

NOVAQ10[®]

Distribution:

PHAONA

Kemp House - 152 City Road
London EC1V 2NX - Greay-Britain
Phone: +33 (0)6 83 16 60 78



L'utilisation thérapeutique des inhibiteurs de la HMG CoA-reductase (statines) et son association avec la diminution du co-facteur indispensable coenzyme Q10

revue des données recueillies chez l'homme et les animaux
par Peter H. Langsjoen, M.D., F.A.C.C., cardiologue à Tyler, Texas

Introduction

Les inhibiteurs de la HMG-coréductase ou statines sont de façon évidente le groupe de médicaments le plus efficace pour réduire le LDL cholestérol. Ces médicaments ont été associés à une influence bénéfique sur la morbidité et la mortalité cardiovasculaires. Avec pour résultat que ces statines sont devenues les médicaments les plus couramment prescrits aux Etats-Unis avec plusieurs millions de malades qui les absorbent de façon régulière. Selon les plus récentes indications données par le NCEP (National Cholesterol Education Program), leur utilisation a été élargie, de sorte que des patients présentant des taux bas normaux de cholestérol sont maintenant traités avec l'espoir d'une incidence favorable sur les congestions cérébrales et l'infarctus du myocarde. Les statines sont d'une utilisation courante chez les personnes âgées et ont reçu un accueil favorable de la communauté médicale. On reconnaît aux statines un effet significatif sur l'inflammation et la stabilisation des plaques athéromateuses.

Il est à présent bien établi que la voie du mévalonate est utilisée non seulement pour la biosynthèse du cholestérol, mais aussi dans celle du co-facteur essentiel à la production de l'énergie cellulaire, le coenzyme Q10 (CoQ10, ubiquinone). En tant que tels, les inhibiteurs de la HMG CoA réductase bloquent la production du cholestérol et du coenzyme Q10 (Rudney 1981, Goldstein 1990). Cette interaction entre médicament et élément nutritif a été revue par Bliznakov, 1998 et 2002.

Les preuves scientifiques bien établies sont les suivantes :

- 1 - Les statines bloquent à la fois la biosynthèse endogène du cholestérol et celle du CoQ10 en inhibant un enzyme, la HMG-CoA réductase, diminuant ainsi la production de mévalonate, précurseur du cholestérol et du CoQ 10.
- 2- Le CoQ10 est indispensable à la production de l'ATP dans les mitochondries et c'est un puissant anti-oxydant des lipides présents dans les membranes cellulaires et véhiculés par les LDL. Le CoQ10 est biosynthétisé par l'organisme et est aussi apporté par l'alimentation.
- 3 - Les diminutions du CoQ10 dues à l'action des statines vont plus loin qu'une simple interaction médicament-élément nutritionnel. On a la preuve évidente d'une diminution significative du CoQ10 chez l'homme et chez les animaux lors d'un traitement par les statines.
- 4 - Les preuves scientifiques ont été confirmées de l'existence de conséquences néfastes sur le coeur consécutives à une déficience en CoQ10 chez l'homme et chez les animaux.
- 5 - La déficience en CoQ10 induite par les statines est en rapport avec la dose de statines utilisée et les effets cliniques sont particulièrement marqués chez les personnes âgées et chez ceux qui présentent des antécédents de déficience cardiaque congestive (CHF : Congestive Heart Failure).

6 - La déficience en CoQ10 due aux statines peut être complètement corrigée avec une supplémentation de CoQ10.

7 - La supplémentation en COQ10 est sans danger et n'a pas d'influence négative sur les effets anticholestérol, ni sur les effets anti-inflammatoires des statines.

8 - Nous sommes en train de vivre une véritable épidémie de CHF aux Etats-Unis. Environ 4,8 millions d'Américains sont atteints de cette affection. La moitié d'entre eux va mourir dans les 5 années qui viennent. Chaque année, 400.000 nouveaux cas sont diagnostiqués : voir sur <http://www.nhbi.nih.gov/health/public/heart/other>. Même si les raisons de cette épidémie sont encore inconnues à ce jour, la déficience en Coq10 consécutive à l'administration des statines n'a pas été écartée en tant que facteur favorisant.

9 - Tous les essais sur grande échelle des statines ont écarté des études les patients présentant des troubles cardiaques NYHA classes III et IV, de sorte qu'aucune étude n'a été faite sur l'innocuité de l'administration à long terme des statines.

