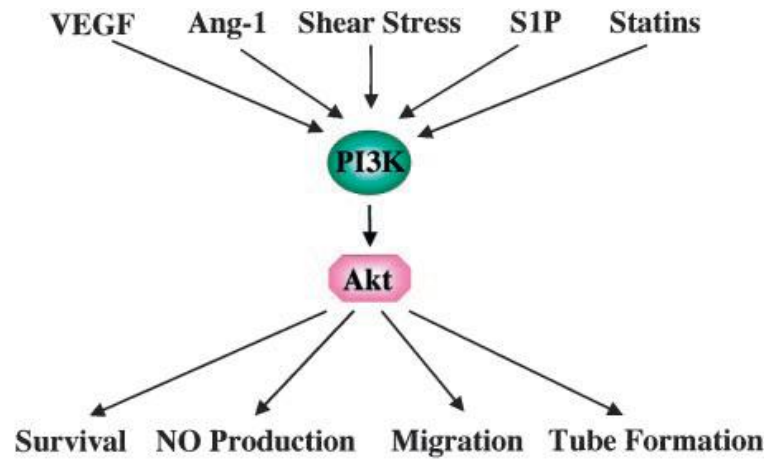


Figure 17 : Axe de signalisation PI3K-Akt dans les cellules endothéliales [102]

Cependant, les effets anti-angiogéniques des statines sont attribués à l'inhibition de la voie de signalisation RhoA/FAK⁸/Akt. Vincent *et al.* ont observé que l'action antiproliférative de la cérivastatine est complètement inversée par l'incubation des cellules endothéliales avec le mévalonate ou le GGPP mais pas par le FPP, témoignant d'une inhibition de la géranylation de RhoA. Ce mécanisme est confirmé par la dépolymérisation des filaments d'actine et la délocalisation de RhoA de la membrane cellulaire. L'inhibition de RhoA empêche l'activation de FAK et donc son association avec PI3K, indispensable à la phosphorylation de Akt [112]; ces résultats sont corroborés par d'autres études [108]. D'autre part, l'inhibition de la voie Ras a également été impliquée dans la diminution de la formation des tubes endothéliaux par des cellules endothéliales coronaires cultivées sur Matrigel [114]. D'autres études expliquent l'effet inhibiteur des statines sur la multiplication des cellules endothéliales par le blocage du cycle cellulaire en phase G1/S [112] [126] [113]. Les statines exercent également leur activité anti-angiogénique par diminution de l'expression et de l'activité de la cyclooxygénase-2 et de la matrix metalloprotéinase-9, toutes deux augmentées dans les processus inflammatoires [127].

⁸ FAK : focal adhesion kinase, est une protéine tyrosine kinase cytoplasmique, localisée au niveau des complexes d'adhérence focale et impliquée dans le contrôle de nombreux processus cellulaires comme la migration, la prolifération et la survie. FAK est un effecteur d'aval de RhoA ; son activation par autophosphorylation sous l'action de divers stimuli, tels les intégrines et certains facteurs de croissance, conduit à la stimulation positive de la voie PI3K.

Le rôle de l'apoptose dans l'effet anti-angiogénique des statines a été mis en évidence dans certaines expérimentations [110] [122], notamment en condition d'hypoxie ; les auteurs émettent l'hypothèse que la diminution de la géranylgeranylation des protéines Rho, impliquées dans la modulation de l'activité du VEGFR-2 favorise l'apoptose des cellules endothéliales [120]. Toutefois, ce rôle reste controversé, l'induction de l'apoptose par les statines n'expliquant pas leurs propriétés angiostatiques [114], ou apparaissant à des doses largement supérieures à celles nécessaires à l'obtention d'un effet anti-angiogénique [113].

En fait, la sensibilité des cellules à l'apoptose diffère selon leur type. Les cellules EPC sont plus résistantes à l'effet apoptotique des statines à forte concentration que ne le sont les cellules HUVEC ; une activation plus importante de la voie Akt peut contribuer à expliquer cette différence. Il est tentant également de spéculer que les substrats de la voie Akt, et parmi eux, les facteurs de transcription pro-apoptotiques de la famille « forkhead », sont exprimés de façon différente dans ces deux types de cellules [121].

On explique les effets biphasiques des statines par les différences dans l'affinité du mévalonate pour les enzymes de sa voie biosynthétique d'aval. En plus du cholestérol, l'acide mévalonique est un protagoniste clé dans la régulation de multiples composants cellulaires, notamment les protéines prénylées. Cependant, le mévalonate a une plus forte affinité pour les enzymes impliquées dans la biosynthèse de ses produits dérivés non-stéroïds (FPP et GGPP) que pour les enzymes de la synthèse du cholestérol. Ainsi, à faible dose, les statines inhibent préférentiellement la voie de synthèse du cholestérol tout en préservant la synthèse des dérivés isoprènes, substrats des enzymes responsables de l'isoprénylation protéique, notamment les petites protéines G. Et à forte dose, les statines inhibent également la voie de synthèse des produits non-stéroïds du mévalonate, avec pour conséquence une altération des fonctions cellulaires, comme celles impliquées dans la croissance, la migration et la survie cellulaires [128] [125].

En conclusion, les propriétés angiogéniques des statines sont régulées par plusieurs facteurs :

- le dosage : il y a actuellement consensus sur les effets biphasiques des statines : à dose clinique, excepté dans la croissance tumorale, elles sont pro-angiogéniques, en opposition à leur effet angiostatique à forte dose. A faible dose, les statines stimulent directement la voie PI3K/Akt/eNOS, ainsi que la voie de synthèse de FPP et GGPP, dont l'activation permet la localisation membranaire de RhoA et Ras, protéines impliquées dans la multiplication et la migration cellulaires. A forte dose, l'inactivation de FPP/Ras et GGPP/RhoA bloque ces fonctions cellulaires (figure 18) ;
- la molécule : de par leurs différentes propriétés pharmacodynamiques et pharmacocinétiques, leurs effets sur l'angiogenèse peuvent en être affectés ;

- les conditions expérimentales : les divergences observées pour une même molécule peuvent s'expliquer par l'utilisation de lignées cellulaires différentes ou par la situation pathologique reproduite [129].

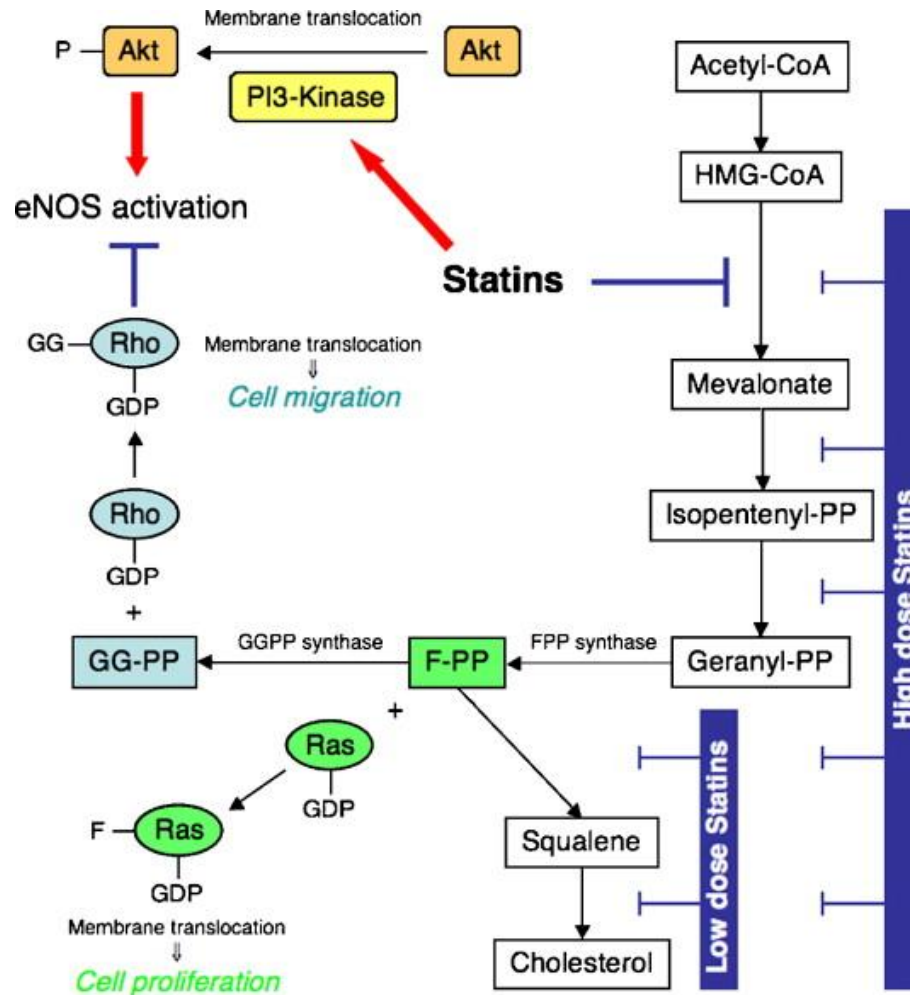


Figure 18 : Effets angiogéniques des statines [130]

4. STATINES ET HEMOSTASE

Plusieurs études expérimentales et essais cliniques ont montré un effet favorable des statines sur les paramètres de l'hémostase. Les inhibiteurs de l'HMG-CoA réductase présentent de nombreux effets protecteurs sur le plan vasculaire, parmi lesquels un effet anti-thrombotique, et ceci indépendamment de leur propriété hypocholestérolémiant [131] [132].

En plus de leurs effets profibrinolytiques et antiplaquettaires observés dans de nombreuses études expérimentales et essais cliniques, il est d'évidence que les inhibiteurs de l'HMG-CoA réductase modulent la cascade de la coagulation à différents niveaux, dans le sens d'une

diminution de la thrombogénicité et ceci indépendamment de leur propriété hypocholestérolémiante [131] [132].

4.1. Physiologie de l'hémostase

Le processus physiologique de l'hémostase est déclenché par le développement d'une brèche vasculaire. Il vise à l'obturation et au colmatage de la fuite sanguine par deux étapes distinctes mais dépendantes l'une de l'autre : l'hémostase primaire et la coagulation plasmatique.

L'hémostase primaire conduit à la formation du clou plaquettaire hémostatique ou thrombus blanc. Il se produit en premier lieu une vasoconstriction, réduisant le débit sanguin et limitant ainsi l'hémorragie. Le temps plaquettaire fait suite au temps vasculaire. L'adhésion des plaquettes à la paroi vasculaire est assurée par le facteur Von Willebrand (FVW) sécrété par les cellules endothéliales avoisinantes. Les plaquettes adhérentes s'activent en quelques secondes. L'activation plaquettaire entraîne la libération de nombreuses substances proagrégantes (ADP, fibrinogène, sérotonine), procoagulantes (FVW) ou vasomotrices (NO, TXA₂), contribuant à l'amplification du processus d'hémostase primaire et créant les conditions favorables à la coagulation plasmatique [41].

Le clou plaquettaire ainsi formé est fragile, et nécessite une consolidation secondaire par un réseau protéique de fibrine insoluble. Il s'agit du processus de coagulation du plasma sanguin. La cascade de la coagulation (figure 19) consiste en une succession de réactions enzymatiques aboutissant à la formation de thrombine puis de fibrine. Elle est initiée par l'activation du facteur tissulaire (FT) ou thromboplastine tissulaire. La fixation du facteur VII plasmatique au FT donne le complexe FT-facteur VII qui active par protéolyse le facteur X. Le facteur Xa forme, en association avec les phospholipides plaquettaires, le calcium et le facteur Va, un complexe enzymatique assurant le clivage protéolytique de la prothrombine qui génère ainsi la molécule de thrombine. La dernière étape repose sur la transformation du fibrinogène soluble en monomères de fibrine. Le facteur XIII, facteur de stabilisation de la fibrine préalablement activé par la thrombine, solidifie les molécules de fibrine conduisant à une polymérisation des monomères de fibrine [133] [134].

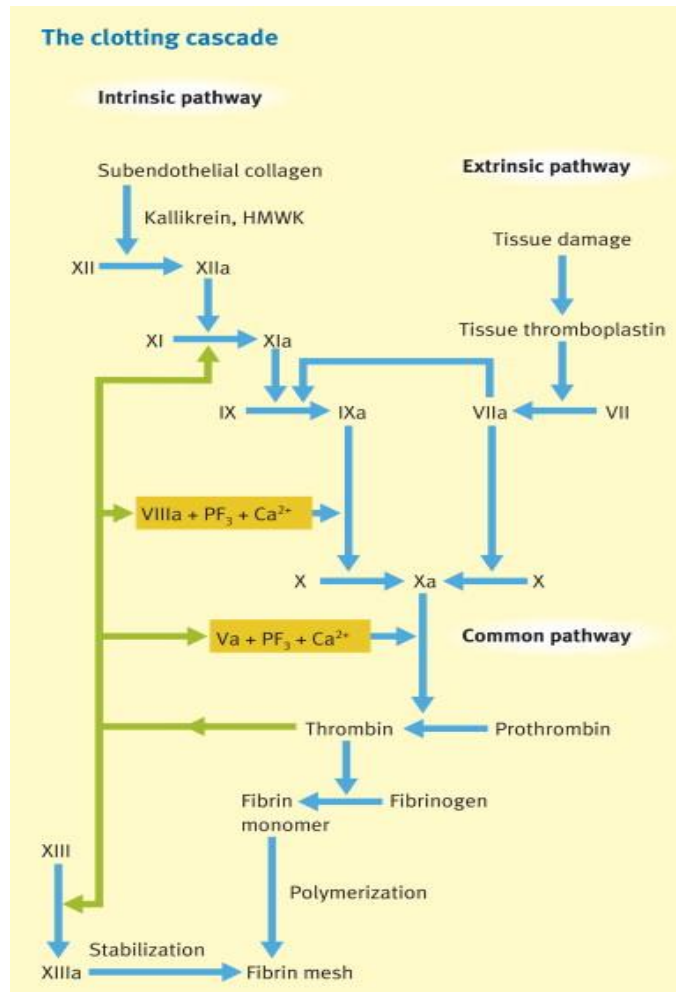


Figure 19 : Cascade de la coagulation [134]

En vert : rétrocontrôle positif de la thrombine

Un système physiologique très complexe de régulation de la coagulation est mis en œuvre. On distingue trois systèmes inhibiteurs [135] :

- *L'antithrombine* : elle neutralise préférentiellement l'activité de la thrombine (facteur IIa) ;
- *Le système protéine C - protéine S* : la protéine C est activée par la thrombine après liaison à la thrombomoduline exprimée par la membrane endothéliale. La protéine C activée en présence de protéine S neutralise les cofacteurs Va et VIIIa, ralentissant par là même la vitesse de génération de la thrombine ;
- *Le TFPI (Tissue factor pathway inhibitor)*: il inhibe l'activation du facteur X par le complexe FT-facteur VIIa.

La fibrinolyse est un processus physiologique assurant la dissolution du caillot de fibrine. L'activateur tissulaire du plasminogène (t-PA), principal activateur intravasculaire de la

fibrinolyse, est une protéase libérée par les cellules endothéliales qui transforme le plasminogène en plasmine. Cette dernière dégrade la fibrine et libère dans la circulation des produits de dégradation de la fibrine ou D-dimères. Le système fibrinolytique est contrôlé par deux inhibiteurs : l' α_2 -antiplasmine et l'inhibiteur de l'activateur du plasminogène (PAI-1) produit par l'endothélium activé [134] [133].

Les cellules endothéliales sont essentielles au maintien de la fluidité sanguine. L'endothélium sain prévient à différents niveaux l'activation plaquettaire et la cascade de la coagulation [41]. A contrario, son exposition à des stimuli inflammatoires inverse cette tendance : l'endothélium acquiert alors un phénotype procoagulant/prothrombotique [45] :

➤ *Action sur l'activation et l'agrégation plaquettaire*

Physiologiquement, les cellules endothéliales limitent l'hémostase primaire.

La surface des cellules endothéliales arbore des ectonucléotidases qui convertissent l'ADP, un des plus puissants activateurs plaquettaires, en adénosine. Les cellules endothéliales libèrent également le NO et la PGI₂, principaux agents antiplaquettaires. Enfin, les protéoglycanes de type héparane-sulfate chargés négativement repoussent les plaquettes de la surface endothéliale et préviennent ainsi l'adhésion plaquettaire [136].

➤ *Action sur la cascade de la coagulation*

L'étape majeure d'acquisition d'un phénotype procoagulant passe par l'expression du FT. Physiologiquement, l'endothélium n'exprime pas le FT, mais soumis à des stimuli à l'instar des cytokines, thrombine ou lipopolysaccharides, il synthétise et exprime le déclencheur de la cascade de la coagulation, le FT [45].

A l'état quiescent, l'endothélium assure la fluidité sanguine par la promotion de nombreuses voies anticoagulantes, la plus importante étant le système protéine C-protéine S [45]. L'endothélium exprime la thrombomoduline, un récepteur cellulaire qui catalyse l'activation de la protéine C par la thrombine [136].

Les cytokines pro-inflammatoires, telles que le TNF- α et l'IL-1, régulent négativement et de façon significative l'expression de la thrombomoduline, comme le suggèrent des études expérimentales. Ceci conduit à une dysfonction du système protéine C-protéine S [135].

➤ *Action sur la fibrinolyse*

L'endothélium présente physiologiquement des effets pro-fibrinolytiques, notamment par la libération de t-PA [45].

A l'inverse, des études *in vitro* ont montré que la stimulation des cellules endothéliales en culture par des cytokines telles que le TNF- α ou l'IL-1 s'accompagnait d'une libération accrue de PAI-1 mais également d'une réduction de la synthèse de t-PA [135] [137].

4.2. Statines et plaquettes

Les statines pourraient agir sur la fonction plaquettaire, bien que les mécanismes responsables ne soient pas totalement élucidés à l'heure actuelle [138]. En effet, chez les patients sous statines, le contenu en cholestérol des plaquettes et des membranes érythrocytaires est réduit, cette réduction est source d'une baisse du potentiel thrombogénique de ces cellules. D'autre part, des études animales suggèrent que les statines limitent l'adhésion des plaquettes aux vaisseaux endommagés et ainsi réduisent la formation du thrombus plaquettaire [139].

La eNOS a été récemment identifiée au niveau des plaquettes humaines et il est désormais établi que le NO inhibe l'agrégation plaquettaire. La stimulation de la eNOS par les statines est associée à une régulation négative des marqueurs de l'activation plaquettaire tels que le facteur 4 plaquettaire (PF4) et la β -thromboglobuline (β -TG). Une étude menée par Laufs *et al.* sur des souris normocholestérolémiques a démontré qu'un traitement par atorvastatine réduit l'activation plaquettaire. Le taux de cholestérol n'ayant pas été réduit de manière significative dans ce modèle, les auteurs ont pu conclure en un effet pléiotrope. En outre, chez les souris knock-out⁹ pour le gène de la eNOS et traitées par atorvastatine, les taux plasmatiques du PF4 et de la β -TG demeurent inchangés : ces éléments sont en faveur de la responsabilité des inhibiteurs de l'HMG-CoA réductase dans la stimulation de la NOS plaquettaire. Une fois les plaquettes activées, le NO libéré s'oppose à la phase de recrutement plaquettaire et limite ainsi la progression de la thrombose intra-artérielle [140].

Chou *et al.* ont émis l'hypothèse que l'augmentation du NO et de la GMPc plaquettaires est impliquée dans l'activité anti-agrégante de la simvastatine. En effet, celle-ci est réduite de manière significative en présence d'un inhibiteur de la NOS, le N^G-nitro-L-arginine methyl ester (L-NAME). Elle est de même atténuée en présence d'un inhibiteur de la biosynthèse de la GMPc, et augmentée en présence d'un inhibiteur de la dégradation de la GMPc. L'action inhibitrice de la simvastatine sur l'agrégation plaquettaire est ainsi dépendante de l'élévation conjointe du NO et de la GMPc [141]. Dans la mesure où la GMPc-dépendant protein kinase (cGK), enzyme cible de la voie de signalisation du NO/GMPc, a été identifiée comme un puissant inhibiteur de l'agrégation plaquettaire [142] [143], il est fort probable que la voie NO/GMPc/cGK soit impliquée dans l'activité anti-agrégante de la simvastatine.

⁹ L'inactivation d'un gène par knock-out consiste à remplacer ce gène, dans le génome de l'organisme, par une version modifiée de ce gène, ne permettant pas son expression.

Les mécanismes précis selon lesquels la simvastatine stimule la production de NO demeurent incertains. Il est établi que l'élévation du calcium intracellulaire joue un rôle crucial dans l'activation de la NOS et dans l'agrégation plaquettaire. Or, selon une étude de Alvarez *et al.*, la simvastatine accroît le calcium intracellulaire dans les cellules endothéliales d'aorte bovine en stimulant son entrée et sa libération des compartiments intracellulaires [144]. L'élévation précoce du calcium intracellulaire au sein des plaquettes représente donc un mécanisme potentiel de la stimulation de la NOS plaquettaire et de la formation de NO qui en découle. Cependant, des études cliniques ont montré que le calcium intra-plaquettaire était réduit chez les patients atteints d'hypercholestérolémie primaire traités au long cours par pravastatine, et ce par l'intermédiaire de la voie GMPc/cGK [145]. Ces résultats impliquent que les statines pourraient engendrer une élévation précoce et transitoire du calcium intracellulaire afin d'augmenter la production de NO et de GMPc. Il s'ensuit une inhibition de l'augmentation du calcium intra-plaquettaire et donc de l'agrégation plaquettaire par la voie NO/GMPc/cGK [141].

En outre, une fois les plaquettes activées, la libération d'acide arachidonique est majorée et ce dernier est alors converti en TXA₂, puissant inducteur de l'agrégation plaquettaire. La voie NO/GMPc bloque la cascade de signalisation du TXA₂ grâce à la phosphorylation de son récepteur par cGK [142]. Les travaux de Chou *et al.* ont également démontré que la simvastatine inhibe de manière significative la formation d'acide arachidonique et du thromboxane B₂, métabolite du TXA₂. Ainsi, l'inhibition de la formation de TXA₂ via la voie NO/GMPc serait un autre mécanisme anti-agrégant de la simvastatine [141].

Fish *et al.* ont étudié l'effet de la fluvastatine sur la sécrétion du FVW par des cellules endothéliales humaines en culture soumises à divers stimuli. La fluvastatine inhibe la sécrétion du FVW, protéine essentielle à l'agrégation plaquettaire, via l'inhibition de la géranylgeranylation de Rho [146].

D'autre part, les statines pourraient inhiber les fonctions plaquettaires via les peroxisome proliferator-activated receptors (PPARs). Les PPARs sont des récepteurs nucléaires impliqués dans de nombreux processus biologiques, parmi lesquels le métabolisme lipidique et énergétique, la réponse inflammatoire et la formation de la plaque athéroscléreuse. Trois PPARs ont été identifiés : α , β et γ . Au sein des cellules nucléées, les statines se lient au PPAR α et au PPAR γ . De récentes découvertes démontrent que les PPARs sont présents au sein des plaquettes humaines et leur activation inhibe les fonctions plaquettaires [147]. Les travaux d'Ali *et al.* ont montré que les PPARs, activés par les statines, interagissent avec la PKC en vue de l'inhiber. Or, la PKC facilite l'agrégation plaquettaire. Ces résultats suggèrent l'existence d'une nouvelle voie par laquelle les statines diminueraient le risque d'apparition d'événements thrombotiques [148].

4.3. Statines et coagulation

Plusieurs études révèlent une action des inhibiteurs de l'HMG-CoA réductase sur l'expression du FT, à l'origine d'une baisse de la génération de thrombine et donc d'une régulation négative de la cascade de la coagulation. D'autres résultats sont en faveur d'une stimulation de la voie protéine C-protéine S, via un accroissement de l'expression de la thrombomoduline à la surface des cellules endothéliales [131].

4.3.1. *Facteur tissulaire*

Colli *et al.* ont démontré que la simvastatine et la fluvastatine réduisent l'expression de l'ARNm du FT et son activité dans les cellules humaines monocytaires saines en culture. L'ajout de mévalonate ou de GGPP dans le milieu annule cet effet. A l'inverse, la présence de cholestérol ne module pas ces résultats, preuve d'un effet pléiotrope [149].

La réduction de l'expression du FT est en partie médiée par l'inhibition de l'activation du facteur de transcription NF- κ B. Les travaux de Hilgendorff *et al.* ont montré que la cérivastatine, l'atorvastatine, la simvastatine, la pravastatine, la lovastatine et la fluvastatine réduisent l'activation du NF- κ B dans les monocytes humaines en culture en présence de LPS. Cette réduction est maximale pour la cérivastatine (de 45%) et minimale pour la fluvastatine (5%) [150].

Dans les cellules endothéliales aortiques humaines, la simvastatine inhibe l'expression du FT induite par la thrombine. Les travaux de Ferro *et al.* ont permis d'associer cet effet à une réduction de l'activation de la kinase RhoA. D'autres études *in vitro* ont mis en évidence une action de la cérivastatine et de la pravastatine sur les taux du FT et de son ARNm via une inhibition de la géranylgeranylation de Rho dans les monocytes humains en culture [151].

La diminution de l'expression du FT est vraisemblablement un effet de classe des inhibiteurs de l'HMG-CoA réductase. De plus, l'inhibition de la voie de signalisation Rho, impliquée dans la synthèse monocyttaire du FT, contribue à l'effet des statines sur la réduction de l'expression du déclencheur de la cascade de la coagulation [131].

En outre, une modulation favorable de l'expression artérielle du FT a été documentée dans plusieurs modèles animaux. Un traitement par cérivastatine, simvastatine, pravastatine ou fluvastatine réduit considérablement l'expression du FT au sein des lésions athérosclérotiques, s'accompagnant d'une suppression de l'inflammation dans la plaque d'athérome, et ceci indépendamment de la baisse du cholestérol. Ces résultats ont été corroborés chez l'homme dans l'étude ATROCAP (*Atorvastatin and Thrombogenicity of the Carotid Atherosclerotic Plaque*). En effet, 6 mois de traitement par atorvastatine à raison de

20 mg/jour est associé à une baisse de 29% des taux de FT et de 56% de son activité dans les plaques athéroscléreuses par rapport aux sujets ayant reçu le placebo [152].

4.3.2. Thrombomoduline

La thrombomoduline (TM) est un facteur anti-thrombotique essentiel des cellules endothéliales. En effet, la TM assure le maintien de l'homéostasie thrombo-hémorragique en formant un complexe avec la thrombine, qui, de ce fait, perd ses capacités pro-coagulantes et active la protéine C.

Les statines stimulent l'expression de l'ARNm de la TM et son activité au sein des cellules endothéliales de manière dose-dépendante. A titre d'exemple, la lovastatine entraîne une élévation de l'expression du gène de la TM 3 fois supérieure à celle observée dans les cellules non traitées [153]. Les autres statines assurent quant à elles une augmentation jusqu'à 10 fois supérieure de l'expression de ce gène par rapport aux cellules témoins [154]. L'induction de l'expression de la TM est dépendante de l'inhibition de la prénylation des protéines G. La co-incubation en présence de mévalonate ou de GGPP annule cet effet. De plus, l'inhibition spécifique de la géranylgeranyltransférase stimule l'expression de la TM, alors qu'aucun effet n'est observé lors de l'inhibition de la farnésyltransférase. Les protéines Rho étant principalement géranylgeranylées et les protéines Ras majoritairement farnésylées, ces données suggèrent l'implication des protéines de la famille Rho dans l'expression de la TM. L'inhibition spécifique de Rac/Cdc42 augmente l'expression de la TM, alors que l'inactivation de Rho ne démontre aucun effet. Ainsi, les statines régulent l'expression de la TM en bloquant l'activation des protéines de la famille Rho : Rac1 et Cdc42 [155].

On a pu relier l'effet des inhibiteurs de l'HMG-CoA réductase sur la TM à l'accroissement de la production de NO. En effet, les donneurs de NO imitent les effets des statines ; à l'inverse, les piègeurs de NO n'engendrent aucun effet sur la TM, d'où l'hypothèse que l'accroissement de la production de NO joue également un rôle important direct ou indirect dans la régulation de l'expression de la TM [156].

Les statines ont montré leur capacité à contrecarrer l'influence négative du TNF- α sur la TM [156]. Comme nous l'avons cité précédemment dans le rappel de physiologie, les cytokines inflammatoires telles que le TNF- α régulent négativement et de manière significative l'expression de la TM. La liaison du TNF- α à ses récepteurs active le NF- κ B qui, en retour, stimule l'expression de gènes impliqués dans les réponses inflammatoires. Or, les statines limitent l'activité du NF- κ B activé et ceci inhibe la régulation négative de l'expression de la TM induite par le TNF- α . Enfin, Rac1/Cdc42 régule l'activation du NF- κ B [157].

Conway *et al.* ont établi en 1994 que l'exposition des cellules endothéliales à la heat shock stimule l'expression de la TM. Ces données sont en faveur d'une régulation de la TM à l'étape transcriptionnelle par les protéines heat shock (HSPs), les facteurs heat shock (HSFs) et/ou les éléments heat shock (HSEs)¹⁰ [158]. Le promoteur de la TM présente de nombreux sites de liaison, parmi lesquels le site SP1/KLF auquel se lie notamment le facteur de transcription KLF-2, essentiel dans la stimulation de l'expression de la TM. L'expression de KLF-2 est stimulée par les inhibiteurs de l'HMG-CoA réductase, à l'exception de la pravastatine, alors que cette dernière régule la TM. Ces résultats suggèrent l'implication d'autres facteurs de transcription, en dehors de KLF-2, dans la stimulation de l'expression de la TM [159].

Il a été démontré qu'une mutation au niveau du site SP1/KLF n'abolit que partiellement la régulation positive de la TM, alors que les mutations simultanées de HSE et SP1/KLF annulent tout effet, démontrant ainsi le rôle prépondérant des HSF. KLF-2 et HSF-1 participent donc ensemble à la régulation positive de la TM sous l'effet des statines [159].

La voie par laquelle les statines favorisent la liaison de HSF-1 à HSE a été identifiée au niveau du promoteur de la TM. Les statines entraînent la dissociation NO dépendante de HSF-1 et HSP-90, la translocation nucléaire de HSF-1 ainsi libéré, et la liaison de ce dernier à HSE au sein du promoteur de la TM. Enfin, la phosphorylation de HSF-1 permet sa liaison à la protéine 14-3-3 β , facilitant son transport hors du noyau afin d'achever la stimulation de la transcription de la TM [159] (figure 20).

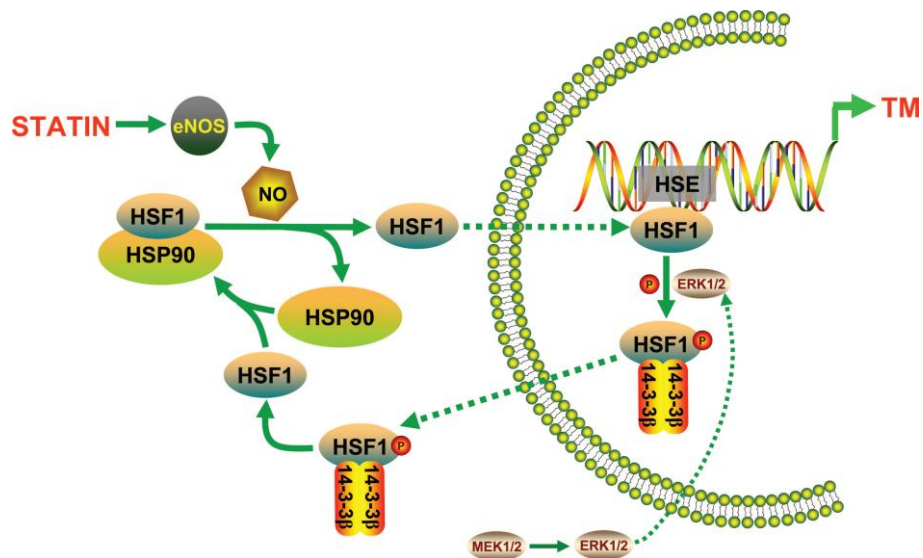


Figure 20 : Statines, HSF-1 et thrombomoduline [159]

¹⁰ Le stress au niveau cellulaire entraîne l'activation d'un facteur de choc thermique HSF-1 qui se fixe sur des séquences HSE présentes au niveau des séquences ADN régulatrices des HSP et permet l'activation transcriptionnelle des gènes où s'est fixé HSF-1.

4.4. Statines et fibrinolyse

En 1998, Essig *et al.* ont mis en évidence une action directe des inhibiteurs de l'HMG-CoA réductase sur le système fibrinolytique endothélial. Leur étude portait sur des aortes isolées de rats traitées pendant deux jours par la lovastatine. Ils ont alors observé d'une part un accroissement par trois de l'activité du t-PA et une baisse de l'activité du PAI-1, et d'autre part une rupture des filaments d'actine sans modification des microtubules. Ces effets agissent en synergie en faveur de la fibrinolyse. Les auteurs ont pu conclure à une modification du potentiel fibrinolytique des cellules endothéliales, via une inhibition de la géranylgeranylation des protéines Rho mais également via la rupture des filaments d'actine [160].

Une étude comparative menée par Wiesbauer *et al.* a évalué les effets de six statines (atorvastatine, cérivastatine, fluvastatine, lovastatine, pravastatine et simvastatine) sur le système fibrinolytique de cellules endothéliales (HUVEC) et de cellules musculaires lisses (HUVSMC) humaines issues de veine ombilicale. A l'exception de la pravastatine, toutes les statines testées abaissent la production de PAI-1 dans les deux types de cellules en culture et ce de manière dose-dépendante. En outre, la production de t-PA au sein des cellules musculaires lisses est majorée par l'ensemble des statines hormis la pravastatine qui s'est révélée sans effet. Les résultats observés avec la pravastatine pourraient s'expliquer par ses propriétés hydrophiles qui entravent sa pénétration dans la membrane cellulaire. Au sein des cellules endothéliales, seules la simvastatine et la lovastatine augmentent la production de t-PA [161]. Ces données concordent avec celles de deux autres études ayant exploré les effets de la lovastatine et de la simvastatine sur les HUVEC et les HUVSMC [160] [162].

Les données actuelles suggèrent que les statines affectent l'expression des protéines clés de la régulation de la balance fibrinolytique, indépendamment de la baisse du cholestérol. En effet, elles inhibent l'expression du PAI-1 par un mécanisme impliquant une diminution de l'activité du promoteur du PAI-1 et de la transcription du gène PAI-1. La co-incubation en présence de mévalonate ou de GGPP annule ces effets, à l'inverse du FPP. Les intermédiaires géranylgeranylés (Rho) sont ainsi impliqués dans l'expression du PAI-1 [162]. Les protéines G de la famille Rho régulent de nombreuses fonctions cellulaires, telles que l'organisation du cytosquelette, la mobilité et la croissance. D'autre part, il a été montré que les statines réduisent l'expression de PAI-1 induite par des stimuli inflammatoires tels que l'IL-1 ou le TNF- α . De ce fait, les inhibiteurs de l'HMG-CoA réductase améliorent la réponse vasculaire à l'inflammation [161].

Ainsi, ces études *in vitro* laissent présager des effets bénéfiques des statines notamment en termes de réduction du risque thrombotique *in vivo*.

