

LES EFFETS PLEIOTROPES DES STATINES en 2003.

- **Regroupent les effets « secondaires » bénéfiques inattendus et variés**
 - que produisent ces drogues
 - et pour lesquels elles n'ont pas été développées initialement,
 - càd hors l'inhibition de la synthèse du cholestérol et ses conséquences. (LDL)
- **Toutes les statines ne semblent pas égales face aux effets pléiotropes (conséquence de leurs propriétés pharmacologiques.)**
- **Dans le domaine cardio-vasc ces effets sont peut être aussi importants que la baisse du LDL-C.**
(par ex: restauration de la fonction endothéliale et réduction des AVC quelque soit le taux de cholestérol initial.)

LES STATINES OU INHIBITEURS DE L' HMGCoA REDUCTASE

- La Synthèse du CHOL.: 2/3 du CHOL. sont endogènes.
- Les STATINES sont des inhibiteurs compétitifs de
L' HMGCoA Réductase = enzyme ubiquitaire des membranes du réticulum endoplasmique à la base de la synthèse du CHOL.

Surtout concentrée dans le foie et les tissus à renouvellement rapide:
la peau, le tractus digestif, la moelle osseuse, les tumeurs...

- **Mévastatine** isolée en 1976 d' un pénicilinium,
- **Lovastatine** issue d' un aspergillus (1° commercialisée en 1986)
- **Simva-** et **Prava-** sont semi-synthétiques,
- Toutes les autres sont des composés de synthèse
 - **Fluva-**, **Cériva-**, **Atorva-**, **Rosuva-** (sortie prévue fin 2002),
Pitava- (sortie prévue fin 2004) et d' autres...

• **Toutes sont conçues pour avoir une action essentiellement ou exclusivement hépat.**

SYNTHÈSE DU CHOLESTÉROL

C. cétoniques → → Acétyl CoA
(AG, Glucose, leucine...)

HMG-CoA réductase

HMG-CoA

Mévalonate

Mévalonate
pyrophosphate

Isopentényl -PP

Géranyl -PP

Farnésyl -PP

Squalène

Cholestérol

Diméthylallyl
pyrophosphate

Isopentényl
tRNA

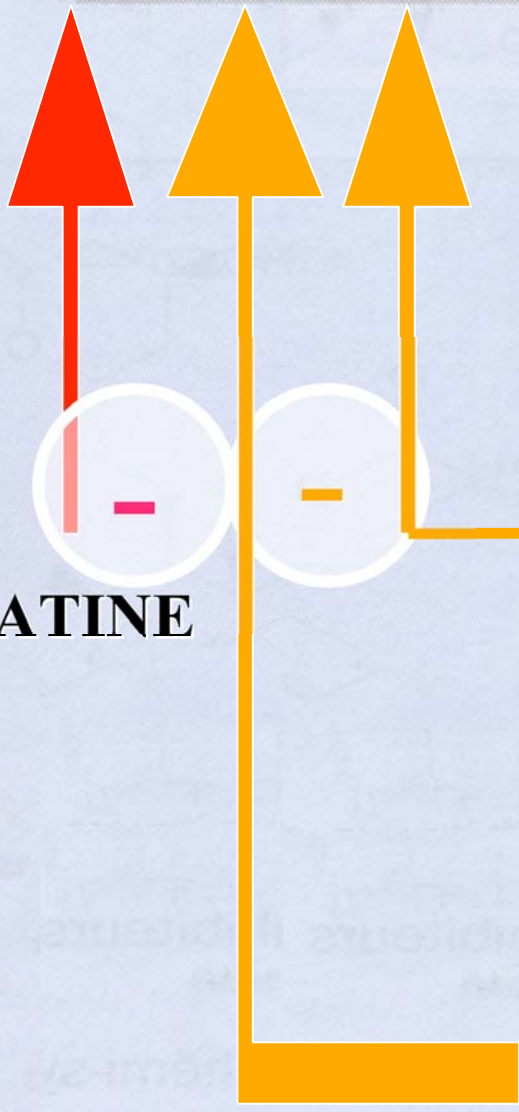
Prénylation (maturation) des Prot
de structure C... Régulation de
l'activité des Prot. Farnésylées et
des Cytokines Inflammation
Prolifération C. (+ou -) viabilité C.
Apoptose...

prényl-
transférase

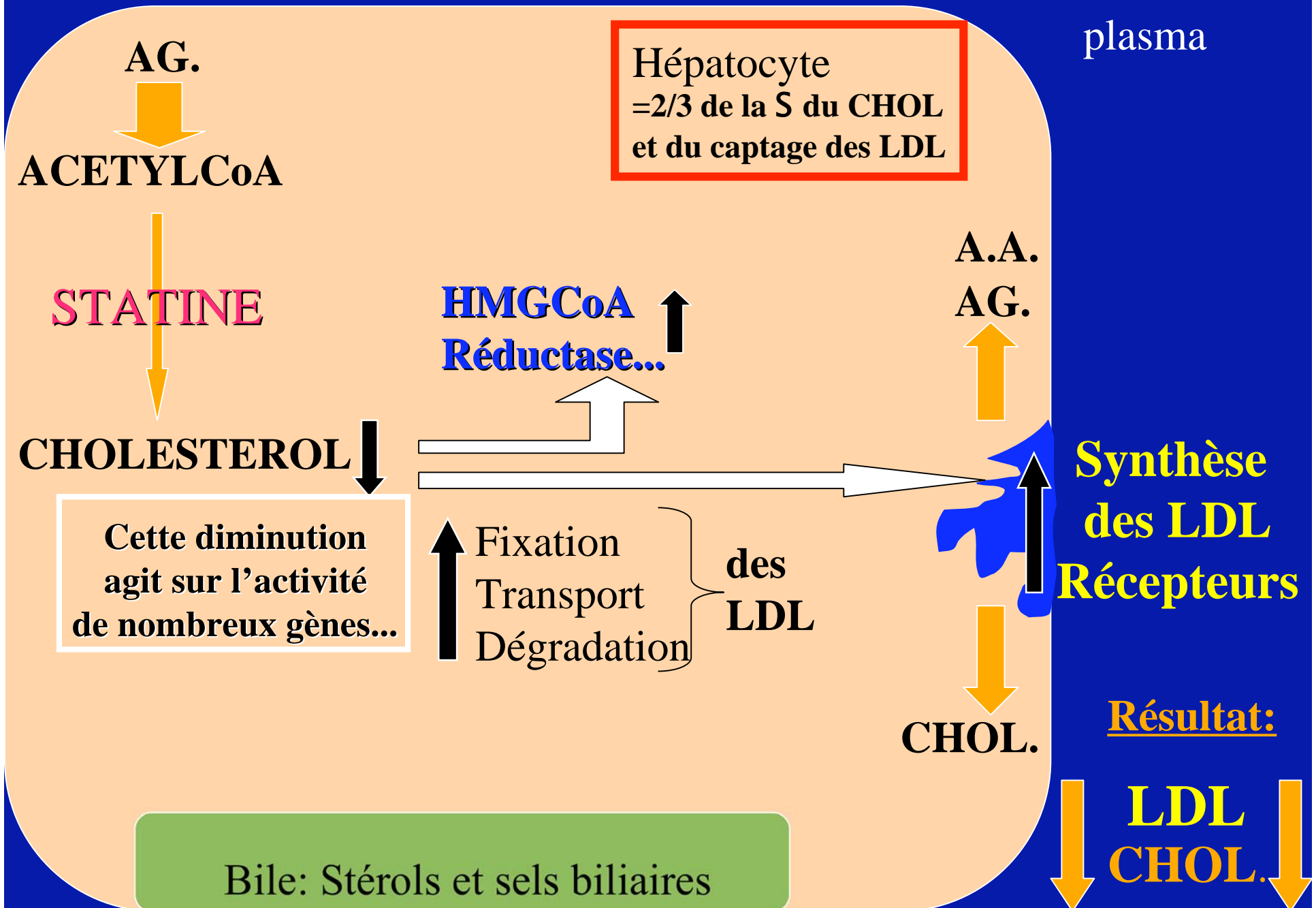
- de 50% pour
- CHOL. de 30%

Dolichol
Ubiquinone **CoQ10**
(antioxydant, ATP)

STATINE



STATINES: RESULTATS DE LA BAISSSE DU CHOL INTRACELLULAIRE



REGULATION DE L ' HMGC_oA REDUCTASE

- **RETROCONTROLE** modulant la synthèse et la dégradation de l 'enzyme:
 - Mevalonate et tous ses dérivés Stéroïls ou pas...

•INDEPENDANTE du RETROCONTROLE:

- H. Thyroïdiennes, Insuline, Stéroïdes, Hormones Stéroïdiennes....
- Charge énergétique (ATP/ADP)...
- Cytokines...
- Xénobiotiques,
- Rythme circadien avec pic d 'activité la nuit (60-70%)...

Mais ce rythme est assez variable en fonction de l 'alimentation par ex.