Ce qui est bien établi

Le CoQ10 est le coenzyme des complexes enzymatiques mitochondriaux impliqués dans la phosphorylation oxydative pour la production d'ATP (Mitchell, 1976; Mitchell, 1990; Lenaz, 1991). Cet effet bioénergétique du CoQ10 est considéré être fondamental dans ses applications cliniques, en particulier pour les cellules ayant des besoins métaboliques particulièrement élevés comme les cellules du myocarde. L'autre propriété fondamentale du CoQ10 est d'être un antioxydant (neutralisant les radicaux libres) : Beyer, 1990; Villalba, 1997. Le CoQ10 est le seul anti-oxydant naturel liposoluble connu pour lequel l'organisme possède les systèmes enzymatiques capables de régénérer la forme réduite active de l'ubiquinol (Ermster, 1993). Le CoQ10 est transporté dans le sang avec les lipoprotéines de faible densité (LDL) et sert à diminuer l'oxydation du cholestérol LDL en cas de stress oxydatif (Alleva, 1997) et il permet la régénération de la forme réduite (active) alpha-tocophérol de la vitamine E (Constantinescu, 1994), aussi bien que celle de la forme réduite de l'ascorbate (Rodriguez-Aguilera, 1995). D'autres aspects plus récemment mis en évidence de la fonction du CoQ10 concernent son implication dans le transfert extramitochondrial des électrons, c'est-à-dire dans l'activité oxydo-réductrice de la membrane mitochondriale (Villalba, 1997), son implication dans la glycolyse cellulaire (Lawen, 1994), et dans le potentiel d'activité des lysosomes et de l'appareil de Golgi (Gille, 2000). Le CoQ10 joue aussi un rôle dans l'amélioration de la fluidité de la membrane cellulaire (Lenaz, 1995). Les nombreuses fonctions biochimiques du CoQ10 ont été récemment passées en revue par Crane (Crane, 2001).

Le Coenzyme Q10 joue un rôle capital pour la production de l'ATP dans toutes les cellules, mais il est particulièrement important pour la fonction du myocarde, en raison de l'importance des besoins énergétiques de cet organe. Une déficience en CoQ10 du sang et du muscle cardiaque a été mise en évidence dans le syndrome congestif du coeur (CHF) par Kitamura en 1984 et Folkers en 1985. Un groupe de chirurgiens australiens du coeur et des vaisseaux a récemment mis en évidence une détérioration de la fonction myocardique provenant d'une déficience en CoQ10 due à l'âge chez les patients subissant des pontages coronaires (Coronary Artery By-pass Surgery : CABG). Cette détérioration a été totalement éliminée en incubant le myocarde auriculaire avec du CoQ10 (Rosenfeldt, 1999).

Par la suite, les chercheurs ont réalisé un essai de supplémentation préopératoire en CoQ10 et ils ont constaté une amélioration des séquelles post-opératoires des pontages coronaires (Pepe, 2001). Les essais cliniques de supplémentation en CoQ10 dans les maladies cardio-vasculaires, y compris dans les CHF, la maladie ischémique du cœur (séquelle de l'infarctus) et la chirurgie cardiaque ont été passés en revue (Langsjoen, 1998; Langsjoen, 1999).

Aux Etats-Unis, nous sommes actuellement confrontés à une épidémie de CHF, avec une augmentation considérable de cette condition au cours de la décennie passée (voir les graphiques provenant du National Center for Health Statistics NIH&NHLB Institute. Le nombre annuel de CHF est passé de 10.000 en 1968 à 42.000 en 1993. Le nombre d'hospitalisations pour déficience cardiaque a été multiplié par plus de 3 entre 1970 et 1994. Lors de la plus importante étude réalisée sur la question, les chercheurs de l'Institut Henry Ford sur le cœur et les vaisseaux sanguins, à Détroit, a mis en évidence que le nombre de défaillances cardiaques a plus que doublé entre 1989 et 1997. Il est frappant de constater que l'incidence annuelle est passée de 9 à 20 cas pour 1000 patients (Eurekalert, <http://www.eurekalert.org>). Ces résultats ont été rassemblés dans l'étude du Ressource Utilisation Among Congestive Heart Failure (REACH) par McCullough en 2002.

Les courbes peuvent être consultées sur :

<http://www.nhlbi.nih.gov/health/public/heart/other/CHF.htm>

Les premières statines reçurent leur approbation d'utilisation à partir de 1987. Depuis cette date, il y a eu une lente, mais continue accumulation de preuves scientifiques que l'effet d'abaissement du CoQ10 avait un rapport avec les traitements par les statines et devrait être pris en considération par tous les médecins lorsqu'ils prescrivent cette catégorie de médicaments.

Les essais chez l'homme

De 1990 à ce jour, 15 études ont été publiées pour évaluer les effets des statines sur le CoQ10 chez l'homme. 9 d'entre ces études étaient des études de contrôle et 8 parmi ces 9 études ont démontré des déficiences significatives du CoQ10 secondaires au traitement par les statines.

Les premières constatations de cette interaction entre les statines et le CoQ10 ont été rapportées par FOLKERS ET AL, en 1990, qui avaient observé que 5 malades atteints d'une myopathie cardiaque pré-existante avaient éprouvé une diminution significative de leur teneur sanguine de CoQ10 et une aggravation des signes cliniques, suite au traitement par la lovastatine (Folkers et al, 1990). Cette diminution de la teneur en CoQ10 sanguin et les signes cliniques cédèrent à une supplémentation en CoQ10.

En 1993, Watts et al firent l'étude de 20 malades atteints d'hyperlipidémie soignés par un régime hypocholestérolémiant et la simvastatine, et ils firent la comparaison avec 20 malades atteints d'hyperlipidémie soumis à un régime hypocholestérolémiant seul et 20 témoins (Watts, 1993). Les patients traités à la simvastatine présentaient des teneurs plasmatiques en CoQ10 significativement plus basses et un rapport CoQ10/cholestérol plus faible que ceux soumis au seul régime et que les témoins. La diminution de la teneur en CoQ10 était inversement liée à la dose de simvastatine utilisée. Ils en concluaient que la simvastatine pouvait abaisser la teneur en CoQ10 du plasma et que cette diminution pouvait être plus importante que celle du cholestérol.