Les statines agissent donc à différents niveaux de l'hémostase (figure 21). Elles présentent des propriétés anti-thrombotiques et pro-fibrinolytiques. Les effets anticoagulants et antiagrégants des statines sont médiés par des mécanismes endothélium dépendants et endothélium indépendants. En augmentant la production de TM et en diminuant l'expression du FT, les statines renforcent les propriétés anti-thrombotiques de l'endothélium. En effet, cette diminution d'origine transcriptionnelle du FT limite l'initiation de l'agrégation plaquettaire et donc l'amplification de la coagulation. De plus, les statines favorisent un état pro-fibrinolytique en modifiant la balance PAI/ tPA dont l'expression est fortement régulée par la protéine Rho [163].

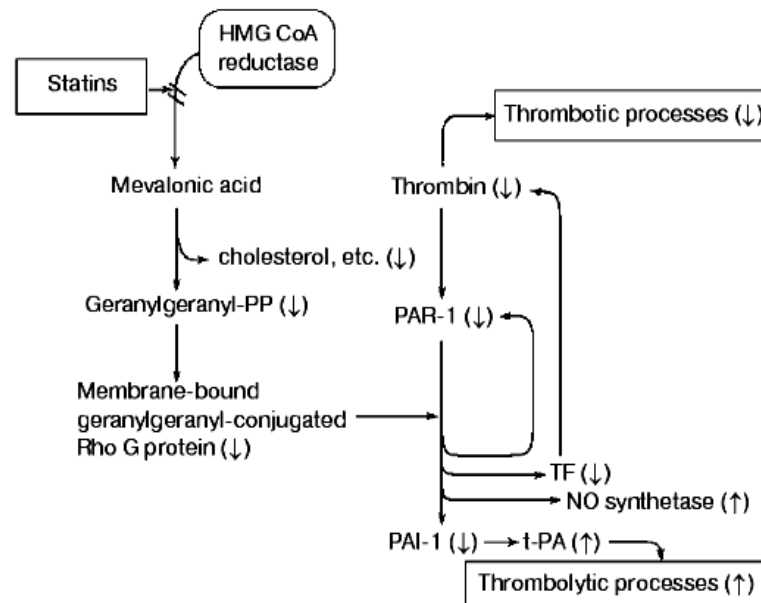


Figure 21 : Statines et hémostase [163]

5. EFFETS ANTI-INFLAMMATOIRES DES STATINES

Il est désormais établi que l'inflammation joue un rôle essentiel dans le développement de l'athérosclérose et la rupture de plaque. La protéine C réactive (CRP) est un marqueur de l'inflammation produite par les hépatocytes sous contrôle de cytokines pro-inflammatoires dont l'interleukine 6 (IL-6) et le TNF [164]. Les travaux de Ridker *et al.* ont montré que des taux élevés de CRP sont un facteur de risque cardiovasculaire indépendant [165] [166].

Les statines abaissent la CRP indépendamment de leur effet sur le LDL-cholestérol. L'étude PRINCE (PRavastatin Inflammation/CRP Evaluation) a étudié les effets d'un traitement par pravastatine à raison de 40 mg/jour sur les taux de CRP de 1702 patients randomisés en deux groupes (pravastatine/placebo) et suivis pendant 24 semaines. A l'issue de cette période, une réduction de 16.9% de la CRP a pu être observée dans le groupe traité alors qu'aucune modification n'a été constatée dans le groupe placebo. Dans cet essai, la pravastatine a réduit les taux de CRP aussi bien à 12 qu'à 24 semaines et de manière significativement indépendante du

LDL-cholestérol. Ces données démontrent que les statines possèdent des effets anti-inflammatoires en plus de leur effet hypocholestérolémiant [167].

Afin d'illustrer le phénomène d'inflammation, nous prendrons l'exemple de l'athérosclérose. Seront décrits par la suite les effets cellulaires et moléculaires des statines dans ce contexte.

5.1. L'athérosclérose, un modèle d'inflammation

L'athérosclérose s'apparente à un processus inflammatoire au cours duquel l'initiation et la progression des lésions impliquent la migration et la prolifération cellulaires, la production de facteurs pro-inflammatoires tels que les chimiokines¹¹, les cytokines, les ERO et des facteurs de croissance sécrétés par tous types de cellules résidentes de la paroi artérielle [168].

L'initiation du phénomène consiste au passage dans l'espace sous-endothélial de lipoprotéines athérogènes (LDL, VLDL, IDL) qui sont alors retenues dans l'intima et subissent des modifications oxydatives, à l'origine d'une réaction inflammatoire [169].

L'endothélium d'une artère saine est doté de propriétés anti-inflammatoires, anti-oxydantes et anti-thrombotiques comme nous l'avons vu précédemment. La présence de lipoprotéines oxydées (principalement des LDL oxydées ou LDLox) altère les fonctions endothéliales avec pour conséquences l'attraction, l'adhérence puis la pénétration des cellules sanguines comme les monocytes et les lymphocytes T dans la paroi artérielle.

Les LDLox stimulent les cellules endothéliales qui expriment à leur surface des protéines d'adhésion telles que les sélectines E et P, et des molécules de la superfamille des immunoglobulines, VCAM-1 (*vascular cell adhesion molecule-1*) et ICAM-1 (*intercellular adhesion molecule-1*) qui ont la capacité de se lier à des ligands de la famille des intégrines présents à la surface des leucocytes circulants. La VCAM-1 lie les monocytes et les lymphocytes-T, la sélectine P lie les monocytes et les neutrophiles, et la sélectine E lie les neutrophiles. Ceci permet l'adhérence de ces cellules à la surface de l'endothélium vasculaire puis leur pénétration dans l'intima artérielle [170].

De nombreuses cytokines pro-inflammatoires sont présentes dans la plaque d'athérosclérose comme le TNF- α , l'IFN- γ et les interleukines 1, 6, 8, 12 ou encore 18. Ces cytokines pérennisent le recrutement des monocytes circulants en stimulant la production de chimiokines, favorisant ainsi leur adhérence et leur pénétration dans l'espace sous-endothélial, notamment sous l'influence du MCP-1 (*monocyte chemoattractant protein-1*) [170]. Exposés à des médiateurs tels le M-CSF (*macrophage colony-stimulating factor*), les monocytes se différencient en macrophages et prolifèrent. Ces derniers expriment alors des récepteurs

¹¹ Cytokine chimioattractante dont le rôle est d'attirer et de diriger les leucocytes circulants vers les sites d'inflammation.

« scavenger » qui permettent l'internalisation des lipoprotéines oxydées ce qui aboutit à la formation de cellules gorgées de cholestérol dites spumeuses, typiques de la lésion athéroscléreuse [169].

D'autres cytokines modulent l'activité des cellules musculaires lisses comme l'IFN- γ qui inhibe leur production de collagène tandis que l'IL-1 et le TNF- α induisent la libération de métalloprotéinases (MMP) capables de dégrader la matrice extracellulaire fragilisant de ce fait la plaque. Toutefois, l'évolution est le fruit d'équilibres complexes puisque sont également retrouvées dans la plaque des cytokines anti-inflammatoires telles que le TGF β (*transforming growth factor β*), les IL-4, 10, et 13 ainsi que des inhibiteurs tissulaires des MMP ou TIMP-1 et 2 (*tissue inhibitors of metalloproteinases*) [169].

Différents facteurs chimiotactiques et facteurs de croissance libérés par les leucocytes activés et les cellules de la paroi artérielle induisent la migration, à partir de la média, des cellules musculaires lisses qui parviennent à l'intima et prolifèrent. Elles encapsulent progressivement le centre constitué de lipides, de cellules en apoptose et de cellules nécrosées. Les cellules musculaires lisses passent d'un phénotype contractile à un phénotype sécrétoire avec production de protéines de la matrice extracellulaire, ce qui aboutit à la formation de la chape fibreuse. Des études récentes soulignent l'importance du rôle de la composition de la plaque d'athérosclérose dans son instabilité. Il est actuellement considéré que les plaques stables, c'est-à-dire celles qui ont le plus faible risque d'évoluer vers un accident aigu, ont un centre lipidique de petite taille entouré d'une chape fibreuse épaisse riche en cellules musculaires lisses et collagène. En revanche, les plaques instables, plus vulnérables et donc à plus haut risque de complications, comportent un centre lipidique volumineux (plus de 40% du volume total de la plaque) entouré d'une chape fibreuse pauvre en cellules musculaires lisses et collagène [169].

Le médiateur inflammatoire CD40L (CD40 ligand) tient une place tout à fait particulière dans la perpétuation de la réponse inflammatoire au cours du développement de l'athérosclérose. Le CD40L régule l'expression des molécules d'adhésion, des cytokines et des chimiokines et coordonne également les processus de coagulation et de dégradation de la matrice. Des études expérimentales chez la souris ont illustré le rôle de CD40L dans la progression de l'athérosclérose. Après 26 semaines de régime athérogène, l'administration d'anticorps anti-CD40L a stoppé l'évolution des lésions athéroscléreuses par rapport aux souris témoins. D'autre part, l'inhibition de CD40L modifie la composition des lésions athérosclérotiques. Chez les souris ayant reçu des anticorps anti-CD40L, les lésions contiennent davantage de cellules musculaires lisses et de collagène, et des taux réduits de macrophages et lipides, caractéristiques de la stabilité de plaque [170].

5.2. Effets cellulaires des statines

Les statines réduisent le nombre de cellules inflammatoires dans les plaques athéroscléreuses et présentent de ce fait des propriétés anti-inflammatoires. Cet effet serait dû à une inhibition des molécules d'adhésion et des cytokines comme l'IL-6 et 8, impliquées dans le recrutement des cellules inflammatoires [82]. Plusieurs études *in vitro* ont décrit les effets bénéfiques des statines en termes de diminution des taux de ICAM-1 et VCAM-1, mais également de réduction de la sécrétion de cytokines pro-inflammatoires (IL-6, IL-1 β , TNF- α) et de chimiokines (IL-8 et MCP-1) [47].

5.2.1. *Effets sur les cellules endothéliales*

Les stimuli inflammatoires induisent l'expression de molécules d'adhésion telles que VCAM-1, ICAM-1 et les sélectines E et P afin de recruter les cellules immunitaires dans la paroi artérielle [171] ; ce phénomène contribue à la progression et à l'instabilité des plaques athéroscléreuses. De nombreux travaux ont étudié les effets des statines sur l'expression des molécules d'adhésion dans les cellules endothéliales et des résultats divergents ont été rapportés. Ces discordances peuvent en partie s'expliquer par les différences dans le choix des lignées cellulaires, de la statine et sa concentration, de la méthode de quantification, de la durée d'incubation avec la statine et enfin de la cytokine utilisée dans le cadre de la stimulation. De plus, la majorité des études ont été faites en culture statique, et seuls quelques groupes de travail ont utilisé un modèle de forces de cisaillement fluide. Or, l'importance des forces de cisaillement en tant que régulateur de la fonction endothéliale est bien établie. Rossi *et al.* ont étudié les effets de la simvastatine sur l'expression des molécules d'adhésion VCAM-1 et ICAM-1 dans des cellules endothéliales humaines issues d'aorte abdominale (HAAEC) soumises à différentes magnitudes de forces de cisaillement à flux laminaire en présence et en l'absence de TNF- α . Comme prévu, le TNF- α seul stimule l'expression de VCAM-1 et ICAM-1. En culture statique, la simvastatine potentialise l'effet du TNF- α . Cependant, l'exposition des cellules endothéliales à des contraintes de cisaillement annule l'effet stimulant de la simvastatine sur l'expression des molécules d'adhésion, ainsi fortement influencée par les conditions expérimentales. En conclusion, l'induction de l'expression de VCAM-1 et ICAM-1 observée en culture statique peut être maîtrisée par les forces de cisaillement et pourrait expliquer pourquoi une augmentation de l'inflammation par les statines n'est pas observée en clinique [172]. Eccles *et al.* se sont intéressés aux sélectines, glycoprotéines exprimées à la surface de la cellule endothéliale, et à leur interaction avec les neutrophiles dans un modèle physiologique de circulation. L'expression de ces protéines d'adhésion est inductible par des agents inflammatoires tels que l'histamine (sélectine P) et le TNF- α (sélectine E). La sélectine P est responsable des premières étapes de la liaison des neutrophiles aux cellules endothéliales. Le pré-traitement

des cellules endothéliales par la fluvastatine ou la simvastatine annule ces interactions. La sélectine E assure quant à elle la roulade du neutrophile à la surface de la cellule endothéliale. De la même façon, un pré-traitement des cellules endothéliales avec la fluvastatine ou la simvastatine neutralise ce phénomène de roulade [173]. Ces résultats contrastent avec ceux de Schmidt *et al.* qui rapportent que la lovastatine accroît l'expression de la sélectine E par les cellules endothéliales stimulées par le TNF- α [174]. Cette disparité serait liée aux différences structurales des statines utilisées, aux durées de traitement (24 heures *versus* 6 heures), et enfin aux modèles utilisés (culture statique *versus* modèle physiologique de circulation). Les statines pourraient ainsi directement prévenir les changements qui s'opèrent au niveau de l'endothélium au cours du développement de l'athérosclérose par la réduction de l'expression des protéines d'adhésion à la surface des cellules endothéliales [173].

En outre, les inhibiteurs de l'HMG-CoA réductase agissent sur la sécrétion de MMPs, protéinases responsables de la dégradation matricielle fragilisant la plaque. Une récente étude a comparé les effets de trois statines (atorvastatine, pravastatine et simvastatine) sur la balance MMPs/TIMPs dans des cellules HUVEC stimulées par le PMA (phorbol myristate acetate). Ce dernier permet de reproduire *in vitro* les effets exercés sur l'endothélium par des facteurs athérogènes *in vivo*, notamment en termes d'induction de MMP-9. Les statines lipophiles, simvastatine et atorvastatine, régulent négativement l'activité de MMP-9, à la différence de la pravastatine hydrophile qui n'a démontré aucun effet. Les TIMPs sont les principaux inhibiteurs endogènes des MMPs et l'accroissement de leur expression pourrait ainsi contrebalancer l'augmentation de l'activité des MMPs. En effet, les auteurs ont noté des taux accrus de TIMPs dans les cellules HUVEC stimulées par le PMA ayant une libération accrue de MMPs. L'atorvastatine et la simvastatine ne diminuent que partiellement la libération de TIMPs par les cellules HUVEC sous l'influence du PMA. Cependant, ces deux inhibiteurs de l'HMG-CoA réductase abaissent le ratio MMP-9/TIMP-1, témoignant d'une action propre sur MMP-9. De plus, l'atorvastatine réduit l'activité de MMP-2 ; il s'agit de ce fait du plus pertinent inhibiteur de MMPs [175].

La COX-2 est une enzyme pro-inflammatoire inductible dotée de nombreux effets pro-angiogéniques. Les mécanismes moléculaires de l'implication de la COX-2 dans l'angiogenèse sont complexes et demeurent incertains. En revanche, l'existence d'un lien entre l'activité de la COX-2 et la libération de MMPs a été démontrée dans de nombreux modèles cellulaires. Des cellules endothéliales humaines ont été incubées avec deux statines lipophiles, l'atorvastatine et la simvastatine, en présence de TNF- α , cytokine connue pour ses propriétés pro-inflammatoire et pro-angiogénique. L'atorvastatine et la simvastatine réduisent l'expression et l'activité de la COX-2 mais également la libération de MMP-9

dans les cellules endothéliales humaines, ce qui concorde avec les résultats d'autres études. Ces données suggèrent un rôle bénéfique des statines dans la stabilité de plaque [127].

Ainsi, les inhibiteurs de l'HMG-CoA réductase limitent l'infiltration de macrophages au sein de la paroi vasculaire par la réduction de l'expression des molécules d'adhésion à la surface de l'endothélium, et limitent également la capacité de ces cellules inflammatoires à produire des MMPs [176].

5.2.2. Effets sur les cellules immunitaires

Le recrutement et l'infiltration des leucocytes dans l'espace sous-endothélial est un événement clé dans le développement des lésions athérosclérotiques [171].

Les statines possèderaient une action anti-inflammatoire via la réduction de la production de cytokines pro-inflammatoires. Dans des cellules HUVEC en culture, la pitavastatine et l'atorvastatine suppriment l'expression d'IL-8 et de MCP-1, deux chimiokines essentielles dans le recrutement des neutrophiles et des monocytes respectivement, et pourraient ainsi empêcher l'accumulation des leucocytes au niveau des lésions athéroscléreuses [177]. Une autre étude a exploré les effets de trois inhibiteurs de l'HMG-CoA réductase (pravastatine, simvastatine et fluvastatine) sur la production de cytokines inflammatoires dans des cellules HUVEC en culture. Les statines lipophiles, simvastatine et fluvastatine, réduisent la sécrétion d'IL-1 β et d'IL-6, alors que la pravastatine hydrophile ne présente aucun effet [178]. Wang *et al.* ont étudié l'effet de l'atorvastatine sur l'expression de gènes inflammatoires dans des lymphocytes issus de sang périphérique humain. L'atorvastatine réduit de manière significative l'expression de six cytokines (IL-1, IL-6, IL-8, TGF- β 1, TGF- β 2 et PAI-1) et de cinq chimiokines (CCL2, CCL7, CCL13, CCL18 et CXCL1) [179]. TGF- β 1 et TGF- β 2 sont de puissantes cytokines anti-inflammatoires impliquées dans la prolifération, la différenciation et la réparation tissulaire. Les résultats de cette étude sont donc mitigés sur le potentiel anti-inflammatoire des statines.

Le CD40L et son récepteur, le CD40, sont impliqués dans de nombreux processus pro-athérogènes responsables de la formation et de la progression des lésions athéroscléreuses. Les inhibiteurs de l'HMG-CoA réductase interfèrent avec le système CD40/CD40L [180]. L'atorvastatine réduit l'expression de CD40 à la surface des cellules endothéliales et des monocytes [181]. Ces données ont été corroborées par une autre étude qui a exploré les effets de quatre statines (atorvastatine, lovastatine, pravastatine et simvastatine) sur la régulation de l'expression de CD40 à la surface des cellules vasculaires humaines (cellules endothéliales, cellules musculaires lisses et macrophages). En effet, les quatre statines testées diminuent l'expression de CD40 dans les cellules vasculaires aussi bien in vitro

qu'in vivo. De ce fait, les inhibiteurs de l'HMG-CoA réductase pourraient réduire l'inflammation et contribuer à la stabilité de la plaque athéroscléreuse [182].

5.2.3. Effets sur les cellules musculaires lisses

Physiologiquement, la principale fonction de la cellule musculaire lisse est la contraction/relaxation ; elle régule de ce fait le tonus vasculaire et la pression sanguine. En réponse à une agression, la cellule musculaire lisse subit un changement radical de phénotype, caractérisé par un accroissement de sa prolifération, de sa migration et par la sécrétion de composés de la matrice extracellulaire [171].

Les inhibiteurs de l'HMG-CoA réductase affectent la prolifération et la migration des cellules musculaires lisses. En effet, les statines inhibent la prolifération de ces cellules par l'intermédiaire de multiples facteurs qui stoppent le cycle cellulaire en phase G₁/S [171]. Une étude comparative a testé différentes statines sur leur capacité à inhiber la prolifération des cellules musculaires lisses. La cérovastatine arrive en tête, viennent ensuite la lovastatine, la simvastatine, l'atorvastatine et la fluvastatine qui présentent un effet similaire. On retrouve loin derrière la pravastatine avec un faible pouvoir inhibiteur [183].

De plus, les statines peuvent induire l'expression d'un gène pro-apoptotique et ainsi provoquer l'apoptose des cellules musculaires lisses, mécanisme permettant de limiter la prolifération exubérante de ces cellules suite à une lésion vasculaire [171]. La fluvastatine, la simvastatine, la lovastatine et l'atorvastatine induisent l'apoptose des cellules musculaires lisses vasculaires in vitro et in vivo, à l'inverse de la pravastatine en raison de sa nature hydrophile et sa faible perméabilité cellulaire [183].

5.3. Effets moléculaires des statines

Plusieurs études démontrent que la plupart des effets anti-inflammatoires des statines dépendent de l'inhibition de la prénylation de protéines spécifiques telles que Rho et Ras. Ces dernières agissent via le facteur nucléaire NF- κ B impliqué dans de nombreux processus inflammatoires, prolifératifs, pro-apoptotiques et dans l'athérogenèse. L'inhibition de ces protéines assure ainsi une réduction de l'activité du NF- κ B. En bloquant la farnésylation de Ras et la géranylgeranylation de Rho, les statines réduisent également l'activation d'un autre facteur de transcription, l'AP-1 (activator protein-1) [184], également impliqué dans la régulation de l'induction de gènes codant pour de nombreuses substances pro-inflammatoires. En outre, les statines confèrent à l'endothélium des propriétés favorables grâce à l'induction des facteurs nucléaires Kruppel-like factor 2 (KLF-2) et PPARs [171] (figure 22).

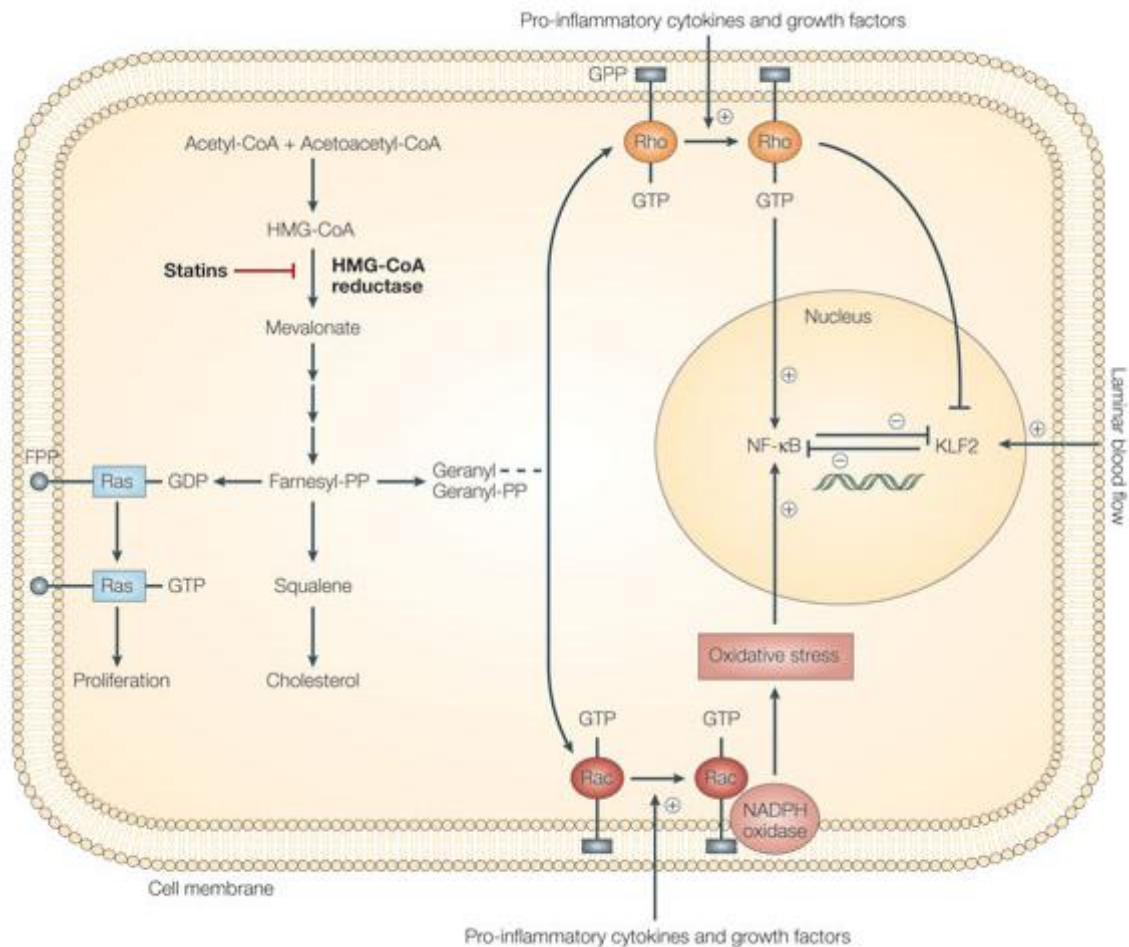


Figure 22 : Effets moléculaires des statines [171]

5.3.1. Statines et protéines isoprénylées

Les isoprénoïdes sont des intermédiaires majeurs de la voie de biosynthèse du cholestérol qui permettent l'attachement des petites protéines G. Ras est associée à la prolifération cellulaire, Rac à la génération d'espèces réactives de l'oxygène et Rho à l'activation de processus pro-inflammatoires. Par l'inhibition de l'HMG-CoA réductase, les statines empêchent la biosynthèse d'isoprénoïdes tels que le FPP et le GGPP [171] [180] (figure 23).

La majorité des effets anti-inflammatoires des statines détaillés précédemment sont annulés en présence de GGPP et/ou FPP [171]. Par exemple, l'inhibition de la géranylgeranylation de Rho par les statines réduit l'adhésion leucocytaire à l'endothélium [185]. D'autre part, la simvastatine réduit l'expression des chimiokines et des récepteurs aux chimiokines impliqués dans les processus inflammatoires au cours de l'athérosclérose via l'inhibition de la géranylgeranylation des protéines de la famille Rho [186]. Enfin, les statines (atorvastatine, pravastatine et simvastatine) limitent la migration transendothéliale des neutrophiles par l'inhibition de l'activité de RhoA [187].

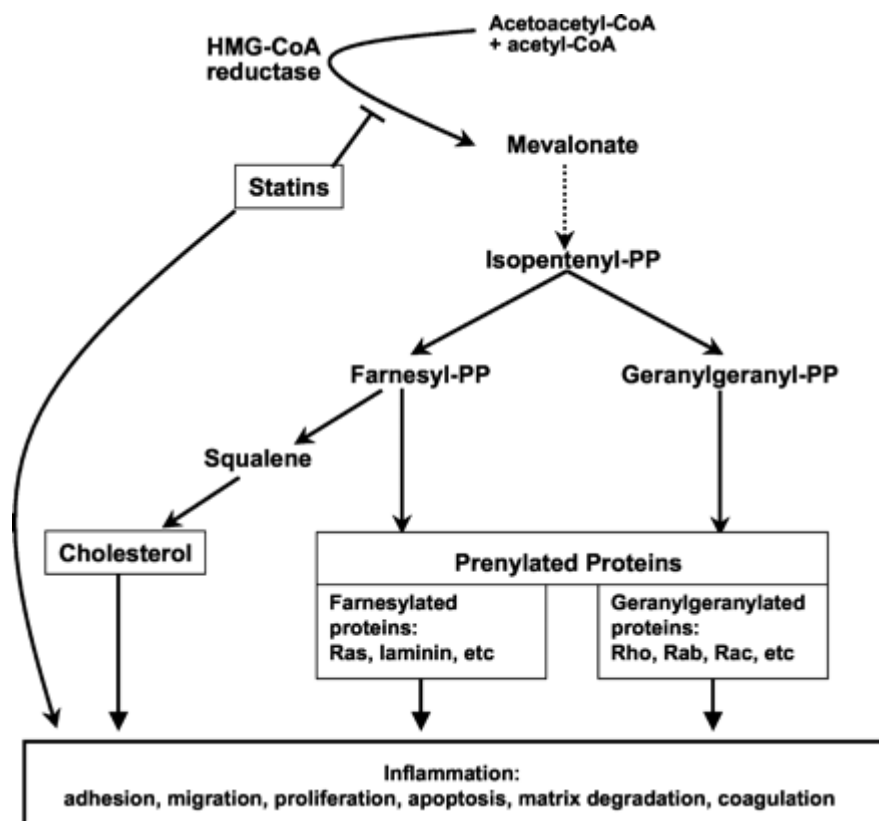


Figure 23 : Statines et protéines isoprénylées [180]

5.3.2. Statines et facteurs de transcription

La réduction de l'activation des facteurs de transcription pro-inflammatoires constitue un mécanisme essentiel par lequel les statines exercent leurs effets anti-inflammatoires [171].

Le NF- κ B est considéré comme le principal facteur de transcription influençant les étapes clés du développement des lésions athéroscléreuse. Il régule l'expression de nombreux gènes impliqués dans la migration cellulaire et l'inflammation, mais également dans le contrôle de la balance entre prolifération cellulaire et apoptose [188]. Le NF- κ B activé est retrouvé dans les plaques athéroscléreuse humaines, et à faible taux dans les vaisseaux sains [189]. Le NF- κ B réside normalement dans le cytoplasme, lié à son inhibiteur I κ B. En réponse à des stimuli inflammatoires, I κ B est phosphorylé et dégradé. Le NF- κ B alors libéré, migre vers le noyau et induit l'expression des gènes cibles. Les protéines Rho et Rac peuvent induire l'activité de NF- κ B par un mécanisme impliquant la phosphorylation de I κ B et l'accumulation nucléaire de NF- κ B [171].

Les statines (atorvastatine, lovastatine et simvastatine) inhibent la fixation du facteur de transcription NF- κ B aux protéines nucléaires des cellules endothéliales et des cellules musculaires lisses. Les inhibiteurs de l'HMG-CoA réductase entravent ainsi la voie de signalisation du NF- κ B ce qui contribue aux effets anti-inflammatoires, anti-prolifératifs et pro-apoptotiques des statines [188] [190]. Une autre étude a exploré les effets de la CRP et

de la lovastatine sur l'activation du facteur NF- κ B dans des cellules HUVEC. La CRP stimule l'activation de NF- κ B et la dégradation de son inhibiteur I κ B. La lovastatine s'oppose à l'activation de NF- κ B en stabilisant sa liaison à I κ B dans le cytoplasme cellulaire. Grâce à l'inhibition de l'activation de NF- κ B, la lovastatine réduit les processus inflammatoires impliqués dans la pathogenèse de l'athérosclérose. De plus, en stimulant directement la voie du NF- κ B, la CRP se révèle être non seulement un marqueur de l'inflammation, mais aussi un médiateur actif dans la formation des lésions athéroscléreuses [191].

L'AP-1 est un autre facteur de transcription impliqué dans la progression de l'athérosclérose, composé de deux sous-unités : c-Jun et Fos. Il régule l'expression de nombreux gènes parmi lesquels ceux codant pour l'expression des MMPs, des cytokines, des chimiokines ou encore des molécules d'adhésion. Les statines (atorvastatine, lovastatine et simvastatine) réduisent l'activation d'AP-1 et l'expression de c-Jun, élément central de ce facteur de transcription. L'inhibition de la voie AP-1 pourrait expliquer certains effets favorables des statines dans la stabilité de plaque [188].

D'autre part, les statines augmentent l'expression du facteur KLF-2 au niveau des cellules endothéliales. KLF-2 est un facteur de transcription de type « athéroprotecteur », essentiel au développement vasculaire ; sa surexpression inhibe l'expression de substances pro-thrombotiques et pro-inflammatoires (VCAM-1, sélectine E, TF et PAI-1), et stimule l'expression de la eNOS et de la TM [192] [193]. Sur quatre statines testées, trois (cérivastatine, simvastatine et lovastatine) stimulent l'expression du KLF-2 dans des cellules HUVEC. La pravastatine n'a démontré aucun effet : sa nature hydrophile limite son entrée dans les cellules endothéliales par diffusion passive. L'addition de GGPP dans le milieu annule l'effet des statines sur l'expression du KLF-2 [194], impliquant de ce fait la famille Rho, protéines principalement géranylgeranylées, dans la régulation négative de l'expression de KLF-2 [195].

Les PPARs sont des récepteurs nucléaires et agissent tels des facteurs de transcription activés sous l'effet d'un ligand. Ils contrôlent l'expression de gènes cibles spécifiques et régulent de nombreuses fonctions cellulaires [196]. Les PPARs s'expriment à la surface des cellules vasculaires, où ils peuvent alors exercer leurs propriétés anti-inflammatoires et anti-athérogènes [197].

PPAR- α exerce des activités anti-inflammatoires en interférant avec les voies de signalisation pro-inflammatoires parmi lesquelles celle du NF- κ B. En effet, ce récepteur nucléaire s'oppose à l'induction de gènes pro-inflammatoires tels que VCAM-1, MMP-9, IL-6 ou encore TNF- α . Dans un modèle d'inflammation aigu in vivo, il apparaît que les

effets anti-inflammatoires de la simvastatine sont médiés par PPAR- α : les effets inhibiteurs de la simvastatine sur la réponse inflammatoire ne se sont pas manifestés chez les macrophages et les neutrophiles déficients en PPAR- α [198]. Des études cliniques montrent que les agonistes des PPAR- α présentent des effets protecteurs à l'égard des maladies cardiovasculaires et des accidents vasculaires [197]. Ces données laissent ainsi présager un mécanisme potentiellement pertinent sur le plan clinique concernant les effets pléiotropes des statines.

PPAR- γ interfère avec le recrutement monocyttaire et la prolifération des cellules musculaires lisses. Il réduit également l'inflammation par la diminution de cytokines pro-inflammatoires sécrétées par les macrophages (TNF- α , IL-1 β et IL-6). En outre, PPAR- γ joue un rôle central dans l'adipogenèse et le métabolisme lipidique et s'oppose à la formation de cellules spumeuses [196]. L'atorvastatine engendre une activation prononcée de l'expression de PPAR- γ dans des monocytes humains en culture et inhibe de ce fait la production de cytokines pro-inflammatoires telles que le TNF- α et le MCP-1 [199]. Des observations similaires sont décrites dans des cellules endothéliales en culture en présence de différentes statines (cérivastatine, fluvastatine, pravastatine et simvastatine) : toutes stimulent l'expression de PPAR- γ [178].

Les inhibiteurs de l'HMG-CoA réductase présentent des effets anti-inflammatoires in vitro. Ils ralentissent la progression de l'athérosclérose via la réduction de la sécrétion de cytokines pro-inflammatoire et de chimiokines impliquées dans le recrutement des cellules immunitaires et stabilisent la plaque d'athérome grâce à la baisse de la production de MMPs (figure 24).

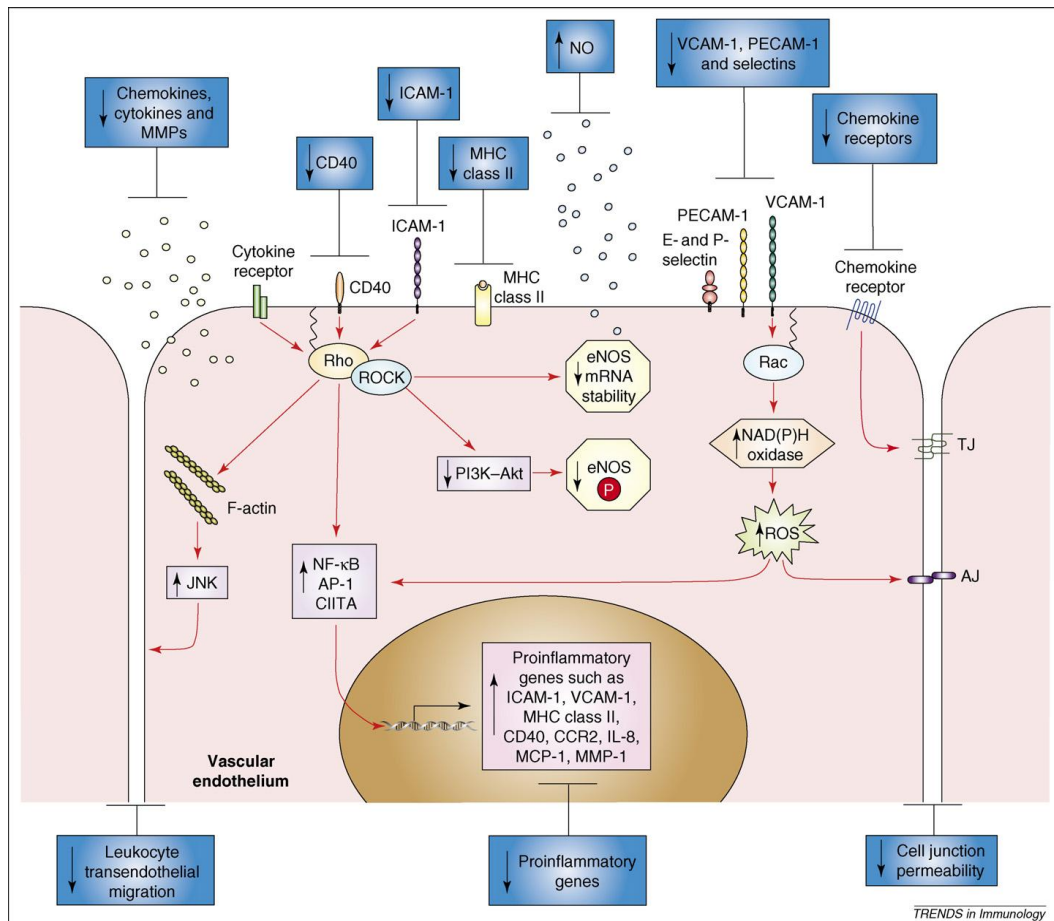


Figure 24 : Statines, endothélium vasculaire et inflammation [200]

Flèches rouges : voies bloquées sous l'action des statines ; En bleu : résultats d'un traitement par statines

Les statines améliorent la fonction endothéliale en augmentant la biodisponibilité du NO par la promotion de l'activité de la eNOS d'une part, et grâce à leurs propriétés anti-oxydantes d'autre part.