- **La baisse du CHOL intracellulaire entraîne celle du CHOL extracellulaire par – de la capture des LDL...**

- **Certaines sont hydrophiles (Prava- et Rosuva-)** et nécessitent un transporteur (Na-independant bile transporteur) spécifique qui n 'existe que dans le foie. Donc, à priori: peu d 'effets extra-hépatiques.
- **Toutes les autres sont lipophiles** et ne nécessitent pas de transporteur hépatique spécifique.
- **Simva et Lova- sont des prodrogues**, donc à priori peu d 'effets extra-hépatiques à faibles doses.
- De plus, il faut tenir compte de la **biodisponibilité** (variable selon les produits) et de l '**extraction hépatique** (forte pour Rosuva- et Simva-, faible pour Prava -)
- **Or, certains effets pléiotropes**, comme l 'amélioration de la fonction endothéliale ou les effets sur l 'os ont peu de chance d 'avoir une origine au niveau du foie!
Il est donc fort probable que toutes les statines ne soient pas égales dans leurs effets pléiotropes extrahépatiques au moins...

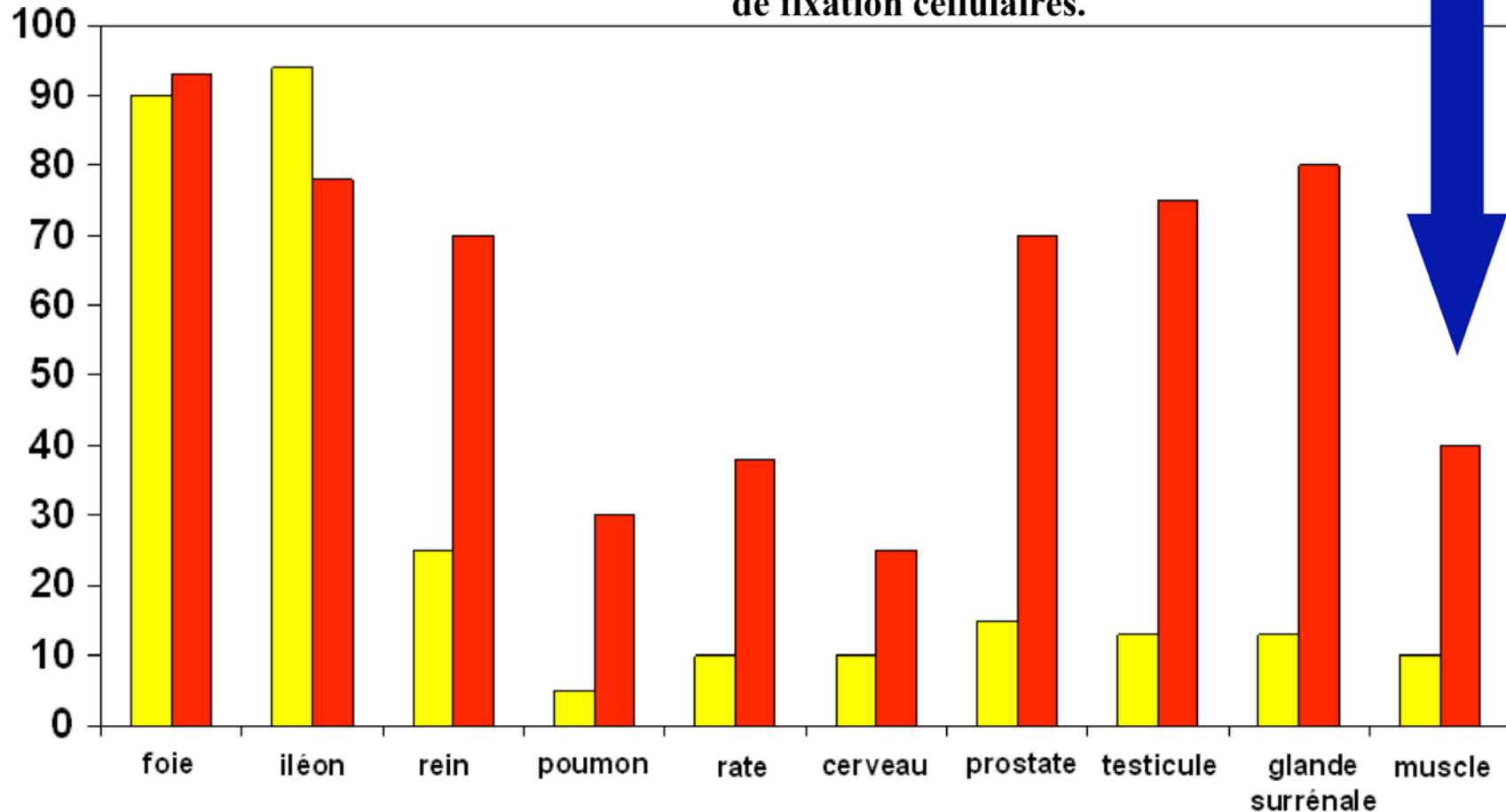
Distribution: LovaS- lipophile PravaS- Hydrophile

Inhibition de
la synthèse
du cholestérol
(%)

■ Pravastatine

■ Lovastatine

Et certainement FluvaS-
qui partage les même sites
de fixation cellulaires.



Certains effets sont doses dépendants et différents selon les Statines.

- Par ex:

- Selon la statine:

- de la migration et prolifération des Cmusc. Lisses

- uniquement sous Statines lipophiles,
la pravaS au contraire – la S du collagène.

- Coag. et Fibrinolyse selon la dose...

- PravaS 20 mg: – du Fibrinogène.

- PravaS 40 mg: – du Fg, – du facteur VII, – Prothrombine, – PAI 1 ,
– des Ac anti LDL oxydés...

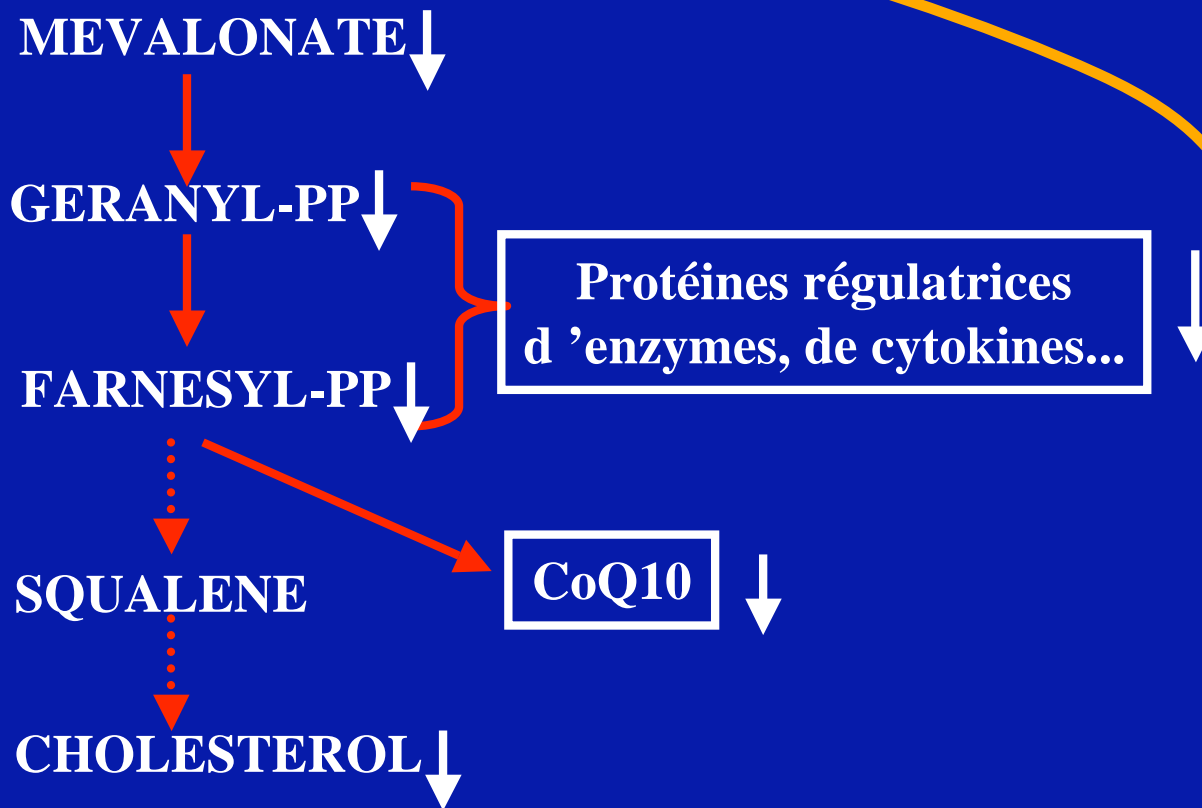
Des effets un peu curieux...