Les auteurs envisageaient que cet effet secondaire des statines sur la synthèse du CoQ10 pouvait avoir de l'importance cliniquement et nécessitait des études complémentaires.

En 1993 également, Ghirlanda et al étudièrent le comportement de 30 malades hypercholestérolémiques et 10 volontaires en bonne santé dans un essai en double aveugle, comparant l'effet d'un placebo soit avec la pravastatine, soit avec la simvastatine distribuées pendant trois mois (Ghirlanda, 1993). Les deux inhibiteurs de la HMG-coréductase provoquèrent une diminution significative des taux plasmatiques de cholestérol total et de CoQ10, non seulement chez les sujets atteints d'hypercholestérolémie, mais aussi chez les volontaires en bonne santé.

En 1994, Bargosi et al. réalisèrent un essai contrôlé aléatoire sur 34 patients hypocholestérolémiques en traitement soit avec 20 mg de simvastatine, soit avec 20 mg de simvastatine supplémentés avec 100 mg de CoQ10. L'étude a montré que la simvastatine abaissait la teneur en cholestérol LDL et les teneurs en CoQ10 du plasma et des plaquettes sanguines. La diminution du CoQ10 du plasma et des plaquettes était prévenue dans le groupe supplémenté sans affecter l'effet anti-cholestérol de la simvastatine dans le groupe recevant la supplémentation en CoQ10.

En 1995, Laaksonen et al relevèrent une diminution significative du CoQ10 sérique chez des malades atteints d'hypercholestérolémie après un traitement de 4 semaines avec la simvastatine, sans diminution de la teneur en ubiquinone des muscles rouges (Laaksonen, 1995).

En 1996, Laaksonen et al examinèrent des biopsies de 19 malades atteints d'hypercholestérolémie traités avec 20 mg/jour de simvastatine et ne remarquèrent pas de diminution de la teneur des muscles en ubiquinone par rapport aux témoins (Laaksonen, 1996).

La même année, De Pinieux et al firent l'étude de 80 patients hypercholestérolémiques, 40 d'entre eux étant traités avec 20 mg de simvastatine comparés avec 20 patients traités aux fibrates et 20 autres sans aucun traitement. Les teneurs en ubiquinone des patients traités à la simvastatine était réduite, alors que ceux traités aux fibrates ainsi que les témoins ne montraient aucune diminution. Les rapports lactate/pyruvate étaient significativement plus élevés chez les personnes recevant la simvastatine, indiquant par là un dysfonctionnement mitochondrial qui n'était pas observé chez les personnes n'ayant reçu aucun traitement ou sur les personnes en bonne santé.

En 1997, Palomaki et al firent une étude sur 27 hommes hypercholestérolémiques dans un essai contrôlé de six semaines en double-aveugle, avec 60 mg/jour de simvastatine (Palomaki, 1997). Le traitement à la lovastatine provoquait une diminution significative de la teneur en ubiquinone sérique déterminée au moyen du phosphore LDL. Il y avait aussi une augmentation de l'oxydabilité des LDL dans le groupe traité à la lovastatine.

En 1997, Mortensen et al firent un contrôle sur 45 malades présentant de l'hypercholestérolémie, dans un essai double-aveugle utilisant soit la lovastatine, soit la pravastatine pendant 18 semaines (Mortensen, 1997). Une diminution significative du CoQ10 sérique en fonction de la dose administrée a été mise en évidence dans le groupe pravastatine de $1,27 \pm 0,34$ mmol/litre jusqu'à $1;02 \pm 0,31$ mmol/litre. Dans le groupe lovastatine, il y avait une réduction plus importante de la teneur sérique en CoQ10 de $1,18 \pm 0,36$ mmol/L à

0,84 +/- 0,17 mmol/L ($p < 0,001$). Les auteurs tirèrent la conclusion que, même si les inhibiteurs de la HMG réductase sont sans danger et efficaces quand on considère un horizon limité, des conséquences négatives possibles pourraient survenir dans les traitements du fait de cette diminution du CoQ10 provoquée par des traitements prolongés.

En 1998, Palomaki et al étudièrent les cas de 19 hommes présentant une hypercholestérolémie avec maladie des artères coronaires traités avec de la lovastatine avec ou sans supplémentation à l'ubiquinone (Palomaki, 1998). Le temps de réactivité pour l'oxydation des LDL catalysée par le cuivre a été accru de 5% ($p = 0,02$). Il a été observé que la diminution plus rapide de l'ubiquinol des LDL et le temps de réactivité plus court dans la formation des diènes conjugués lors du traitement à la lovastatine pouvaient être normalisés par une supplémentation d'ubiquinone.

En 1999, Miyake et al étudièrent le cas de 97 diabétiques non-insulinodépendants traités à la simvastatine et remarquèrent une diminution significative des concentrations sériques de CoQ10 (Miyake, 1999). La complémentation orale en CoQ10 des diabétiques traités à la simvastatine accrut de façon significative la teneur sérique en CoQ10 sans affecter les teneurs en cholestérol. En outre, la supplémentation en CoQ10 diminua significativement le rapport cardiothoracique de 51,4 +/- 5,1 à 49,2 +/- 47 ($p > 0,03$). Les auteurs en conclurent que la teneur en CoQ10 des diabétiques est diminuée par le traitement aux statines et qu'elle peut être associée avec une cardiomyopathie subclinique, réversible lors d'une supplémentation au CoQ10.