Les études in vitro ont également démontré des effets biphasiques sur l'angiogénèse avec une action pro-angiogénique à faible dose et une action angiostatique à forte dose.

Enfin, les inhibiteurs de l'HMG-CoA réductase présentent des effets anti-thrombotiques, profibrinolytiques et anti-inflammatoires.

Ces effets pléiotropes démontrés in vitro pourraient ainsi avoir une pertinence clinique in vivo chez l'homme, et s'avérer profitables dans diverses pathologies cardiovasculaires.

PARTIE 3 : IMPLICATIONS CLINIQUES DES EFFETS PLEIOTROPES DES STATINES DANS LE DOMAINE CARDIOVASCULAIRE

Plusieurs études prospectives ont mis en évidence un lien entre la réduction du LDL-cholestérol sous l'effet d'un traitement par statine et la baisse de la morbi-mortalité, en particulier dans les cardiopathies coronaires et les accidents vasculaires. Les taux sériques de cholestérol étant profondément associés avec le développement de la maladie athéroscléreuse, il a été initialement admis que la réduction du cholestérol par les statines était le principal mécanisme selon lequel ces dernières exerçaient leurs effets bénéfiques dans les maladies cardiovasculaires. Cependant, le bénéfice apparaît précocement au cours d'une thérapie par statine, et les analyses des essais cliniques montrent que les sujets traités par statine sont moins à risque de maladie cardiovasculaire par rapport aux sujets ayant reçu le placebo pour des taux comparables de cholestérol sanguin [201].

Nous allons à présent nous intéresser aux bénéfices potentiels des statines via leurs effets pléiotropes dans les pathologies cardiovasculaires telles que l'athérosclérose, les cardiopathies coronaires, l'insuffisance cardiaque et les troubles du rythme cardiaque.

1. ATHEROSCLEROSE

La définition descriptive de l'OMS datant de 1958 est la suivante : l'athérosclérose est « une association variable de remaniements de l'intima des artères de gros et moyen calibres consistant en une accumulation focale de lipides, de glucides complexes, de sang et de produits sanguins, de tissus fibreux et de dépôts calcaires, le tout s'accompagnant de modifications de la média » [202].

1.1. Bases physiopathologiques

L'athérosclérose est une pathologie artérielle correspondant à une pathologie inflammatoire chronique liée à l'interaction entre les lipoprotéines modifiées, les cellules inflammatoires et les éléments cellulaires de la paroi artérielle. Cette inflammation chronique conduit à un processus réactionnel cicatriciel de la paroi artérielle impliquant les cellules musculaires lisses et la production de matrice extracellulaire. Certaines de ces lésions inflammatoires, trop importantes ou trop brutales, vont conduire à des lésions qui vont se compliquer par une rupture ou une érosion de plaque et une thrombose artérielle. Les présentations cliniques de la maladie athéroscléreuse sont évidemment multiples et fonction de l'artère touchée. L'atteinte coronaire et l'infarctus du myocarde dominant par leur fréquence et leur sévérité suivis de près par les atteintes carotidiennes et les accidents vasculaires cérébraux [202].

Sous l'égide de la société américaine de cardiologie, l'*American Heart Association*, les lésions artérielles d'athérosclérose ont été classées en six stades (tableau 8). Cette classification tient

compte du caractère évolutif des lésions athéroscléreuses mis en évidence par les études anatomopathologiques et épidémiologiques. Les lésions précoces, constituées par les lésions de type I, II et III, sont des lésions cliniquement silencieuses [202].

Tableau 8 : Classification des lésions de l'athérosclérose [203] [202]

Type de lésion	Appellation	Description
I	Lésions initiales	Infiltration dans l'intima de cellules spumeuses d'origine macrophagique
II	Stries lipidiques	Accumulation au sein de l'intima de macrophages spumeux en petit amas parsemé de cellules musculaires lisses Gouttelettes lipidiques extracellulaires disséminées
III	Lésions pré-athéromateuses	Lésion de type II modifiée par une accumulation de dépôts lipidiques extracellulaires formant de petits agrégats
IV	Lésions athéromateuses	Lésion de type III aggravée par une accentuation des dépôts lipidiques formant un noyau
V	Lésions fibroathéromateuses	Lésion de type IV modifiée par un dépôt massif de collagène, parfois calcifié (chape fibreuse), entourant le cœur lipidique
VI	Lésions compliquées	Lésion de type V dont la chape fibreuse est rompue

Bien que l'hypercholestérolémie soit le principal facteur déclenchant de l'athérosclérose, d'autres facteurs de risque sont susceptibles d'accélérer la progression de la plaque par une exacerbation de la réponse inflammatoire et/ou par la potentialisation des processus oxydatifs. Parmi ces facteurs, on peut citer l'hypertension artérielle et le diabète [203].

1.2. La dysfonction endothéliale

La première étape clé de l'athérosclérose est la dysfonction endothéliale. Au contact du sang circulant, l'endothélium, soumis à la double contrainte des forces de cisaillement et de la tension pariétale, contrôle la vasomotricité et le profil non thrombotique du vaisseau. Les grandes fonctions endothéliales et particulièrement la capacité à contrôler la vasodilatation artérielle vont être touchées précocement, avant même l'apparition des lésions artérielles cliniquement détectables [202].

1.2.1. Evaluation de la dysfonction endothéliale chez l'homme

La dysfonction endothéliale est évaluée par la mesure du degré d'altération des réponses vasomotrices, en particulier des capacités vasculaires de relaxation endothélium-dépendante. Chez l'homme, la fonction endothéliale est appréciée par des méthodes fonctionnelles en

réponse à des stimuli pharmacologiques ou physiologiques. Les épreuves pharmacologiques sont réalisées principalement au niveau coronaire ou musculaire périphérique (avant-bras). Elles reposent sur l'administration locale de substances telles que l'acétylcholine qui exerce une action vasodilatatrice endothélium-dépendante, et sur la mesure, par pléthysmographie¹² ou doppler, des changements concomitants du débit sanguin. Les épreuves physiologiques reposent sur l'évaluation de l'augmentation endothélium-dépendante du diamètre de l'artère (généralement l'artère brachiale) en réponse à l'accroissement du débit régional. Le diamètre artériel est alors mesuré par angiographie quantitative, échographie haute résolution ou *echotracking* [40].

1.2.2. Etude in vivo chez l'animal

L'hypercholestérolémie expérimentale chez le porc est caractérisée par une dysfonction endothéliale : diminution de la biodisponibilité du NO, substance vasodilatatrice essentielle dérivée de l'endothélium, associée à une régulation négative de la eNOS et une production accrue de radicaux libres dérivés de l'oxygène, néfastes pour le NO. De ce fait, une baisse de la production de NO et une augmentation de sa dégradation pourraient contribuer à une vasorelaxation anormale endothélium-dépendante. Dans ce modèle, la simvastatine préserve la vasorelaxation endothélium-dépendante des vaisseaux coronaires, indépendamment de la baisse du LDL-cholestérol. Il s'y associe une normalisation de la eNOS ainsi qu'une baisse des marqueurs plasmatiques du stress oxydatif. L'amélioration de la réponse vasodilatatrice est annulée lors d'une pré-incubation des vaisseaux coronaires avec le L-NMMA, un inhibiteur de la NO synthase, suggérant un rôle central du monoxyde d'azote dans la vasorelaxation. D'où l'hypothèse que la diminution du stress oxydatif entraîne une réduction de l'inactivation du NO par les radicaux libres et donc une augmentation de la biodisponibilité du NO et une amélioration de la vasodilatation endothélium-dépendante. Il est également probable que la normalisation de la synthèse du NO par la simvastatine aboutisse à l'inactivation des radicaux libres par le NO lui-même et réduirait de ce fait le stress oxydatif. Les inhibiteurs de l'HMG-CoA réductase restaurent donc la fonction endothéliale dans ce modèle porcin [204].

1.2.3. Etudes in vivo chez l'homme

Chez l'homme, l'effet des statines sur la réactivité endothéliale apparaît très précocement, comme en témoigne cette étude où 41 patients atteints d'hypercholestérolémie modérée ont été randomisés en deux groupes : atorvastatine 20 mg/jour et cérivastatine 0.4 mg/jour. La réactivité endothéliale est appréciée par l'étude en pléthysmographie de la vasodilatation

¹² La pléthysmographie est un examen permettant d'enregistrer, dans des conditions normales et au cours de différentes affections, les variations de pression régnant dans un organe ou un segment de membre, ou ses variations de volume.

dépendante de l'endothélium au niveau de l'avant-bras. Les statines améliorent la fonction endothéliale et la biodisponibilité du NO seulement 3 jours après l'instauration du traitement, alors que l'effet hypocholestérolémiant des statines demeure partiel. L'administration du L-NMMA annule cet effet. Ces résultats suggèrent un accroissement rapide de la biodisponibilité du NO sous l'effet des statines à l'origine d'une amélioration de la vasodilatation endothélium-dépendante. D'autre part, une vasodilatation altérée peut être rapidement restaurée par l'injection de hautes doses de vitamine C anti-oxydante avant tout traitement par statine. Le stress oxydatif est donc bel et bien responsable du défaut de NO chez les patients hypercholestérolémiques. Après 3 jours de traitement par statine, bien que l'effet de la vitamine C se soit éteint, les auteurs constatent une hausse de la biodisponibilité du NO, en faveur d'une diminution simultanée du stress oxydatif. Les statines sont dotées de propriétés anti-oxydantes chez l'homme, indépendamment de la baisse du cholestérol [201].

Murrow *et al.* se sont intéressés au rôle présumé des propriétés pharmacocinétiques des statines dans leur efficacité sur la réduction du stress oxydatif et l'amélioration de la fonction endothéliale. Ils ont comparé les effets de l'atorvastatine, statine lipophile, et de la pravastatine, statine hydrophile, administrées pendant 12 semaines avec le même potentiel de réduction du LDL-cholestérol chez des patients hypercholestérolémiques présentant un syndrome métabolique. Les deux statines engendrent une amélioration de la dysfonction endothéliale et aucune différence significative entre les deux groupes n'a été observée. En revanche, l'atorvastatine entraîne une réduction prononcée des marqueurs du stress oxydatif à l'inverse de la pravastatine : l'atorvastatine exerce ainsi une activité anti-oxydante supérieure à celle de la pravastatine [205].

1.3. La stabilité de plaque

1.3.1. Méthodes d'imagerie des plaques

Les techniques habituellement utilisées pour visualiser les plaques athéroscléreuses sont dominées par l'angiographie invasive via l'injection d'un produit iodé et les techniques d'échodoppler pour les artères superficielles. De nouvelles méthodes diagnostiques ont été mises au point mais restent pour le moment des techniques de recherche. On peut citer l'échographie endocoronaire également appelée imagerie ultrasonore intravasculaire (IVUS) [202].

L'IVUS est une imagerie tomographique, en temps réel, de haute résolution, de la lumière et de la paroi artérielle. Sur une série de mesures, une reconstruction tridimensionnelle des plaques est possible [202]. L'IVUS est une technique de recherche qui a montré son intérêt dans de grands essais cliniques grâce à son évaluation précise de la paroi artérielle et ses

grandes sensibilité et fiabilité dans la mesure de la progression et de la régression de l'athérosclérose coronaire [206].

1.3.2. Statines et modification de la composition de la plaque athéroscléreuse

Crisby *et al.* ont étudié les effets de trois mois de traitement par pravastatine 40 mg/jour sur la composition des plaques carotidiennes humaines extraites par endartériectomie carotidienne. A l'issue de cette période, on constate une modification de la plaque athéroscléreuse : diminution de la charge lipidique, augmentation du collagène, réduction de l'infiltration des cellules inflammatoires telles que les macrophages, diminution des MMP-2 et élévation du TIMP-1. Ces résultats sont en faveur d'une stabilité de la plaque athéroscléreuse conférée par les statines [207].

Une étude rétrospective a analysé les données recueillies auprès de 94 patients présentant une sténose de l'artère carotidienne interne traitée par endartériectomie. Les plaques d'endartériectomie carotidienne ainsi extraites ont été étudiées par immunohistochimie quantitative afin de déterminer le pourcentage de zones riches en macrophages (PMA) et celui de zones riches en MMP-9 (PMMP-9A). 52% des patients inclus dans l'étude étaient traités par statines, toutes lipophiles (atorvastatine, simvastatine et fluvastatine). Trois points importants ont été clarifiés. Tout d'abord, PMA et PMMP-9A sont des marqueurs pertinents de l'instabilité de plaque, présents à taux significativement plus élevés dans les plaques athéroscléreuses symptomatiques par rapport à celles qui ne le sont pas. Deuxièmement, des taux élevés de PMA et de PMMP-9A sont associés avec un cœur lipidique géant et un très haut risque de rupture de plaque dans le cadre d'une sténose carotidienne. Enfin, un traitement par statine à dose thérapeutique s'accompagne de taux réduits de PMA et PMMP-9A dans les plaques athéroscléreuses de l'artère carotidienne interne. Les statines atténuent la réponse inflammatoire au sein des plaques athéroscléreuses, réaffirmant de ce fait l'hypothèse selon laquelle les effets bénéfiques des statines dans la stabilité de la plaque athéroscléreuse sont en partie médiés par leurs effets anti-inflammatoires [208].

L'angiogenèse présente des effets contradictoires dans l'athérosclérose. D'un côté, elle est bénéfique : en réponse à l'hypoxie tissulaire, elle favorise la croissance des vaisseaux collatéraux. Ce phénomène, appelé artériogenèse, permet de limiter l'ischémie et de protéger le tissu endommagé d'atteintes futures. Par ailleurs, l'angiogenèse au sein de la paroi artérielle favorise le développement de lésions athéroscléreuses responsables d'occlusions vasculaires. Cette angiogenèse intraplaque est impliquée dans la progression de la plaque athéroscléreuse et responsable de son instabilité, donc de sa rupture. Une étude a évalué la densité capillaire au niveau des plaques d'endartériectomie carotidiennes de patients traités par statine *versus* patients non traités. Il en ressort que les patients traités par

statine à dose standard présentent une angiogénèse intraplaque réduite par rapport aux patients témoins. Ceci permet d'expliquer, en partie, les effets bénéfiques des statines chez les patients atteints d'athérosclérose [209].

1.3.3. Statines et épaisseur de la plaque athéroscléreuse

L'étude REVERSAL (*Reversal of atherosclerosis with aggressive lipid lowering*) est une étude prospective multicentrique randomisée en deux groupes : pravastatine 40 mg/jour *versus* atorvastatine 80 mg/jour. L'objectif principal de cette étude est de comparer l'incidence d'un traitement classique et d'un traitement dit intensif sur le volume de la plaque athéroscléreuse mesuré par échographie endovasculaire coronarienne avant et après 18 mois de thérapie par statine. Un traitement intensif par atorvastatine stoppe la progression de l'athérosclérose (-0.4%), alors que la pravastatine ne parvient pas à l'enrayer (+2.7%). De plus, une réduction de 36.4% de la CRP a été constatée dans le groupe atorvastatine, alors qu'elle n'a été réduite que de 5.2% dans le groupe pravastatine. L'effet supérieur de l'atorvastatine sur l'arrêt de la progression de l'athérosclérose est davantage corrélé à la réduction de la CRP qu'à la baisse du LDL-cholestérol. Une diminution de la CRP représente ainsi un facteur indépendant déterminant les effets favorables des statines sur la progression de l'athérosclérose. Cette étude souligne l'évolutivité de la plaque athéroscléreuse et la nécessité d'un traitement agressif pour obtenir sa stabilisation voire sa régression [210].

L'étude ASTEROID (*A Study to Evaluate the Effect of Rosuvastatin on Intravascular Ultrasound-Derived Coronary Atheroma Burden*) a quant à elle démontré qu'un traitement intensif par rosuvastatine 40 mg/jour s'accompagne d'une régression significative de l'athérosclérose coronaire (-6.8%) après 24 mois de traitement [211]. Il faut souligner que les patients inclus dans cette étude ne devaient pas avoir pris de statine auparavant à la différence de l'étude REVERSAL où ce n'était pas un critère de non-inclusion. Or, un traitement antérieur par inhibiteur de l'HMG-CoA réductase pourrait influencer les effets d'un nouveau traitement sur l'évolution de l'athérosclérose coronaire : en effet, les artères seraient moins sensibles à l'effet du nouveau traitement [206].

En effet, une étude portant sur 1039 patients a confronté les effets de deux traitements intensifs atorvastatine 80 mg/jour *versus* rosuvastatine 40 mg/jour administrés pendant 104 semaines sur la progression de l'athérosclérose coronaire évaluée par échographie endocoronaire. Les doses maximales d'atorvastatine et de rosuvastatine engendrent une régression significative de l'athérosclérose coronaire. Malgré un taux de LDL-cholestérol plus bas et un taux de HDL-cholestérol plus élevé dans le groupe rosuvastatine, les deux traitements suscitent un effet similaire en termes de régression du volume de la plaque

athéroscléreuse. D'autre part, le profil de tolérance dans les deux groupes est tout à fait acceptable. Un traitement intensif peut ainsi être administré en toute sécurité. Ces résultats représentent une avancée majeure dans la prévention des complications dramatiques de la maladie athéroscléreuse [212].

On peut souligner l'absence d'études statine *versus* placebo dans l'athérosclérose à l'heure actuelle. En effet, il serait peu éthique de mener une étude dans un groupe de patients au sein duquel l'intérêt d'un traitement par statine a été clairement démontré.

Une méta-analyse¹³ de 2011 corrobore les résultats précédents : non seulement les statines ralentissent la progression des plaques athéroscléreuses mais pourraient également conduire à leur régression [213].

Les effets pléiotropes des statines, à savoir la correction de la dysfonction endothéliale et leurs propriétés anti-inflammatoires, concourent aux bénéfices des statines dans l'athérosclérose.

2. LA MALADIE CORONARIENNE

Deux tableaux cliniques dominent la maladie coronarienne, l'angor stable et les syndromes coronariens aigus (SCA).

L'athérosclérose devient véritablement une maladie au stade des lésions compliquées. A un stade plus ou moins tardif de son évolution, la plaque va se rompre. Au niveau coronarien, la rupture des plaques va être responsable de la survenue brutale d'une occlusion totale ou subtotale de la lumière artérielle entraînant l'apparition d'un SCA, c'est-à-dire un angor instable, un infarctus du myocarde sans onde Q ou un infarctus transmural. Deux tiers des plaques qui rompent ont un degré de sténose inférieur à 50% et 97% des patients ont, avant rupture, une sténose inférieure à 70% de la lumière artérielle. Les plaques les plus sensibles à la rupture apparaissent ainsi comme des plaques peu serrées, molles, riches en lipides, de coloration jaunâtre à l'angioscopie, contrastant avec les plaques plus serrées, grises, dures, fibreuses et stables des patients en angor stable.

Cependant, la rupture n'est pas le seul mécanisme à l'origine des complications de plaque et des SCA. L'érosion superficielle de la plaque sans rupture de la chape fibreuse, peut être aussi un mécanisme déterminant dans la survenue d'une thrombose artérielle et d'un SCA [202].

¹³ Une méta-analyse consiste à rassembler les données issues d'études comparables et à les réanalyser au moyen d'outils statistiques adéquats. Elle regroupe les études pertinentes qui essaient de répondre à une question précise de manière critique et quantitative. Elle présente un niveau de preuve élevé.

2.1. L'angor stable

2.1.1. *Bases physiopathologiques*

L'angor stable est la manifestation clinique de l'ischémie myocardique. Cette dernière est liée à un déséquilibre transitoire entre la demande en oxygène du myocarde et l'apport en oxygène. Dans le cas de l'angor d'effort, le déséquilibre est essentiellement lié à l'augmentation de la demande en oxygène par la survenue de l'effort ou d'un équivalent. Face à cette augmentation, l'apport en oxygène restera limité par la réduction de la réserve coronarienne liée à l'existence d'une sténose coronarienne significative et d'origine athéroscléreuse.

Cette pathologie survient plus volontiers après 50 ans et plus fréquemment chez l'homme, favorisée par les facteurs de risque associés : diabète, dyslipidémie, tabagisme, hypertension artérielle, ou encore obésité.

L'angor stable peut se compliquer d'un SCA, de troubles du rythme, d'une ischémie myocardique chronique entraînant une insuffisance cardiaque et enfin d'une mort subite [202].

2.1.2. *Etudes cliniques*

Peu d'études ont été menées dans le domaine de la maladie coronarienne stable. Il s'agit essentiellement d'études cliniques visant à clarifier les effets pléiotropes des statines chez les patients atteints d'une cardiopathie coronaire.

En premier lieu, soulignons que les patients atteints d'une cardiopathie coronaire présentent un état pro-coagulant. L'hypercholestérolémie, facteur de risque majeur des cardiopathies coronaires, altère la fonction endothéliale et les paramètres hémostatiques et fibrinolytiques. L'atorvastatine rétablit la balance fibrinolytique chez les patients porteurs d'une cardiopathie coronaire, via la diminution de l'activité de PAI-1 et des taux plasmatiques du complexe thrombine-antithrombine III, indicateur *in vivo* de la formation de thrombine [214]. Ces données mettent en lumière les effets anti-thrombotiques et pro-fibrinolytiques des statines chez l'Homme.

D'autre part, l'étude CEZAR (*Effect of coadministration of ezetimibe with statin therapy versus statin therapy alone on flow-mediated vasodilatation in patients with coronary artery disease*) a évalué l'effet de l'atorvastatine sur la fonction endothéliale de patients atteints d'une cardiopathie coronaire stable. Pour cela, les patients ont été randomisé en deux groupes : atorvastatine 10 mg/ jour associé à l'ézétimibe 10 mg/jour *versus* atorvastatine 80 mg/jour. L'ézétimibe, inhibiteur de l'absorption intestinale du cholestérol, se révèle intéressant pour différencier les effets médiés par la baisse du cholestérol et ceux

attribuables aux effets pléiotropes des statines. Pour des réductions comparables de LDL-cholestérol, une différence statistiquement significative, en termes d'amélioration de la vasodilatation endothélium-dépendante, a pu être mise en évidence entre les deux groupes. Ainsi, l'atorvastatine améliore la fonction endothéliale chez les patients porteurs d'une maladie coronarienne stable, et ce indépendamment de la baisse du LDL-cholestérol [215].

Enfin, l'étude CAP (*Comparative atorvastatin pleiotropic effects*) s'est intéressée aux effets anti-inflammatoires potentiels des statines chez les patients normocholestérolémiques atteints d'une cardiopathie coronaire stable [216]. La CRP est un marqueur de l'inflammation vasculaire et joue un rôle direct dans les processus inflammatoires via l'augmentation de l'expression d'ICAM-1 et VCAM-1. De plus, des taux élevés pourraient prédire le risque de développer un SCA [214]. L'atorvastatine réduit de manière dose-dépendante les concentrations de la CRP ultra-sensible [216].

La prescription d'une statine est actuellement systématique dans l'angor stable en vue de réduire la morbi-mortalité coronarienne. L'amélioration de la fonction endothéliale, les effets anti-inflammatoires et anti-thrombotiques ainsi que la stabilisation de la plaque d'athérome concourent aux effets bénéfiques des inhibiteurs de l'HMG-CoA réductase dans la prévention des complications des cardiopathies coronaires stables.

2.2. Les syndromes coronariens aigus

2.2.1. *Bases physiopathologiques et épidémiologie*

Les SCA représentent un continuum de situations cliniques secondaires à une ischémie myocardique aiguë s'étendant de l'angor instable à l'infarctus du myocarde transmural. Le phénomène physiopathologique commun est représenté par la rupture ou l'érosion de la plaque d'athérome coronaire, la thrombose surajoutée et l'embolisation distale secondaire. La présentation clinique dépend de la durée de l'occlusion coronaire [202] [217].

On oppose schématiquement :

- les SCA avec sus-décalage persistant du segment ST, secondaires à une occlusion coronaire complète par un thrombus rouge et évoluant en l'absence de revascularisation précoce vers l'infarctus avec onde Q ;
- et les SCA sans élévation du segment ST dus à une occlusion coronaire incomplète par un thrombus blanc plaquettaire représentés par l'angor instable et l'infarctus sans sus-décalage du segment ST.

Les SCA avec élévation persistante du segment ST sont liés dans 60% des cas à une rupture de plaque et dans 20% à une érosion de plaque. 20% de ces accidents surviennent sur des

plaques stables. Dans plus de 70% des cas, une thrombose coronaire est observée. L'apparition d'un SCA est liée à l'instabilité d'une plaque dans un territoire donné, considérée comme la plaque responsable. Cependant, le phénomène d'instabilité apparaît comme un phénomène diffus qui s'étend sur plusieurs plaques dans plusieurs territoires. Une seule cependant est responsable du tableau clinique [202].

On estime que, chaque année, 80 000 à 100 000 patients sont hospitalisés en France à la suite d'un SCA, dont plus des deux tiers correspondent à des infarctus avec ou sans sus-décalage du segment ST. L'incidence des SCA, tout particulièrement des infarctus avec sus-décalage du segment ST, a nettement diminué au cours des vingt dernières années. En parallèle, la mortalité en phase aiguë a régressé. Toutefois, le SCA demeure une pathologie grave, avec une morbi-mortalité élevée dans les années qui suivent l'accident initial. Une récente publication sur la cohorte britannique et belge du registre GRACE¹⁴ a permis d'évaluer le devenir des patients cinq années après un SCA. La mortalité est de 20%, 9% des patients ont manifesté un nouvel infarctus et 17% ont été ré-hospitalisés pour une intervention de revascularisation myocardique [218].

2.2.2. Etudes cliniques en prévention secondaire

L'utilisation des inhibiteurs de l'HMG-CoA réductase suite à un SCA a été le thème de nombreuses investigations cliniques au cours de ces dernières années. Les statines présentent des effets physiologiques salutaires dans le domaine cardiovasculaire. En dehors de leurs propriétés hypocholestérolémiantes, elles améliorent la fonction endothéliale, réduisent les phénomènes thrombotiques et diminuent l'inflammation vasculaire. Ces actions pourraient accélérer la cicatrisation de la plaque athéroscléreuse après la survenue d'un SCA, et ainsi avoir un impact favorable dans la période critique suite à un SCA, lorsque les patients sont à haut risque de récurrence voire de décès [217].

Les données issues de plusieurs études observationnelles et essais cliniques ont soutenu l'hypothèse que l'instauration d'un traitement par statine au cours d'un SCA est associée à une réduction de la mortalité toutes causes confondues et des événements cardiovasculaires. Au regard de ces résultats, l'*American College of Cardiology* et l'*American Heart Association* recommandent depuis 2011 la prescription d'une statine chez tous les patients ayant manifesté un SCA, avant leur sortie de l'hôpital, et ce quel que soit le taux de LDL-cholestérol.

¹⁴ GRACE (Global Registry of Acute Coronary Events) est une étude de cohorte observationnelle de patients hospitalisés pour suspicion d'infarctus du myocarde. Elle regroupe les rapports de 123 hôpitaux de 14 pays en Amérique du Nord et du Sud, en Europe, en Australie et en Nouvelle-Zélande.

Ces recommandations se sont basées sur deux essais randomisés contrôlés : les études MIRACL (*Myocardial Ischemia Reduction with Aggressive Cholesterol Lowering*) et PROVE-IT (*Pravastatin or Atorvastatin Evaluation and Infection Therapy*) [219].

L'étude MIRACL, publiée en 2001, fut la première étude clinique de grande envergure utilisant une statine à dose élevée chez des patients ayant récemment présenté un SCA. 3086 patients ont alors été assignés au hasard afin de recevoir soit un traitement par atorvastatine 80 mg/jour soit un placebo, débuté dans les 96 heures après un épisode d'angor instable ou d'infarctus sans onde Q, et poursuivi pendant 16 semaines. Le critère de jugement principal est un critère composite comprenant décès, IDM non mortel, arrêt cardiaque ressuscité ou récurrence ischémique documentée nécessitant une hospitalisation. A l'issue des 16 semaines de traitement, il existe une différence en faveur du groupe atorvastatine : les événements sont significativement moins fréquents dans le groupe traité avec une réduction du risque relatif¹⁵ de 16%. En effet, le taux d'événements combinés, représentant le critère de jugement principal, est de 14.8% dans le groupe atorvastatine et de 17.4% dans le groupe témoin. L'essentiel du bénéfice est lié à la réduction des récurrences ischémiques. En conclusion, l'étude MIRACL est la première étude à avoir démontré qu'un traitement intensif par atorvastatine, instauré précocement après un SCA, réduit significativement le risque de récurrence d'événements ischémiques, tout en ayant fait preuve d'une bonne tolérance [220] [217].

L'essai PROVE-IT a quant à lui inclus 4162 patients hospitalisés pour SCA et randomisés en deux groupes : atorvastatine 80 mg/jour *versus* pravastatine 40 mg/jour. Le suivi a été de 24 mois en moyenne. Le critère de jugement principal comprend les événements suivants : décès, IDM, angor instable documenté nécessitant une ré-hospitalisation, AVC et revascularisation. Le taux d'événements combinés après deux années de traitement s'élève à 26.3% dans le groupe pravastatine et atteint 22.4% dans le groupe atorvastatine, reflétant une réduction du risque relatif de 16% en faveur de l'atorvastatine. Une stratégie thérapeutique agressive permettrait non seulement de réduire le risque de récurrences ischémiques, mais également de minimiser le risque de survenue d'événements fatals [221]. De plus, une analyse post-hoc a clarifié les effets bénéfiques d'un traitement intensif par atorvastatine à court terme (30 jours) et à long terme (6 à 30 mois). Les auteurs ont intégré un deuxième critère de jugement incluant décès, IDM ou ré-hospitalisation (critère de jugement composite). Les résultats de cette analyse démontrent qu'un traitement intensif par atorvastatine s'accompagne d'une réduction plus marquée du critère de jugement composite

¹⁵ Risque relatif : rapport entre le taux de survenue d'un événement dans le groupe expérimental sur le taux de survenue du même événement dans le groupe placebo.

comparé à un traitement standard par pravastatine, seulement 30 jours après randomisation. En effet, une tendance en faveur de l'atorvastatine était déjà observée à 15 jours. La poursuite du traitement intensif après la phase aiguë se révèle également bénéfique : l'écart se creuse au fil du temps (figure 25).

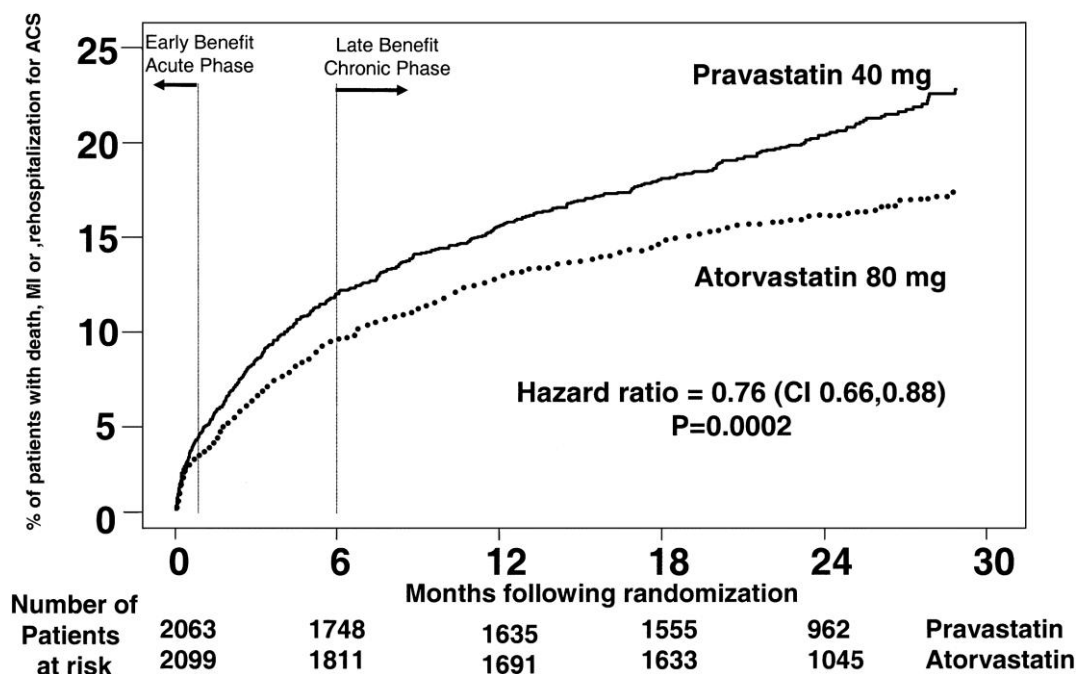


Figure 25 : Traitement intensif par atorvastatine 80 *versus* traitement standard par pravastatine 40 et évolution du risque de récurrence à la suite d'un syndrome coronarien aigu [222]

Les bénéfices cliniques à long terme d'une thérapie intensive semblent être en lien avec une réduction prononcée du LDL-cholestérol et de la CRP, ce qui pourrait ralentir la progression de l'athérosclérose. A la suite d'un SCA, les effets pléiotropes des statines, notamment l'amélioration de la fonction endothéliale, pourrait également jouer un rôle prépondérant dans l'amélioration du pronostic à court et à long terme [222].

Cependant, la dernière méta-analyse du groupe *Cochrane collaboration*¹⁶ présente des résultats mitigés concernant le bénéfice à court terme des statines. L'instauration d'un traitement par statine dans les 14 jours qui suivent un SCA ne réduit pas significativement le risque de décès, d'IDM ou d'AVC à 4 mois. Les auteurs notent tout de même une tendance à la baisse qui s'accroît au cours du temps. Toutefois, le risque d'angor instable a été réduit de 25% à 4 mois et le nombre de procédures de revascularisation a été réduit de 30% 12 mois après un SCA [223].

¹⁶ La Cochrane Collaboration a été initiée en 1993 à Oxford. Il s'agit d'un réseau international de personnes volontaires pour préparer, tenir à jour et disséminer des revues systématiques (méta-analyses) des interventions thérapeutiques et préventives.