- Une étude sur monocytes humains in vitro a montré que
lors de TRT par Statines lipophiles (Simva-, Lova-, Atorva-)
la libération de cytokines proinflammatoires (MCP1, IL-1b, IL8, TNF-a)
était très augmentée si stress oxydatif...
- Le tout en relation avec la baisse du mévalonate et la dose de statine.
(simvaS-)
- **Effet nul de la Prava- hydrosoluble qui n'agit pas sur la S du
CHOL dans les monocytes... (pas de transporteur)**
- **Idem.. in vivo sur le péritoine de souris**

(Int Immunopharmacobiologie 2001 Jan; 141(6): 105-18)

Il est actuellement admis qu'une partie des effets pléiotropes est sous la dépendance directe de la ↓ du mévalonate et en relation avec la dose de la Statine (effets corrigés par l'adjonction de mévalonate et pas de squalène).

- Des cytokines (comme IL-1b) déclenchent la synthèse de la métalloprotéase MMP-1 (collagénase) par les macrophages, mais l'expression de MMP1 est sous la dépendance d'une protéine régulatrice dérivée du GGPP... (MMP1 bloquée par Fluva- et non Prava-) (Hypertension2000; 36:325-329)



Monocytes humains in vitro

+ **Statines lipophiles**
(SimvaS-, LovaS-, AtorvaS-)

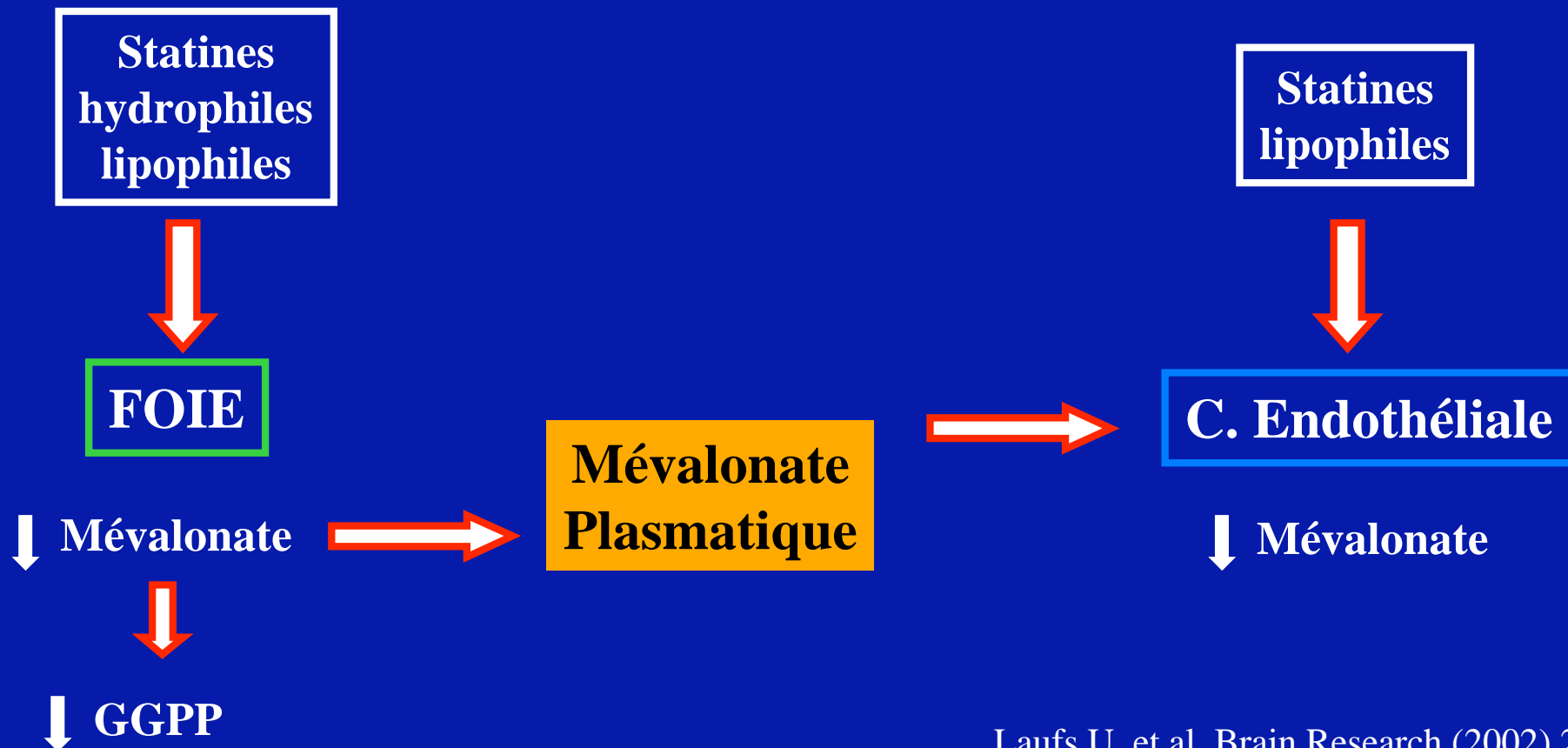
+ stress oxydatif

= libération de cytokines proinflammatoires
(MCP1, IL-1b, IL8, TNF-a)

Le tout en relation avec la baisse du mévalonate et la dose de statine. (simvaS-)
Effet nul de la PravaS- hydrosoluble
(Int Immunopharmacobiologie 2001 Jan; 141(6): 105-18)

A propos de la réduction de taille des AVC provoqués chez la souris...

- **La rosuvastatine** (très hydrophile et très hépato-sélective) qui ne passe pratiquement pas la barrière hémato-encéphalique est aussi efficace que les statines lipophiles...
- **D'où l'hypothèse:** (concernant la No-synthase endothéliale)



Les effets pléiotropes
peuvent être classés en:

- 1- Effets lipidiques annexes.
- 2- Effets sur l'endothélium vasculaire.
- 3- Effets cardio-vasc. autres.
- 4- Effets non cardiovasculaires.

•1- Effets lipidiques annexes.

- – du HDL-C de 5 à 10%
- – faible des TG

Selon le taux de TG, la statine et la dose...

• Mécanisme invoqué:

- **Action modérée sur le PPAR α (idem Fibrates)**

(mis en évidence pour la cériva- par le Pr JC Fruchart INSERM-Pasteur LILLE)

• Le Peroxysome Proliferator Activated Receptor est un facteur nucléaire

qui intervient au niveau de la zone promotrice de nombreux gènes
(activation ou inhibition).

2a- Effets sur l'endothélium vasculaire et la plaque...

- **Toutes les études confirment l'effet stabilisant de plaque des statines même avec un cholestérol normal (BCAIT etc)**

Avec in vitro et chez l'animal des effets amplement démontrés concernant:

- de la prolifération et de la migration des CML.
- de la dégradation de la matrice collagène (métalloprotéases).
- de l'oxydation des LDL.
- de l'estérific. du chol. Et de son accumulation dans les macrophages.
- etc...

2b- Effets sur l'endothélium vasculaire et la plaque...

- **Les effets sur la fonction endothéliale sont à l'étude chez l'homme..**
 - (effets également préventifs)
 - Rôle plus que probable dans la prévention des AVC.
 - La restauration d'une vasomotricité artérielle et coronarienne sous statines est actuellement de plus en plus documentée...
- **In vitro et chez l'animal:**
 - Effets anti-oxydants (certains seraient liés à la structure même des molécules
Hypothèse avancée pour la Fluva-)
 - **Restauration de l'activité de la NO-Synthase**
(effet pléiotropes commun à toutes les statines)
 - $\bar{\bar{}}$ du recrutement, de l'adhésion et de la perméabilité aux leucocytes...
 - $\bar{\bar{}}$ de l'aggrégation plaquettaire ($\bar{\bar{}}$ de synthèse du thromboxane A2)
 - $\bar{\bar{}}$ de la coagulation, – de la fibrinolyse...
 - Etc.

2b- Effets sur l'endothélium vasculaire et la plaque...

- **La restauration de la fonction endothéliale est à l'origine d'une petite baisse de PA sous statines...**
 - – **du NO en serait l'explication.**
 - pour la Fluva (Schweiz Med Wochenschr 1998;128:272-7),
et aussi d'autres statines...

•3- Effets cardio-vasc. autres.

- de la CRP (synthétisée par le foie et sous l'influence de IL1b, IL6 et TNFa).

- effet obtenu sous statines et fibrates...
- La CRP est un **marqueur de risque**, (pronostic après IDM ou angioplastie...)
- mais également un **facteur de risque** (incorporation des LDL oxydés par les macrophages...)