En 1999, De Lorgeril et al firent l'étude en double-aveugle de 32 malades recevant 20 mg par jour de simvastatine, comparés à 32 malades recevant 200 mg de fenofibrate (De Lorgeril, 1999). Les teneurs en CoQ10 sériques diminuaient significativement lors du traitement à la simvastatine, mais pas avec le fenofibrate. Il n'y avait pas de modification de l'éjection ventriculaire gauche après 12 semaines de traitement. Ils observèrent une perte de réserve myocardique avec un plateau de la fraction ventriculaire éjectée en réponse à l'exercice musculaire, ce qui pouvait s'expliquer par un fonctionnement défectueux de la diastole induit par le traitement. Malheureusement seule la mesure de l'éjection ventriculaire avait été réalisée dans cet essai.

En 2001, Bleske et al ne réussirent pas à montrer une diminution de la teneur en CoQ10 du sang global, chez 12 jeunes volontaires présentant des teneurs normales en cholestérol. lors d'un traitement à la simvastatine ou à l'atorstatine pendant 4 semaines (Blesque, 2001).

De même en 2001, Wong et AL. montrèrent bien que l'effet anti-inflammatoire de la simvastatine chez l'homme était totalement réversible lors d'une supplémentation avec le mévalonate, mais pas lors d'une supplémentation avec le CoQ10, indiquant que le complément de CoQ10 n'interférerait pas avec cet effet anti-inflammatoire important (Wong 2001).

L'étude la plus récente sur statines/CoQ10 a été un essai de contrôle aléatoire effectué par Jula et al et publié dans le JAMA (Jula, 2002). A la dose de 20 mg/jour, la simvastatine amène une réduction de 22% de la teneur en CoQ10 du sérum ($p > 0,001$). Les conséquences cliniques de cette déficience significative en CoQ10 n'ont pas été évaluées dans cet essai.

En résumé, dans l'évaluation du Coenzyme Q10 lors des essais thérapeutiques avec les statines, il apparaît une diminution fréquente et significative des taux sanguins de CoQ10, en particulier quand les statines sont prises à forte dose et surtout chez les personnes âgées. Dans une étude sur des malades atteints de CHF, la diminution de la teneur sanguine en CoQ10 était associée avec une chute de la quantité de sang éjectée avec une détérioration des signes cliniques. La supplémentation avec le CoQ10 s'est montrée efficace pour corriger la déficience en Q10 du sang et, dans un des essais, pour

prévenir la déficience au niveau des plaquettes. La diminution du CoQ10 dans le sérum était associée à une augmentation du rapport lactate/pyruvate, donnant à penser à un dysfonctionnement de la bioénergétique mitochondriale, provenant de la déficience en CoQ10 induite par les statines. De plus, deux essais ont montré une oxydabilité accrue du cholestérol LDL consécutive à une déficience en CoQ10 provoquée par les statines. La supplémentation en CoQ10 s'est révélée accroître la teneur en CoQ10 des LDL et diminuer de façon significative l'oxydabilité du cholestérol des LDL (Alleva, 1997). Un essai réalisé sur 12 adolescents volontaires ne présentant pas de troubles de la lipidémie traités aux statines n'a pas occasionné de modification significative de la teneur en CoQ10 et un essai réalisé sur des patients hypercholestérolémiques traités aux statines ne s'est pas traduit par une déficience en CoQ10 des muscles striés. Chez les diabétiques, la déficience en CoQ10 consécutive à un traitement aux statines semble provoquer une cardiomyopathie subclinique, avec une augmentation significative des ratios cardiothoraciques lors d'une supplémentation en CoQ10.

On peut conclure de ces études que la supplémentation en Coenzyme Q10 empêche la déficience en CoQ10 induite par les statines sans affecter l'efficacité de ces médicaments dans l'abaissement de la teneur en cholestérol du sang et qu'elle apparaît apporter des bénéfices à la fois pour diminuer l'oxydabilité du cholestérol des LDL, aussi bien que dans la prévention ou le retour à la normale lors des troubles cliniques constatés.

Etudes sur les animaux

Entre 1990 et 2001, il a été publié 15 études sur animaux impliquant 6 espèces animales différentes (six sur rats, trois sur hamsters, trois sur chiens, une sur lapins, une sur cobayes

et une impliquant en même temps singe-écureuils, mini-porcelets et hamsters), afin d'évaluer l'effet des statines sur les teneurs en CoQ10 dans le sang et/ou les tissus. Neuf de ces quinze études ont porté spécifiquement sur les conséquences indésirables de la déficience en CoQ10

provoquée par les statines : diminution de la production d'ATP, aggravation des blessures dues aux perfusions en cas d'ischémie, augmentation de la mortalité lors de cardiomyopathies et troubles et lésions des muscles striés. Certains animaux sont capables d'utiliser le coenzyme Q9 qui est constitué d'une chaîne plus courte homologue du CoQ10 et dans ces cas-là, le terme coenzyme Q9 ou celui de CoQ9 a été utilisé.