D'autre part, les analyses de plusieurs essais contrôlés randomisés démontrent que l'instauration précoce d'une statine après un SCA n'améliore le pronostic cardiovasculaire que sur le long terme. Il faut de ce fait attendre 6 mois pour les événements cardiovasculaires défavorables et 24 mois pour les événements fatals afin d'obtenir un réel bénéfice pour le patient [224] [225].

Les essais cliniques ne sont pas conçus pour démontrer quand le bénéfice d'un traitement apparaît ; en conséquence, le moment optimal de l'instauration d'une statine n'avait pas encore été établi et les données dans ce domaine étaient jusqu'alors très limitées.

Une récente étude portant sur 1159 patients hospitalisés pour IDM mérite une attention toute particulière. Dans cette étude de cohorte, une thérapie par statine administrée précocement après admission minimise de manière significative les événements cardiovasculaires défavorables majeurs à un an de suivi. Les patients ont été séparés en deux groupes selon le délai d'instauration du traitement après admission (groupe 1 : ≤ 48 h ; groupe 2 : ≥ 48 h). A douze mois, les événements cardiovasculaires défavorables majeurs sont plus fréquents dans le groupe 2 (17.8% *versus* 24.6%) et le délai d'instauration apparaît comme un marqueur de risque indépendant [226].

Dans ce contexte, une méta-analyse de 2012 conforte les résultats précédents. Les statines doivent être débutées dans les 24 heures qui suivent un SCA pour avoir un impact sur la mortalité toutes causes confondues à court terme. En effet, on note une baisse de 37% du risque de décès par rapport à un placebo ou à la prise en charge usuelle. En revanche, l'administration d'une statine dans les 48-72 heures n'est pas associée à une diminution significative de la mortalité toutes causes confondues [219].

L'initiation précoce (au cours de la première journée d'hospitalisation) d'un traitement par statines après un SCA est supportée par une efficacité démontrée en prévention secondaire et également par une meilleure observance au traitement. Ainsi, les dernières recommandations européennes encouragent la prescription d'une statine à haute dose et ce le plus tôt possible chez tous les patients hospitalisés pour SCA [227].

Au-delà de la prévention, les statines ont des effets aigus démontrés liés à la baisse du LDL-cholestérol mais aussi des effets directs, indépendants du profil lipidique, qui pourraient se montrer bénéfiques dans le processus de cicatrisation de la plaque athéroscléreuse rompue à l'origine des SCA [217]. Comme nous l'avons étudié précédemment, les inhibiteurs de l'HMG-CoA réductase ont le potentiel de stabiliser les plaques coronaires, d'améliorer la fonction endothéliale et de réduire l'inflammation et la formation du thrombus artériel coronaire. Les statines atténuent les séquelles thrombotiques engendrées par la rupture de

plaque grâce à l'inhibition de l'agrégation plaquettaire et au maintien d'une balance favorable entre les processus pro-thrombotiques et fibrinolytiques [219].

2.2.3. Etudes cliniques en prévention primaire

Le *Wall Street Journal* a publié en janvier dernier un article relançant le débat sur l'intérêt des statines en prévention primaire [228]. Cette publication a occasionné une vive réaction au sein de la communauté scientifique, jugeant inappropriée la parution d'une prise de position aussi farouchement opposée aux statines dans ce journal grand public [229] ; en effet, le Dr Redberg, peu convaincu du bénéfice des statines, met les lecteurs en garde face aux effets indésirables potentiellement graves des statines. Elle souligne leur coût élevé et réaffirme le véritable moyen, selon elle, de prévention cardiovasculaire, plus sûr, plus efficace et dépourvu d'effets délétères, à savoir l'exercice physique et l'hygiène diététique [228].

➤ *Sujets à risque cardiovasculaire*

Trois méta-analyses des principales études de prévention primaire ont été publiées depuis 2009. Les résultats révèlent une réduction modeste du risque relatif de 9% à 17% de la mortalité toutes causes confondues après 5 à 10 années de suivi [230].

La méta-analyse de Brugts *et al.*, réalisée en 2009, totalise 10 essais contrôlés randomisés soit 70 338 patients parmi lesquels 34% de femmes et 23% atteints d'un diabète non insulino-dépendant. Les statines réduisent significativement la mortalité toutes causes confondues de 12% et les événements coronariens majeurs de 30% pour un suivi moyen de 4.1 ans [231]. Trois études incluses dans cette méta-analyse ont recruté une faible proportion (6%) de patients présentant une pathologie cardiovasculaire. Toutefois, leur exclusion n'affecte pas les résultats de cette analyse. Il en est de même lors de l'exclusion de l'étude JUPITER (*Justification for the Use of Statins in Primary Prevention : An Intervention Trial Evaluating Rosuvastatin*), la plus controversée des études de prévention primaire [230] [231].

En 2010, Ray *et al.* ont regroupé 11 essais cliniques soit 65 229 patients à haut risque cardiovasculaire. Les résultats contrastent avec les précédents : les statines ne diminuent pas de manière statistiquement significative la mortalité toutes causes confondues après un suivi moyen de 3.7 années. Il est regrettable qu'aucune analyse sur la morbidité cardiovasculaire n'ait été entreprise par les auteurs [232].

Enfin, la méta-analyse du groupe *Cochrane Collaboration*, menée en 2011, a inclus 14 essais contrôlés randomisés avec un total de 34 272 participants. Il en ressort une baisse significative (16%) de la mortalité toutes causes confondues, ainsi qu'une réduction de 30%

des pathologies cardiovasculaires mortelles et non mortelles. Le bénéfice apparaît également au niveau des procédures de revascularisation avec une diminution de 34%. Malgré ces résultats prometteurs, les auteurs recommandent la prudence quant à la prescription des statines en prévention primaire, notamment chez les sujets à faible risque cardiovasculaire : ils jugent insuffisantes et de ce fait non concluantes les données en matière d'amélioration de la qualité de vie et du rapport coût/efficacité [233] [230].

Cependant, les recommandations actuelles encouragent la prescription d'une statine chez les sujets à haut risque cardiovasculaire dans l'optique de réduire la survenue d'événements cardiovasculaires fatals et non fatals [230].

➤ *Sujets normocholestérolémiques ayant une CRP élevée*

En février 2010, la Food and Drug Administration (FDA) a étendu les indications de la rosuvastatine. Elle présente dès lors une indication en prévention primaire chez les sujets à haut risque cardiovasculaire en dépit d'un LDL-cholestérol normal en vue de réduire le risque d'AVC, d'IDM et de procédures de revascularisation. Cette décision s'appuie sur les résultats relativement spectaculaires de l'étude JUPITER [234].

Cette dernière a randomisé 17 802 patients ayant un LDL-cholestérol inférieur à 1.3 g/L et une CRP ultrasensible ou hsCRP supérieure ou égale à 2.0 mg/L afin de recevoir soit la rosuvastatine à raison de 20 mg/jour, soit un placebo. Le critère d'évaluation primaire combiné comprenait : IDM, AVC, revascularisation, hospitalisation pour angor instable et décès d'origine cardiovasculaire. L'étude devait durer initialement 4 ans, mais elle a été interrompue prématurément (après une durée moyenne de suivi de 1.9 années) en raison des effets nettement favorables de la rosuvastatine sur le critère d'évaluation primaire : le risque relatif a été réduit de 44% dans le groupe traité par rapport au groupe placebo. De même, la mortalité toutes causes confondues a été abaissée de 20%. En parallèle, la rosuvastatine a diminué les taux de LDL-cholestérol d'environ 50% et ceux de la hsCRP d'environ 37%. Toutefois, l'étude ne permet pas de déterminer dans quelle mesure la diminution du LDL-cholestérol ou celle de la hsCRP a contribué à la réduction du risque d'événements cardiovasculaires majeurs [235].

L'étude JUPITER a fait l'objet de nombreuses controverses. Les détracteurs mettent en cause la fiabilité de l'étude, notamment en raison de multiples conflits d'intérêt. Tout d'abord, l'étude a été financée par Astra Zeneca®, laboratoire commercialisant le Crestor®. De plus, 9 des 14 auteurs de la publication de l'étude JUPITER avaient des liens financiers avec la firme pharmaceutique. L'investigateur principal était en outre copropriétaire du brevet sur le test de la hsCRP. On suppose l'existence de biais dans la méthodologie et dans

l'exploitation statistique des données, et l'arrêt prématuré de l'étude (qui a conduit à surestimer l'effet de la rosuvastatine) y joue probablement un rôle [236].

En prévention primaire, le bénéfice d'un traitement par inhibiteur de l'HMG-CoA réductase apparaît chez les sujets à haut risque cardiovasculaire. Hormis une réduction modeste de la mortalité, l'impact des statines sur la baisse de la morbidité cardiovasculaire est frappant. La diminution des IDM, des AVC et du recours à des procédures invasives pourrait contribuer à l'amélioration de la qualité de vie [229]. Deux statines possèdent une indication en prévention primaire. L'atorvastatine est indiquée en prévention primaire chez les patients avec ou sans hyperlipidémie associée : chez les diabétiques de type 2 avec un autre facteur de risque associé d'une part, et chez les hypertendus avec trois facteurs de risque associés d'autre part. La rosuvastatine quant à elle possède une indication en prévention primaire chez les patients estimés à haut risque de faire un premier événement cardiovasculaire [18].

Sur le plan économique, toutes les études concluent que les statines sont une stratégie efficiente en prévention secondaire [18]. En prévention primaire, le rapport coût/efficacité dépend du niveau de risque cardiovasculaire et de l'âge. Toutefois, traiter des sujets à faible risque cardiovasculaire s'accompagne de quelques incertitudes, parmi lesquelles l'acceptation puis l'observance sur le long terme d'un traitement à vie chez des sujets asymptomatiques [237].

2.3. Les procédures de revascularisation

Le pontage aorto-coronarien et l'angioplastie coronaire, souvent complétée par la mise en place de stents, sont deux procédures de revascularisation qui ont révolutionné le traitement des pathologies cardiaques au cours des dernières décennies.

2.3.1. *Angioplastie coronaire*

L'angioplastie coronaire représente aujourd'hui la méthode de revascularisation coronaire la plus utilisée. Cette technique consiste à introduire dans une artère coronaire un tube équipé d'un rail permettant le passage d'un ballonnet afin de dilater la zone de l'artère touchée par une plaque d'athérome et la remodeler par le gonflage du ballonnet. Dans certains cas, une prothèse (stent) peut être mise en place. Des progrès techniques considérables ont permis d'atteindre des niveaux de sécurité et d'efficacité remarquables. Toutefois, l'élévation des marqueurs de nécrose myocardique (créatine kinase-MB ou CK-MB, troponine I et myoglobine) est fréquente après intervention coronaire percutanée, survenant dans 10 à 40% des cas selon le marqueur utilisé, et est associée à une augmentation de la mortalité au cours du suivi. Depuis 1999, plusieurs études ont porté sur l'intérêt éventuel de débiter un

traitement par statines avant angioplastie et ce afin de diminuer le risque d'infarctus périprocédural [238]. Parmi ces études, on retrouve la série d'essais randomisés contrôlés ARMYDA (*Atorvastatin for Reduction of Myocardial Damage During Angioplasty*), l'étude NAPLES II (*Novel Approaches for Preventing or Limiting Events II*) et tout récemment l'étude ROMA (*Rosuvastatin Pre-Treatment in Patients Undergoing Elective PCI to Reduce the Incidence of Myocardial Periprocedural Necrosis*).

➤ *ARMYDA*

Pasceri *et al.* ont randomisé 153 patients atteints d'angor stable afin de recevoir soit l'atorvastatine à raison de 40 mg/jour soit un placebo, débuté 7 jours avant la procédure de revascularisation coronaire. Aucun des patients ne prenait de statines auparavant. Les taux de CK-MB, troponine I et myoglobine ont été mesurés à H0 puis 8 et 24 heures après la procédure. La détection de marqueurs de nécrose myocardique au-delà de la limite normale était significativement plus faible dans le groupe traité par rapport au groupe placebo : 12% versus 35% pour CK-MB, 20% versus 48% pour la troponine I et 22% versus 51% pour la myoglobine. Cette étude clarifie l'intérêt d'un pré-traitement par atorvastatine avant une angioplastie coronaire [239] [240].

Dans l'étude ARMYDA-ACS, 171 patients présentant un SCA sans sus-décalage du segment ST ont été randomisés en deux groupes : le premier a bénéficié d'une dose de charge d'atorvastatine 80 mg administrée 12 heures avant la procédure et le deuxième groupe a reçu un placebo. Une dose d'entretien de 40 mg d'atorvastatine était administrée après la procédure dans les deux groupes. Aucun des patients ne prenait de statines auparavant. Le critère de jugement principal (décès, IDM ou revascularisation en urgence) était analysé à 30 jours. A un mois, on note une différence significative en faveur de l'administration d'atorvastatine 80 mg avant angioplastie (5% versus 17% pour l'incidence du critère principal). Ce bénéfice s'explique essentiellement par la diminution de l'incidence des infarctus post-procéduraux. Ainsi, un pré-traitement de courte durée par atorvastatine pourrait améliorer le pronostic des patients ayant un SCA nécessitant une stratégie invasive. ARMYDA-ACS confirme le bénéfice clinique des fortes doses de statines dans la maladie coronarienne instable tel qu'il avait été préalablement établi dans les études MIRACL et PROVE-IT, et l'effet bénéfique des inhibiteurs de l'HMG-CoA réductase dans le contexte péri-opératoire [241] [240].

Enfin, ARMYDA-RECAPTURE a inclus 383 patients avec un angor stable ou un SCA sans élévation du segment ST et traités par une statine. Ils ont été assignés au hasard afin de recevoir soit une dose de charge d'atorvastatine 80 mg 12 heures avant la procédure soit un placebo. Tous les patients ont reçu par la suite un traitement au long cours par atorvastatine

40 mg/jour. A un mois, le taux d'événements combinés (décès, IDM ou revascularisation en urgence) s'élève à 9.4% dans le groupe placebo alors qu'il n'est que de 3.7% dans le groupe traité, reflétant une réduction du risque relatif de 50%. Ainsi, l'administration d'une dose de charge d'atorvastatine 80 mg avant la procédure de revascularisation se révèle tout autant profitable chez les patients déjà traités par une statine [242] [240].

➤ *NAPLES II*

L'étude NAPLES II, également italienne, a inclus 668 patients atteints d'angor stable, hospitalisés en vue d'une intervention coronaire percutanée. Aucun des patients ne prenait de statine auparavant. Les résultats confortent ceux exposés supra : une dose de charge unique d'atorvastatine 80 mg administrée avant la procédure minimise l'incidence d'IDM péri-procéduraux [243].

➤ *ROMA*

L'étude ROMA, publiée en 2012, s'est intéressée au bénéfice potentiel d'un pré-traitement par rosuvastatine à haute dose. 160 patients atteints d'angor stable éligibles pour une intervention coronaire percutanée ont été randomisés en deux groupes : rosuvastatine 40 mg *versus* placebo. A un et douze mois de suivi, l'incidence des événements cardiovasculaires et cérébrovasculaires majeurs est significativement plus faible dans le groupe traité par rapport au groupe placebo (8.7% vs 30% et 12.5% vs 35% respectivement). L'essentiel du bénéfice est lié à la diminution des IDM péri-procéduraux. Ainsi, une dose de charge de rosuvastatine 40 mg, administrée dans les 24 heures qui précèdent l'angioplastie coronaire, semble diminuer l'incidence des nécroses myocardiques péri-procédurales, et ce jusqu'à 12 mois après la procédure [244].

D'autres études ne retrouvent pas de bénéfice quant à l'utilisation des statines avant angioplastie coronaire [245] [246]. Toutefois, ces résultats divergents peuvent être expliqués par les raisons suivantes : un nombre de patients insuffisant d'où une puissance statistique faible, une dose faible ainsi qu'une durée de traitement relativement courte [240].

➤ *Mécanismes en jeu*

Le bénéfice des statines dans la réduction du risque d'infarctus péri-procéduraux semble apparaître même pour des durées de traitement relativement brèves ; il ne serait pas donc lié aux propriétés hypocholestérolémiantes des statines, mais pourrait être attribué à leurs effets pléiotropes. Parmi ces effets, on retrouve l'amélioration de la fonction endothéliale, la diminution de la réponse inflammatoire et de l'agrégation plaquettaire, et enfin la stabilisation des plaques d'athérome [238] [240].

La majorité des patients avec SCA présentent une dysfonction endothéliale notable, marqueur défavorable du risque de récurrence d'événements coronariens. Dans plusieurs travaux, l'imprégnation par statine a montré un effet vasodilatateur coronaire, une amélioration de la perfusion myocardique, une diminution de l'expression de vasoconstricteurs tels que l'ET-1 ou l'Ang II, et une réduction de la nécrose myocardique dans des modèles animaux d'infarctus. Expérimentalement, l'inhibition de la NO synthase supprime ces effets vasoprotecteurs ; ces données confirment le lien entre ces effets vasoprotecteurs et l'amélioration de la fonction endothéliale conférée par les statines [247] [248].

Les statines interagissent avec la fibrinolyse. Les patients présentant un SCA ont des taux réduits de tPA et des taux élevés de PAI-1. Le taux plasmatique de PAI-1 est un facteur de risque indépendant pour la récurrence d'IDM. Les statines augmentent la libération de tPA et réduisent celle de PAI-1 par les cellules vasculaires endothéliales, les cellules musculaires lisses ainsi que par les macrophages [248].

Les IDM post-procéduraux se produisent soit à la suite d'une rupture de plaque avec thrombose et occlusion de l'artère coronaire avec infarctus en aval, soit secondairement à une ischémie myocardique prolongée qui, en cumulant des effets délétères sur les cellules myocardiques aboutit à une nécrose myocardique. Les statines réduisent les processus inflammatoires athéromateux qui conduisent à l'instabilité des plaques d'où l'intérêt de l'utilisation des statines dans la prévention des nécroses myocardiques aiguës post-opératoires. On retrouve également un effet cardioprotecteur des statines sur le myocarde soumis à une agression de type ischémie-reperfusion [247] [248].

Récemment, un effet sur les progéniteurs cellulaires a également été mis en évidence : l'atorvastatine augmenterait le nombre et mobiliserait les progéniteurs des cellules endothéliales, ce qui favoriserait la réparation artérielle [249].

Au regard de ces résultats, il serait profitable de débiter un traitement par statine avant toute angioplastie coronaire, et ce quel que soit le contexte clinique, afin de diminuer le risque d'infarctus péri-procéduraux. A l'heure actuelle, la prise d'une statine en dose de charge avant une intervention coronaire percutanée ne figure pas dans les recommandations. D'autres essais contrôlés randomisés sont nécessaires afin de valider avec un niveau de preuve élevé l'intérêt des statines dans la prévention des nécroses post-angioplastie coronaire [238] [240].

2.3.2. Pontage aorto-coronarien

Le pontage aorto-coronarien (PC) est l'intervention de chirurgie cardiaque la plus pratiquée en France avec plus de 20 000 cas annuels. Débutée il y a près de quarante ans, cette chirurgie de revascularisation myocardique permet d'établir une dérivation contournant les sections sténosées ou obstruées des artères coronaires. On utilise soit un segment de la veine saphène, soit l'artère mammaire interne. Le PC est un traitement efficace des maladies cardiaques ischémiques. Cependant, la progression de l'athérosclérose au sein des artères coronaires natives et du greffon compromet les résultats à long terme. Dix ans après l'intervention, seuls 60% des greffons veineux demeurent fonctionnels, dont 50% présentent une sténose cliniquement significative. Les patients sont, de ce fait, à haut risque d'événements ischémiques voire de décès [250] [251].

Dès 1999, les chercheurs se sont intéressés au bénéfice potentiel des statines administrées en pré-opératoire en vue de minimiser le risque de survenue d'événements cardiovasculaires défavorables et ainsi d'améliorer la survie à plus ou moins long terme. La première étude sur le sujet a inclus 77 patients, atteints d'une cardiopathie coronaire et d'hypercholestérolémie modérée, éligibles pour un PC. Ils ont alors été randomisés en deux groupes : simvastatine 20 mg/jour (traitement débuté 4 semaines avant l'intervention et poursuivi pendant un an) *versus* placebo. En post-opératoire, l'incidence des IDM est significativement plus faible dans le groupe traité par rapport au groupe placebo (0% *versus* 14% à 7 jours ; 0% *versus* 19% à un an) [252]. De plus, une angiographie réalisée un an après le pontage démontre que la simvastatine diminue le risque de resténose (2.5% *versus* 60%) [253]. Certes, la petite taille de l'échantillon est critiquable. De même, une étude observationnelle a suivi 1663 patients nécessitant un PC. Elle rapporte une diminution de la morbi-mortalité péri-opératoire chez les sujets ayant bénéficié d'un traitement pré-opératoire par statine [251]. En outre, les statines semblent tout autant profitables chez les patients normocholestérolémiques. L'incidence de la nécrose myocardique post-procédurale, reflétée par un accroissement de la troponine I, myoglobine et CK-MB, est significativement plus basse dans le groupe traité par la rosuvastatine 20 mg/jour, comparé au groupe placebo [254].

Afin de résumer les données disponibles sur l'intérêt des statines dans un contexte pré-opératoire, Liakopoulos *et al.* ont réalisé une méta-analyse regroupant 31 725 patients traités ou non par statine avant une chirurgie cardiaque. En post-opératoire, les inhibiteurs de l'HMG-CoA réductase réduisent la mortalité toutes causes confondues et l'incidence d'AVC et de FA à 30 jours. En conséquence, ils estiment qu'il faudrait traiter 67 patients afin d'éviter un décès dans les suites d'une chirurgie cardiaque [255]. Hinder *et al.* ont obtenu des résultats similaires dans leur méta-analyse portant sur 12 752 patients.

L'administration de statines en pré-opératoire est associée à une réduction de 38% de la mortalité péri-opératoire [251].

Certains effets pléiotropes des statines peuvent expliquer ces résultats ; en effet, celles-ci diminuent l'adhésion des neutrophiles à l'endothélium et stimulent leur l'apoptose, réduisent les molécules d'adhésion cellulaires telles que ICAM-1, améliorent la fonction endothéliale et réduisent la libération de cytokines. Ainsi, les statines minimisent la réponse inflammatoire liée à l'intervention de revascularisation myocardique et améliorent la fonction endothéliale [251].

Les inhibiteurs de l'HMG-CoA réductase, administrés en pré-opératoire, réduisent le risque de mortalité péri-opératoire, d'AVC et de FA, et assurent la diminution des marqueurs de la réponse inflammatoire. Au regard de ces résultats, les sociétés américaines de cardiologie ont édité des recommandations concernant l'usage des statines en péri-opératoire : tout patient faisant l'objet d'un pontage aorto-coronarien doit bénéficier d'une prescription de statine péri-opératoire en dehors d'une évidente contre-indication. Dans les suites d'un pontage, les statines limitent la progression de l'athérosclérose coronaire et au sein du greffon, et de ce fait diminuent les événements cardiovasculaires péri-opératoires et la mortalité [251] [250].

3. L'INSUFFISANCE CARDIAQUE

L'insuffisance cardiaque, conséquence potentielle de la plupart des pathologies cardiaques, est une maladie dont la fréquence augmente régulièrement en raison de l'accroissement progressif de l'espérance de vie et d'une meilleure prise en charge des atteintes cardiovasculaires. Il s'agit en outre d'une maladie très sévère en termes de pronostic vital et d'altération de la qualité de vie, et très onéreuse en termes de coût de santé.

3.1. Bases physiopathologiques et épidémiologie

L'OMS définit l'insuffisance cardiaque (IC) comme un état pathologique dans lequel la défaillance de la fonction systolique du myocarde le rend incapable d'assurer un débit sanguin compatible avec les demandes des tissus de l'organisme à fonction métaboliques.

L'IC est un diagnostic clinique établi sur l'existence de symptômes présents à l'effort ou au repos (dyspnée, œdèmes périphériques, hépatomégalie, stase pulmonaire..), ainsi que sur l'évidence échocardiographique de signes de dysfonction du muscle cardiaque. Historiquement, la quantification du dysfonctionnement cardiaque fait référence à la fraction d'éjection ventriculaire gauche (FEVG) dont la normale a été définie comme étant $\geq 50\%$. La FEVG est la quantité de sang éjectée par le ventricule gauche à chaque systole. Elle sert à évaluer la force contractile du cœur [256].

La diminution de la FEVG permet de définir l'IC systolique, la plus fréquente des formes d'IC. Cependant, une IC peut cohabiter avec une FEVG normale, témoignant d'une anomalie du remplissage ventriculaire gauche et réalisant un syndrome d'insuffisance cardiaque avec FEVG conservée ou IC diastolique dont les pathologies sous-jacentes sont essentiellement représentées par le diabète et l'hypertension artérielle. Les cardiopathies coronaires et notamment les séquelles d'IDM, restent de loin l'étiologie la plus fréquente de l'IC dans les pays développés (de l'ordre de 70% des cas) [256].

On peut également classer l'IC selon l'atteinte droite ou gauche des cavités cardiaques ; l'IC gauche associée à l'IC droite représente l'IC globale ou IC congestive.

Selon la présentation clinique, on distingue [257] :

- l'IC chronique où le patient présente des symptômes d'IC avec notion de dysfonction cardiaque et fait l'objet d'un traitement adapté ;
- l'IC aiguë, définie par l'apparition rapide ou graduée de signes d'IC, résultant en des hospitalisations ou consultations en urgence.

Deux classifications sont couramment utilisées pour apprécier la sévérité de l'IC. La classification de la *New York Heart Association* (NYHA) est utilisée pour évaluer l'incapacité fonctionnelle au cours de l'IC et permet de différencier 4 stades [258] :

- Classe NYHA I : aucun symptôme, activité physique normale ;
- Classe NYHA II : symptômes à l'effort sans limitation des activités habituelles ;
- Classe NYHA III : symptômes à l'effort limitant l'activité habituelle ;
- Classe NYHA IV : symptômes au repos.

La classification anatomique, basée sur la valeur de la FEVG, différencie 4 stades [258] :

- Stade A : FEVG > 45% ;
- Stade B : FEVG entre 35% et 45% ;
- Stade C : FEVG entre 25% et 35% ;
- Stade D : FEVG < 25%.

Il n'y a pas de corrélation obligatoire entre le stade fonctionnel clinique et le stade anatomique.

La prévalence globale de l'IC est de l'ordre de 2% à 3%, nettement plus élevée dans la population âgée puisqu'elle atteint 15% chez les sujets de plus de 85 ans. D'après les études épidémiologiques menées aux Etats-Unis et en Europe, 4 et 6 millions de personnes respectivement souffrent d'IC. 3 à 4% de la population adulte européenne et jusqu'à 5% à 6% de sa population âgée présentent une dysfonction ventriculaire gauche dont la moitié est

asymptomatique. En 2011, en France, on estime à environ un million le nombre de personnes souffrant d'IC. Sa prévalence globale est en constante augmentation en raison du vieillissement de la population et des avancées thérapeutiques dans le domaine des pathologies qui lui sont associées. En 2008, en France, le nombre de décès pour lequel l'IC était notifiée sur les certificats de décès comme cause initiale, correspondait à un taux brut et standardisé selon l'âge de 34.9 et 17.7 pour 100 000 habitants respectivement, selon les sources *Inserm - CépiDc*¹⁷ [259].

L'IC est un problème majeur de santé publique et sa relation avec les cardiopathies ischémiques explique que les chercheurs se soient intéressés à une éventuelle place des statines dans sa prise en charge.

3.2. Données cliniques et expérimentales

Les statines ont clairement démontré un bénéfice sur la morbi-mortalité cardiovasculaire en prévention primaire chez les patients à haut risque, et en prévention secondaire chez les patients atteints d'une cardiopathie coronaire. Un rôle propre des statines dans l'IC fut évoqué pour la première fois dans l'étude 4S. Une analyse en sous-groupes a démontré qu'un traitement par simvastatine s'accompagne d'une réduction du risque de développer une IC par rapport à un placebo (8.3% *versus* 10.3%). De plus, parmi les sujets ayant développé cette pathologie, la mortalité est plus faible dans le groupe traité que dans le groupe témoin (25.5% *versus* 31.9%). Par ailleurs, une analyse rétrospective de l'étude PROVE-IT a montré qu'une thérapie par atorvastatine 80 mg/jour réduit le taux d'hospitalisation pour IC comparé à un traitement par pravastatine 40 mg/jour (1.6% *versus* 3.1%) [260]. L'effet supérieur de l'atorvastatine 80 a été confirmé dans une analyse post-hoc de l'étude TNT (*Treating to New Targets*) au sein de laquelle 10 001 patients atteints d'une cardiopathie coronaire stable avec une FEVG supérieure à 30% ont été randomisés en deux groupes : atorvastatine 80 mg/jour *versus* atorvastatine 10 mg/jour. 7.8% des patients inclus avaient des antécédents d'IC. A l'issue du suivi (4.9 années en moyenne), la fréquence des hospitalisations pour IC est plus basse dans le groupe haute dose que dans le groupe dose standard (2.4% *versus* 3.3%). Ce bénéfice est d'autant plus marqué chez les patients ayant des antécédents d'IC (10.6% *versus* 17.3%) [261]. Une diminution de 26.1% de la mortalité a été retrouvée dans une analyse rétrospective basée sur les données de l'étude OPTIMAAL (*Optimal Therapy in Myocardial Infarction with the Angiotensin II Antagonist Losartan*), qui a enrôlé 5 477 patients porteurs d'une IC ou une dysfonction ventriculaire gauche dans les suites d'un IDM [262]. Toutefois, le caractère rétrospectif de ces données ne permet pas de conclure quant à l'efficacité des statines dans l'IC.

¹⁷ Inserm – CépiDc : Centre d'épidémiologie sur les causes médicales de décès.

Alors que les données issues d'études rétrospectives laissent présager un rôle prometteur des statines dans l'IC, les résultats de deux essais contrôlés randomisés de grande envergure, CORONA (*Controlled Rosuvastatin in Multinational Trial in Heart Failure*) et GISSI-HF (*Gruppo Italiano per lo Studio della Sopravvivenza nell' Infarto Miocardico-Heart Failure*), vont dans le sens opposé.

➤ *L'étude CORONA*

CORONA est le premier essai contrôlé randomisé à s'intéresser aux effets de la rosuvastatine à raison de 10 mg/jour chez 5 011 patients porteurs d'une IC (NYHA II, III ou IV) d'origine ischémique avec une FEVG inférieure à 40% et âgés de plus de 60 ans. Le critère de jugement principal comprend : décès d'origine cardiovasculaire, IDM et AVC non mortels. A l'issue des 33 mois de suivi, la rosuvastatine ne réduit pas le critère de jugement principal, ni la mortalité toutes causes confondues. Toutefois, on constate une diminution significative (15.4%) du nombre d'hospitalisations pour cause cardiovasculaire chez les patients traités par la rosuvastatine, et par voie de conséquence une baisse du nombre d'admissions toutes causes confondues. Les auteurs reconnaissent certaines limitations à leur étude : ces patients, de plus de 60 ans, présentent une IC de stade III ou IV, ou de stade II mais avec une FEVG inférieure à 35%. De ce fait, il est possible que les effets bénéfiques potentiels de la rosuvastatine ne puissent pas se manifester en raison du caractère avancé des lésions myocardiques ou athérosclérotiques [263].

➤ *L'étude GISSI-HF*

Cette étude a enrôlé 4 574 patients insuffisants cardiaques (NYHA classe II, III ou IV) quelles que soient la FEVG et l'étiologie de l'IC (ischémique ou non ischémique), randomisés en deux groupes : rosuvastatine 10 mg/jour *versus* placebo. Le suivi moyen a été de 3.9 années. Aucune différence statistiquement significative entre les deux groupes n'a pu être mise en évidence, en termes de mortalité toutes causes confondues, de mortalité cardiovasculaire et d'hospitalisations pour cause cardiovasculaire. Les auteurs concluent leur étude par deux remarques : premièrement, ils désapprouvent la prescription d'une statine chez les patients insuffisants cardiaques d'origine non ischémique. Deuxièmement, ils préconisent l'arrêt du traitement par statine chez les patients atteints d'une IC d'origine ischémique afin de limiter le nombre de médicaments dans l'optique d'améliorer l'observance des patients. Ils réaffirment tout de même la sécurité d'emploi des statines dans ce groupe de patients, une étude de tolérance ayant été menée en parallèle [264].

Afin de faire le point sur ces données contradictoires, Lipinski *et al.* ont réalisé une méta-analyse de 10 essais contrôlés randomisés statine *versus* placebo chez les insuffisants cardiaques, parmi lesquels on retrouve les études CORONA et GISSI-HF. Le critère de

jugement principal comprend : mortalité toutes causes confondues, mortalité d'origine cardiovasculaire, hospitalisation pour aggravation d'une IC et modification de la FEVG. Dans un second temps, les auteurs ont comparé l'impact des différentes statines utilisées (atorvastatine, rosuvastatine et simvastatine) sur ce critère. Les résultats de l'étude se révèlent intéressants. Bien que les statines ne réduisent ni la mortalité cardiovasculaire, ni la mortalité toutes causes confondues, elles diminuent le taux d'hospitalisation pour décompensation cardiaque et majorent la FEVG. Ces bénéfices pourraient de ce fait réduire les coûts en termes de santé publique et la morbidité chez ces patients. De plus, ces bénéfices ne doivent pas être considérés tels un effet de classe : seule l'atorvastatine réduit significativement la mortalité et le nombre d'hospitalisations pour aggravation d'une IC, la simvastatine et l'atorvastatine améliorent toutes deux la fonction systolique, alors que la rosuvastatine, utilisée dans les essais CORONA et GISSI-HF, ne démontre aucun bénéfice sur ces paramètres. Il existe des différences entre statines inhérentes à leurs propriétés pharmacologiques. Une des explications potentielles réside dans la haute lipophilie de l'atorvastatine et de la simvastatine. La rosuvastatine, statine hydrophile, présente une faible pénétration dans le muscle cardiaque. Ceci pourrait expliquer le bénéfice retrouvé avec les statines lipophiles sur la FEVG. Toutefois, cette méta-analyse souffre de quelques limitations, notamment liées à l'hétérogénéité des modalités de traitement (type de statine utilisée, dosage et durée de traitement). Il faut également souligner que la majorité des patients de cette méta-analyse est issue des études CORONA et GISSI-HF, les huit autres études étant de petite taille, chacune comptabilisant une centaine de patients voire moins [265].

En conclusion, des études complémentaires sont nécessaires afin de clarifier les effets bénéfiques des statines ou leur absence chez les patients insuffisants cardiaques. Ainsi, il serait souhaitable de réaliser un essai contrôlé randomisé à grande échelle avec une statine lipophile telle que l'atorvastatine.

3.3. Mécanismes des effets bénéfiques des statines dans l'insuffisance cardiaque

Plusieurs mécanismes en relation avec leurs propriétés pléiotropiques peuvent expliquer les effets bénéfiques potentiels des statines dans l'IC.

3.3.1. *Effets anti-inflammatoires*

Il est désormais établi que l'IC est associée à un syndrome inflammatoire systémique, caractérisé par un accroissement de la sécrétion de cytokines pro-inflammatoires responsables de l'apoptose des cardiomyocytes. Des taux élevés de facteurs pro-inflammatoires tels que l'IL-6, le TNF- α et la CRP sont des marqueurs de mauvais pronostic chez les patients insuffisants cardiaques [266] [267].

Sola *et al.* ont évalué l'effet des statines sur les taux des paramètres inflammatoires auprès de 446 patients insuffisants cardiaques ayant une FEVG inférieure à 35%. A l'issue des deux années de suivi, les statines réduisent significativement les taux de CRP, d'IL-6 et du récepteur II du TNF- α [268].