• de l'homocystéine

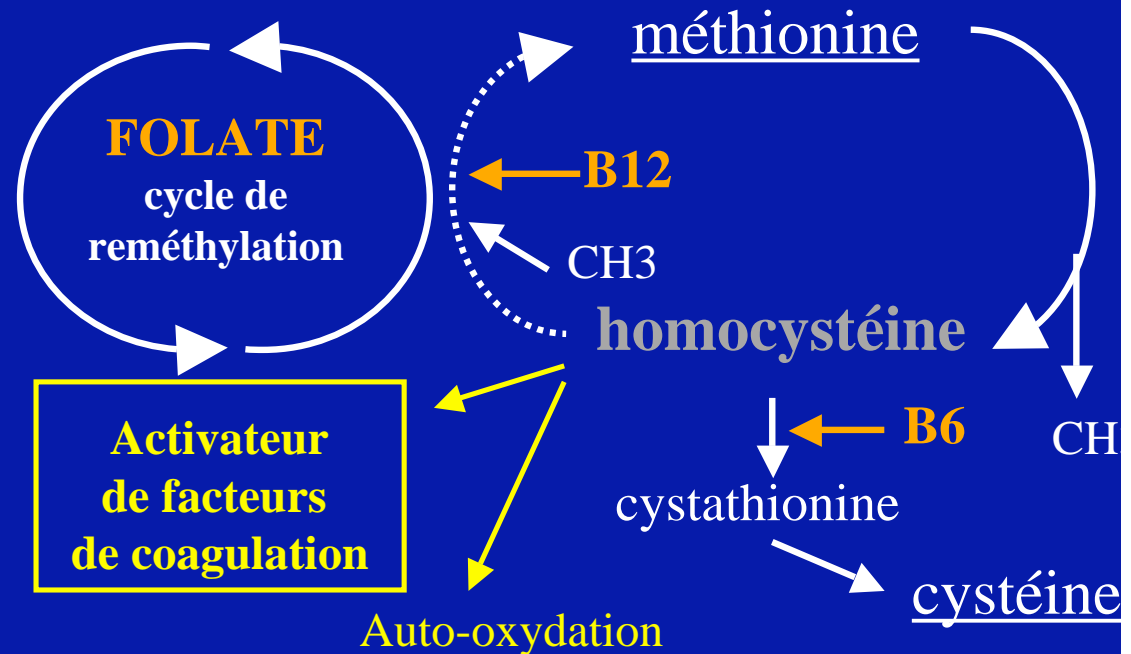
- Observé sous Simva à forte dose.
- L'homocystéine est un facteur de risque lorsque le LDL –
(AFCAPS/TextCAPS 1998)
- Certains ont proposé le supplément vitaminique systématique chez les sujets âgés... (homocystéine: dosage non remboursé)
- Mais, absence de grande étude...

- Homocystéine = danger

- Située au carrefour métabolique des A.A. soufrés.

Normalement à l'état de traces,

• Son accumulation >15 mmol/l multiplie par 3 le risque d'IDM et- le risque de thromboses artérielles et veineuses, surtout si LDL - (Circulation avril 2002)



• - de l'homocystéine dans:

- -insuffisance rénale, dialyse, psoriasis, hypothyroïdie
- ++ chez le sujet âgé « fragile »
- déficit vitaminique, B6, B12, folates.
- déficit en cystathionine synthétase (homocystinurie),
- iatrogènes: antifoliques, levodopa, Phénitoïne, carbamazépine, et

RLO, oxydation des LDL, prolif. C. - MMP2 - dysfonction endothéliale...

fibrates...

- modérée de l'homocystéine sous statines...

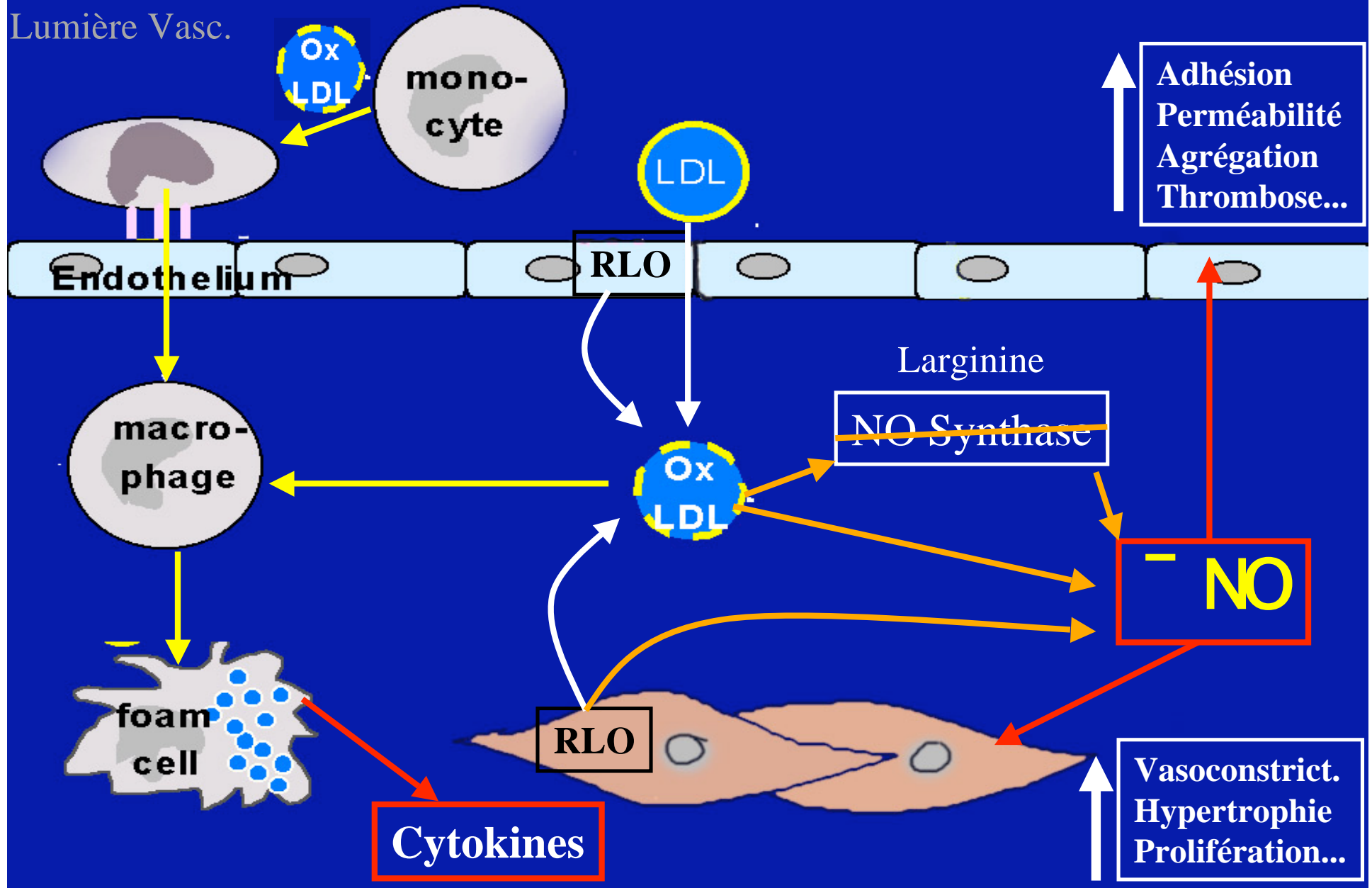
HISTOIRE NATURELLE DE LA PLAQUE.



OU COMMENT L'EXCÈS DE LDL DÉCLENCHÉ
UNE MALADIE INFLAMMATOIRE DE L'INTIMA

DYSFONCTION ENDOTHELIALE

Lumière Vasc.