Les premières données sur les animaux ont été publiées en 1990 par Willis et al. Elles montraient des diminutions significatives des concentrations en coenzyme Q (CoQ) du sang, du cœur et du foie chez 45 rats mâles Holtzman. Cette déficience du sang et des tissus pouvait être prévenue par la supplémentation en CoQ10 des animaux traités avec la lovastatine (Willis, 1990).

En 1992, Low et al. rapportèrent des diminutions analogues d'ubiquinone dans le foie et le coeur des rats traités avec la lovastatine (mevoline), confirmant ainsi les observations de Willis.

En 1993, Fukami et al. firent une étude sur des lapins traités à la simvastatine et se concentrèrent en particulier sur les sujets présentant des augmentations de la créatinine kinase, de la lactate déshydrogénase, et qui présentaient des nécroses musculaires (Fukami, 1993). Les lapins traités à la simvastatine présentaient un foie notablement atrophié et la teneur en coenzyme Q de leur muscle cardiaque était significativement plus faible que celle des témoins. Mais la teneur en ubiquinone des muscles squelettiques n'était pas affectée.

En 1993, Belichard et al. étudièrent les effets de la lovastatine chez les hamsters présentant des troubles cardiomyopathiques et ils mirent en évidence une diminution de 33% du contenu en ubiquinone du muscle cardiaque par rapport aux témoins (Belichard, 1993). La baisse du cholestérol secondaire à l'utilisation de fibrates dans les myocardiopathies du hamster ne se traduisait pas par la baisse de la teneur en CoQ10. Les statines sont la seule catégorie de médicaments hypolipidémiants connus pour bloquer la synthèse du mevalonate.

En 1994, Diebolt et al. montrèrent une diminution de la teneur en CoQ10 du muscle cardiaque des cobayes plus âgés (2 ans), et ils ne constatèrent pas de diminution significative du coenzyme Q10 sur les animaux plus jeunes (2 à 4 mois) (Diebolt, 1994). Les auteurs étudièrent la fonction mitochondriale en mesurant son potentiel de phosphorylation de l'ADP en ATP, et une fois encore, ils constatèrent une diminution de 45% de ce potentiel dans les mitochondries chez les animaux de 2 ans traités à la lovastatine, et aucune diminution significative de la phosphorylation dans le groupe des jeunes animaux. Cette sensibilité des animaux plus âgés de montrer des signes cliniques dus à la déficience en CoQ10 est source de soucis pour les humains puisque ce sont les malades les plus âgés qui subissent ces traitements et parce qu'ils sont plus sensibles aux effets secondaires de ces médicaments.

En 1994, Loop et al. démontrèrent de nouveau que la lovastatine provoquait une diminution de la teneur en CoQ du foie des rats et que celle-ci pouvait être prévenue grâce à une supplémentation par le coenzyme Q (Loop, 1994).

En 1995, Satoh et al firent l'étude de la perfusion ischémique(?) sur des coeurs de chien et constatèrent que la simvastatine provoquait une diminution significative de la teneur du myocarde en enzyme Q10 et qu'elle augmentait les lésions de la reperfusion ischémique (Satoh, 1995). La pravastatine hydrosoluble fit aussi l'objet d'études dans ce modèle "chien" et ne sembla pas provoquer la détérioration de la respiration des mitochondries du muscle cardiaque des chiens, ni diminuer la teneur en Q10 du myocarde. On pense que la simvastatine liposoluble peut être plus nuisible à ce modèle expérimental à cause d'une meilleure absorption par la membrane de la molécule liposoluble.

En 1997, Morand et ses collègues étudièrent la diminution de la teneur en CoQ10 du coeur et du foie chez des hamsters, des singes-écureuils et des mini-porccelets par le traitement à la simvastatine (Morand, 1997). Ils ne constatèrent aucune diminution de la teneur en CoQ10 du foie et du coeur suite à l'utilisation d'une molécule expérimentale abaissant la teneur en cholestérol sanguin, la 23-oxydosqualène:lanosterol cyclase, qui bloque la synthèse du cholestérol après le niveau mévalonate et n'empêche pas de la sorte la biosynthèse de l'ubiquinone.

En 1998, Nakahara et al. firent l'étude comparée de la simvastatine (un inhibiteur lipophile de la HMG-réductase) et de la pravastatine (un inhibiteur hydrophile). (Nakahara, 1997). Dans un premier groupe, les lapins recevaient 50mg/kg de simvastatine par jour pendant 4 semaines. On constata une diminution de 22 à 36% de la teneur en ubiquinone des muscles du squelette ainsi qu l'apparition de lésions de nécrose musculaire. Dans le groupe II, le traitement avec 100 mg/kg par jourde pravastatine pendant 4 semaines ne provoqua pas de lésions musculaires tout en abaissant la teneur en ubiquinone de 18 à 52%. Dans le groupe III, la pravastatine à la dose de 200 mg/kg par jour pendant 3 semaines suivie par la distribution à raison de 300 lmg/kg par jour pendant 3 autres semaines provoqua une réduction de 49 à 72% de la teneur en ubiquinone et de graves lésions de nécrose des muscles du squelette.

En 1998, Sugiyama remarqua que la pravastatine provoquait une diminution importante de l'activité du complexe mitochondrial dans le diaphragme de rats âgés de 35 à 55 semaines (Sugiyama, 1995). Les auteurs tirèrent la conclusion qu'un examen clinique approfondi de la fonction du muscle respiratoire était indispensable chez les patients traités à la pravastatine, en particulier les personnes âgées.