3.3.2. Effets anti-oxydants

Plusieurs études expérimentales et cliniques ont souligné l'importance du stress oxydatif dans le développement de l'IC, et son rôle déterminant dans le pronostic de cette pathologie. L'enzyme NADPH oxydase semble être la principale source d'ERO ; celles-ci sont impliquées dans le développement d'une hypertrophie cardiaque et d'une dysfonction contractile des cardiomyocytes.

L'atorvastatine et la pravastatine, administrées chez des patients atteints d'une IC sévère, réduisent l'activité NADPH oxydase et en conséquence la production de radicaux libres, via l'inhibition de l'activité de la GTPase Rac1 [266] [267].

3.3.3. Fonction endothéliale

Les patients insuffisants cardiaques présentent une altération de la vasodilatation endothélium-dépendante. Dans l'IC chronique, la dysfonction endothéliale, caractérisée par une diminution de la biodisponibilité du NO au sein des coronaires, est bien établie [267]. La baisse de la biodisponibilité du NO s'accompagne notamment d'un défaut de vascularisation myocardique, favorise la dysfonction ventriculaire gauche et le remodelage cardiaque, et enfin affaiblit le rendement du myocarde [269] [266].

Vingt patients atteints d'IC chronique ont été randomisés en deux groupes : simvastatine 10 mg/jour *versus* ézetimibe 10 mg/jour. Après 4 semaines de traitement, seule la simvastatine améliore la vasodilatation endothélium-dépendante chez les patients insuffisants cardiaques, et ce pour des taux comparables de LDL-cholestérol entre les deux groupes. En parallèle, on observe une augmentation de l'activité de la SOD (enzyme anti-oxydante) dans le groupe traité alors qu'aucun effet n'est constaté dans le groupe témoin. La simvastatine améliore la biodisponibilité du NO, en partie en le protégeant d'une inactivation par les radicaux libres, indépendamment de la baisse du LDL-cholestérol [269]. De la même façon, la rosuvastatine, administrée pendant 12 semaines à raison de 40 mg/jour, diminue le stress oxydatif, rétablit la fonction endothéliale et active les progéniteurs des cellules endothéliales qui concourent à la réparation artérielle, et améliore les performances ventriculaires gauches dans un contexte d'IC chronique [270].

3.3.4. Remodelage cardiaque et hypertrophie ventriculaire gauche

Le remodelage ventriculaire gauche, inhérent à l'IC, implique des altérations complexes des cardiomyocytes. Ras, Rho et Rac sont impliquées dans la promotion de l'hypertrophie ventriculaire gauche ; les statines pourraient ainsi atténuer le remodelage ventriculaire gauche via l'inhibition de l'activité de ces protéines [266].

Une étude expérimentale menée chez le rat a étudié l'impact d'un traitement par atorvastatine sur la dysfonction ventriculaire gauche et le remodelage qui compliquent les suites d'un IDM. La FEVG est plus élevée tandis que les diamètres diastolique et systolique du ventricule gauche sont plus petits dans le groupe traité que le groupe témoin. L'atorvastatine améliore la fonction ventriculaire gauche et limite le remodelage par la réduction de la fibrose myocardique et l'apoptose des cardiomyocytes [271].

Dans une étude prospective randomisée de 108 patients, ceux traités par atorvastatine bénéficient d'une réduction significative du diamètre diastolique du ventricule gauche (de 57.1 à 53.4 mm) alors que les patients traités par placebo ont subi une augmentation de ce diamètre (de 56.1 à 60.3 mm) après 12 mois de suivi [272]. A l'inverse, dans l'essai UNIVERSE (*Rosuvastatine Impact on Ventricular Remodelling Lipids and Cytokines*), un traitement à haute dose par rosuvastatine 40 mg/jour n'améliore pas la fonction ventriculaire gauche comparé au placebo. Comme nous l'avons proposé précédemment, ces résultats contradictoires peuvent être le reflet de différences pharmacologiques entre statines avec d'une part l'atorvastatine lipophile et d'autre part la rosuvastatine hydrophile dotée d'une faible perméabilité membranaire. Des études complémentaires chez l'homme sont nécessaires afin de préciser, s'il existe, l'effet bénéfique des statines dans l'amélioration de la fonction ventriculaire gauche [266].

3.3.5. Effets anti-arythmiques potentiels

Il a été proposé qu'une part du bénéfice des statines sur la mortalité chez les patients insuffisants cardiaques soit en lien avec une réduction des arythmies ventriculaires [260]. Ces propriétés seront développées dans le chapitre suivant.

On peut donc expliquer l'effet des statines sur l'IC par leurs propriétés anti-inflammatoires, anti-oxydantes, l'amélioration de la fonction endothéliale et de la FEVG.

3.4. Hypothèses des effets délétères des statines dans l'insuffisance cardiaque

En dépit des nombreux effets bénéfiques des statines, certaines de leurs propriétés pourraient s'avérer néfastes chez les patients insuffisants cardiaques. Des études observationnelles ont souligné une association entre des bas niveaux de cholestérol total et un pronostic défavorable

chez les patients porteurs d'une IC avancée. Un point demeure incertain : un cholestérol bas est-il responsable d'une mortalité accrue ou le reflet d'un stade avancé de la maladie ?

Trois hypothèses ont été avancées pour expliquer les potentiels effets délétères des statines dans l'IC [266].

3.4.1. L'hypothèse endotoxine-lipoprotéine

Les lipoprotéines neutraliseraient les endotoxines circulantes, impliquées dans la progression de l'IC par la libération de cytokines pro-inflammatoires. Ainsi, les statines, en diminuant le taux de lipoprotéines, supprimeraient cet effet protecteur. Par l'accroissement des endotoxines circulantes, les statines pourraient en outre aggraver la réponse inflammatoire et favoriser la progression de la pathologie [266] [273].

3.4.2. L'hypothèse ubiquinone

Le coenzyme Q10, également connu sous le nom ubiquinone, est un agent anti-oxydant impliqué dans la phosphorylation oxydative mitochondriale. Il est présent dans toutes les cellules et membranes et joue un rôle central dans la chaîne respiratoire mitochondriale. Les patients atteints d'une IC sévère présentent des taux réduits de coenzyme Q10 ; on ignore si cette diminution est secondaire à un catabolisme accru ou attribuable à un défaut de synthèse. Une méta-analyse, réalisée par Sander *et al.*, révèle qu'un traitement par coenzyme Q10 améliore de façon significative la FEVG chez les patients insuffisants cardiaques.

Les statines, par inhibition de l'HMG-CoA réductase, bloquent la synthèse du coenzyme Q10. La réduction des taux de coenzyme Q10 pourrait entraîner une diminution du transport d'électrons via le coenzyme Q10 dans la chaîne respiratoire mitochondriale, à l'origine d'une réduction de la production d'adénosine triphosphate, et de l'inhibition des fonctions anti-oxydantes du coenzyme Q10. Ceci pourrait affaiblir les défenses cellulaires contre l'attaque des radicaux libres et aggraver l'IC.

La réduction des taux de coenzyme Q10 par les statines est tout à fait documentée dans les études animales et humaines. Toutefois, aucune étude jusqu'à présent n'a pu établir qu'une diminution du coenzyme Q10 chez les patients insuffisants cardiaques traités par statine aggrave leur pronostic [266] [273].

3.4.3. L'hypothèse sélénoprotéines

Les sélénoprotéines jouent un rôle essentiel dans le développement, l'homéostasie métabolique et les défenses anti-oxydantes. Le déficit en sélénium ou la dysfonction des sélénoprotéines ont été associés avec des myopathies. L'expression de ces protéines dépend

d'une molécule ARN transfert spécialisée appelée ARNt-sélénocystéine. En inhibant la voie du mévalonate, les statines diminuent l'isopentényl-pyrophosphate, nécessaire à l'activation de l'ARNt-sélénocystéine, et diminuent de ce fait la production des sélénoprotéines. En théorie, les statines pourraient donc être à l'origine de cardiomyopathies [266] [274].

Toutefois, ces hypothèses sont purement théoriques dans la mesure où aucune ne s'est vérifiée chez l'Homme.

Le bénéfice des statines dans l'IC n'étant pas clairement défini, des études complémentaires sont nécessaires. Cependant, l'amélioration de la fonction endothéliale et de la fonction ventriculaire gauche, les effets anti-inflammatoires et anti-oxydants des statines (figure 26) pourraient contribuer à la réduction du risque d'hospitalisation pour décompensation cardiaque voire minimiser la mortalité chez les patients insuffisants cardiaques.

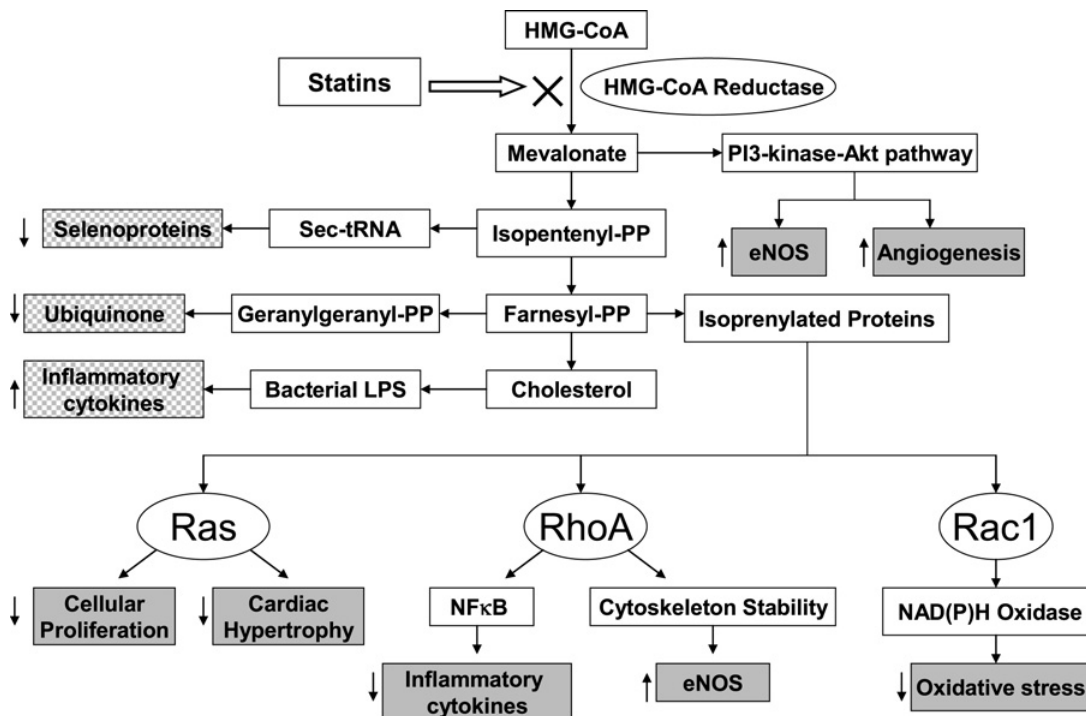


Figure 26 : Biosynthèse du cholestérol - effets bénéfiques et délétères des statines dans l'insuffisance cardiaque [266]

4. TROUBLES DU RYTHME CARDIAQUE

Les statines sont associées à une réduction significative de la morbidité et de la mortalité cardiovasculaires. La mort subite cardiaque est l'une des causes les plus fréquentes de mortalité dans les pays industrialisés et survient dans 60 à 80% des cas dans un contexte de cardiopathie coronaire (CC). Elle est définie comme la survenue d'un décès inattendu de cause cardiaque

dans l'heure qui suit l'apparition de symptômes aigus tels la douleur thoracique ou l'essoufflement. Ses étiologies majeures sont représentées par les arythmies ventriculaires : extrasystoles, fibrillation et tachycardie ventriculaires. De grandes études randomisées ont démontré que les statines diminuent le risque de mort subite cardiaque chez les sujets porteurs de CC, d'où l'hypothèse que le bénéfice sur la mortalité cardiaque apporté par ces molécules est lié à leur efficacité sur les arythmies ventriculaires. Le potentiel anti-arythmique des statines a également été recherché dans la fibrillation auriculaire. En effet, parmi les troubles du rythme cardiaque, la fibrillation auriculaire en est le plus fréquent. Elle concerne plus de 4.5 millions de personnes en Europe. L'hypertension artérielle, le diabète, l'obésité, le syndrome métabolique et l'athérosclérose en sont les principaux facteurs de risque.

4.1. Rappel sur l'activité électrique du cœur

L'activité électrique du cœur (figure 27), responsable de sa contraction, se transmet à partir du nœud sinusal de Keith et Flack constitué d'un groupe de cellules possédant une rythmicité spontanée et situé au niveau du sommet de l'oreillette droite. L'influx électrique diffuse dans les deux oreillettes, provoquant leur contraction, et transite ensuite par le nœud auriculo-ventriculaire, situé au niveau de la cloison auriculo-ventriculaire. Il progresse ensuite dans la cloison inter-ventriculaire par le faisceau de His qui se divise en 2 branches, droite et gauche se terminant par le réseau de Purkinje et responsables de la contraction des ventricules.

L'électrocardiogramme enregistre l'activité électrique du cœur sous forme d'une série d'ondes, l'onde P correspondant à la dépolarisation et la contraction des oreillettes, le complexe QRS traduisant la dépolarisation des ventricules et leur contraction (systole) et enfin l'onde T correspondant à la repolarisation des ventricules et à leur période de repos (diastole).

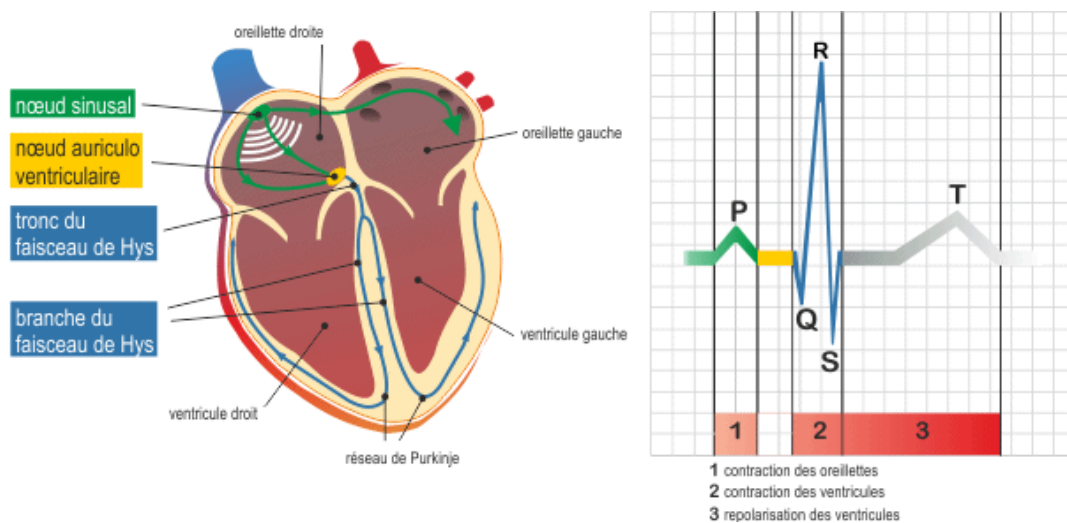


Figure 27 : Le cœur et son activité électrique [275]

4.2. Statines et arythmies ventriculaires

4.2.1. *Bases physiopathologiques*

Les tachyarythmies ventriculaires sont des anomalies de l'activité électrique du myocarde, caractérisées par un rythme cardiaque anormalement élevé dont l'origine est localisée au-dessous de la bifurcation du faisceau de His. Elles comprennent notamment la tachycardie ventriculaire et la fibrillation ventriculaire.

La tachycardie ventriculaire (TV) est une tachycardie régulière, due à l'éclosion d'un foyer ectopique ou à un phénomène de réentrée qui supprime les centres normaux d'automatisme supra-ventriculaire (figure 28). Ses étiologies sont pour l'essentiel représentées par l'insuffisance coronarienne, aiguë ou chronique (70% des cas), et les cardiomyopathies évoluées acquises ou congénitales. Le diagnostic est électrocardiographique et repose sur la présence de complexes QRS larges et réguliers dont la fréquence est supérieure à 100 bpm (battement par minute), associés en général à une dissociation atrio-ventriculaire. Le traitement est variable, fonction de la tolérance hémodynamique : en cas d'intolérance majeure, choc électrique externe, sinon anti-arythmiques par voie intraveineuse. La prévention des récurrences fait appel, en cas de résistance au traitement pharmacologique, aux défibrillateurs automatiques implantables ou à l'ablation radiofréquence du foyer ectopique. Le risque évolutif est la transformation en fibrillation ventriculaire.

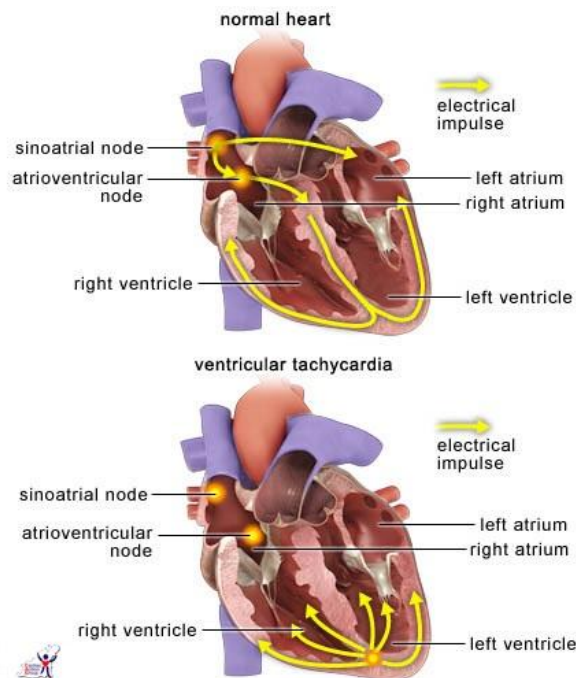


Figure 28 : Tachycardie ventriculaire [276]

La fibrillation ventriculaire (FV) correspond à la désorganisation totale de l'activité électrique et par conséquent mécanique du myocarde ventriculaire. En l'absence de choc électrique, elle évolue vers l'arrêt cardio-circulatoire [277].

Les arythmies ventriculaires (AV) surviennent volontiers dans un contexte d'ischémie myocardique aiguë ou en présence de tissu myocardique cicatriciel. Au décours des syndromes coronariens aigus, la reperfusion par angioplastie ou thrombolyse est elle-même associée à un risque d'arythmies ventriculaires mettant en jeu le pronostic vital. Certaines conditions électrophysiologiques prédisposent aux AV. Par exemple, la diminution de la variabilité de la fréquence cardiaque (variation de l'intervalle entre 2 battements consécutifs) associée à une réduction du tonus parasympathique est un facteur prédictif d'évènements arythmiques. L'augmentation de la variabilité de QT ou l'allongement de l'intervalle QTc¹⁸ peut refléter une hétérogénéité de la phase de repolarisation du myocarde ventriculaire et constituer également un élément prédictif d'AV. De même, les potentiels ventriculaires tardifs, ondes de très faible amplitude et de fréquence élevée, survenant à la fin de la dépolarisation des ventricules, témoignent de l'existence de zones de conduction lente et hétérogène dans un myocarde lésé (cicatrice d'infarctus du myocarde, cardiomyopathie..) et constituent un substrat propice à la survenue d'AV [278].

4.2.2. Données expérimentales et cliniques

De nombreuses études observationnelles, analyses en sous-groupe et post-hoc ont évalué la relation entre l'usage des statines et l'incidence des AV et de mort subite cardiaque chez des sujets porteurs de cardiopathies ischémiques et non ischémiques, avec des résultats contrastés.

➤ *Insuffisance cardiaque*

Des essais cliniques ont également évalué l'effet anti-arythmique des statines chez les sujets insuffisants cardiaques avec des résultats très mitigés. L'étude MADIT-II (*Multicenter Automatic Defibrillator Implantation Trial*) qui enrôle des patients porteurs de cardiopathie ischémique ayant une FEVG $\leq 30\%$, démontre que l'utilisation des statines baisse de 28% le risque d'un premier épisode d'AV ainsi que le nombre de récurrences et le risque de mort subite cardiaque [279]. Dans l'étude DEFINITE (*Defibrillators in Non-Ischemic cardiomyopathy Treatment Evaluation*) évaluant le bénéfice de l'implantation de défibrillateurs automatiques en prévention primaire des AV chez des sujets atteints de

¹⁸ L'intervalle QT correspond à la systole, c'est à dire à la contraction des ventricules cardiaques et d'un point de vue électrique, aux temps de dépolarisation et repolarisation ventriculaires. QTc est la valeur de QT corrigé pour la fréquence cardiaque.

cardiomyopathie non ischémique, le taux de mort subite cardiaque est de 0.9% dans le groupe traité par statines et de 5.2% dans le groupe non traité, sans avoir d'effet notable sur la fréquence des épisodes d'AV [280]. L'étude SCD-HeFT (*Sudden Cardiac Death in Heart Failure Trial*) qui enrôle des patients souffrant d'insuffisance cardiaque d'origine ischémique et non ischémique retrouve une tendance bénéfique des statines dans la prévention des tachycardies ventriculaires (20% de TV contre 25% dans le groupe placebo), sans que les chiffres soient statistiquement significatifs [281]. Coleman *et al.* rapportent des résultats qui vont dans le même sens dans l'évaluation d'une cohorte de 1445 patients porteurs de défibrillateur automatique et de cardiomyopathies ischémiques ou non ischémiques ; la mortalité toutes causes confondues est diminuée de 37%, sans que l'occurrence des événements de TV et FV le soit significativement, même si la tendance est à la baisse [282].

➤ *Mort subite cardiaque*

En raison de l'impact de la mort subite cardiaque (MSC) en termes de santé publique, de nombreux investigateurs se sont intéressés à l'action des statines sur ce phénomène. Une méta-analyse regroupant 10 essais cliniques randomisés pour un total de 22 275 patients conclut à une baisse du risque de MSC de 19% dans les sous-groupes traités par statines (50% du total). L'étude ne précise pas le pourcentage exact de cardiomyopathies ischémiques, cependant 69% des patients ont des antécédents d'infarctus du myocarde [283]. Dans un petit essai clinique randomisé de 110 patients présentant une insuffisance cardiaque, Vrtovec *et al.* démontrent le bénéfice de l'atorvastatine (10 mg/jour) dans la réduction de la MSC : 5% de mortalité dans le groupe statine contre 22% dans le groupe placebo ; dans cette étude, le groupe statine contient une plus forte proportion de cardiomyopathies d'origine ischémique [284]. Cependant, les essais cliniques contrôlés CORONA et GISSI-HF, évaluant tous deux les effets de la rosuvastatine dans un échantillon de patients souffrant d'insuffisance cardiaque, ne retrouvent pas de bénéfice des statines sur la MSC ou la mortalité globale cardiovasculaire [264] [285].

Récemment une méta-analyse incluant 29 essais cliniques randomisés selon les critères de traitement par statines versus sans statines ou statines à doses fortes versus doses normales, aboutit à la conclusion que les statines ne diminuent pas de façon significative le risque de tachyarythmie ventriculaire mais qu'elles sont par contre associées à une réduction modeste de 10% de la mort subite cardiaque [286]. Une autre méta-analyse toute aussi récente, regroupant 9 études sur les effets des statines dans les tachyarythmies ventriculaires, conclut quant à elle, à une réduction de 31% du risque de TV/FT chez les sujets atteints de CC ou de cardiomyopathie non ischémique [287].

➤ *Cardiopathies ischémiques*

Sur un échantillon de 78 patients coronariens porteurs d'un défibrillateur implantable, De Sutter *et al.* rapportent une diminution de l'incidence des épisodes d'AV dans le groupe traité par statines par rapport à celui n'en prenant pas (22% vs 57% respectivement) [288], alors qu'une étude similaire, sur le même profil de patients ne retrouve aucun effet favorable [289]. L'étude AVID (Antiarrhythmics Versus Implantable Defibrillators) compare le bénéfice, en prévention secondaire, du défibrillateur automatique implantable par rapport au traitement médicamenteux anti-arythmique dans un échantillon de patients porteurs d'une cardiopathie ischémique et ayant présenté un épisode de fibrillation ventriculaire ou de tachycardie ventriculaire soutenue. Elle conclut à une réduction de 40% du risque de récurrence de tachycardie et/ou fibrillation ventriculaires chez les patients sous statines [290].

Le seul essai clinique contrôlé évaluant l'effet des statines sur les AV est l'étude CLARIDI (*The Cholesterol Lowering and Arrhythmias Recurrences After Internal Defibrillator Implantation*). Elle randomise en 2 groupes (106 patients : 53/53) des patients normocholestérolémiques, souffrant de CC et de troubles du rythme ayant nécessité l'implantation d'un défibrillateur automatique : un groupe atorvastatine à la dose de 80 mg/jour et un groupe placebo. Sur une période de suivi de un an, on observe un taux de déclenchement du défibrillateur de 21% dans le groupe statine contre 38% dans le groupe placebo, résultat en faveur d'une activité anti-arythmique des statines indépendante de son action hypolipémisante [291].

Par contre, les effets bénéfiques des statines dans les AV apparaissent avec une évidence croissante dans plusieurs études menées chez des patients présentant un IDM ou faisant l'objet d'une procédure de revascularisation. L'analyse du registre GRACE évoque l'effet bénéfique des statines dans la prévention des événements arythmiques majeurs au cours des syndromes coronariens aigus; les patients préalablement traités par statines ont un risque de TV, FV et d'arrêt cardiaque minoré de 20% pendant leur hospitalisation [292]. D'après les données du registre NRM14¹⁹, l'instauration d'un traitement par statines au cours des 24 premières heures d'une hospitalisation pour IDM diminue également l'incidence des arythmies ventriculaires, alors que l'arrêt brutal d'un traitement par statines augmente le risque d'événements arythmiques majeurs par rapport à des patients non traités par statines [293]. D'autres études rapportent une diminution de l'incidence des arythmies ventriculaires et auriculaires sur une période de 6 mois, chez des patients ayant subi un pontage coronarien, traités par statines au moment de l'intervention [294]. De plus, dans un petit

¹⁹ NRM14 (National Registry of Myocardial Infarction 4) est une base de données observationnelles et prospectives de patients hospitalisés pour infarctus du myocarde dans les 1230 hôpitaux participants à travers les Etats-Unis.

essai portant sur 72 patients hospitalisés pour IDM, l'administration de pravastatine à la dose de 40 mg/jour, associée au traitement thrombolytique diminue l'incidence des AV dans la période post-infarctus (27% *versus* 63% dans le groupe placebo sans statines) [295]. L'atorvastatine, à la dose de 40 mg/jour après une dose de charge de 60 mg à l'hospitalisation, diminue par 2 le nombre d'épisodes de TV chez des patients présentant un IDM par rapport à un traitement standard (10 mg/jour) [296].

Ces résultats sont confortés par des études chez l'animal. Des expérimentations *in vivo* chez le rat ont démontré l'intérêt de la pravastatine dans la diminution de la fréquence et de la durée des épisodes de TV et FV, complications de la reperfusion après ischémie myocardique, que ce soit en prévention par voie orale pendant 7 jours [297] ou 22 jours avant l'ischémie ou au début de la reperfusion [298]. Les résultats sont similaires avec la rosuvastatine [297]. Dans un modèle d'ischémie myocardique chez le porc, Lazar *et al* observent que le prétraitement par atorvastatine diminue significativement le nombre de cardioversions électriques pour AV par rapport au placebo [299].

➤ *Conclusion*

Les résultats divergents pour bon nombre d'études cliniques peuvent s'expliquer par le fait que la majorité des études sont issues d'analyses en sous-groupes et non d'essais cliniques randomisés avec pour critère d'évaluation principal ou secondaire l'effet des statines sur les AV (excepté l'essai CLARIDI). Ces derniers sont nécessaires afin de clarifier, si elle existe, l'activité anti-arythmique des statines chez l'homme. On admet cependant que les statines diminuent l'incidence des AV, et les recommandations récentes de *l'American College of Cardiology*, *l'American Heart Association* et la Société Européenne de Cardiologie vont dans le sens de la prescription des statines chez les sujets porteurs de cardiopathie coronaire afin de réduire le risque d'évènements arythmiques et de mort subite cardiaque [278].

4.2.3. Mécanismes de l'action anti-arythmique

Dans les analyses en sous-groupes, le bénéfice des statines sur les évènements arythmiques ventriculaires s'avère indépendant des modifications du taux des lipides plasmatiques. Plusieurs mécanismes en relation avec leurs effets pléiotropiques peuvent expliquer le rôle des statines dans la réduction d'épisodes d'AV et/ou de mort subite cardiaque.

Les propriétés anti-inflammatoires, antiprolifératives et anti-thrombotiques des statines sur les lésions athéroscléreuses sont bien établies, de même que leur contribution dans la régression et la stabilisation de la plaque d'athérome. De plus, les statines jouent un rôle important dans la régulation du tonus vasculaire coronaire par leur action positive sur la production et la biodisponibilité du NO. De ce fait, elles améliorent la perfusion myocardique, les lésions de reperfusion après syndrome coronarien aigu, diminuent le

risque de rupture de plaque, protégeant ainsi des conditions électrophysiologiques qui compliquent l'ischémie et prédisposent aux AV. On sait également que les statines diminuent le stress oxydatif induit par l'ischémie et responsable des lésions de la membrane cellulaire et de la surcharge en calcium, situation propice au déclenchement d'AV [278].

La diminution de la fréquence des potentiels ventriculaires tardifs par les statines au stade précoce de l'IDM est en faveur d'un effet anti-arythmique direct [295]. Les statines baissent également l'occurrence des extrasystoles ventriculaires induites par l'exercice physique. Cet effet est indépendant des marqueurs de maladie coronarienne, et donc sans relation avec un mécanisme ischémique [277]. De même, plusieurs études suggèrent que les statines augmentent la variabilité du rythme cardiaque, dont la diminution est un facteur de risque de survenue de troubles du rythme et de MSC. L'atorvastatine provoque une hausse de la variabilité du rythme cardiaque chez des sujets dyslipémiques ou en insuffisance cardiaque. Des données expérimentales confirment ces résultats avec la rosuvastatine dans un modèle animal d'athérosclérose. La simvastatine a, de même, une action bénéfique sur le tonus parasympathique responsable de l'augmentation de la variabilité du rythme cardiaque dans un modèle d'insuffisance cardiaque [278]. Cependant, Riahi *et al* ne confirment pas ces résultats chez des patients coronariens porteurs d'un défibrillateur automatique [289]. D'autre part, l'atorvastatine diminue la variabilité de QT et la durée de QTc dont l'augmentation prédispose au développement d'AV [278].

Par leur action sur les propriétés physico-chimiques et la composition en acides gras de la membrane cellulaire, les statines modifient la conductance des canaux ioniques et par là même l'excitabilité et la conduction ventriculaires [278].

On peut donc expliquer l'activité des statines sur les arythmies ventriculaires, outre leur action anti-arythmique directe, par leurs propriétés anti-ischémiques, anti-inflammatoires et leur modulation sur le système nerveux autonome.

4.3. Statines et fibrillation auriculaire

4.3.1. Bases physiopathologiques

La fibrillation auriculaire (FA) est une arythmie d'origine supraventriculaire, en relation avec une activité électrique anarchique des oreillettes, conduisant à une altération de leur fonction mécanique. Le diagnostic est électrocardiographique et repose sur l'absence d'ondes P, remplacées par des oscillations rapides, variables en amplitude, forme et cycles. Le rythme ventriculaire est irrégulier, en général rapide. Les mécanismes d'initiation et de maintien sont complexes et incomplètement élucidés. La majorité des FA prend naissance dans l'oreillette gauche, au niveau de la zone d'entrée des veines pulmonaires. Le traitement

fait appel au contrôle de la fréquence cardiaque par substances bradycardisantes (inhibiteurs calciques, β -bloquants, digitaliques...) ou au contrôle du rythme cardiaque par cardioversion pharmacologique (anti-arythmiques) ou cardioversion électrique (choc électrique). En cas d'inefficacité de ces thérapeutiques, l'ablation de la zone arythmogène consiste à réaliser des lésions linéaires ou circonférentielles au niveau, respectivement, de l'oreillette gauche et des veines pulmonaires, ces lésions ayant pour but d'interrompre la conduction fibrillatoire.

Selon son évolution temporelle, la FA est définie comme paroxystique quand sa durée est inférieure à 7 jours et sa fin spontanée, elle est persistante lorsque sa durée est supérieure à 7 jours et que le retour au rythme sinusal nécessite un traitement pharmacologique ou une cardioversion électrique. Elle est dite permanente quand la cardioversion est inefficace. Quand elle devient persistante, la FA engendre des modifications électriques et structurelles des oreillettes connues sous le nom de remodelage, lui-même participant au substrat arythmogène. La FA est notamment associée à l'hypertension artérielle et l'insuffisance cardiaque, aux cardiopathies valvulaires et ischémiques [300].

Le rôle de l'inflammation et du stress oxydatif dans le déclenchement, la récurrence et le maintien de la FA a été démontré expérimentalement. L'élévation du taux sérique de la PCR est associée à une augmentation de la fréquence de la FA chez des patients ayant subi un pontage coronarien et ce plus volontiers dans sa forme persistante [301]. L'acide ascorbique, à la dose de 2g en préopératoire, poursuivi à raison de 1g/jour pendant 5 jours diminuent de 66% le risque de FA chez l'homme dans les suites de pontage coronarien [301]. En raison de leurs effets pléiotropiques sur l'inflammation et le stress oxydatif, les statines ont été étudiées dans de nombreuses situations cliniques accompagnant la FA.

4.3.2. Données expérimentales et cliniques

Les données disponibles chez l'homme restent limitées par la taille des populations étudiées et les caractéristiques des patients enrôlés, dans la mesure où elles incluent différents types de FA, dans des contextes (postopératoire, après cardioversion) et situations pathologiques particuliers (cardiopathie coronaire, insuffisance cardiaque..).

➤ *Fibrillation auriculaire paroxystique*

Dans la FA paroxystique, Dernellis *et al.* démontrent le bénéfice de l'atorvastatine, à la dose de 20 à 40 mg/jour, chez des sujets dont la PCR est augmentée (hypertension artérielle et/ou diabète dans 60% et 15% des cas respectivement) et ayant présenté au moins 1 épisode de FA paroxystique ; le suivi à 6 mois met en évidence une résolution complète de l'arythmie, parallèlement à une baisse de la PCR, chez 65% des patients du groupe traité par statine contre 10% dans le groupe placebo [302]. Une étude menée à plus long terme (7 ans en moyenne), sur un petit échantillon de Japonais sans pathologie cardiaque associée, ne

montre par contre aucun effet des statines dans la prévention du passage à la chronicité de la FA paroxystique. Pour l'interprétation des résultats, il est nécessaire de prendre en considération que les doses conventionnelles recommandées au Japon sont d'environ la moitié de celles utilisées en Europe et aux Etats-Unis [303]. Dans une étude post hoc de l'essai J-RHYTHM (*The Japanese Rhythm Management Trial for Atrial Fibrillation*) sur 823 personnes présentant une FA paroxystique, le traitement par statine ne diminue pas la fréquence des récurrences de FA. Cependant, cette étude souffre de limitations liées au manque de données sur les doses de statines utilisées [304]. Dans l'étude JUPITER (hommes et femmes sans pathologie cardiovasculaire connue avec une PCR élevée >2 mg/L, traités par rosuvastatine à raison de 20 mg/jour), une analyse en sous-groupe rapporte une diminution de 23 à 28% de l'incidence de FA paroxystique dans le groupe statine par rapport au groupe placebo. L'intérêt de ces résultats réside dans le fait que JUPITER est un essai clinique randomisé en double aveugle, de grande taille, recrutant 17 120 personnes d'origines ethniques différentes, en bonne santé apparente. L'interprétation est néanmoins limitée par le contexte de l'étude, la FA ne faisant pas partie des critères d'évaluation et en l'absence d'enregistrements ECG, les FA asymptomatiques ne sont pas décomptées [305].