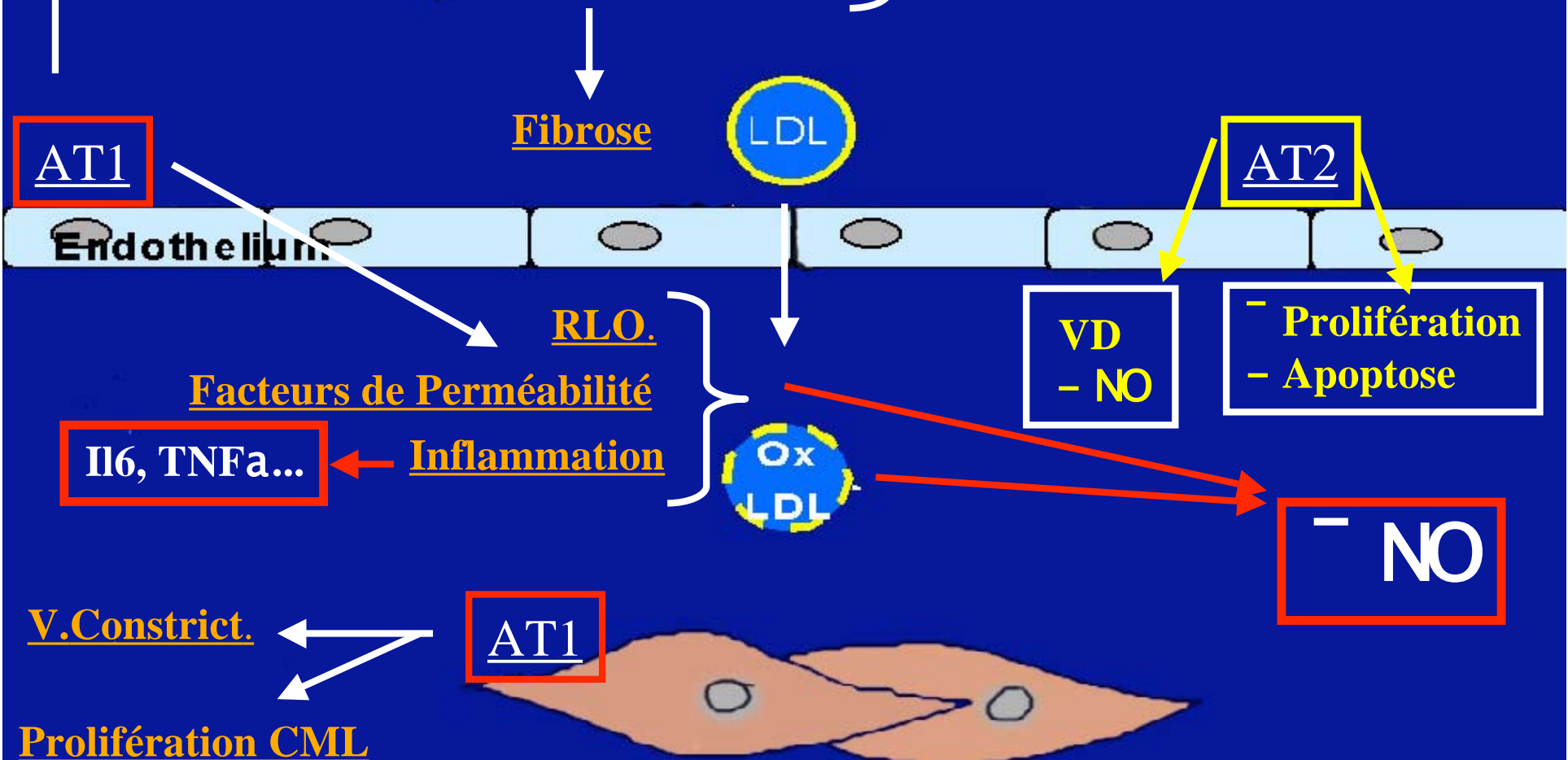


DYSFONCTION ENDOTHELIALE ET AII

Stimule:- le Sympathique

- la sécrétion de Vasopressine
d' Endothéline

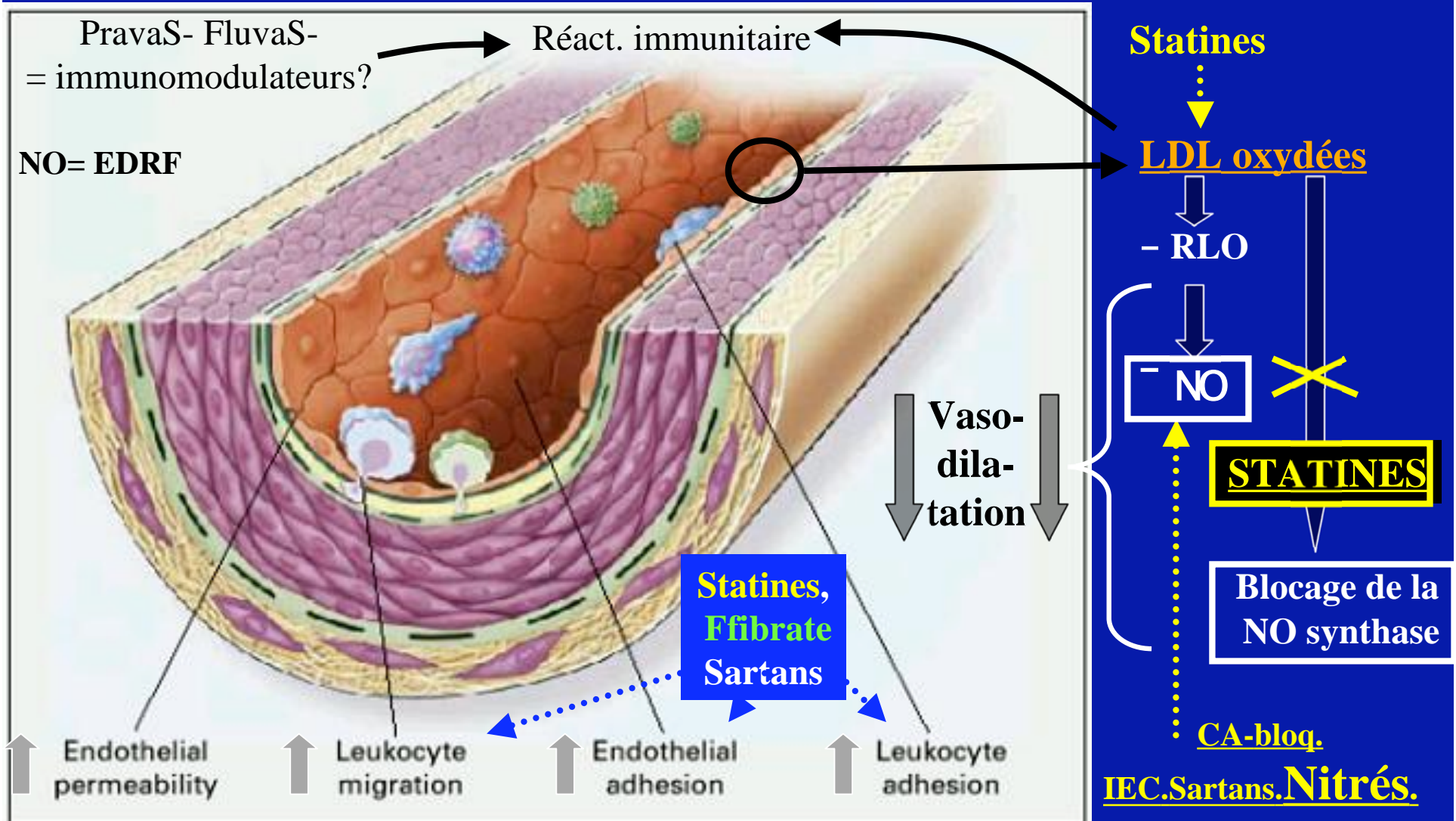
V.Constrict.



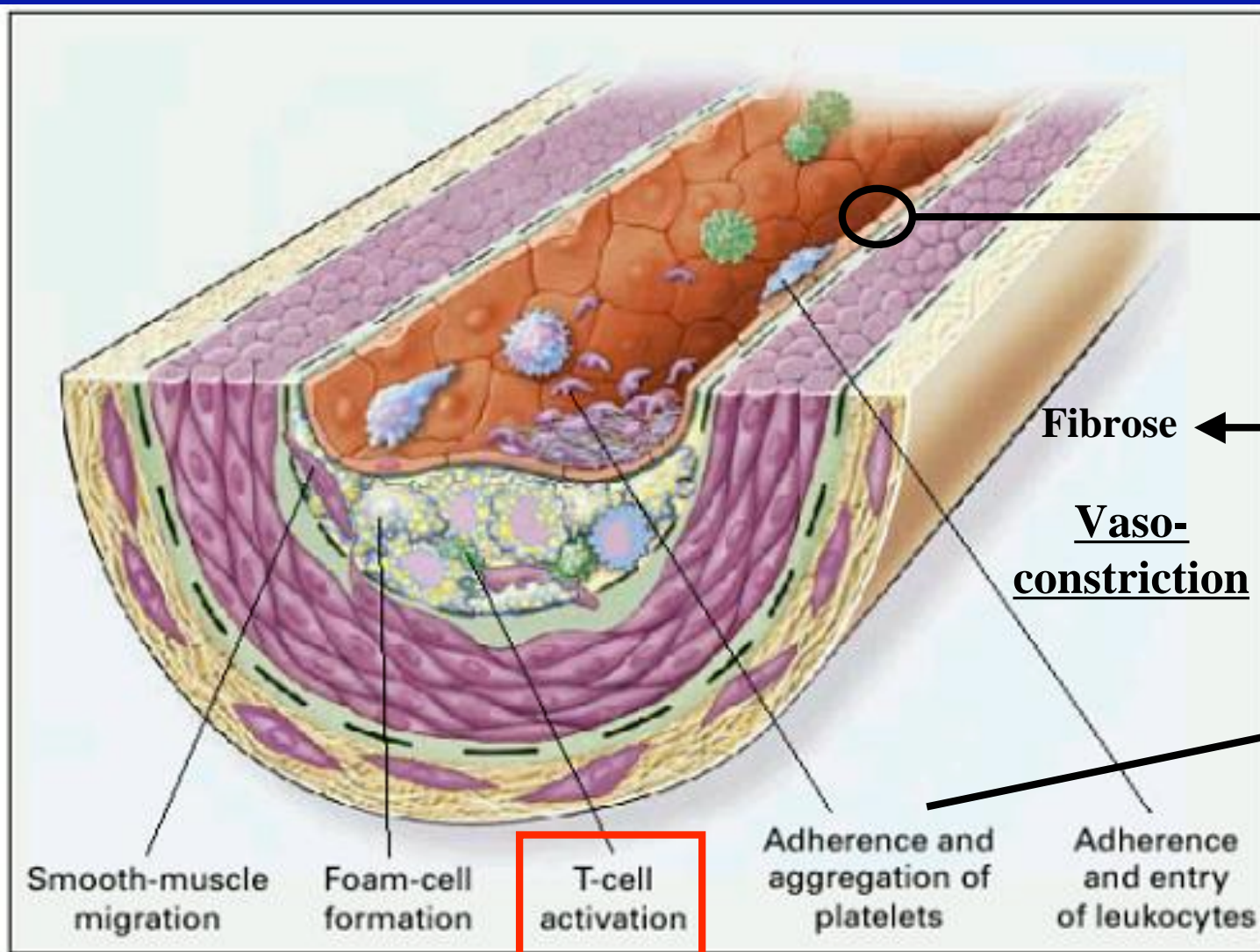
La première étape du processus inflammatoire de l'athérosclérose est la **dysfonction endothéliale**

(d'après Ross N Engl J Med; 1999).