En 1999, Ichihara et al. étudièrent les effets des statines dans la reperfusion ischémique chez le chien et firent l'observation que le prétraitement des animaux avec les inhibiteurs liposolubles de la HMG CoA-reductase (simvastatine, atorvastatine, fluvastatine et cerivastatine) aggravaient tous la récupération du muscle cardiaque après la reperfusion ischémique, mais que la pravastatine hydrosoluble n'avait pas d'effet négatif sur la contraction du myocarde dans le modèle étudié (Ichihara, 1999).

En 2000, Satoh et al. observèrent à nouveau l'effet néfaste de l'atorvastatine, de la fluvastatine et de la cerivastatine dans la reperfusion ischémique du chien, apportant la confirmation que les inhiteurs de la HMG CoA-réductase augmentent le blocage du myocarde, en raison d'une diminution de l'ATP après ischémie et reperfusion (Satoh, 2000).

En 2000, Caliskan et al traitant des rats à la simvastatine découvrirent de profondes réduction du cholestérol et de l'ATP plasmatiques, indiquant un dysfonctionnement bioénergétique dû à une chute du CoQ dans l'organisme (Caliskan, 2000).

En 2000, Marz et al. étudièrent des hamsters porteurs d'une cardiopathie héréditaire et en conclurent que la lovastatine à la dose de 10 mg/kg de poids vif augmentait de façon significative la mortalité par cardiopathie, en raison de l'insuffisance de l'ubiquinone dans le myocarde (Marz, 2000).

Finalement, l'étude la plus récente de Pisarenko et al. chez les rats traités à la simvastatine à la dose de 30mg/kg de poids vif pendant 30 jours a montré une diminution significative du myocarde en ATP et en créatinine-phosphate, indiquant de nouveau par là que la diminution (déplétion) en CoQ10 engendrée par les statines à un effet nefaste sur la production énergétique du muscle cardiaque.

En résumé, les études sur animaux réalisées à ce jour apportent toutes la preuve de la "déplétion" en CoQ10 du sang et des tissus, suite à un traitement par les statines. La carence en CoQ10 est à l'origine d'effets négatifs chez les hamsters présentant des myocardiopathies génétiques, dans la reperfusion consécutive à une ischémie du myocarde chez les chiens, aussi bien que sur la teneur en ubiquinone du foie et du coeur des lapins expérimentaux, présentant des lésions des muscles squelettiques.

Une diminution de la teneur en CoQ10 et de la production d'ATP a été constatée chez les cobayes de deux ans (vieux). Des réductions significatives de la teneur en CoQ10 a été prouvée aussi bien chez les hamsters que chez les singes-écureuils et les mini-porcelets. Il faut aussi noter que les statines liposolubles semblent avoir une plus grande toxicité chez les animaux, particulièrement dans le modèle chien de la reperfusion ischémique. On peut déduire de ces études sur les animaux que les statines ont la faculté de provoquer une "déplétion" significative en CoQ10 des tissus dans plusieurs espèces animales et que cette déplétion est liée à la dose utilisée. Dans tous les essais sur animaux, un apport de CoQ10 avant et pendant le traitement par les statines a permis une complète prévention des troubles.

Sécurité et interactions médicamenteuses

Aux Etats-Unis et dans nombre d'autres pays, la vente du CoQ10 est une vente "over the counter" comme supplément diététique et le produit est largement reconnu comme tout à fait sans danger, sans aucune toxicité relatée dans les plus de mille publications faites à son propos sur l'homme et les animaux. Les plus récents résultats de toxicité sur animaux ont été publiés en 1999 par William et al. La toxicité potentielle a été étudiée sur des rats avec CoQ10 administré par gavage oral pendant un an à raison de 100, 300, 600 et 1.200 mg/kg de poids vif et par jour. Aucune modification de la mortalité, ni de signes cliniques, ni de différence de poids, de consommation alimentaire ou de signes pathologiques n'ont été constatés.

A ce jour, les résultats de 34 essais contrôlés en comparaison avec placebo sur 2.152 malades d'affections cardiovasculaires ont été publiés sans constatation de toxicité ou d'une quelconque interaction avec d'autres médicaments. La plupart de ces essais ont été collectés dans les revues de Langsjoen en 1998 et en 1999. Outre ces essais placebo, il a été effectué de nombreux essais de distribution à long terme de CoQ10 à des doses allant jusqu'à 600 mg/kg par jour, avec suivi jusqu'à 8 années durant, sans aucun signe de toxicité. Rien que dans les cas de défaillance cardiaque, au moins 39 essais totalisant 4;498 patients ont montré une innocuité totale du CoQ10, avec seulement la constatation de rares cas de nausées légères.

L'innocuité à long terme a été étudiée par Longsjoen en 1990 résumant les résultats constatés en 6 années sur 126 patients ayant présenté une défaillance cardiaque (Langsjoen, 1990). Plus tard en 1993, Morisco et al. ont publié un essai conduit en aveugle sur 64 patients ayant présenté une défaillance cardiaque, traités avec CoQ10 ou avec placebo pendant un an (Moresco, 1993). Les chercheurs ont constaté une diminution significative des cas d'hospitalisation dus à une aggravation des symptômes chez les patients traités avec le CoQ10, sans constatation d'effets secondaires. En 1994, Baggio a publié les résultats d'un essai réalisé dans plusieurs centres hospitaliers et portant sur 2.664 patients atteints d'une défaillance cardiaque, par administration de 150 mg par jour de CoQ10 pendant 3 mois et il constata une très bonne tolérabilité du produit (Baggio, 1994).