Les sujets porteurs de pacemaker permanent s'avèrent être des modèles de plus en plus utilisés pour étudier les effets des traitements de la FA ; ces appareils améliorent en effet la détection et la quantification des épisodes de FA paroxystique, d'autant si ces derniers sont courts et/ou asymptomatiques. ATAHEB (*Atorvastatin Trial for Atrial Heart rate Episodes in patients with Bradycardia*) est le premier essai clinique ouvert qui randomise 106 patients appareillés en un groupe statine (atorvastatine 20 mg/jour) et un groupe sans statine. Après un an de suivi, les patients sous atorvastatine ont moins d'épisodes de FA de durée supérieure à 10 minutes que le groupe sans statine, sans qu'il y ait cependant de différence entre les 2 groupes dans la fréquence des épisodes dont la durée est comprise entre 1 et 10 minutes [306]. Une méta-analyse de 3 études évaluant l'utilité des statines dans la prévention des épisodes de FA chez des sujets porteurs d'un pacemaker retrouve un bénéfice des statines chez les sujets appareillés pour maladie du nœud sinusal à la différence de ceux présentant un bloc auriculo-ventriculaire pour lesquels on ne relève aucun avantage [307].

Enfin, peu de données sont disponibles concernant l'équivalence des statines dans leur efficacité sur la prévention de la FA. Chez des patients à risque cardio-vasculaire et/ou dyslipidémiques, à la dose identique de 10 mg/jour, l'atorvastatine, statine lipophile, est plus efficace que la pravastatine, statine hydrophile, dans la prévention de la récurrence des épisodes de FA et de sa transformation en FA permanente [308].

➤ *Fibrillation auriculaire associée à la maladie coronarienne*

Le rôle de l'inflammation dans la physiopathologie des cardiopathies coronaires (CC) et des SCA, ainsi que l'efficacité des statines en prévention primaire et secondaire sont désormais bien établis (voir plus haut). Plusieurs études ont recherché le bénéfice des statines dans la prévention de la FA associée aux CC, notamment dans leurs manifestations aiguës comme l'infarctus du myocarde au cours duquel la FA augmente la mortalité et prolonge la durée d'hospitalisation.

Dans une étude observationnelle de 449 patients présentant une CC stable, les statines entraînent une diminution du risque relatif de développement d'une FA de 63% à 5 ans de suivi (9% contre 15% dans le groupe placebo [309]). Ces résultats ont été confortés par ceux de l'étude HERS (*Heart and Estrogen/Progestin Replacement Study*), dans laquelle 2763 femmes ménopausées coronariennes traitées par statines ont une réduction de l'incidence et du risque de récurrence de FA de 55% et 64% respectivement, par rapport au placebo, sur un suivi de 4 ans [310]. Ces résultats s'avèrent indépendants du taux initial de cholestérol plasmatique et de ses modifications sous traitement [309] [310]. Cependant, dans une large cohorte de 13 783 patients porteurs de CC, Adabag *et al.* n'observent aucun effet favorable des statines sur l'incidence de la FA, après un suivi de 4.8 ans, excepté chez les sujets souffrant d'insuffisance cardiaque associée [311].

L'efficacité des statines dans les SCA est également controversée. Les données du registre GRACE (64 679 personnes) démontrent que chez les patients sous statines au moment de leur hospitalisation pour SCA, l'incidence de la FA est moindre, comparée aux patients non traités, pendant leur séjour à l'hôpital (6.9% versus 8.2%) [292]. Dans l'étude Medicare enrôlant 29 000 assurés hospitalisés pour SCA ou revascularisation coronaire et sans antécédents de FA, un traitement par statines, initié dans le mois qui suit la sortie de l'hôpital, réduit de façon modeste mais significative le risque d'apparition d'une FA à 5 et 10 ans (taux d'incidence de 32.6% et 51.2% respectivement contre 38.3% et 58% dans le groupe placebo) ; c'est la plus grande étude témoignant de l'intérêt des statines en prévention primaire chez les coronariens [312]. Plus spécifiquement, l'analyse du registre FAST-MI (*French registry of Acute ST-elevation and non-ST-elevation Myocardial Infarction*)²⁰ atteste qu'à la phase aiguë de l'infarctus du myocarde, l'instauration précoce d'un traitement par statines, dans les 48 heures qui suivent l'admission à l'hôpital, réduit le risque de FA paroxystique de 40% pendant l'hospitalisation, quelle que soit la statine

²⁰ FAST-MI est une étude prospective multicentrique menée en 2005, dont l'objectif était la collecte des données concernant la prise en charge et le pronostic de patients hommes et femmes admis en unité de soins intensifs en France avec un diagnostic d'infarctus du myocarde.

utilisée [313]. Cependant, l'analyse post hoc de l'essai clinique MIRACL (Myocardial Ischemia Reduction with Aggressive Cholesterol Lowering) ne montre aucun effet de l'atorvastatine à raison de 80 mg/jour sur l'incidence de nouveaux cas de FA sur une période de 4 mois, lorsqu'elle est instaurée dans les 4 jours qui suivent le début d'un SCA. Parmi les 225 patients présentant une FA à l'enrôlement, 42.7% du groupe statine sont en rythme sinusal à la fin de l'étude contre 32.4% dans le groupe placebo, mais la différence n'est pas statistiquement significative. La courte durée du suivi est par contre une limitation pour conclure à l'impact potentiel des statines sur l'inflammation, le remodelage auriculaire et donc la FA [314].

Young-Xu *et al.* suggèrent l'existence d'un effet dose réponse des statines dans la prévention de la FA. L'administration irrégulière de statines n'a aucun effet prophylactique. De plus, le risque de développement d'une FA est inversement proportionnel à la durée du traitement, avec une diminution du risque relatif qui passe de 0.75 après 1 à 2 ans de traitement, à 0.17 après 7 à 8 ans [309]. D'après les données du registre FAST-MI, il existe une relation linéaire entre la dose de statine et le risque de développement d'une FA, si elle est prescrite précocement au cours de l'IDM ; ce risque est diminué jusqu'à 60% pour des doses élevées d'atorvastatine à 80 mg/jour [313]. Cependant, d'après les résultats des essais cliniques PROVE IT-TIMI 22 et A to Z (*Aggrastat to Zocor*), les statines à dose forte, comme l'atorvastatine à la posologie de 80 mg/jour ou la simvastatine à 40 mg/jour pendant 30 jours puis 80 mg/jour, ne modifient en rien l'incidence à 2 ans de la FA, après un syndrome coronarien aigu, quand on les compare à des doses standards de pravastatine à 40 mg/jour ou de simvastatine à 20 mg/jour [315]. Enfin, une analyse des données de 6 essais cliniques contrôlés comparant les statines à forte dose et à dose faible chez des patients coronariens ou au cours d'un SCA ne montre aucune différence dans l'incidence de nouveaux cas de FA [316].

➤ *Fibrillation auriculaire associée à l'insuffisance cardiaque congestive*

L'insuffisance cardiaque (IC) s'accompagne d'une augmentation des pressions diastoliques dans les cavités gauches du cœur avec pour conséquence une dilatation de l'oreillette gauche qui contribue au remodelage structurel et à la libération d'angiotensine II. L'angiotensine II déclenche l'ouverture des canaux calciques et l'augmentation du calcium intracellulaire, facteur favorisant l'automaticité cardiaque. La FA est fréquente et délétère chez l'insuffisant cardiaque chez qui elle aggrave la morbidité.

Plusieurs études rétrospectives suggèrent le bénéfice potentiel quoique controversé des statines dans l'IC, avec une réduction du risque relatif de la mortalité de 20 à 48% et une baisse de l'incidence de la FA dont l'importance varie selon les études [301]. D'après les

données de l'essai contrôlé SCD-HeFT (*Sudden Cardiac Death in Heart Failure Trial*), le traitement par statines est associé à une baisse de 28% du risque de FA chez des sujets en IC modérée avec une FEVG \leq 35% [317]. L'analyse du registre Advancent conclut de façon similaire à une diminution de 31% du risque relatif de FA chez des patients souffrant de dysfonction ventriculaire gauche, d'origine majoritairement ischémique, avec une FEVG \leq 40% et soumis à un traitement hypolipémiant (principalement par statines ou associés aux statines); l'effet est supérieur aux traitements antiarythmiques conventionnels [318]. Sur une cohorte de 13 783 patients coronariens, Adabag *et al.* (voir plus haut) constatent que les statines diminuent de 43% le risque de développement d'une FA uniquement dans un sous-groupe présentant une IC [311].

Cependant, dans l'essai clinique GISSI-HF qui randomise 4574 patients souffrant d'IC selon le protocole rosuvastatine à la posologie de 10 mg/jour *versus* placebo, le traitement par statine diminue le risque relatif de FA de seulement 13%; et la différence avec le bras placebo ne devient significative qu'après ajustement pour les variables cliniques, biologiques et les thérapeutiques associées. L'IC est d'origine ischémique dans 42% des cas et tous sont en rythme sinusal à l'inclusion. Les résultats sont homogènes parmi les sous-groupes de patients sans ou avec antécédents de FA [319].

Ces études souffrent d'un certain nombre de limitations car la plupart d'entre elles sont observationnelles, de nature rétrospective et de petite taille, avec un défaut d'ajustement pour les comorbidités et les traitements médicamenteux associés. Les patients sont traités avec différentes statines, à doses variables et sur une durée pas toujours bien définie. Ces éléments pris en compte, les données disponibles sont en faveur de l'utilisation des statines chez les individus atteints d'insuffisance cardiaque en prévention de la FA mais controversées en ce qui concerne leur efficacité en prévention de la FA dans les cardiopathies coronaires sans insuffisance cardiaque, même si plusieurs études démontrent une association entre la prise de statines et une diminution de l'incidence de la FA chez ces patients [320]. L'extrapolation de ces données nécessiterait la conduite d'essais cliniques randomisés à grande échelle contre placebo, sachant que ceux-ci ne sont pas éthiquement envisageables chez les coronariens pour la raison que les statines sont désormais recommandées sur le long terme dans cette pathologie.

➤ *Fibrillation auriculaire postopératoire*

La FA est le plus fréquent des troubles du rythme qui surviennent en complication de la chirurgie cardio-thoracique. La FA survient dans 70% des cas dans les 4 premiers jours suivant la chirurgie, dans 30% environ des pontages aorto-coronariens et 60% des chirurgies

combinées PC/chirurgie valvulaire [301]. Dans une analyse rétrospective récente des données de 6728 patients ayant subi un premier PC, les statines réduisent la mortalité associée à l'existence d'une FA postopératoire [321].

De nombreuses études mettent en évidence une relation entre le traitement par statines et la diminution de l'incidence de la FA en période postopératoire et ainsi qu'un raccourcissement de la durée d'hospitalisation [294] [322] [323]. Dans l'essai contrôlé AFIST-I-III (*Atrial Fibrillation Suppression Trials I, II, and III*), qui randomise 555 patients faisant l'objet d'un PC et/ou d'une chirurgie valvulaire cardiaque, le groupe traité par statines présente une diminution de 40% du risque de développer une FA dans les 30 jours qui suivent l'intervention [322]. ARMYDA-3 (*Atorvastatin for Reduction of MYocardial Dysrhythmia After cardiac surgery*) est le premier essai clinique contrôlé à évaluer les effets des statines sur la fréquence de la FA au décours d'un PC, pendant la période d'hospitalisation, sur un groupe de 200 personnes sans antécédents de FA. Il met en évidence qu'un traitement par atorvastatine à la dose de 40 mg/jour, débuté une semaine avant la chirurgie, s'accompagne d'une diminution de l'incidence des épisodes de FA comparée à celle dans le groupe placebo (35% versus 57%), correspondant à une diminution de 61% du risque relatif de FA. Cette étude fut critiquée en raison d'une proportion importante de chirurgie combinée et d'un usage moindre de β -bloquants dans le groupe placebo [323].

Par ailleurs, les résultats de l'essai AFIST-I-III suggèrent un effet dose dépendant des statines dans la prévention de la FA : l'atorvastatine à la dose de 40 mg/jour s'avère en effet plus efficace qu'à doses plus faibles, et en deçà d'une dose équivalente à 20 mg/jour d'atorvastatine, l'action sur la réduction de la FA est non significative [322]. Kourliouros *et al.* font les mêmes observations sur un panel de 680 patients opérés pour PC ou chirurgie valvulaire, sans antécédents de FA ; l'atorvastatine et la simvastatine diminuent significativement le risque de FA à des doses comprises entre 20 et 40 mg/jour pendant au moins 2 mois avant l'intervention, les doses faibles, de 10 à 20 mg/jour, sont sans influence sur la survenue de FA [324] [325]. Cependant, une méta-analyse de 8 essais cliniques contrôlés ne retrouve pas d'association significative entre la dose de statines et le risque de FA postopératoire mais révèle l'importance de l'antériorité du traitement par rapport à l'intervention dans la diminution du risque relatif de FA (de l'ordre de 3% par jour de traitement) [326]. Dans le but de clarifier l'importance de la dose dans l'efficacité potentielle des statines sur la FA dans les suites de chirurgie cardiaque, Kourliouros *et al.* ont réalisé un essai clinique contrôlé sur 104 patients sans antécédents de FA et sous statines à doses conventionnelles à l'inclusion, randomisés en un groupe recevant une statine à forte dose (80 mg/jour d'atorvastatine) et un groupe témoin sous statine à dose usuelle (10

mg/jour d'atorvastatine) pendant les 7 jours précédant la chirurgie. L'incidence de la FA est plus faible dans le groupe haute dose que dans le groupe contrôle sans que la différence soit statistiquement significative [324].

En dépit de nombreuses publications rapportant les effets bénéfiques des statines dans la prévention de la FA postopératoire, 3 analyses rétrospectives incluant un nombre de patients beaucoup plus important que les études précitées ne démontrent aucune diminution de l'incidence de la FA en association avec l'utilisation des statines, dans les suites à court terme de la chirurgie cardiaque, [327] [328] l'une d'elle observe même une augmentation du risque de FA de 31% par rapport au placebo [329].

Quoi qu'il en soit, une méta-analyse regroupant 13 études (3 essais cliniques contrôlés et 10 études observationnelles) et incluant un total de 17 643 patients, conclut à une action favorable des statines sur la FA compliquant la chirurgie cardiaque. Cet effet reste significatif après ajustements multiples [330]. Il a été corroboré par une autre méta-analyse de 8 essais cliniques contrôlés pour un total de 774 patients concluant à une diminution de 43% du risque de FA postopératoire chez les sujets sous statines [326]. Plus récemment, une analyse poolée de 9 essais cliniques contrôlés regroupant 1 056 patients faisant l'objet d'un PC, vient conforter les résultats selon lesquels les statines administrées en période péri-opératoire chez des sujets n'ayant jamais bénéficié d'un traitement par statine diminuent le risque de FA (risque relatif : 0.56) [331].

On dispose de peu de données concernant l'efficacité des statines sur la FA compliquant la chirurgie non cardiaque. Dans une étude rétrospective sur 370 447 patients, l'utilisation des statines en péri-opératoire (21%) s'accompagne d'une baisse modeste de la probabilité de développer un épisode de FA, de 0.4% en valeur absolue, à prendre néanmoins en considération en raison de la taille de l'échantillon [332].

➤ *Récidive de la fibrillation auriculaire après cardioversion ou ablation*

Bien que des études observationnelles rétrospectives et quelques essais cliniques randomisés [304] aient mis en évidence une réduction significative de 28 à 81% du taux de récurrence de la FA après cardioversion, en relation avec l'utilisation des statines, des essais cliniques randomisés ouverts ou en double aveugle, contrôlés contre placebo, n'ont montré aucun bénéfice. Toutes ces études enrôlent majoritairement des sujets indemnes de pathologie cardio-vasculaire ou souffrant d'hypertension artérielle modérée, avec une hétérogénéité significative dans la durée du traitement [333].

Le 1^{er} grand essai randomisé ouvert concerne 114 patients présentant une FA persistante. La pravastatine à la dose de 40 mg/jour, débutée 3 semaines avant et poursuivie 6 semaines après la cardioversion, ne modifie pas le taux de récurrence de la FA par rapport au groupe

sans statine [334]. Dans un essai clinique contrôlé en double aveugle, portant sur un échantillon plus large de 234 personnes, l'atorvastatine, à raison de 80 mg/jour 2 semaines avant la cardioversion, n'est pas supérieure au placebo dans le maintien à 30 jours d'un rythme sinusal [335]. L'absence d'effet de l'atorvastatine à haute dose sur la récurrence de la FA après cardioversion est confirmée dans l'essai STOP-AF (*Sustained Treatment of Paroxysmal Atrial Fibrillation*) sur un suivi de 12 mois [336].

Une méta-analyse de 4 essais cliniques contrôlés (dont ceux de Tveit et Almroth) incluant des patients en FA persistante randomisés pour la pravastatine à 40 mg/jour ou l'atorvastatine 10 mg ou 80 mg/jour, le traitement débutant 48 heures à 3 semaines avant la cardioversion, ne montre aucun bénéfice à l'utilisation des statines dans la récurrence de la FA après cardioversion électrique, après un suivi de 1 à 3 mois [337]. Plus récemment, la méta-analyse de Dentali *et al.* de 12 études observationnelles et prospectives conclut à une réduction du risque de récurrence de FA après cardioversion chez les patients sous statines, cette diminution devenant statistiquement non significative quand l'analyse est restreinte aux essais cliniques contrôlés [338].

Les études observationnelles qui montrent, quant à elles, un bénéfice des statines dans la prévention des récurrences de FA après cardioversion, incluent une population plus âgée et souffrant plus volontiers de cardiopathies coronaires. Il est possible que les statines soient plus efficaces sur l'inflammation vasculaire que sur l'inflammation cardiaque [336].

D'après une méta-analyse de 4 études regroupant 750 patients ayant subi une ablation des veines pulmonaires, les statines n'ont pas montré d'effet dans la prévention de la récurrence de la FA suite à la procédure. Cependant, peu de données sont disponibles et des essais cliniques randomisés sont nécessaires afin d'évaluer l'intérêt potentiel des statines dans ce contexte [338].

➤ *Méta-analyses*

Les méta-analyses testant l'efficacité des statines en prévention de la FA ont rendu des résultats contradictoires. La 1^{ère} d'entre elles qui inclut 6 essais cliniques randomisés pour un total de 3 500 patients rend compte d'une diminution de 60% du risque de FA sous statines, avec un bénéfice moins net en prévention primaire que pour les patients aux antécédents de FA [316]. Dans la méta-analyse de Liu *et al.* (6 ECC + 10 études observationnelles, 7 041 patients), les statines diminuent le risque relatif de FA de 23%, mais uniquement dans les études observationnelles avec un effet maximal en postopératoire [339]. Une des dernières méta-analyses teste l'hypothèse que l'effet bénéfique des statines sur la FA est fonction de la durée du traitement ; elle compare les résultats des ECC à court terme et à long terme, d'une durée de suivi respectivement inférieure ou supérieure à 6

mois. Dans les ECC à court terme (13 ECC et 4 414 patients), les statines réduisent la probabilité d'un épisode de FA de 39%, alors qu'elles sont sans effet dans les ECC à long terme (22 ECC et 105 791 patients). Cependant, les essais à court terme souffrent d'importantes hétérogénéités et les auteurs de conclure que les statines n'ont aucun intérêt en prévention primaire ou secondaire de la FA [340].

Les méta-analyses montrent une tendance globale à la diminution des taux de récurrence de la FA chez les patients traités par statines, avec des réductions du risque relatif qui varient de 23 à 63% selon les études, mais qui deviennent non significatives si on ne retient que les essais cliniques contrôlés. La limitation de ces méta-analyses tient dans l'hétérogénéité des populations recrutées par rapport aux pathologies sous-jacentes, au type de FA, aux différentes statines et doses utilisées ainsi qu'à la durée du traitement.

➤ *Conclusion*

La valeur des statines en prévention primaire de la FA n'a pas été démontrée de manière évidente, excepté peut être pour les patients subissant une chirurgie cardiaque. Dans les recommandations de la société européenne de cardiologie ESC (*European Society of Cardiology*) les statines bénéficient de la classe IIa²¹ pour la prévention de la FA postopératoire et de la classe IIb²² pour les patients présentant une pathologie cardiaque, en particulier l'insuffisance cardiaque [320]. L'ESC n'émet aucune recommandation pour l'utilisation des statines en prévention secondaire de la FA. Plusieurs ECC sont en cours pour l'évaluation des statines dans ce contexte clinique, notamment la simvastatine 40 mg/jour dans la FA paroxystique, et l'atorvastatine 80 mg/jour après ablation [333].

4.3.3. Mécanismes potentiels de l'action anti-arythmique

Le stress oxydatif et l'inflammation contribuent largement à la pathogénie de la FA. Ces conditions sont associées à une inflammation du tissu myocardique et au remodelage atrial, substrats de la FA. La capacité des statines à diminuer l'inflammation et le stress oxydatif est désormais bien établie et pourrait expliquer leur action favorable dans la FA [278].

L'athérogenèse notamment est un facteur de risque de développement de FA. Les statines ont démontré des propriétés anti-athérogènes par l'amélioration de la fonction endothéliale dépendante du NO, une diminution du stress oxydatif, un effet stabilisateur de plaque, toutes ces actions pouvant contribuer à leur rôle sur la FA [278].

En faveur du rôle anti-inflammatoire des statines dans la FA, Dernellis *et al.* ont démontré l'action de l'atorvastatine dans la réduction de l'incidence de la FA paroxystique

²¹ Classe IIa : le poids de la preuve est en faveur de l'efficacité et/ou l'utilité.

²² Classe IIb : l'utilité et/ou l'efficacité est moins bien établie par la preuve ou l'opinion

concomitante de la baisse du taux sérique de la PCR [302]. De même, dans la péricardite canine aseptique expérimentale (modèle d'état inflammatoire post-opératoire), le traitement par atorvastatine est associé à une réduction de la PCR ultra-sensible et de la durée de la FA ainsi qu'un allongement de la période réfractaire auriculaire, contribuant à l'effet anti-arythmique [341].

Cependant, dans l'essai STOP-AF, l'atorvastatine à la dose de 80 mg/jour réduit les marqueurs inflammatoires systémiques tels la PCR et l'interleukine-6, alors qu'elle est sans effet sur la récurrence de la FA après cardioversion de même que sur les marqueurs du stress oxydatif. Pour interpréter ces résultats, on ne peut exclure le rôle de phénomènes inflammatoires cardiaques locaux dans l'initiation, le maintien et la récurrence de la FA, ni préjuger du rôle de l'inflammation comme cause ou conséquence de la FA [336].

En faveur de l'activité anti-oxydante des statines, l'activité de la GTPase Rac1 est augmentée chez des patients subissant une chirurgie valvulaire [342] et diminuée dans le tissu myocardique de patients opérés d'un pontage coronarien et traités par statines [343]. Il est établi que les statines régulent de façon négative Rac1, protéine nécessaire à l'activation des NADPH oxydases, source majeure des ERO dans le système cardiovasculaire. Dans un modèle expérimental de FA chez la souris, la protéine Rac-1 contribue à la transduction du signal de la FA et le traitement par statines des souris surexprimant Rac1 diminue de 50% l'incidence de la FA [342]. Cependant, cet effet n'est pas confirmé par une récente étude sur des souris de 6 mois chez lesquelles les statines n'ont aucun effet sur la prévention des arythmies auriculaires, sans doute en raison de l'absence de remodelage électrique qui ne permet pas aux statines d'exercer leurs effets [344].

Le remodelage de la matrice extracellulaire est impliqué également dans la pathogénie de la FA. Les modifications des marqueurs du remodelage que sont les métalloprotéinases matricielles (MMP-1) et les inhibiteurs tissulaires des métalloprotéinases matricielles (TIMP-1) sont associées au développement de la FA. Les patients mis sous statines avant un pontage coronarien ont une augmentation des TIMP-1 et du rapport TIMP-1/MMP-1 suggérant que l'effet protecteur des statines s'exerce au niveau du processus de remodelage et de la matrice extracellulaire auriculaire [345]. De plus, il a été démontré dans un groupe de patients coronariens présentant une FA, que les statines augmentent la dégradation du collagène de type I, constituant à 80% de l'interstitium myocardique. Leur action sur la fibrose atriale peut contribuer à leur activité anti-arythmique [346].

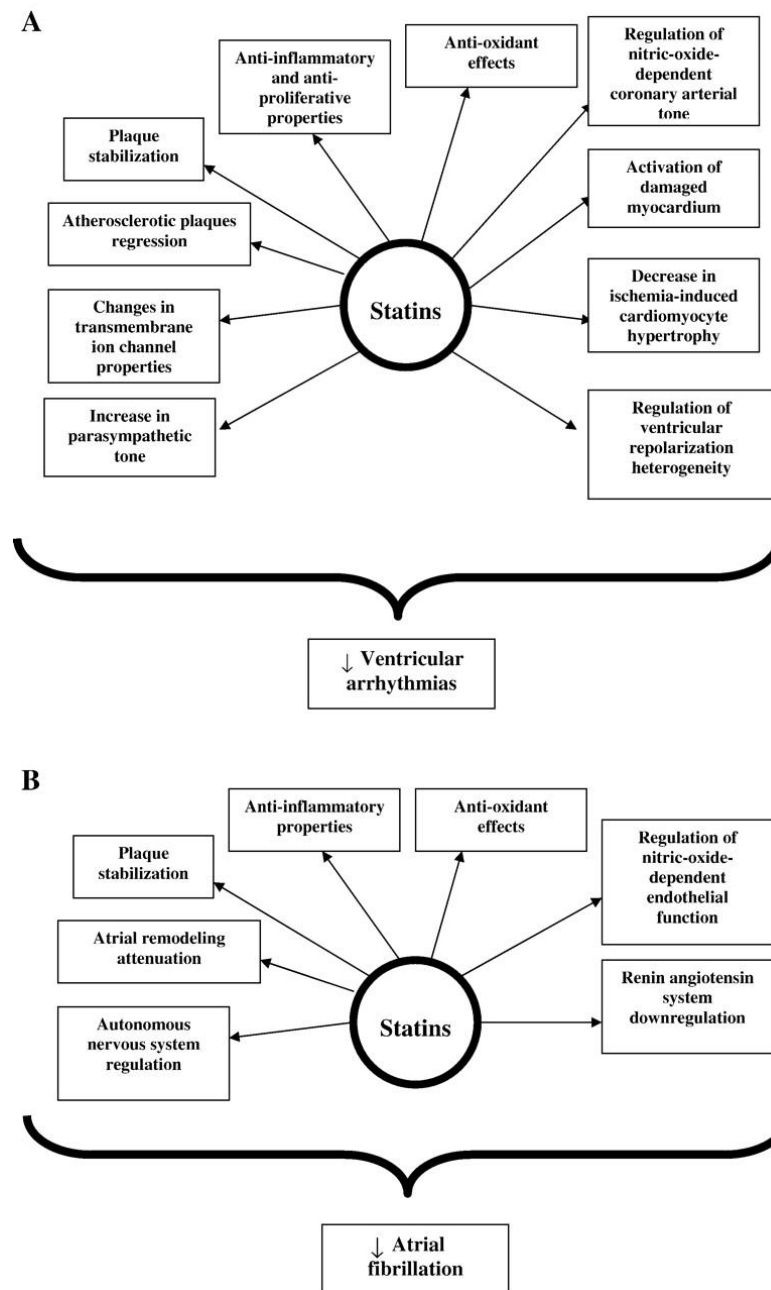


Figure 29 : Mécanismes potentiels de l'activité anti-arythmique des statines [278]

CONCLUSION

Depuis la découverte de la première statine en 1976, la première administration chez l'Homme en 1980, la première publication en 1981, et la démonstration de son efficacité en 1994 en termes de réduction de la mortalité notamment grâce à l'étude 4S, cette classe thérapeutique occupe désormais une place incontournable dans la prise en charge de l'hypercholestérolémie et des pathologies cardiovasculaires qui lui sont associées.

Les statines sont des inhibiteurs de l'HMG-CoA réductase, enzyme qui catalyse la transformation de l'HMG-CoA en mévalonate, étape limitante de la synthèse du cholestérol. Le succès des statines dans les grandes études de prévention primaire et secondaire a amené les chercheurs à s'interroger sur l'existence d'une autre voie par laquelle ces molécules exerceraient leurs effets protecteurs sur la morbi-mortalité cardiovasculaire. De nombreux arguments plaident en faveur de l'existence d'effets indépendants de la baisse du cholestérol plasmatique, qualifiés de pléiotropes. 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. Pour certains d'entre eux, il existe cependant des spécificités liées à la molécule, en relation avec ses propriétés pharmacodynamiques et pharmacocinétiques.

Le mécanisme majeur de la pléiotropie des statines est leur action sur la dysfonction 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. 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 anti-agrégante 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 pro-fibrinolytique 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.

Les effets pléiotropes des statines démontrés *in vitro* ont été explorés *in vivo* chez l'Homme. Tout d'abord, les statines s'avèrent bénéfiques dans l'athérosclérose, notamment par l'amélioration de la fonction endothéliale et la stabilisation de la plaque d'athérome. En outre, les statines administrées à haute dose ralentissent la progression de l'athérosclérose et pourraient même conduire à sa régression. Elles présentent également des effets physiologiques salutaires dans les cardiopathies coronaires, en

particulier dans les suites d'un SCA. Ainsi, les recommandations actuelles encouragent la prescription d'une statine à haute dose, chez les patients hospitalisés pour SCA, et ce le plus tôt possible et quel que soit le taux de LDL-cholestérol. L'atorvastatine et la rosuvastatine sont également recommandées en prévention primaire chez les sujets à haut risque cardiovasculaire. Dans l'IC et les troubles du rythme cardiaque, les résultats des études menées sur les statines sont mitigés. Des essais contrôlés randomisés complémentaires sont nécessaires, afin de clarifier l'action bénéfique des statines, si elle existe, à l'égard de ces pathologies.

Ces molécules constituent une avancée majeure dans la prévention et le traitement des maladies cardiovasculaires. D'autres pathologies vasculaires, notamment l'hypertension artérielle systémique, l'hypertension artérielle pulmonaire et les accidents cérébro-vasculaires font actuellement l'objet de recherches sur un éventuel intérêt des statines. D'autres effets pléiotropes sont à l'étude, en particulier l'effet immunomodulateur, pour ses applications dans certaines maladies auto-immunes telles que la sclérose en plaque et la polyarthrite rhumatoïde, et dans le cancer, en lien avec les propriétés anti-angiogéniques des statines.

BIBLIOGRAPHIE

1. 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.
2. Sablonnière, B., *Le métabolisme du cholestérol et des stéroïdes*, Chimie, biochimie & biologie moléculaire : UE1 - Atomes, biomolécules, génome, bioénergétique, métabolisme, Omniscience, Editor. 2010. 474-482.
3. Weil, J., *Biosynthèse du cholestérol*, Biochimie générale. 2001, Dunod: Paris. 312-316.
4. Avignon, A. and P. Barbe, *Athérosclérose: les hyperlipoprotéïnémies*. Cahiers de Nutrition et de Diététique, 2001. **36**(Hors série 1): 2S101-2S106.
5. Steinberg, D., *Thematic review series: the pathogenesis of atherosclerosis. An interpretive history of the cholesterol controversy, part V: the discovery of the statins and the end of the controversy*. Journal of lipid research, 2006. **47**(7): 1339-51.
6. Endo, A., *The discovery and development of HMG-CoA reductase inhibitors*. 1992. Atherosclerosis. Supplements, 2004. **5**(3): 67-80.
7. Schachter, M., *Chemical, pharmacokinetic and pharmacodynamic properties of statins: an update*. Fundamental & clinical pharmacology, 2005. **19**(1): 117-25.
8. Delahaye, F., et al., *Hypolipémiants*, Cardiologie, Masson, Editor. 2008. 433-435.
9. Duriez, P., *Mechanisms of actions of statins and fibrates*. Thérapie, 2003. **58**(1): 5-14.
10. Andrejak, M., et al., *Adverse effects of statins*. Thérapie, 2003. **58**(1): 77-83.
11. Kiortsis, D.N., et al., *Statin-associated adverse effects beyond muscle and liver toxicity*. Atherosclerosis, 2007. **195**(1): 7-16.
12. Afssaps, *Risque musculaire des statines - Mise au point*. http://ansm.sante.fr/var/ansm_site/storage/original/application/c6090fc66b0777de27e12faf285d4be4.pdf.
13. Becquemont, L., *Drug interactions with lipid lowering drugs*. Thérapie, 2003. **58**(1): 85-90.
14. Neuvonen, P.J., M. Niemi, and J.T. Backman, *Drug interactions with lipid-lowering drugs: mechanisms and clinical relevance*. Clin Pharmacol Ther, 2006. **80**(6): 565-81.
15. Afssaps, *Prise en charge thérapeutique du patient dyslipidémique*. <http://www.afssaps.fr/Infos-de-securite/Recommandations/Prise-en-charge-du-patient-dyslipidémique-Recommandations-de-bonne-pratiques>.
16. Jones, P.H., et al., *Effects of rosuvastatin versus atorvastatin, simvastatin, and pravastatin on non-high-density lipoprotein cholesterol, apolipoproteins, and lipid ratios in patients with hypercholesterolemia: additional results from the STELLAR trial*. Clin Ther, 2004. **26**(9): 1388-99.

17. Law, M.R., N.J. Wald, and A.R. Rudnicka, *Quantifying effect of statins on low density lipoprotein cholesterol, ischaemic heart disease, and stroke: systematic review and meta-analysis*. *Bmj*, 2003. **326**(7404): 1423.
18. HAS, *Efficacité et efficacité des hypolipémiants : une analyse centrée sur les statines*. http://www.has-sante.fr/portail/jcms/c_968816/efficacite-et-efficience-des-hypolipemiants-une-analyse-centree-sur-les-statines.
19. Luc, G., *Antilipemics: results of large studies*. *Therapie*, 2003. **58**(1): 23-9.
20. Pedersen, T.R., et al., *Randomised trial of cholesterol lowering in 4444 patients with coronary heart disease: the Scandinavian Simvastatin Survival Study (4S)*. 1994. *Atheroscler Suppl*, 2004. **5**(3): 81-7.
21. *MRC/BHF Heart Protection Study of cholesterol lowering with simvastatin in 20,536 high-risk individuals: a randomised placebo-controlled trial*. *Lancet*, 2002. **360**(9326): 7-22.
22. Eco-Santé, *Etats de santé- Consommation en santé*. <http://www.ecosante.fr/index2.php?base=FRAN&langh=FRA&langs=FRA&sessionid=>.
23. Afssaps, *Les ventes de médicaments aux officines et aux hôpitaux en France - Chiffres-clés 2009*. http://www.afssaps.fr/var/afssaps_site/storage/original/application/3b13d02741902933e1f930db3d882603.pdf.
24. Afssaps, *Analyse des ventes de médicaments aux officines et aux hôpitaux en France données 1994-2004*. http://www.afssaps.fr/var/afssaps_site/storage/original/application/9bb9e78ef9218f872a102652e5d341de.pdf.
25. MEDIC'AM, *Données statistiques médicaments - 2001 à 2009*. <http://www.ameli.fr/l-assurance-maladie/statistiques-et-publications/donnees-statistiques/medicament/medic-am-2004-2009.php>.
26. Walley, T., et al., *Trends in prescribing and utilization of statins and other lipid lowering drugs across Europe 1997-2003*. *British journal of clinical pharmacology*, 2005. **60**(5): 543-51.
27. Walley, T., et al., *Variations and increase in use of statins across Europe: data from administrative databases*. *BMJ (Clinical research ed.)*, 2004. **328**(7436): 385-6.
28. CNAM, *Consommation et dépenses de médicaments en Europe*. http://puppem.com/Documents/Cnamts_Consommation_depenses_med_Europe_10-2007.pdf.
29. CNAM, *Consommation et dépenses de médicaments en France et en Europe: évolutions 2006-2009*. http://www.ameli.fr/fileadmin/user_upload/documents/DP_Consommation_medicaments_en_Europe_vdef_01.pdf.
30. Majeed, A., K. Moser, and R. Maxwell, *Age, sex and practice variations in the use of statins in general practice in England and Wales*. *Journal of public health medicine*, 2000. **22**(3): 275-9.
31. NICE, *NICE implementation uptake report: statins*. <http://www.nice.org.uk/media/411/4F/ImplUptakeReportStatins.pdf>.