Rôle de : LDL oxydés, Radic. Libres, Inflammation, Infection, Fact.mécaniques, PCR...



Les conséquences de l'inflammation sont l'accumulation de lymphocytes T et macrophages dans la paroi artérielle, la formation de cellules spumeuses, des modifications de la perméabilité endothéliale et des modifications de l'adhésivité plaquettaire (d'après Ross).



IEC
Sartans

– sensibilité
à angiotensine II

– Endothéline 1

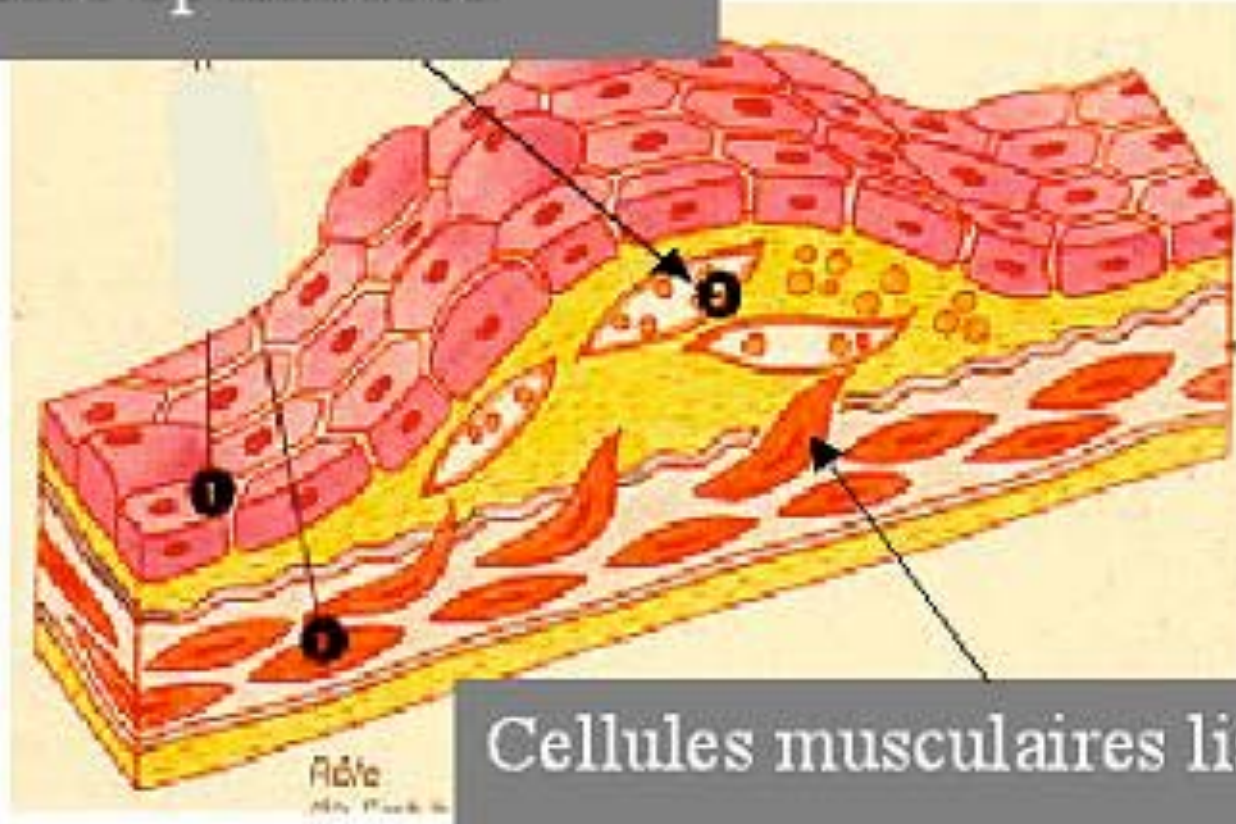
FFibrate

– PDGFactor

Fibrose

Vaso-
constriction

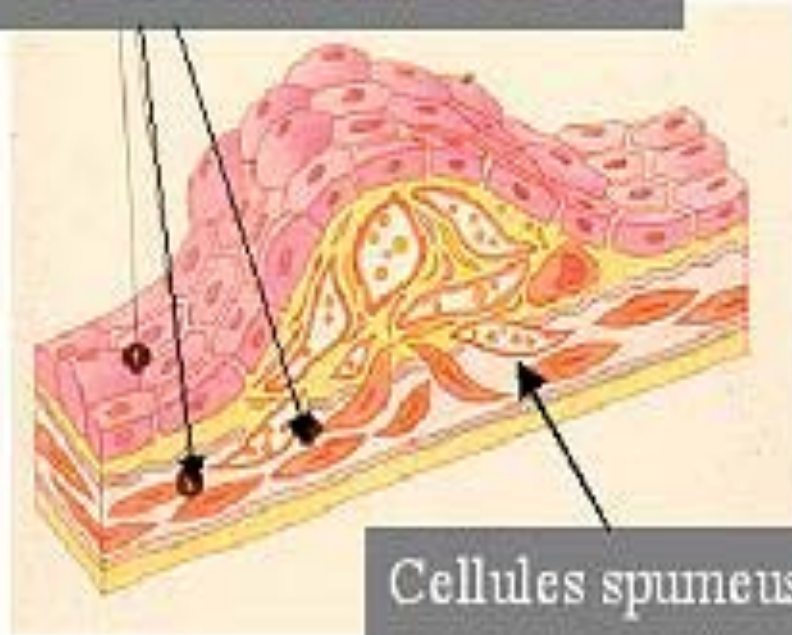
Cellules spumeuses



Cellules musculaires lisses

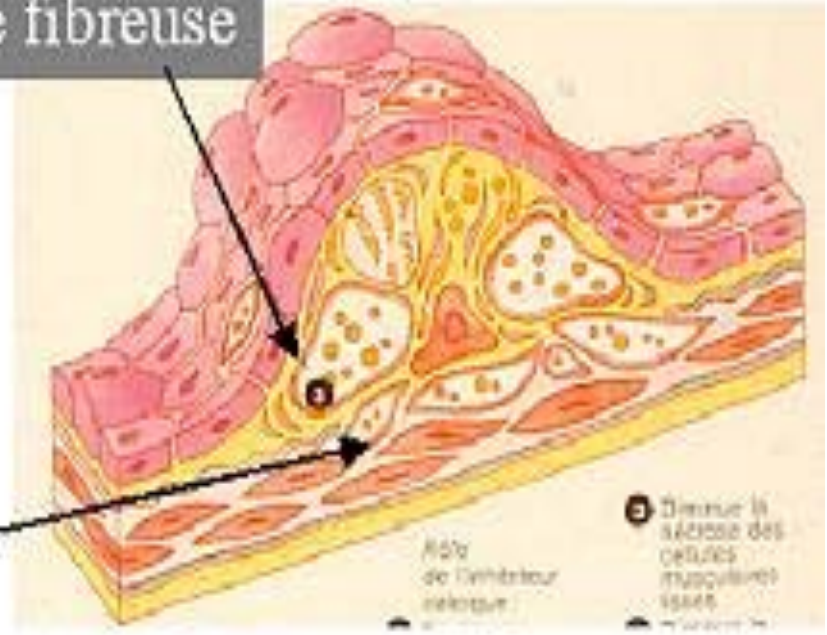
La cellule spumeuse est un macrophage ou une cellule musculaire lisse ayant migré dans l'intima et chargée d'esters de cholestérol.