En 1994 aussi, Langsjoen a publié ses observations à long terme sur 424 patients cardiaques, traités avec 75 à 600 mg/jour de CoQ10 sans effet secondaire sur des malades suivis à long terme, jusqu'à 8 ans. Un seul des 424 malades a ressenti des nausées de façon irrégulière.

Il y a eu en Allemagne deux cas publiés de cas d'interférence potentielle du CoQ10 avec la coumadine (warfarin), suggérant que le CoQ10 avait un effet vitaminiqye K (Spigset, 1994; Landbo, 1998). Ces constatations n'ont pas été confirmées par d'autres chercheurs et ont été le sujet d'un essai postérieur présenté à la dernière conférence sur le CoQ10 organisée par l'International Coenzyme Q10 Association à Frankfurt, Allemagne, du 1er au 3 décembre 2000 (Engelsen, 2000). Sagement et de façon routinière, les médecins suivent le taux de prothrombine de leurs malades traités à la coumadine, en particulier lors d'un changement de régime, ou quand le malade absorbe des suppléments "over the counter". En 18 ans de pratique, l'auteur de cet article a utilisé les suppléments de CoQ10 sur plusieurs milliers de patients atteints d'une affection cardio-vasculaire et il en est encore à constater son premier incident d'interaction avec la coumadine, à des doses de CoQ10 allant jusqu'à 600 mg/jour (résultats non encore publiés).

Discussion et conclusions

Les inhibiteurs de la HMG CoA-réductase (statines) très libéralement prescrits par les médecins bloquent la biosynthèse endogène à la fois du cholestérol et du coenzyme Q10. La diminution des quantités de CoQ10 produites dans l'organisme varie avec la dose de médicament administrée et l'efficacité de la molécule utilisée. La "déplétion" en ce co-facteur essentiel à la production d'énergie dans les cellules, le CoQ10, semble plutôt bien tolérée chez les personnes jeunes et sans antécédents pathologiques, en particulier à court terme. Mais les données recueillies montrent des effets secondaires indésirables chez les personnes présentant des troubles cardiaques et sur des animaux dans certains modèles expérimentaux, en particulier chez les animaux âgés. On sait que les patients atteints de déficience cardiaque congestive (Congestive Heart Failure : CHF) présentent une insuffisance dans leur organisme de coenzyme Q10, et que le degré de carence en CoQ10 est en relation avec la gravité des symptômes de CHF (Kitamura, 1994; Folkers, 1985). La teneur en CoQ10 du sang total est de 1,0 +/- 0,2 :g/ml avec des carences aux alentours de 0,6 +/- 0,2 :g/ml. Il est aussi bien connu que les teneurs sanguines en CoQ10 diminuent régulièrement à partir de 40 ans (Kalen, 1989; Soderberg, 1990). Les données les plus récentes montrant une déficience de la fonction myocardique secondaire à une déficience en CoQ10 due à l'âge chez les patients soumis à un pontage coronarien sont rapportées par une équipe chirurgicale australienne qui a pu étudier la contraction du muscle de l'oreillette lors de l'ouverture de la cage thoracique et mesurer sa contractilité post-ischémique lors de la reprise des battements cardiaques. Les patients les plus âgés présentaient des teneurs significativement plus faibles en CoQ10. La perfusion du myocarde atrial (de l'oreillette) avec du CoQ10 supprima complètement la différence de contractilité de l'oreillette chez les patients les plus âgés (plus de 70 ans) comparée à celle des patients de moins de 60 ans (Rosenfeldt, 1999). Ces chercheurs ont réalisé un essai comparatif de distribution préopératoire de CoQ10 avec un placebo en double aveugle. Ils ont constaté un meilleur résultat dans les suites opératoires des pontages des artères coronaires avec le CoQ10. Ces résultats ont été présentés lors des sessions scientifiques du Congrès 2001 de l'American Heart Association, à Anaheim (Pepe, 2001). Il est probable que les malades subissant un pontage des artères coronaires et traités avec des statines soient plus sujets à une diminution du CoQ10 dans leur tissu cardiaque et il est probable aussi que les patients les plus âgés sous traitement par les statines éprouveraient un grand bénéfice d'une administration de CoQ10.

Par conséquent, il faudrait faire connaître à tous les médecins prescripteurs que les statines provoquent une "déplétion" en coenzyme Q10 qui, en cas de déficience pré-existante comme dans la CHF (Folkers, 1970; Littaru, 1972, Kitamura, 1984, Folkers, 1985) ou chez les

personnes âgées (Kalen, 1989), a la faculté de détériorer gravement la fonction du myocarde. Comme l'efficacité des statines augmente sans cesse et que la teneur en LDL-cholestérol diminue, le risque de cardiopathie induite par les statines doit être pris en considération et il peut être prévenu par l'administration concomitante de CoQ10 avec les statines. De plus, comme le CoQ10 n'est pas fourni en quantité suffisante par l'alimentation pour corriger les déficiences éventuelles dues à l'administration des statines, les doses concomitantes de CoQ10 à préconiser doivent l'être sous une forme de supplément diététique, à la dose de 100 à 200 mg/jour.