32. NICE, *NICE implementation uptake report: statins for the prevention of cardiovascular events*. <http://www.nice.org.uk/media/919/C6/TA94UptakeReport.pdf>.
33. NIPH, *Statistics from the Norwegian Prescription Database : Lipid modifying drugs*. Statistics from the Norwegian Prescription Database.
34. Sakshaug, S., et al., *Switching statins in Norway after new reimbursement policy: a nationwide prescription study*. British journal of clinical pharmacology, 2007. **64**(4): 476-81.
35. Davignon, J. and L. Mabile, *Mécanismes d'action des statines et leurs effets pléiotropes*. Annales d'endocrinologie, 2001. **62**(1): 101-112.
36. Ma, F.X. and Z.C. Han, *Statins, nitric oxide and neovascularization*. Cardiovascular drug reviews, 2005. **23**(4): 281-92.
37. Wennerberg, K., K.L. Rossman, and C.J. Der, *The Ras superfamily at a glance*. Journal of cell science, 2005. **118**(Pt 5): 843-6.
38. Sacco, R.L. and J.K. Liao, *Drug Insight: statins and stroke*. Nat Clin Pract Cardiovasc Med, 2005. **2**(11): 576-84.
39. Sandoo, A., et al., *The endothelium and its role in regulating vascular tone*. Open Cardiovasc Med J, 2010. **4**: 302-12.
40. Pellegrin, M., *Endothelial dysfunction and cardiovascular risk. Exercise protects endothelial function and prevents cardiovascular disease*. Science & Sports, 2008. **24**: 63-73.
41. Ait-Oufella, H., et al., *The endothelium: A new organ*. Réanimation, 2008. **17**: 126-136.
42. Munzel, T., et al., *Vascular consequences of endothelial nitric oxide synthase uncoupling for the activity and expression of the soluble guanylyl cyclase and the cGMP-dependent protein kinase*. Arterioscler Thromb Vasc Biol, 2005. **25**(8): 1551-7.
43. Dimmeler, S., et al., *Activation of nitric oxide synthase in endothelial cells by Akt-dependent phosphorylation*. Nature, 1999. **399**(6736): 601-5.
44. Morrow, V.A., et al., *Direct activation of AMP-activated protein kinase stimulates nitric-oxide synthesis in human aortic endothelial cells*. The Journal of biological chemistry, 2003. **278**(34): 31629-39.
45. Michiels, C., *Endothelial cell functions*. J Cell Physiol, 2003. **196**(3): 430-43.
46. Komori, K. and P.M. Vanhoutte, *Endothelium-derived hyperpolarizing factor*. Blood vessels, 1990. **27**: 238-245.
47. Gelosa, P., et al., *The role of HMG-CoA reductase inhibition in endothelial dysfunction and inflammation*. Vasc Health Risk Manag, 2007. **3**(5): 567-77.
48. Feletou, M. and P.M. Vanhoutte, *Endothelial dysfunction: a multifaceted disorder (The Wiggers Award Lecture)*. American journal of physiology. Heart and circulatory physiology, 2006. **291**(3): H985-1002.
49. Le Brocq, M., et al., *Endothelial dysfunction: from molecular mechanisms to measurement, clinical implications, and therapeutic opportunities*. Antioxidants & redox signaling, 2008. **10**(9): 1631-74.

50. Mombouli, J.V. and P.M. Vanhoutte, *Endothelial dysfunction: from physiology to therapy*. Journal of molecular and cellular cardiology, 1999. **31**(1): 61-74.
51. Haendeler, J., et al., *Antioxidant effects of statins via S-nitrosylation and activation of thioredoxin in endothelial cells: a novel vasculoprotective function of statins*. Circulation, 2004. **110**(7): 856-61.
52. Laufs, U., et al., *Upregulation of endothelial nitric oxide synthase by HMG CoA reductase inhibitors*. Circulation, 1998. **97**(12): 1129-35.
53. Hernandez-Perera, O., et al., *Effects of the 3-hydroxy-3-methylglutaryl-CoA reductase inhibitors, atorvastatin and simvastatin, on the expression of endothelin-1 and endothelial nitric oxide synthase in vascular endothelial cells*. The Journal of clinical investigation, 1998. **101**(12): 2711-9.
54. Landsberger, M., et al., *Blockade of geranylgeranylation by rosuvastatin upregulates eNOS expression in human venous endothelial cells*. Biochemical and biophysical research communications, 2005. **336**(4): 1005-9.
55. Kaesemeyer, W.H., et al., *Pravastatin sodium activates endothelial nitric oxide synthase independent of its cholesterol-lowering actions*. Journal of the American College of Cardiology, 1999. **33**(1): 234-41.
56. Zhou, Q. and J.K. Liao, *Pleiotropic effects of statins. - Basic research and clinical perspectives*. Circulation journal : official journal of the Japanese Circulation Society, 2010. **74**(5): 818-26.
57. Tesfamariam, B., *The effects of HMG-CoA reductase inhibitors on endothelial function*. American journal of cardiovascular drugs : drugs, devices, and other interventions, 2006. **6**(2): 115-20.
58. Laufs, U. and J.K. Liao, *Post-transcriptional regulation of endothelial nitric oxide synthase mRNA stability by Rho GTPase*. The Journal of biological chemistry, 1998. **273**(37): 24266-71.
59. Rikitake, Y. and J.K. Liao, *Rho GTPases, statins, and nitric oxide*. Circulation research, 2005. **97**(12): 1232-5.
60. Endres, M. and U. Laufs, *Effects of statins on endothelium and signaling mechanisms*. Stroke; a journal of cerebral circulation, 2004. **35**(11 Suppl 1): 2708-11.
61. Yao, L., et al., *The role of RhoA/Rho kinase pathway in endothelial dysfunction*. Journal of cardiovascular disease research, 2010. **1**(4): 165-70.
62. Kosmidou, I., et al., *Statin treatment and 3' polyadenylation of eNOS mRNA*. Arteriosclerosis, thrombosis, and vascular biology, 2007. **27**(12): 2642-9.
63. Kureishi, Y., et al., *The HMG-CoA reductase inhibitor simvastatin activates the protein kinase Akt and promotes angiogenesis in normocholesterolemic animals*. Nature medicine, 2000. **6**(9): 1004-10.
64. Skaletz-Rorowski, A., et al., *HMG-CoA reductase inhibitors promote cholesterol-dependent Akt/PKB translocation to membrane domains in endothelial cells*. Cardiovascular research, 2003. **57**(1): 253-64.

65. Wang, J., et al., *Pitavastatin at low dose activates endothelial nitric oxide synthase through PI3K-AKT pathway in endothelial cells*. Life sciences, 2005. **76**(19): 2257-68.
66. Mukai, Y., et al., *Acute vasodilator effects of HMG-CoA reductase inhibitors: involvement of PI3-kinase/Akt pathway and Kv channels*. Journal of cardiovascular pharmacology, 2003. **42**(1): 118-24.
67. Harris, M.B., et al., *Acute activation and phosphorylation of endothelial nitric oxide synthase by HMG-CoA reductase inhibitors*. American journal of physiology. Heart and circulatory physiology, 2004. **287**(2): H560-6.
68. Aoki, C., et al., *Fluvastatin upregulates endothelial nitric oxide synthase activity via enhancement of its phosphorylation and expression and via an increase in tetrahydrobiopterin in vascular endothelial cells*. International journal of cardiology, 2010.
69. Merla, R., et al., *The central role of adenosine in statin-induced ERK1/2, Akt, and eNOS phosphorylation*. Am J Physiol Heart Circ Physiol, 2007. **293**(3): H1918-28.
70. Brouet, A., et al., *Hsp90 and caveolin are key targets for the proangiogenic nitric oxide-mediated effects of statins*. Circ Res, 2001. **89**(10): 866-73.
71. Martinez-Gonzalez, J. and L. Badimon, *Influence of statin use on endothelial function: from bench to clinics*. Curr Pharm Des, 2007. **13**(17): 1771-86.
72. Sun, W., et al., *Statins activate AMP-activated protein kinase in vitro and in vivo*. Circulation, 2006. **114**(24): 2655-62.
73. Rossoni, L.V., et al., *Acute simvastatin increases endothelial nitric oxide synthase phosphorylation via AMP-activated protein kinase and reduces contractility of isolated rat mesenteric resistance arteries*. Clinical science (London, England : 1979), 2011. **121**(10): 449-58.
74. Kou, R., J. Sartoretto, and T. Michel, *Regulation of Rac1 by Simvastatin in Endothelial Cells: differential roles of AMP-activated protein kinase and calmodulin-dependent kinase kinase-beta*. J Biol Chem, 2009. **284**(22): 14734-43.
75. Noma, K., N. Oyama, and J.K. Liao, *Physiological role of ROCKs in the cardiovascular system*. Am J Physiol Cell Physiol, 2006. **290**(3): C661-8.
76. Feron, O., et al., *Hydroxy-methylglutaryl-coenzyme A reductase inhibition promotes endothelial nitric oxide synthase activation through a decrease in caveolin abundance*. Circulation, 2001. **103**(1): 113-8.
77. Pelat, M., et al., *Rosuvastatin decreases caveolin-1 and improves nitric oxide-dependent heart rate and blood pressure variability in apolipoprotein E-/- mice in vivo*. Circulation, 2003. **107**(19): 2480-6.
78. Ozaki, K., et al., *Regulation of endothelial nitric oxide synthase and endothelin-1 expression by fluvastatin in human vascular endothelial cells*. Japanese journal of pharmacology, 2001. **85**(2): 147-54.
79. Ohkita, M., et al., *Differential effects of different statins on endothelin-1 gene expression and endothelial NOS phosphorylation in porcine aortic endothelial cells*. Experimental biology and medicine (Maywood, N.J.), 2006. **231**(6): 772-6.

80. Hernandez-Perera, O., et al., *Involvement of Rho GTPases in the transcriptional inhibition of preproendothelin-1 gene expression by simvastatin in vascular endothelial cells*. Circulation research, 2000. **87**(7): 616-22.
81. Ichiki, T., et al., *Downregulation of angiotensin II type 1 receptor by hydrophobic 3-hydroxy-3-methylglutaryl coenzyme A reductase inhibitors in vascular smooth muscle cells*. Arteriosclerosis, thrombosis, and vascular biology, 2001. **21**(12): 1896-901.
82. Wolfrum, S., K.S. Jensen, and J.K. Liao, *Endothelium-dependent effects of statins*. Arteriosclerosis, thrombosis, and vascular biology, 2003. **23**(5): 729-36.
83. Tristano, A.G., et al., *Effects of statin treatment and withdrawal on angiotensin II-induced phosphorylation of p38 MAPK and ERK1/2 in cultured vascular smooth muscle cells*. Biochemical and biophysical research communications, 2007. **353**(1): 11-7.
84. Seeger, H., A.O. Mueck, and T.H. Lippert, *Fluvastatin increases prostacyclin and decreases endothelin production by human umbilical vein endothelial cells*. International journal of clinical pharmacology and therapeutics, 2000. **38**(5): 270-2.
85. Skogastierna, C., et al., *Beneficial vasoactive endothelial effects of fluvastatin: focus on prostacyclin and nitric oxide*. Heart and vessels, 2011. **26**(6): 628-36.
86. Zhou, Q., Y. Zhou, and F.A. Kummerow, *High-dose lovastatin decreased basal prostacyclin production in cultured endothelial cells*. Prostaglandins & other lipid mediators, 2009. **89**(1-2): 1-7.
87. Martinez-Gonzalez, J., I. Escudero, and L. Badimon, *Simvastatin potentiates PGI(2) release induced by HDL in human VSMC: effect on Cox-2 up-regulation and MAPK signalling pathways activated by HDL*. Atherosclerosis, 2004. **174**(2): 305-13.
88. Wagner, A.H., et al., *Improvement of nitric oxide-dependent vasodilatation by HMG-CoA reductase inhibitors through attenuation of endothelial superoxide anion formation*. Arteriosclerosis, thrombosis, and vascular biology, 2000. **20**(1): 61-9.
89. Wassmann, S., et al., *Cellular antioxidant effects of atorvastatin in vitro and in vivo*. Arteriosclerosis, thrombosis, and vascular biology, 2002. **22**(2): 300-5.
90. Wassmann, S., et al., *Inhibition of geranylgeranylation reduces angiotensin II-mediated free radical production in vascular smooth muscle cells: involvement of angiotensin AT1 receptor expression and Rac1 GTPase*. Molecular pharmacology, 2001. **59**(3): 646-54.
91. Alvarez, E., et al., *Pravastatin counteracts angiotensin II-induced upregulation and activation of NADPH oxidase at plasma membrane of human endothelial cells*. Journal of cardiovascular pharmacology, 2010. **55**(2): 203-12.
92. Stoll, L.L., et al., *Antioxidant effects of statins*. Timely topics in medicine. Cardiovascular diseases, 2005. **9**: E1.
93. Grosser, N., et al., *The antioxidant defense protein heme oxygenase 1 is a novel target for statins in endothelial cells*. Free radical biology & medicine, 2004. **37**(12): 2064-71.
94. Ali, F., et al., *Statin-mediated cytoprotection of human vascular endothelial cells: a role for Kruppel-like factor 2-dependent induction of heme oxygenase-1*. Journal of thrombosis and haemostasis : JTH, 2007. **5**(12): 2537-46.

95. Makabe, S., et al., *Fluvastatin protects vascular smooth muscle cells against oxidative stress through the Nrf2-dependent antioxidant pathway*. *Atherosclerosis*, 2010. **213**(2): 377-84.
96. Ali, F., et al., *Induction of the cytoprotective enzyme heme oxygenase-1 by statins is enhanced in vascular endothelium exposed to laminar shear stress and impaired by disturbed flow*. *The Journal of biological chemistry*, 2009. **284**(28): 18882-92.
97. Hinkelmann, U., et al., *Simvastatin-dependent up-regulation of heme oxygenase-1 via mRNA stabilization in human endothelial cells*. *European journal of pharmaceutical sciences : official journal of the European Federation for Pharmaceutical Sciences*, 2010. **41**(1): 118-24.
98. Laufs, U., *Beyond lipid-lowering: effects of statins on endothelial nitric oxide*. *European journal of clinical pharmacology*, 2003. **58**(11): 719-31.
99. Terblanche, M., et al., *Statins and sepsis: multiple modifications at multiple levels*. *Lancet Infect Dis*, 2007. **7**(5): 358-68.
100. Carmeliet, P., *Mechanisms of angiogenesis and arteriogenesis*. *Nature medicine*, 2000. **6**(4): 389-95.
101. Hood, J.D., et al., *VEGF upregulates ecNOS message, protein, and NO production in human endothelial cells*. *The American journal of physiology*, 1998. **274**(3 Pt 2): H1054-8.
102. Shiojima, I. and K. Walsh, *Role of Akt signaling in vascular homeostasis and angiogenesis*. *Circulation research*, 2002. **90**(12): 1243-50.
103. Dimmeler, S., et al., *HMG-CoA reductase inhibitors (statins) increase endothelial progenitor cells via the PI 3-kinase/Akt pathway*. *The Journal of clinical investigation*, 2001. **108**(3): 391-7.
104. Llevadot, J., et al., *HMG-CoA reductase inhibitor mobilizes bone marrow--derived endothelial progenitor cells*. *The Journal of clinical investigation*, 2001. **108**(3): 399-405.
105. Kusuyama, T., et al., *The effects of HMG-CoA reductase inhibitor on vascular progenitor cells*. *Journal of pharmacological sciences*, 2006. **101**(4): 344-9.
106. Nakao, T., et al., *Pravastatin induces rat aortic endothelial cell proliferation and migration via activation of PI3K/Akt/mTOR/p70 S6 kinase signaling*. *Journal of pharmacological sciences*, 2007. **105**(4): 334-41.
107. Chen, J., et al., *Statins induce angiogenesis, neurogenesis, and synaptogenesis after stroke*. *Annals of neurology*, 2003. **53**(6): 743-51.
108. Park, H.J., et al., *3-hydroxy-3-methylglutaryl coenzyme A reductase inhibitors interfere with angiogenesis by inhibiting the geranylgeranylation of RhoA*. *Circulation research*, 2002. **91**(2): 143-50.
109. Dulak, J., et al., *Atorvastatin affects several angiogenic mediators in human endothelial cells*. *Endothelium : journal of endothelial cell research*, 2005. **12**(5-6): 233-41.
110. Vincent, L., et al., *Inhibition of endothelial cell migration by cerivastatin, an HMG-CoA reductase inhibitor: contribution to its anti-angiogenic effect*. *FEBS letters*, 2001. **495**(3): 159-66.

111. Sato, I., et al., *Simvastatin, a potent HMG-CoA reductase inhibitor, inhibits the proliferation of human and bovine endothelial cells in vitro*. Journal of atherosclerosis and thrombosis, 1998. **4**(3): 102-6.
112. Vincent, L., et al., *Cerivastatin, an inhibitor of 3-hydroxy-3-methylglutaryl coenzyme A reductase, inhibits endothelial cell proliferation induced by angiogenic factors in vitro and angiogenesis in in vivo models*. Arteriosclerosis, thrombosis, and vascular biology, 2002. **22**(4): 623-9.
113. Asakage, M., et al., *3-Hydroxy-3-methylglutaryl-coenzyme A reductase inhibitor (pravastatin) inhibits endothelial cell proliferation dependent on G1 cell cycle arrest*. Anti-cancer drugs, 2004. **15**(6): 625-32.
114. Miura, S., Y. Matsuo, and K. Saku, *Simvastatin suppresses coronary artery endothelial tube formation by disrupting Ras/Raf/ERK signaling*. Atherosclerosis, 2004. **175**(2): 235-43.
115. Negre-Aminou, P., et al., *Inhibition of proliferation of human smooth muscle cells by various HMG-CoA reductase inhibitors; comparison with other human cell types*. Biochimica et biophysica acta, 1997. **1345**(3): 259-68.
116. Frick, M., et al., *Statins differentially regulate vascular endothelial growth factor synthesis in endothelial and vascular smooth muscle cells*. Atherosclerosis, 2003. **170**(2): 229-36.
117. Chen, J., et al., *Atorvastatin induction of VEGF and BDNF promotes brain plasticity after stroke in mice*. Journal of cerebral blood flow and metabolism : official journal of the International Society of Cerebral Blood Flow and Metabolism, 2005. **25**(2): 281-90.
118. Nishimoto-Hazuku, A., et al., *Simvastatin stimulates vascular endothelial growth factor production by hypoxia-inducible factor-1alpha upregulation in endothelial cells*. Journal of cardiovascular pharmacology, 2008. **51**(3): 267-73.
119. Li, X. and B. Xu, *HMG-CoA reductase inhibitor regulates endothelial progenitor function through the phosphatidylinositol 3'-kinase/AKT signal transduction pathway*. Applied biochemistry and biotechnology, 2009. **157**(3): 545-53.
120. Weis, M., et al., *Statins have biphasic effects on angiogenesis*. Circulation, 2002. **105**(6): 739-45.
121. Urbich, C., et al., *Double-edged role of statins in angiogenesis signaling*. Circulation research, 2002. **90**(6): 737-44.
122. Katsumoto, M., et al., *Biphasic effect of HMG-CoA reductase inhibitor, pitavastatin, on vascular endothelial cells and angiogenesis*. Circulation journal : official journal of the Japanese Circulation Society, 2005. **69**(12): 1547-55.
123. Izumi, Y., et al., *Pravastatin accelerates ischemia-induced angiogenesis through AMP-activated protein kinase*. Hypertension research : official journal of the Japanese Society of Hypertension, 2009. **32**(8): 675-9.
124. Li, X., et al., *AMP-activated protein kinase promotes the differentiation of endothelial progenitor cells*. Arteriosclerosis, thrombosis, and vascular biology, 2008. **28**(10): 1789-95.
125. Elewa, H.F., et al., *Diverse effects of statins on angiogenesis: new therapeutic avenues*. Pharmacotherapy, 2010. **30**(2): 169-76.

126. Vincent, L., et al., *Insights in the molecular mechanisms of the anti-angiogenic effect of an inhibitor of 3-hydroxy-3-methylglutaryl coenzyme A reductase*. Thrombosis and haemostasis, 2003. **89**(3): 530-7.
127. Massaro, M., et al., *Statins inhibit cyclooxygenase-2 and matrix metalloproteinase-9 in human endothelial cells: anti-angiogenic actions possibly contributing to plaque stability*. Cardiovascular research, 2010. **86**(2): 311-20.
128. Skaletz-Rorowski, A. and K. Walsh, *Statin therapy and angiogenesis*. Current opinion in lipidology, 2003. **14**(6): 599-603.
129. Zhu, X.Y., et al., *Disparate effects of simvastatin on angiogenesis during hypoxia and inflammation*. Life sciences, 2008. **83**(23-24): 801-9.
130. Ii, M. and D.W. Losordo, *Statins and the endothelium*. Vascul Pharmacol, 2007. **46**(1): 1-9.
131. Undas, A., K.E. Brummel-Ziedins, and K.G. Mann, *Statins and blood coagulation*. Arteriosclerosis, thrombosis, and vascular biology, 2005. **25**(2): 287-94.
132. Krysiak, R., B. Okopien, and Z. Herman, *Effects of HMG-CoA reductase inhibitors on coagulation and fibrinolysis processes*. Drugs, 2003. **63**(17): 1821-54.
133. de Revel, T. and K. Doghmi, *Physiologie de l'hémostase*. EMC - Dentisterie,, 2004. **1**(1): 71-81.
134. Minors, D., *Haemostasis, blood platelets and coagulation*. Anaesthesia & Intensive Care Medicine, 2007. **8**(5): 214-216.
135. Levi, M., H. ten Cate, and T. van der Poll, *Endothelium: interface between coagulation and inflammation*. Crit Care Med, 2002. **30**(5 Suppl): S220-4.
136. van Hinsbergh, V.W., *The endothelium: vascular control of haemostasis*. Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol, 2001. **95**(2): 198-201.
137. van Hinsbergh, V.W., *Endothelium-role in regulation of coagulation and inflammation*. Semin Immunopathol, 2011.
138. Liao, J.K. and U. Laufs, *Pleiotropic effects of statins*. Annual review of pharmacology and toxicology, 2005. **45**: 89-118.
139. Liao, J.K., *Effects of statins on 3-hydroxy-3-methylglutaryl coenzyme a reductase inhibition beyond low-density lipoprotein cholesterol*. Am J Cardiol, 2005. **96**(5A): 24F-33F.
140. Laufs, U., et al., *Atorvastatin upregulates type III nitric oxide synthase in thrombocytes, decreases platelet activation, and protects from cerebral ischemia in normocholesterolemic mice*. Stroke, 2000. **31**(10): 2442-9.
141. Chou, T.C., et al., *Enhanced nitric oxide and cyclic GMP formation plays a role in the anti-platelet activity of simvastatin*. Br J Pharmacol, 2008. **153**(6): 1281-7.
142. Wang, G.R., et al., *Mechanism of platelet inhibition by nitric oxide: in vivo phosphorylation of thromboxane receptor by cyclic GMP-dependent protein kinase*. Proc Natl Acad Sci U S A, 1998. **95**(9): 4888-93.

143. Butt, E., et al., *cAMP- and cGMP-dependent protein kinase phosphorylation sites of the focal adhesion vasodilator-stimulated phosphoprotein (VASP) in vitro and in intact human platelets*. J Biol Chem, 1994. **269**(20): 14509-17.
144. Alvarez de Sotomayor, M. and R. Andriantsitohaina, *Simvastatin and Ca²⁺ signaling in endothelial cells: involvement of rho protein*. Biochem Biophys Res Commun, 2001. **280**(2): 486-90.
145. Le Quan Sang, K.H., et al., *Platelet cytosolic Ca²⁺ and membrane dynamics in patients with primary hypercholesterolemia. Effects of pravastatin*. Arterioscler Thromb Vasc Biol, 1995. **15**(6): 759-64.
146. Fish, R.J., et al., *Fluvastatin inhibits regulated secretion of endothelial cell von Willebrand factor in response to diverse secretagogues*. Biochem J, 2007. **405**(3): 597-604.
147. Ali, F.Y., et al., *Role of nuclear receptor signaling in platelets: antithrombotic effects of PPARbeta*. Faseb J, 2006. **20**(2): 326-8.
148. Ali, F.Y., et al., *Antiplatelet actions of statins and fibrates are mediated by PPARs*. Arterioscler Thromb Vasc Biol, 2009. **29**(5): 706-11.
149. Colli, S., et al., *Vastatins inhibit tissue factor in cultured human macrophages. A novel mechanism of protection against atherothrombosis*. Arteriosclerosis, thrombosis, and vascular biology, 1997. **17**(2): 265-72.
150. Hilgendorff, A., et al., *Statins differ in their ability to block NF-kappaB activation in human blood monocytes*. International journal of clinical pharmacology and therapeutics, 2003. **41**(9): 397-401.
151. Ferro, D., et al., *Inhibition of tissue-factor-mediated thrombin generation by simvastatin*. Atherosclerosis, 2000. **149**(1): 111-6.
152. Cortellaro, M., et al., *Atorvastatin and thrombogenicity of the carotid atherosclerotic plaque: the ATROCAP study*. Thromb Haemost, 2002. **88**(1): 41-7.
153. Goralczyk, K., et al., *The influence of lovastatin on thrombomodulin gene expression in vascular endothelial cells--in vitro study*. Folia Histochem Cytobiol, 2009. **47**(1): 43-5.
154. Morikawa, S., et al., *Global analysis of RNA expression profile in human vascular cells treated with statins*. J Atheroscler Thromb, 2004. **11**(2): 62-72.
155. Masamura, K., et al., *Pitavastatin-induced thrombomodulin expression by endothelial cells acts via inhibition of small G proteins of the Rho family*. Arterioscler Thromb Vasc Biol, 2003. **23**(3): 512-7.
156. Shi, J., et al., *Statins increase thrombomodulin expression and function in human endothelial cells by a nitric oxide-dependent mechanism and counteract tumor necrosis factor alpha-induced thrombomodulin downregulation*. Blood Coagul Fibrinolysis, 2003. **14**(6): 575-85.
157. Lin, S.J., et al., *Pravastatin induces thrombomodulin expression in TNFalpha-treated human aortic endothelial cells by inhibiting Rac1 and Cdc42 translocation and activity*. J Cell Biochem, 2007. **101**(3): 642-53.
158. Conway, E.M., et al., *Heat shock of vascular endothelial cells induces an up-regulatory transcriptional response of the thrombomodulin gene that is delayed in onset and does not attenuate*. The Journal of biological chemistry, 1994. **269**(36): 22804-10.

159. Fu, Q., et al., *Involvement of heat shock factor 1 in statin-induced transcriptional upregulation of endothelial thrombomodulin*. *Circ Res*, 2008. **103**(4): 369-77.
160. Essig, M., et al., *3-Hydroxy-3-methylglutaryl coenzyme A reductase inhibitors increase fibrinolytic activity in rat aortic endothelial cells. Role of geranylgeranylation and Rho proteins*. *Circ Res*, 1998. **83**(7): 683-90.
161. Wiesbauer, F., et al., *HMG CoA reductase inhibitors affect the fibrinolytic system of human vascular cells in vitro: a comparative study using different statins*. *Br J Pharmacol*, 2002. **135**(1): 284-92.
162. Bourcier, T. and P. Libby, *HMG CoA reductase inhibitors reduce plasminogen activator inhibitor-1 expression by human vascular smooth muscle and endothelial cells*. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 2000. **20**(2): 556-62.
163. Fenton, J.W., 2nd, et al., *Statin drugs and dietary isoprenoids downregulate protein prenylation in signal transduction and are antithrombotic and prothrombolytic agents*. *Biochemistry (Mosc)*, 2002. **67**(1): 85-91.
164. Quist-Paulsen, P., *Statins and inflammation: an update*. *Current opinion in cardiology*, 2010. **25**(4): 399-405.
165. Ridker, P.M., et al., *Inflammation, aspirin, and the risk of cardiovascular disease in apparently healthy men*. *N Engl J Med*, 1997. **336**(14): 973-9.
166. Ridker, P.M., et al., *C-reactive protein and other markers of inflammation in the prediction of cardiovascular disease in women*. *N Engl J Med*, 2000. **342**(12): 836-43.
167. Albert, M.A., et al., *Effect of statin therapy on C-reactive protein levels: the pravastatin inflammation/CRP evaluation (PRINCE): a randomized trial and cohort study*. *Jama*, 2001. **286**(1): 64-70.
168. Grip, O., S. Janciauskiene, and S. Lindgren, *Pravastatin down-regulates inflammatory mediators in human monocytes in vitro*. *Eur J Pharmacol*, 2000. **410**(1): 83-92.
169. Paul, J.L.a.B.B., *Physiopathologie de l'athérosclérose et marqueurs précoces*. *Revue francophone des laboratoires*, 2009. **2009**(409): 41-50.
170. Libby, P., *Inflammatory mechanisms: the molecular basis of inflammation and disease*. *Nutr Rev*, 2007. **65**(12 Pt 2): S140-6.
171. Jain, M.K. and P.M. Ridker, *Anti-inflammatory effects of statins: clinical evidence and basic mechanisms*. *Nat Rev Drug Discov*, 2005. **4**(12): 977-87.
172. Rossi, J., et al., *Laminar shear stress prevents simvastatin-induced adhesion molecule expression in cytokine activated endothelial cells*. *Eur J Pharmacol*, 2010. **649**(1-3): 268-76.
173. Eccles, K.A., et al., *Simvastatin alters human endothelial cell adhesion molecule expression and inhibits leukocyte adhesion under flow*. *Atherosclerosis*, 2008. **200**(1): 69-79.
174. Schmidt, A., et al., *Lovastatin-stimulated superinduction of E-selectin, ICAM-1 and VCAM-1 in TNF-alpha activated human vascular endothelial cells*. *Atherosclerosis*, 2002. **164**(1): 57-64.

175. Izidoro-Toledo, T.C., et al., *Effects of statins on matrix metalloproteinases and their endogenous inhibitors in human endothelial cells*. Naunyn Schmiedebergs Arch Pharmacol, 2011. **383**(6): 547-54.
176. Blanco-Colio, L.M., et al., *Anti-inflammatory and immunomodulatory effects of statins*. Kidney international, 2003. **63**(1): 12-23.
177. Morikawa, S., et al., *The effect of statins on mRNA levels of genes related to inflammation, coagulation, and vascular constriction in HUVEC. Human umbilical vein endothelial cells*. J Atheroscler Thromb, 2002. **9**(4): 178-83.
178. Inoue, I., et al., *Lipophilic HMG-CoA reductase inhibitor has an anti-inflammatory effect: reduction of mRNA levels for interleukin-1beta, interleukin-6, cyclooxygenase-2, and p22phox by regulation of peroxisome proliferator-activated receptor alpha (PPARalpha) in primary endothelial cells*. Life Sci, 2000. **67**(8): 863-76.
179. Wang, Y., et al., *The effect of atorvastatin on mRNA levels of inflammatory genes expression in human peripheral blood lymphocytes by DNA microarray*. Biomedicine & pharmacotherapy = Biomedecine & pharmacotherapie, 2011. **65**(2): 118-22.
180. Schonbeck, U. and P. Libby, *Inflammation, immunity, and HMG-CoA reductase inhibitors: statins as antiinflammatory agents?* Circulation, 2004. **109**(21 Suppl 1): II18-26.
181. Wagner, A.H., et al., *3-hydroxy-3-methylglutaryl coenzyme A reductase-independent inhibition of CD40 expression by atorvastatin in human endothelial cells*. Arteriosclerosis, thrombosis, and vascular biology, 2002. **22**(11): 1784-9.
182. Mulhaupt, F., et al., *Statins (HMG-CoA reductase inhibitors) reduce CD40 expression in human vascular cells*. Cardiovascular research, 2003. **59**(3): 755-66.
183. Chen, H., et al., *Direct effects of statins on cells primarily involved in atherosclerosis*. Hypertens Res, 2000. **23**(2): 187-92.
184. Biasucci, L.M., G. Biasillo, and A. Stefanelli, *Inflammatory markers, cholesterol and statins: pathophysiological role and clinical importance*. Clinical chemistry and laboratory medicine : CCLM / FESCC, 2010. **48**(12): 1685-91.
185. Yoshida, M., et al., *Hmg-CoA reductase inhibitor modulates monocyte-endothelial cell interaction under physiological flow conditions in vitro: involvement of Rho GTPase-dependent mechanism*. Arterioscler Thromb Vasc Biol, 2001. **21**(7): 1165-71.
186. Veillard, N.R., et al., *Simvastatin modulates chemokine and chemokine receptor expression by geranylgeranyl isoprenoid pathway in human endothelial cells and macrophages*. Atherosclerosis, 2006. **188**(1): 51-8.
187. Maher, B.M., et al., *Statins alter neutrophil migration by modulating cellular Rho activity--a potential mechanism for statins-mediated pleiotropic effects?* J Leukoc Biol, 2009. **85**(1): 186-93.
188. Dichtl, W., et al., *HMG-CoA reductase inhibitors regulate inflammatory transcription factors in human endothelial and vascular smooth muscle cells*. Arteriosclerosis, thrombosis, and vascular biology, 2003. **23**(1): 58-63.
189. Brand, K., et al., *Activated transcription factor nuclear factor-kappa B is present in the atherosclerotic lesion*. J Clin Invest, 1996. **97**(7): 1715-22.