Cellules musculaires lisses



Cellules spumeuse

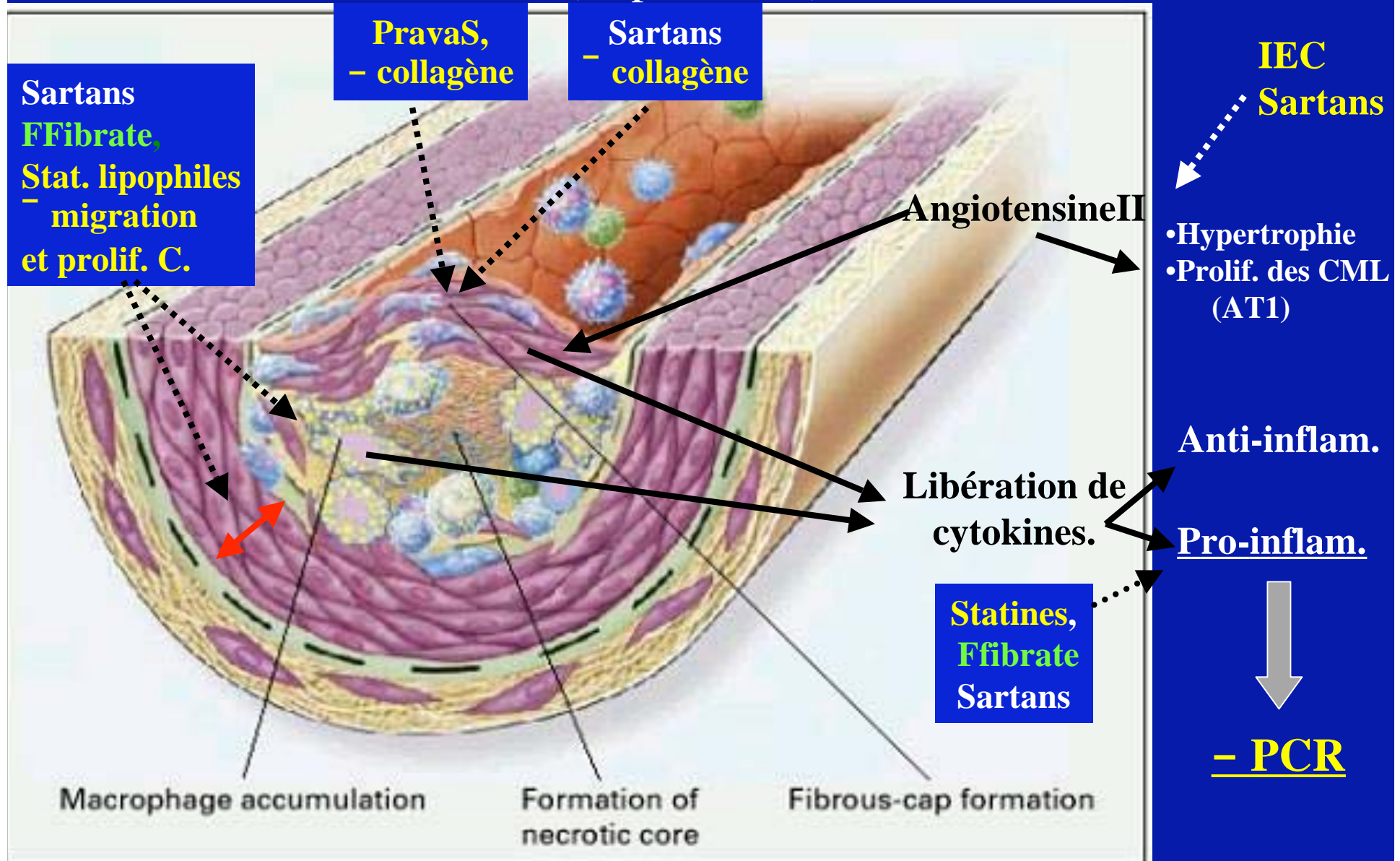
Coque fibreuse



Le core lipidique contient beaucoup de lipides, des macrophages, des lymphocytes T et des cellules musculaires lisses.

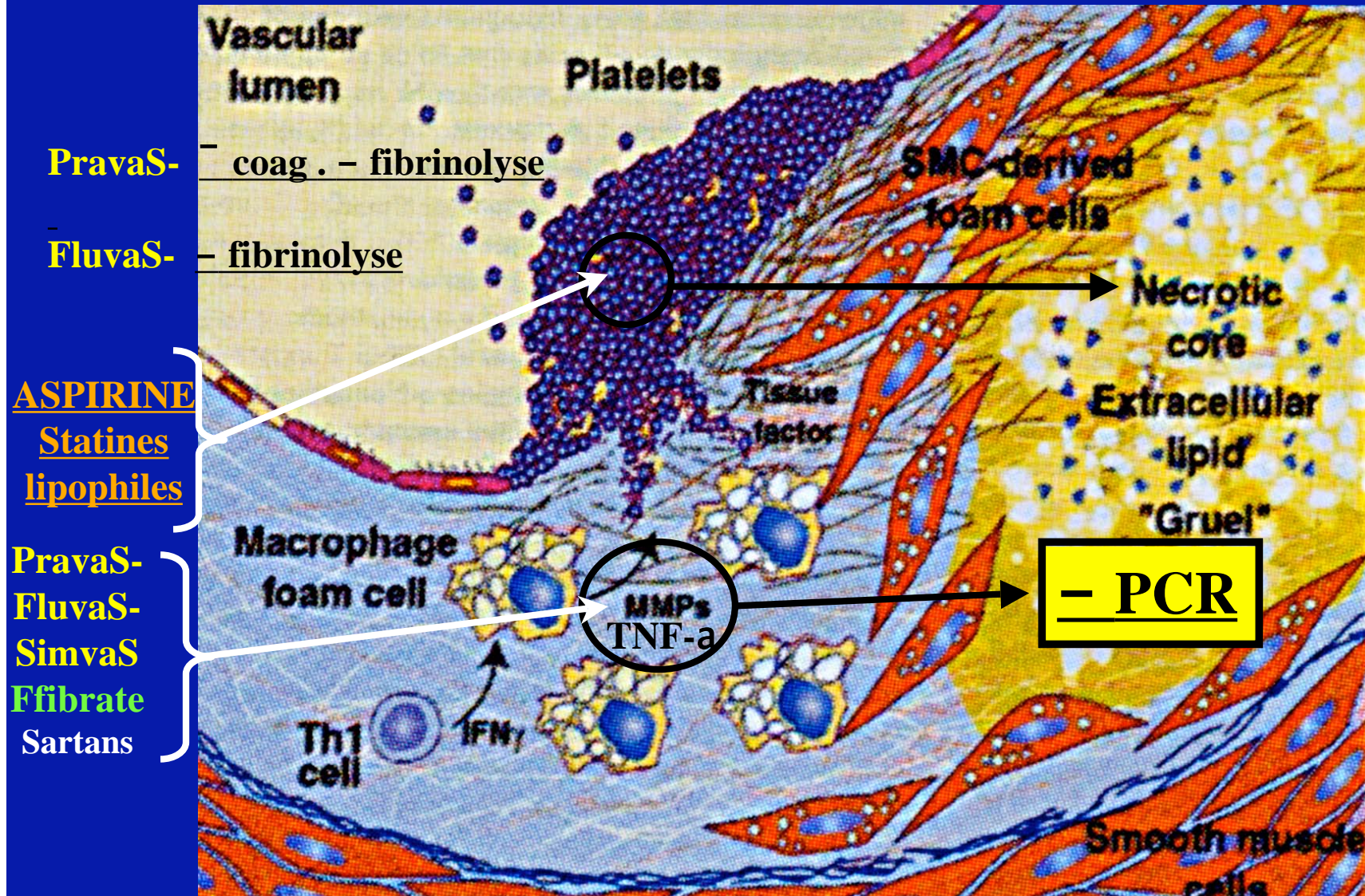
Les cellules spumeuses sont localisées dans la couche profonde de la chape fibreuse et dans le core lipidique.

Les cellules spumeuses forment un centre nécrotique recouvert par la chape fibreuse, riche en cellules musculaires lisses sécrétant du collagène (d'après Ross).



Le centre nécrotique est la conséquence de l'accumulation de lipides, macrophages, de l'activité protéolytique et de l'apoptose (mort cellulaire programmée).

Ce type de lésion est susceptible de se transformer en plaque instable (d'après Ross).



Hémorragie intra plaque



- La rupture de plaque met en contact des substances thrombogènes avec le sang, responsable d'une agrégation plaquettaire et d'une thrombose.



STATINES et OSTEOPOROSE:

•In vitro et chez l'animal.

- Les statines lipophiles activent le promoteur du gène codant la BMP2 (Bone Morphogenetic Protein 2) qui favorise la différenciation des ostéoblastes et la formation d'os nouveau avec réduction du nombre des ostéoclastes...
- Diminution des fractures et amélioration de la consolidation...
- Cet effet ne concerne pas la Pravastine (hydrophile, qui nécessite la présence d'un transporteur hépatique...).

•Etudes cliniques:

- **Il existe plusieurs études rétrospectives ou cas témoins:**
- Chez 90 000 patients de plus de 50 ans étudiés (Meier JAMA 2000; 283 ; 1946)
- 928 femmes de plus de 60 ans (Chan Lancet 2000; 355; 2185)
- 1222 patients > 65 ans avec fract. non trauma.(Wang Jama 2000;283; 3211)

•La réduction du risque de fracture sous statines va de 45 à 50%.