Une boîte noire d'avertissement dans l'étiquetage de toutes les statines vendues sur le territoire américain devrait être rédigé de la façon suivante :

" Les inhibiteurs de la HMG CoA réductase bloquent la synthèse biologique d'un facteur indispensable, le coenzyme Q10, nécessaire à la production de l'énergie dans les cellules. Une carence en coenzyme Q10 est associée à un mauvais fonctionnement du muscle cardiaque, à une déficience hépatique et à des myopathies (y compris de la myopathie cardiaque et de la défaillance cardiaque congestive). Tous les malades prenant des inhibiteurs de la HMG CoA-réductase devraient par conséquent être prévenus d'avoir à prendre 100 à 200 mg/jour de coenzyme Q10 dans un complément approprié."

Bibliographie

70 références accessibles sur

http://www.fda.gov/ohrms/dockets/dailys/02/May02/052902/02p-0244-cp00001-02-Exhibit_A-vol1.pdf

Curriculum Vitae de Peter H. Langsjoen, M.D., F.A.C.C.

Date/Lieu de naissance : 3 mai 1954 SAN FRANCISCO Californie

Citoyen Américain

Adresse professionnelle : 1107, Doctors Drive, TYLER, Texas, USA

E-mail address : Lansjoen@compuserve.com

Site Internet: <http://www.drlangsjoen.com> (en construction?)

Cursus Universitaire :

1969-1972 Temple High School, Temple, Texas

1972-1975 The University of Texas à Austin

Bachelor of Science in Chemistry 1976-1980 The University of Texas Health Science Center, à San Antonio, Tx

M.D degree en 1980

1980-1983 The University of North Dakota, Fargo, North Dakota

Internal Medicine Residency

1983-1985 Scott and White Memorial Hospital, Temple Tx
Cardiology Fellowship

Certifications :

1983 Diplomate, American Board of Internal Medicine

1985 Diplomate, American Board of Internal Medicine, Cardiovascular Diseases

Organisations :

Alpha Omega Alpha Honor Society

American College of Cardiology – Fellow

American College of Physicians – Member

Texas Club Of Cardiologists - Member Président 1997-1998

Texas Medical Association – Member

Smith County Medical Society – Member

The International Coenzyme Q10 Association - Membre Fondateur -

Conseil d'administration de 1997 à 2003

<http://www.wcsi.unian.it/coenzymeQ/index.htm>

Expérience professionnelle

1983-1985 Participation à la première étude sur le coenzyme Q10 dans les cardiomyopathies, avec son père, Per H Langsjoen, M.D., F.A.C.C. durant ses études au Scott and White Hospital, à temple, Tx

1985-1990 Associate Professor of Medicine et cardiologue à l'Université du Texas Health Center à Tyler, Texas

1990-2003 Clientèle privée à Tyler , Texas. Spécialisé dans les problèmes des maladies du myocarde

Communications aux 6ème, 8ème et 9ème International Symposiums on the Biomedical and Clinical Aspects of Coenzyme Q tenus respectivement à Rome, Stockholm et Ancone; et à la 1ère Conférence de l'International Coenzyme Q10 Association à Boston (USA) en 1999.

1997 Membre fondateur de l'Executive Committee of the International Coenzyme Q10 Association, dont le siège est à Ancone, Italie, et membre du conseil d'administration depuis sa fondation.

Recherches en cours sur les applications du coenzyme Q10 dans le traitement des affections cardiovasculaires;

Publications

18 références d'articles parus dans les revues scientifiques entre 1986 et 2000 accessibles à

http://www.fda.gov/ohrms/dockets/dailys/02/May02/052902/02p-0244-cp00001-02-Exhibit_A-vol1.pdf

Sujets liés :

[Le scandale de la cérvastatine de Bayer : Les médicaments anti-cholestérol et la politique de santé publique](#)

[Les statines en prévention primaire ?](#)

[Polémique autour d'une campagne d'information sur le taux de cholestérol](#)

Retourner à la [liste des sujets](#) traités.

Ce site est administré par Jacques Valentin. Tous les articles présentés ici ont pour but de vous inciter à une réflexion ouverte et critique. Je ne suis pas professionnel de santé. Les articles présentant des médicaments, des compléments alimentaires, des aliments, des techniques de bien être et de santé n'ont pas pour but de vous inciter à les utiliser ou à les consommer, ni de se substituer à un avis médical autorisé! Les informations disponibles sur le site peuvent comporter des erreurs, des lacunes ou des omissions et ne visent pas à l'exhaustivité; merci d'en tenir compte lors de votre lecture. D'une façon générale, je ne peux que vous inciter à vous documenter, à prendre plusieurs avis et à faire preuve de retenue et de bon sens que ce soit en matière de médecine traditionnelle ou alternative et plus largement pour tout ce qui concerne la gestion de votre santé.

Contenu sous copyright © 2003 Jacques Valentin (ou autres auteurs suivant indications). Tous droits réservés. Aucune portion de ce site Web ne peut être copiée ou reproduite sans permission expresse. Questions et commentaires sont à adresser à gestionsante@gmail.com

Créé le 7/06/03. Dernière modification le 7/06/03.