190. Ortego, M., et al., *Atorvastatin reduces NF-kappaB activation and chemokine expression in vascular smooth muscle cells and mononuclear cells*. *Atherosclerosis*, 1999. **147**(2): 253-61.
191. Lin, R., et al., *Lovastatin reduces nuclear factor kappaB activation induced by C-reactive protein in human vascular endothelial cells*. *Biol Pharm Bull*, 2005. **28**(9): 1630-4.
192. Tuomisto, T.T., et al., *Simvastatin has an anti-inflammatory effect on macrophages via upregulation of an atheroprotective transcription factor, Kruppel-like factor 2*. *Cardiovascular research*, 2008. **78**(1): 175-84.
193. SenBanerjee, S., et al., *KLF2 Is a novel transcriptional regulator of endothelial proinflammatory activation*. *J Exp Med*, 2004. **199**(10): 1305-15.
194. Parmar, K.M., et al., *Statins exert endothelial atheroprotective effects via the KLF2 transcription factor*. *The Journal of biological chemistry*, 2005. **280**(29): 26714-9.
195. Sen-Banerjee, S., et al., *Kruppel-like factor 2 as a novel mediator of statin effects in endothelial cells*. *Circulation*, 2005. **112**(5): 720-6.
196. Pucci, A., et al., *PPARgamma in coronary atherosclerosis: in vivo expression pattern and correlations with hyperlipidemic status and statin treatment*. *Atherosclerosis*, 2011. **218**(2): 479-85.
197. Marx, N., et al., *Peroxisome proliferator-activated receptors and atherogenesis: regulators of gene expression in vascular cells*. *Circ Res*, 2004. **94**(9): 1168-78.
198. Paumelle, R., et al., *Acute antiinflammatory properties of statins involve peroxisome proliferator-activated receptor-alpha via inhibition of the protein kinase C signaling pathway*. *Circ Res*, 2006. **98**(3): 361-9.
199. Grip, O., S. Janciauskiene, and S. Lindgren, *Atorvastatin activates PPAR-gamma and attenuates the inflammatory response in human monocytes*. *Inflamm Res*, 2002. **51**(2): 58-62.
200. Greenwood, J. and J.C. Mason, *Statins and the vascular endothelial inflammatory response*. *Trends in immunology*, 2007. **28**(2): 88-98.
201. John, S., et al., *Lipid-independent effects of statins on endothelial function and bioavailability of nitric oxide in hypercholesterolemic patients*. *American heart journal*, 2005. **149**(3): 473.
202. Bonnet, J., *Atherosclerosis*. *EMC - Cardiologie Angéiologie*, 2005. **2**: 436-458.
203. Glorian, M., *L'athérosclérose, une maladie inflammatoire*. *Revue francophone des laboratoires*, 2007. **389**.
204. Wilson, S.H., et al., *Simvastatin preserves coronary endothelial function in hypercholesterolemia in the absence of lipid lowering*. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 2001. **21**(1): 122-8.
205. Murrow, J.R., et al., *The differential effect of statins on oxidative stress and endothelial function: atorvastatin versus pravastatin*. *J Clin Lipidol*, 2012. **6**(1): 42-9.
206. Rodes-Cabau, J., et al., *Acute effects of statin therapy on coronary atherosclerosis following an acute coronary syndrome*. *Am J Cardiol*, 2009. **104**(6): 750-7.

207. Crisby, M., et al., *Pravastatin treatment increases collagen content and decreases lipid content, inflammation, metalloproteinases, and cell death in human carotid plaques: implications for plaque stabilization*. *Circulation*, 2001. **103**(7): 926-33.
208. Kunte, H., et al., *Markers of instability in high-risk carotid plaques are reduced by statins*. *J Vasc Surg*, 2008. **47**(3): 513-22.
209. Koutouzis, M., et al., *Statin treated patients have reduced intraplaque angiogenesis in carotid endarterectomy specimens*. *Atherosclerosis*, 2007. **192**(2): 457-63.
210. Nissen, S.E., *Effect of intensive lipid lowering on progression of coronary atherosclerosis: evidence for an early benefit from the Reversal of Atherosclerosis with Aggressive Lipid Lowering (REVERSAL) trial*. *Am J Cardiol*, 2005. **96**(5A): 61F-68F.
211. Nissen, S.E., et al., *Effect of very high-intensity statin therapy on regression of coronary atherosclerosis: the ASTEROID trial*. *Jama*, 2006. **295**(13): 1556-65.
212. Nicholls, S.J., et al., *Effect of two intensive statin regimens on progression of coronary disease*. *N Engl J Med*, 2011. **365**(22): 2078-87.
213. Bedi, U., et al., *Effects of statins on progression of coronary artery disease as measured by intravascular ultrasound*. *J Clin Hypertens (Greenwich)*, 2011. **13**(7): 492-6.
214. Walter, T., et al., *Effect of atorvastatin on haemostasis, fibrinolysis and inflammation in normocholesterolaemic patients with coronary artery disease: a post hoc analysis of data from a prospective, randomized, double-blind study*. *Clinical drug investigation*, 2010. **30**(7): 453-60.
215. Ostad, M.A., et al., *Flow-mediated dilation in patients with coronary artery disease is enhanced by high dose atorvastatin compared to combined low dose atorvastatin and ezetimibe: results of the CEZAR study*. *Atherosclerosis*, 2009. **205**(1): 227-32.
216. Bonnet, J., et al., *Comparative effects of 10-mg versus 80-mg Atorvastatin on high-sensitivity C-reactive protein in patients with stable coronary artery disease: results of the CAP (Comparative Atorvastatin Pleiotropic effects) study*. *Clinical therapeutics*, 2008. **30**(12): 2298-313.
217. Lablanche, J.-M., *Statin therapy in acute coronary syndromes*. *Thérapie*, 2003. **58**(1): 59-62.
218. Danchin, N., et al., *Epidemiology of acute coronary syndromes in France and in Europe*. *Ann Cardiol Angeiol (Paris)*, 2010. **59 Suppl 2**: S37-41.
219. Angeli, F., et al., *Very early initiation of statin therapy and mortality in patients with acute coronary syndrome*. *Acute Card Care*, 2012. **14**(1): 34-9.
220. Schwartz, G.G., et al., *Effects of atorvastatin on early recurrent ischemic events in acute coronary syndromes: the MIRACL study: a randomized controlled trial*. *Jama*, 2001. **285**(13): 1711-8.
221. Cannon, C.P., et al., *Intensive versus moderate lipid lowering with statins after acute coronary syndromes*. *N Engl J Med*, 2004. **350**(15): 1495-504.
222. Ray, K.K., et al., *Early and late benefits of high-dose atorvastatin in patients with acute coronary syndromes: results from the PROVE IT-TIMI 22 trial*. *J Am Coll Cardiol*, 2005. **46**(8): 1405-10.

223. Briel, M., et al., *Updated evidence on early statin therapy for acute coronary syndromes: meta-analysis of 18 randomized trials involving over 14,000 patients*. *Int J Cardiol*, 2011. **158**(1): 93-100.
224. Bavry, A.A., et al., *Long-term benefit of statin therapy initiated during hospitalization for an acute coronary syndrome: a systematic review of randomized trials*. *Am J Cardiovasc Drugs*, 2007. **7**(2): 135-41.
225. Hulten, E., et al., *The effect of early, intensive statin therapy on acute coronary syndrome: a meta-analysis of randomized controlled trials*. *Arch Intern Med*, 2006. **166**(17): 1814-21.
226. Kim, M.C., et al., *Early statin therapy within 48 hours decreased one-year major adverse cardiac events in patients with acute myocardial infarction*. *Int Heart J*, 2011. **52**(1): 1-6.
227. Perk, J., et al., *European Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice (version 2012): The Fifth Joint Task Force of the European Society of Cardiology and Other Societies on Cardiovascular Disease Prevention in Clinical Practice (constituted by representatives of nine societies and by invited experts)*. *Atherosclerosis*, 2012. **223**(1): 1-68.
228. Blumenthal, R. and R. Redberg, *Should healthy people take cholesterol drugs to prevent heart disease?*, in *Wall Street Journal*. 2012.
229. Joshi, P.H., et al., *A Point-by-Point Response to Recent Arguments Against the Use of Statins in Primary Prevention: This Statement is Endorsed by the American Society for Preventive Cardiology*. *Clin Cardiol*, 2012. **35**(7): 404-9.
230. Minder, C.M., et al., *Evidence-based use of statins for primary prevention of cardiovascular disease*. *Am J Med*, 2012. **125**(5): 440-6.
231. Brugts, J.J., et al., *The benefits of statins in people without established cardiovascular disease but with cardiovascular risk factors: meta-analysis of randomised controlled trials*. *Bmj*, 2009. **338**: b2376.
232. Ray, K.K., et al., *Statins and all-cause mortality in high-risk primary prevention: a meta-analysis of 11 randomized controlled trials involving 65,229 participants*. *Arch Intern Med*, 2010. **170**(12): 1024-31.
233. Taylor, F., K. Ward, and T. Moore, *Statins for the primary prevention of cardiovascular disease*. *Cochrane Database Syst Rev*, 2011.
234. Kaul, S., R.P. Morrissey, and G.A. Diamond, *By Jove! What is a clinician to make of JUPITER?* *Arch Intern Med*, 2010. **170**(12): 1073-7.
235. Ridker, P.M., et al., *Rosuvastatin to prevent vascular events in men and women with elevated C-reactive protein*. *The New England journal of medicine*, 2008. **359**(21): 2195-207.
236. de Lorgeril, M., et al., *Cholesterol lowering, cardiovascular diseases, and the rosuvastatin-JUPITER controversy: a critical reappraisal*. *Arch Intern Med*, 2010. **170**(12): 1032-6.
237. Ward, S., et al., *A systematic review and economic evaluation of statins for the prevention of coronary events*. *Health Technol Assess*, 2007. **11**(14): 1-160, iii-iv.
238. Clergeau, M.R., et al., *Statin in prevention of periprocedural myonecrosis after percutaneous coronary angioplasty: systematic review and meta-analysis*. *Ann Cardiol Angeiol (Paris)*, 2008. **57**(3): 181-6.

239. Pasceri, V., et al., *Randomized trial of atorvastatin for reduction of myocardial damage during coronary intervention: results from the ARMYDA (Atorvastatin for Reduction of MYocardial Damage during Angioplasty) study*. *Circulation*, 2004. **110**(6): 674-8.
240. Luo, J., et al., *Effect of statins therapy prior to percutaneous coronary intervention*. *J Interv Cardiol*, 2012. **25**(2): 156-62.
241. Patti, G., et al., *Atorvastatin pretreatment improves outcomes in patients with acute coronary syndromes undergoing early percutaneous coronary intervention: results of the ARMYDA-ACS randomized trial*. *J Am Coll Cardiol*, 2007. **49**(12): 1272-8.
242. Di Sciascio, G., et al., *Efficacy of atorvastatin reload in patients on chronic statin therapy undergoing percutaneous coronary intervention: results of the ARMYDA-RECAPTURE (Atorvastatin for Reduction of Myocardial Damage During Angioplasty) Randomized Trial*. *J Am Coll Cardiol*, 2009. **54**(6): 558-65.
243. Briguori, C., et al., *Novel approaches for preventing or limiting events (Naples) II trial: impact of a single high loading dose of atorvastatin on periprocedural myocardial infarction*. *J Am Coll Cardiol*, 2009. **54**(23): 2157-63.
244. Sardella, G., et al., *Rosuvastatin pre-treatment in patients undergoing elective PCI to reduce the incidence of myocardial periprocedural necrosis. The ROMA trial*. *Catheter Cardiovasc Interv*, 2012.
245. Post, S., et al., *Early statin treatment prior to primary PCI for acute myocardial infarction: REPERATOR, a randomized placebo-controlled pilot trial*. *Catheter Cardiovasc Interv*, 2012.
246. Hahn, J.Y., et al., *Effects of atorvastatin pretreatment on infarct size in patients with ST-segment elevation myocardial infarction undergoing primary percutaneous coronary intervention*. *Am Heart J*, 2011. **162**(6): 1026-33.
247. Lardizabal, J.A. and P.C. Deedwania, *The anti-ischemic and anti-anginal properties of statins*. *Current atherosclerosis reports*, 2011. **13**(1): 43-50.
248. Sénard, M., *Statins in the perioperative period : Take it or leave it?* *Le Praticien en anesthésie réanimation*, 2009. **13**: 344-350.
249. Hibbert, B., et al., *Pre-procedural atorvastatin mobilizes endothelial progenitor cells: clues to the salutary effects of statins on healing of stented human arteries*. *PloS one*, 2011. **6**(1): e16413.
250. Kuhn, E.W., et al., *Current evidence for perioperative statins in cardiac surgery*. *The Annals of thoracic surgery*, 2011. **92**(1): 372-9.
251. Kulik, A. and M. Ruel, *Statins and coronary artery bypass graft surgery: preoperative and postoperative efficacy and safety*. *Expert opinion on drug safety*, 2009. **8**(5): 559-71.
252. Christenson, J.T., *Preoperative lipid-control with simvastatin reduces the risk of postoperative thrombocytosis and thrombotic complications following CABG*. *Eur J Cardiothorac Surg*, 1999. **15**(4): 394-9; discussion 399-400.
253. Christenson, J.T., *Preoperative lipid control with simvastatin protects coronary artery bypass grafts from obstructive graft disease*. *Am J Cardiol*, 2001. **88**(8): 896-9, A8.
254. Mannacio, V.A., et al., *Effect of rosuvastatin pretreatment on myocardial damage after coronary surgery: a randomized trial*. *J Thorac Cardiovasc Surg*, 2008. **136**(6): 1541-8.

255. Liakopoulos, O.J., et al., *Impact of preoperative statin therapy on adverse postoperative outcomes in patients undergoing cardiac surgery: a meta-analysis of over 30,000 patients*. European heart journal, 2008. **29**(12): 1548-59.
256. Haydock, P.M., *Heart failure: classification and pathophysiology*. Medicine, 2010. **38**(9): 467-472.
257. Kouadja, H., *Insuffisance cardiaque aiguë aux urgences*. <http://www.mapar.org/article/pdf/695/Insuffisance%20cardiaque%20aigu%C3%AB%20aux%20urgences.pdf>.
258. Pouchain, D., *Prise en charge du patient insuffisant cardiaque chronique*. La revue Exercer, 2003. **66**: 1-4.
259. DREES, *L'état de santé de la population en France - Indicateurs associés à la loi relative à la politique de santé publique - Rapport 2009-2010 - Objectif 73*. http://www.drees.sante.gouv.fr/IMG/pdf/esp2011_70_maladies_cardio_obj73.pdf.
260. Verma, N. and V.M. Figueredo, *Statins in non-ischæmic cardiomyopathy: an update on our current clinical and pathophysiological understanding*. Int J Clin Pract, 2011. **65**(11): 1156-64.
261. Khush, K.K., et al., *Effect of high-dose atorvastatin on hospitalizations for heart failure: subgroup analysis of the Treating to New Targets (TNT) study*. Circulation, 2007. **115**(5): 576-83.
262. Hognestad, A., et al., *Effect of combined statin and beta-blocker treatment on one-year morbidity and mortality after acute myocardial infarction associated with heart failure*. Am J Cardiol, 2004. **93**(5): 603-6.
263. Angermann, C.E. and S. Nitschmann, *Statin therapy for systolic heart failure. The CORONA trial (Controlled Rosuvastatin Multinational Trial in Heart Failure)*. Internist (Berl), 2008. **49**(7): 884-6.
264. Tavazzi, L., et al., *Effect of rosuvastatin in patients with chronic heart failure (the GISSI-HF trial): a randomised, double-blind, placebo-controlled trial*. Lancet, 2008. **372**(9645): 1231-9.
265. Lipinski, M.J., et al., *Meta-analysis of randomized controlled trials of statins versus placebo in patients with heart failure*. The American journal of cardiology, 2009. **104**(12): 1708-16.
266. Ramasubbu, K., et al., *Experimental and clinical basis for the use of statins in patients with ischemic and nonischemic cardiomyopathy*. J Am Coll Cardiol, 2008. **51**(4): 415-26.
267. Laufs, U., F. Custodis, and M. Bohm, *HMG-CoA reductase inhibitors in chronic heart failure: potential mechanisms of benefit and risk*. Drugs, 2006. **66**(2): 145-54.
268. Sola, S., et al., *Statin therapy is associated with improved cardiovascular outcomes and levels of inflammatory markers in patients with heart failure*. J Card Fail, 2005. **11**(8): 607-12.
269. Landmesser, U., et al., *Simvastatin versus ezetimibe: pleiotropic and lipid-lowering effects on endothelial function in humans*. Circulation, 2005. **111**(18): 2356-63.
270. Erbs, S., et al., *High-dose rosuvastatin in chronic heart failure promotes vasculogenesis, corrects endothelial function, and improves cardiac remodeling--results from a randomized, double-blind, and placebo-controlled study*. International journal of cardiology, 2011. **146**(1): 56-63.

271. Tang, X.L., et al., *Atorvastatin therapy during the peri-infarct period attenuates left ventricular dysfunction and remodeling after myocardial infarction*. PLoS One, 2011. **6**(9): e25320.
272. Sola, S., et al., *Atorvastatin improves left ventricular systolic function and serum markers of inflammation in nonischemic heart failure*. J Am Coll Cardiol, 2006. **47**(2): 332-7.
273. Lipinski, M.J., et al., *Drug insight: statins for nonischemic heart failure--evidence and potential mechanisms*. Nat Clin Pract Cardiovasc Med, 2007. **4**(4): 196-205.
274. Moosmann, B. and C. Behl, *Selenoprotein synthesis and side-effects of statins*. Lancet, 2004. **363**(9412): 892-4.
275. Fédération française de cardiologie, *Activité électrique du coeur*. <http://www.fedecardio.com/anatomie/lactivit%C3%A9-%C3%A9lectrique-du-c%C5%93ur>.
276. Cardiac Action Group, *Ventricular tachycardia*. <http://cag.org.gg/site/?p=163>.
277. Beri, A., et al., *Statins and the reduction of sudden cardiac death: antiarrhythmic or anti-ischemic effect?* Am J Cardiovasc Drugs, 2010. **10**(3): 155-64.
278. Kostapanos, M.S., et al., *Do statins have an antiarrhythmic activity?* Cardiovasc Res, 2007. **75**(1): 10-20.
279. Vyas, A.K., et al., *Reduction in ventricular tachyarrhythmias with statins in the Multicenter Automatic Defibrillator Implantation Trial (MADIT)-II*. Journal of the American College of Cardiology, 2006. **47**(4): 769-73.
280. Goldberger, J.J., et al., *Effects of statin therapy on arrhythmic events and survival in patients with nonischemic dilated cardiomyopathy*. Journal of the American College of Cardiology, 2006. **48**(6): 1228-33.
281. Dickinson, M.G., et al., *Statin use was associated with reduced mortality in both ischemic and nonischemic cardiomyopathy and in patients with implantable defibrillators: mortality data and mechanistic insights from the Sudden Cardiac Death in Heart Failure Trial (SCD-HeFT)*. American heart journal, 2007. **153**(4): 573-8.
282. Coleman, C.I., et al., *Association between statin use and mortality in patients with implantable cardioverter-defibrillators and left ventricular systolic dysfunction*. Heart Rhythm, 2008. **5**(4): 507-10.
283. Levantesi, G., et al., *Meta-analysis of effect of statin treatment on risk of sudden death*. Am J Cardiol, 2007. **100**(11): 1644-50.
284. Vrtovec, B., et al., *Atorvastatin therapy may reduce the incidence of sudden cardiac death in patients with advanced chronic heart failure*. J Card Fail, 2008. **14**(2): 140-4.
285. Kjekshus, J., et al., *Rosuvastatin in older patients with systolic heart failure*. N Engl J Med, 2007. **357**(22): 2248-61.
286. Rahimi, K., et al., *Effect of statins on ventricular tachyarrhythmia, cardiac arrest, and sudden cardiac death: a meta-analysis of published and unpublished evidence from randomized trials*. Eur Heart J, 2012.
287. Wanahita, N., et al., *The effect of statin therapy on ventricular tachyarrhythmias: a meta-analysis*. Am J Ther, 2012. **19**(1): 16-23.

288. De Sutter, J., et al., *Lipid lowering drugs and recurrences of life-threatening ventricular arrhythmias in high-risk patients*. Journal of the American College of Cardiology, 2000. **36**(3): 766-72.
289. Riahi, S., et al., *Statins, ventricular arrhythmias and heart rate variability in patients with implantable cardioverter defibrillators and coronary heart disease*. Cardiology, 2005. **104**(4): 210-4.
290. Mitchell, L.B., et al., *Are lipid-lowering drugs also antiarrhythmic drugs? An analysis of the Antiarrhythmics versus Implantable Defibrillators (AVID) trial*. Journal of the American College of Cardiology, 2003. **42**(1): 81-7.
291. De Sutter, J., *CLARIDI Trial - Clinical Trial Results*. www.clinicaltrialresults.org/Slides/CLARIDI.ppt.
292. Vedre, A., et al., *Impact of prior statin therapy on arrhythmic events in patients with acute coronary syndromes (from the Global Registry of Acute Coronary Events GRACE)*. Am J Cardiol, 2009. **104**(12): 1613-7.
293. Fonarow, G.C., et al., *Effect of statin use within the first 24 hours of admission for acute myocardial infarction on early morbidity and mortality*. Am J Cardiol, 2005. **96**(5): 611-6.
294. Dotani, M.I., et al., *Effect of preoperative statin therapy and cardiac outcomes after coronary artery bypass grafting*. Am J Cardiol, 2000. **86**(10): 1128-30, A6.
295. Kayikcioglu, M., et al., *The effect of statin therapy on ventricular late potentials in acute myocardial infarction*. Int J Cardiol, 2003. **90**(1): 63-72.
296. He, X.Z., et al., *The effect of early and intensive statin therapy on ventricular premature beat or nonsustained ventricular tachycardia in patients with acute coronary syndrome*. Clin Cardiol, 2010. **34**(1): 59-63.
297. Thuc, L.C., et al., *Cardioprotective effects of pravastatin against lethal ventricular arrhythmias induced by reperfusion in the rat heart*. Circ J, 2011. **75**(7): 1601-8.
298. Chen, J., et al., *Pravastatin inhibits arrhythmias induced by coronary artery ischemia in anesthetized rats*. J Pharmacol Sci, 2007. **103**(3): 317-22.
299. Lazar, H.L., et al., *Pretreatment with statins enhances myocardial protection during coronary revascularization*. J Thorac Cardiovasc Surg, 2003. **125**(5): 1037-42.
300. Da Costa, A., et al., *Atrial fibrillation: epidemiologic stakes, definition, and economic aspects*. Ann Cardiol Angeiol (Paris), 2009. **58 Suppl 1**: S3-5.
301. Lee, Y.L., M.J. Blaha, and S.R. Jones, *Statin therapy in the prevention and treatment of atrial fibrillation*. Journal of clinical lipidology, 2011. **5**(1): 18-29.
302. Dernellis, J. and M. Panaretou, *Effect of C-reactive protein reduction on paroxysmal atrial fibrillation*. American heart journal, 2005. **150**(5): 1064.
303. Hirayama, Y., et al., *Long-term effects of upstream therapy on paroxysmal atrial fibrillation in patients without overt heart diseases*. International heart journal, 2009. **50**(2): 141-51.
304. Watanabe, E., et al., *Statin treatment for patients with paroxysmal atrial fibrillation*. Int Heart J, 2011. **52**(2): 103-6.


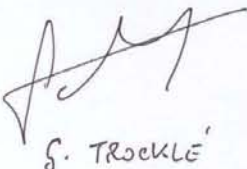



305. Pena, J.M., et al., *High-sensitivity C-reactive protein, statin therapy, and risks of atrial fibrillation: an exploratory analysis of the JUPITER trial*. Eur Heart J, 2012. **33**(4): 531-7.
306. Tsai, C.T., et al., *Atorvastatin prevents atrial fibrillation in patients with bradyarrhythmias and implantation of an atrial-based or dual-chamber pacemaker: a prospective randomized trial*. Am Heart J, 2008. **156**(1): 65-70.
307. Santangeli, P., et al., *Usefulness of statins in preventing atrial fibrillation in patients with permanent pacemaker: a systematic review*. Europace, 2010. **12**(5): 649-54.
308. Komatsu, T., et al., *Long-term efficacy of upstream therapy with lipophilic or hydrophilic statins on antiarrhythmic drugs in patients with paroxysmal atrial fibrillation: comparison between atorvastatin and pravastatin*. International heart journal, 2011. **52**(6): 359-65.
309. Young-Xu, Y., et al., *Usefulness of statin drugs in protecting against atrial fibrillation in patients with coronary artery disease*. The American journal of cardiology, 2003. **92**(12): 1379-83.
310. Pellegrini, C.N., et al., *Statin use is associated with lower risk of atrial fibrillation in women with coronary disease: the HERS trial*. Heart (British Cardiac Society), 2009. **95**(9): 704-8.
311. Adabag, A.S., D.B. Nelson, and H.E. Bloomfield, *Effects of statin therapy on preventing atrial fibrillation in coronary disease and heart failure*. American heart journal, 2007. **154**(6): 1140-5.
312. Kulik, A., et al., *Association between statin use and the incidence of atrial fibrillation following hospitalization for coronary artery disease*. The American journal of cardiology, 2010. **105**(12): 1655-60.
313. Danchin, N., et al., *Impact of early statin therapy on development of atrial fibrillation at the acute stage of myocardial infarction: data from the FAST-MI register*. Heart (British Cardiac Society), 2010. **96**(22): 1809-14.
314. Schwartz, G.G., *Effect of intensive statin treatment on the occurrence of atrial fibrillation after acute coronary syndrome: an analysis of the MIRACL trial*. Circulation, 2004. **110**(Suppl III): 740.
315. McLean, D.S., et al., *Effect of statin dose on incidence of atrial fibrillation: data from the Pravastatin or Atorvastatin Evaluation and Infection Therapy-Thrombolysis in Myocardial Infarction 22 (PROVE IT-TIMI 22) and Aggrastat to Zocor (A to Z) trials*. Am Heart J, 2008. **155**(2): 298-302.
316. Fauchier, L., et al., *Antiarrhythmic effect of statin therapy and atrial fibrillation a meta-analysis of randomized controlled trials*. Journal of the American College of Cardiology, 2008. **51**(8): 828-35.
317. Dickinson, M.G., *AB24-2: Statin therapy was associated with reduced atrial fibrillation and flutter in heart failure patients in SCD-HeFT*. Heart Rhythm, 2006. **3**(5): S49.
318. Hanna, I.R., et al., *Lipid-lowering drug use is associated with reduced prevalence of atrial fibrillation in patients with left ventricular systolic dysfunction*. Heart rhythm : the official journal of the Heart Rhythm Society, 2006. **3**(8): 881-6.
319. Maggioni, A.P., et al., *Effects of rosuvastatin on atrial fibrillation occurrence: ancillary results of the GISSI-HF trial*. Eur Heart J, 2009. **30**(19): 2327-36.

320. Savelieva, I., et al., *Upstream therapies for management of atrial fibrillation: review of clinical evidence and implications for European Society of Cardiology guidelines. Part I: primary prevention.* Europace : European pacing, arrhythmias, and cardiac electrophysiology : journal of the working groups on cardiac pacing, arrhythmias, and cardiac cellular electrophysiology of the European Society of Cardiology, 2011. **13**(3): 308-28.
321. Girerd, N., et al., *Statins reduce short- and long-term mortality associated with postoperative atrial fibrillation after coronary artery bypass grafting: impact of postoperative atrial fibrillation and statin therapy on survival.* Clin Cardiol, 2012. **35**(7): 430-6.
322. Lertsburapa, K., et al., *Preoperative statins for the prevention of atrial fibrillation after cardiothoracic surgery.* J Thorac Cardiovasc Surg, 2008. **135**(2): 405-11.
323. Patti, G., et al., *Randomized trial of atorvastatin for reduction of postoperative atrial fibrillation in patients undergoing cardiac surgery: results of the ARMYDA-3 (Atorvastatin for Reduction of MYocardial Dysrhythmia After cardiac surgery) study.* Circulation, 2006. **114**(14): 1455-61.
324. Kourliouros, A., et al., *Dose-related effect of statins on atrial fibrillation after cardiac surgery.* Ann Thorac Surg, 2008. **85**(5): 1515-20.
325. Mithani, S., et al., *Dose dependent effect of statins on postoperative atrial fibrillation after cardiac surgery among patients treated with beta blockers.* J Cardiothorac Surg, 2009. **4**: 61.
326. Chen, W.T., et al., *Effect of statins on atrial fibrillation after cardiac surgery: a duration- and dose-response meta-analysis.* The Journal of thoracic and cardiovascular surgery, 2010. **140**(2): 364-72.
327. Subramaniam, K., et al., *Preoperative statin intake and morbid events after isolated coronary artery bypass grafting,* J Clin Anesth. 2008: United States. 4-11.
328. Virani, S.S., et al., *Preoperative statin therapy is not associated with a decrease in the incidence of postoperative atrial fibrillation in patients undergoing cardiac surgery,* Am Heart J. 2008: United States. 541-6.
329. Miceli, A., et al., *Effects of preoperative statin treatment on the incidence of postoperative atrial fibrillation in patients undergoing coronary artery bypass grafting,* Ann Thorac Surg. 2009: Netherlands. 1853-8.
330. Liakopoulos, O.J., et al., *Statins for prevention of atrial fibrillation after cardiac surgery: a systematic literature review.* The Journal of thoracic and cardiovascular surgery, 2009. **138**(3): 678-686 e1.
331. Chopra, V., et al., *Effect of perioperative statins on death, myocardial infarction, atrial fibrillation, and length of stay: a systematic review and meta-analysis.* Arch Surg, 2012. **147**(2): 181-9.
332. Bhave, P.D., et al., *Statin use and postoperative atrial fibrillation after major noncardiac surgery.* Heart Rhythm, 2012. **9**(2): 163-9.
333. Savelieva, I., et al., *Upstream therapies for management of atrial fibrillation: review of clinical evidence and implications for European Society of Cardiology guidelines. Part II: secondary prevention.* Europace : European pacing, arrhythmias, and cardiac electrophysiology : journal of the working groups on cardiac pacing, arrhythmias, and cardiac cellular electrophysiology of the European Society of Cardiology, 2011. **13**(5): 610-25.

334. Tveit, A., et al., *Analysis of pravastatin to prevent recurrence of atrial fibrillation after electrical cardioversion*. Am J Cardiol, 2004. **93**(6): 780-2.
335. Almroth, H., et al., *Atorvastatin and persistent atrial fibrillation following cardioversion: a randomized placebo-controlled multicentre study*. Eur Heart J, 2009. **30**(7): 827-33.
336. Negi, S., et al., *Statin therapy for the prevention of atrial fibrillation trial (SToP AF trial)*. Journal of cardiovascular electrophysiology, 2011. **22**(4): 414-9.
337. Bhardwaj, A., et al., *Lack of effect of statins on maintenance of normal sinus rhythm following electrical cardioversion of persistent atrial fibrillation*. Int J Clin Pract, 2010. **64**(8): 1116-20.
338. Dentali, F., et al., *Use of statins and recurrence of atrial fibrillation after catheter ablation or electrical cardioversion. A systematic review and meta-analysis*. Thromb Haemost, 2011. **106**(2): 363-70.
339. Liu, T., et al., *Statin use and development of atrial fibrillation: a systematic review and meta-analysis of randomized clinical trials and observational studies*. Int J Cardiol, 2008. **126**(2): 160-70.
340. Rahimi, K., et al., *Effect of statins on atrial fibrillation: collaborative meta-analysis of published and unpublished evidence from randomised controlled trials*. Bmj, 2011. **342**: d1250.
341. Kumagai, K., H. Nakashima, and K. Saku, *The HMG-CoA reductase inhibitor atorvastatin prevents atrial fibrillation by inhibiting inflammation in a canine sterile pericarditis model*. Cardiovascular research, 2004. **62**(1): 105-11.
342. Adam, O., et al., *Role of Rac1 GTPase activation in atrial fibrillation*. J Am Coll Cardiol, 2007. **50**(4): 359-67.
343. Maack, C., et al., *Oxygen free radical release in human failing myocardium is associated with increased activity of rac1-GTPase and represents a target for statin treatment*. Circulation, 2003. **108**(13): 1567-74.
344. Reil, J.C., et al., *Cardiac Rac1 overexpression in mice creates a substrate for atrial arrhythmias characterized by structural remodelling*. Cardiovasc Res, 2010. **87**(3): 485-93.
345. Marin, F., et al., *Statins and postoperative risk of atrial fibrillation following coronary artery bypass grafting*. Am J Cardiol, 2006. **97**(1): 55-60.
346. Tziakas, D.N., et al., *Effect of statins on collagen type I degradation in patients with coronary artery disease and atrial fibrillation*. Am J Cardiol, 2008. **101**(2): 199-202.

DEMANDE D'IMPRIMATUR

Date de soutenance : le 01 Octobre 2012

<p>DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR EN PHARMACIE</p> <p>présenté par : Mlle DELVALLEE Elodie</p> <p><u>Sujet :</u></p> <p>Effets pléiotropes et perspectives thérapeutiques des statines dans le domaine cardiovasculaire</p> <p><u>Jury :</u></p> <p>Président : Mr GIBAUD Stéphane, Maître de Conférences Directeur : Mr TROCKLE Gabriel, Maître de Conférences Juges : Mr DI PATRIZIO Paolo, Médecin généraliste Mr HAMON Yannick, Pharmacien</p>	<p>Vu, Nancy, le 2.09.2012</p> <p>Le Président du Jury Directeur de Thèse</p> <p>  S. GIBAUD G. TROCKLE</p>
<p>Vu et approuvé, Nancy, le 4.09.2012</p> <p>Doyen de la Faculté de Pharmacie de l'Université de Lorraine,</p> <p> Francine PAULUS</p> <p></p>	<p>Vu, Nancy, le 17 SEP. 2012</p> <p>Le Président de l'Université de Lorraine,</p> <p> Pierre MUTZENHARDT</p> <p>N° d'enregistrement : 4081</p>

TITRE

**Effets pléiotropes et perspectives thérapeutiques des statines
dans le domaine cardiovasculaire**

Thèse soutenue le 01 octobre 2012

Par Mlle DELVALLEE Elodie

RESUME :

Les statines sont des inhibiteurs de l'HMG-CoA réductase, enzyme qui catalyse la transformation de l'HMG-CoA en mévalonate, contrôlant de ce fait une étape clé de la synthèse du cholestérol. Le succès des statines dans les grandes études de prévention primaire et secondaire a amené les chercheurs à s'interroger sur l'existence d'une autre voie par laquelle ces molécules exerceraient leurs effets protecteurs sur la morbidité cardiovasculaire.

De nombreux arguments plaident en faveur de l'existence d'effets indépendants de la baisse du cholestérol, qualifiés de pléiotropes. Les effets pléiotropes des statines s'exercent par le biais de nombreux médiateurs et se manifestent par de multiples actions, notamment sur la fonction endothéliale, l'angiogenèse, l'hémostase et l'inflammation. Toutefois, l'importance de ces effets et le bénéfice clinique qu'ils confèrent sont pour le moins débattus.

Les statines s'avèrent bénéfiques dans l'athérosclérose, notamment par l'amélioration de la fonction endothéliale et la stabilisation de la plaque d'athérome. En outre, les statines administrées à haute dose ralentissent la progression de l'athérosclérose et pourraient même conduire à sa régression. Elles présentent également des effets physiologiques favorables dans les cardiopathies coronaires, en particulier dans les suites d'un syndrome coronarien aigu. Ainsi, les recommandations actuelles encouragent la prescription d'une statine à haute dose, chez les patients hospitalisés pour syndrome coronarien aigu, et ce le plus tôt possible et quel que soit le taux de LDL-cholestérol. L'atorvastatine et la rosuvastatine sont également recommandées en prévention primaire chez les sujets à haut risque cardiovasculaire. Dans l'insuffisance cardiaque et les troubles du rythme cardiaque, les résultats des études menées sur les statines sont mitigés. Des essais contrôlés randomisés complémentaires sont nécessaires, afin de clarifier leur bénéfice, s'il existe, à l'égard de ces pathologies.

MOTS CLES :

Statines - inhibiteurs de l'HMG-CoA réductase - effets pléiotropes - dysfonction endothéliale – athérosclérose - cardiopathies coronaires - insuffisance cardiaque – arythmie ventriculaire – fibrillation auriculaire

Directeur de thèse	Intitulé du laboratoire	Nature
Mr TROCKLE Gabriel	Laboratoire de Pharmacologie	Expérimentale <input type="checkbox"/> Bibliographique <input checked="" type="checkbox"/> Thème 1-3

Thèmes

1 – Sciences fondamentales
3 – Médicament
5 - Biologie

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