- La PravaS. ne réduit pas le risque de fracture. Etude randomisée de plus de 9000 patients coronariens. (Lancet 2001;357:509-512)
- Absence de grande étude randomisée/PCB...

STATINES et REINS:

- **Les mécanismes physiopathologiques dans l'athérosclérose, la glomérulosclérose et certaines glomérulopathies sont similaires lorsque les LDL sont augmentés.**

Les mécanismes de la néphropathie diabétique sont très voisins...

- Les statines corrigent les désordres endothéliaux causés par l'angiotensine II...

- Les cellules mésangiales fabriquent des produits oxydants (NADPH oxydase)

- Dans l'insuffisance rénale: – des radicaux libres, – des antioxydants, – des TG et des petits LDL denses facilement oxydables et mal reconnus, – des capacités antioxydantes des HDL.

- PravaS. Et FluvaS. semblent avoir un effet immuno-modulateur dans les greffes (action sur la toxicité des T lymphocytes, ou sur l'expression de pro-oncogènes ?)

- **Mais il n'existe à ce jour aucune étude de morbi-mortalité dans ce domaine...**

STATINES et risque de DEMENCE:

- **L 'étiologie des démences du sujet agé est dominée par:**
 - **La maladie d ' ALZHEIMER et les maladies cardiovasculaires.**
- **Alzheimer et facteurs de risque:**
- **1400 sujets ont été suivis pendant 26 ans dans 2 villes finlandaises:**
 - **Ceux qui à 50 ans** présentaient une hypercholestérolémie ou une HTA **et revus après l 'age de 70 ans** avaient 2 fois plus mal. d ' Alzheimer...
et 3 fois plus avec les 2 facteurs associés.
(Kivipalto M BMJ 2001, 322, 1447)
- **Ceci avait déjà été mis en évidence, mais chez des sujets plus âgés.**
- **Plusieurs études rétrospectives suggèrent un effet bénéfique des statines..**
 - **On attend confirmation par une étude prospective randomisée...**

STATINES et risque de DEMENCE:

- **Une études épidémiologique prospective réalisée de 1992 à 1998 a montré**

(Jicks H Statins and the risk of dementia. Lancet 2000; 356: 1627-31)

avec 3 groupes de patients de 50 à 89 ans sélectionnés dans une base de données (> 60 000 pts)

- Risque relatif ajusté (sexe, age, fact. de risque) de développer une démence:
- **0,72** pour: Hyperlipidémie non traitée.
- **0,92** pour: Hyperlipidémie traitées sans statines.
- **0,29 (p=0,002) pour les hyperlipidémies traitées par Statines.**

- **Le TRT par Statine semble réduire de 70% le risque de développer une démence.**

- Globalement: le risque de développer une démence pour un sujet sous statine est trois plus faible que s 'il est normoCHOL. ou hyperCHOL. non traité ou traité sans statine.

Le CHOL. n 'est donc pas seul en cause...



Statins and Prevalence of Alzheimer's Disease

Medication (n)

Lovastatin (4.180)

Pravastatin (2.326)

Lovastatin + Pravastatin (6.506)

Simvastatin (3.580)

Captopril (4.616)

Furosemide (15.106)

Atenolol (5.340)

Metoprolol (3.795)

Propranolol (1.250)

β -Blocker combination (10.300)

Fortes concentrations
de l'apoE4
(isoforme apoE)
dans Alzheimer .

CES RESULTATS SONT ACTUELLEMENT
TRES DISCUTES...

0 2 4 6 8 10 12 14 16 18
Prevalence of Alzheimer's Disease

No.
per
1.000

* significantly different from Lovastatin + Pravastatin ($p < 0.01$)

STATINE et risque de DEMENCE:

- **Une études épidémiologique prospective réalisée de 1992 à 1998 a montré**

(Jicks H Statins and the risk of dementia. Lancet 2000; 356: 1627-31)

avec 3 groupes de patients de 50 à 89 ans sélectionnés dans une base de données (> 60 000 pts)

- GR.1: 24 480 patients traités par Statines ou Fibrates,
- GR.2: 11 141 patients avec une hyperlipidémie non traitée,
- GR.3: 25 000 patients témoins sans hyperlipidémie ni traitement,
- Les groupes étaient appariés pour l'âge, le sexe et la date du Dg de démence

- **Risque relatif ajusté (sexe, âge, fact. de risque) de développer une démence:**

- **0,72** pour: Hyperlipidémie non traitée.

- **0,92** pour: Hyperlipidémie traitées sans statines.

- **0,29 (p=0,002) pour les hyperlipidémies traitées par Statines.**

- **Le TRT par Statine semble réduire de 70% le risque de développer une démence.**

- **Globalement: le risque de développer une démence pour un sujet sous statine est trois fois plus faible que s'il est normoCHOL. ou hyperCHOL. non traité ou traité sans statine.**

Le CHOL. n'est donc pas seul en cause...

STATINES et CANCER:

- La Lovastatine inhibe la mobilité de liaison et l'invasion de cellules de mélanome et les métastases (- de 40%) chez la souris.
- La FluvaS. (mais pas la PravaS) diminue la Cox2.
- Le cancer colorectal: - 43% dans CARE (PravaS)
- 19% dans 4S (SimvaS.)
Non significatif dans AFCAPS (LovaS.).....

•Mécanismes évoqués:

- Effet antiprolifératif (arrêt en G1),
- Effet pro-apoptotique,
- Effet anti-inflammatoire (Cox2),
- Effet anti-angiogène ?

(Invasion Metestasis 1993;13: 314
Cancer Research 1998; 58: 409)

•Do statins cause cancer?

A meta-analysis of large randomized clinical trials.

Bjerre LM; LeLorier J. Am J Med 2001 Jun 15;110(9):716-23.

NON à court terme...

STATINES ET REDUCTION DES AVC

- En prévention primaire et secondaire,
 - Une méta-analyse de 16 essais statines entre 1985 et 1996 (29000 patients) a révélé des résultats significatifs concernant la réduction de
 - **30% des AVC** (de 20 à 55%)
 - 22% de la mortalité totale. - 28% de la mortalité CV.
 - Sans augmentation des cancers ni de la mortalité non CV. (Stroke 1997; 25(5): 946-50)
- **Dans HPS: RRR de 1/3 quelque soit le LDL, l'âge, la TA etc chez le sujet à risque**
(Heart Protection Study collaborative Group. Lancet, 2002; 360: 7-22.)
- **Mécanismes évoqués:**
 - ± La baisse du LDL, mais l'effet semble indépendant de la baisse du chol...
 - **Mais surtout: la restauration de la vasomotricité cérébrale par l'amélioration de la fonction endothéliale (NO).**
(U. LAUFS et al. Brain Research 942 (2002) 23-30)

Statines et insuffisance cardiaque:

- Des effets similaires sur l'amélioration de la dysfonction endothéliale ont été observées dans:

- **L'étude TREND avec un IEC** (quinapril) (ACUITEL°, KOREC°)
- Et les études STATINES ...
- Avec des résultats observés dans les grands essais comme:

- **-4S: Insuffisances cardiaques apparues pendant l'étude:**

228 dans le groupe PCB, 184 dans le groupe simvaS- ($p < 0,015$) avec une mortalité de 31,9% et 25,5% respectivement .

- **-CARE: Réduction de la morbi-mortalité chez les patients asymptomatiques avec FE entre 25 et 40%....**

Avec des taux de LDL-C au départ plus bas que dans 4S.

- **Les effets bénéfiques dans l'HVG sont en cours d'étude...**

STATINES et DIABETE

- Dans l'étude WOSCOPS (Prévention I Prava- 5974 pts.) par ex:
 - Réduction significative de l'apparition d'un diabète II.
 - Rôle de l'effet sur les TG, effets anti-inflammatoires, de l'action sur la fonction endothéliale...
 - Rôle au niveau de l'insulino-résistance ?

Les cytokines: QUID ?

- Définition:

= **Eléments du langage universel d 'échange d 'informations entre les cellules**. (description initiale dans l 'immunité)

- ¹ Hormones - Origine unique... (cellules spécialisées)
 - Cellules cibles... (ex: les oestrogènes)

- Classification:

- **Interleukines** (IL1 - IL23):Immunité, inflammation, hématopoïèse...
- **Interférons**: regroupe les cytokines à activité antivirale.
- Par effet de classe: par ex. les **facteurs de croissance**... (...GF...)
- Par effet propre: par ex. Tumor Necrosis Factor (TNF)

- Certaines cytokines inhibent les autres... (ex: IL10 et IL1)
- Action sur le foie pour fabriquer des prot.inflam. Ex: IL6... et CRP...
- Rôle de la génétique: ex:Diabète I, Lupus et TNF - PR, Crohn et IL10...

