

# De la pharmacologie spéciale à la pharmacothérapie et la pharmacie clinique

## 2<sup>ème</sup> Leçon:

De la demande médicale à la découverte de cibles utiles:  
l'exemple des inhibiteurs de la synthèse et du transport du cholestérol



<http://www.facm.ucl.ac.be>

<http://www.farm.ucl.ac.be/cfcl>

<http://www.uclouvain.be/en-ldri.html>

Paul M. Tulkens, Dr Méd.

Unité de pharmacologie cellulaire et moléculaire  
& Centre de Pharmacie clinique  
*Louvain Drug Research Institute*  
Secteur des Sciences de la Santé  
Université catholique de Louvain



Service de Biochimie humaine  
Faculté de Médecine et de Pharmacie  
Université de Mons

Chaire Francqui au titre belge  
Université libre de Bruxelles



Fondation Francqui-Stichting

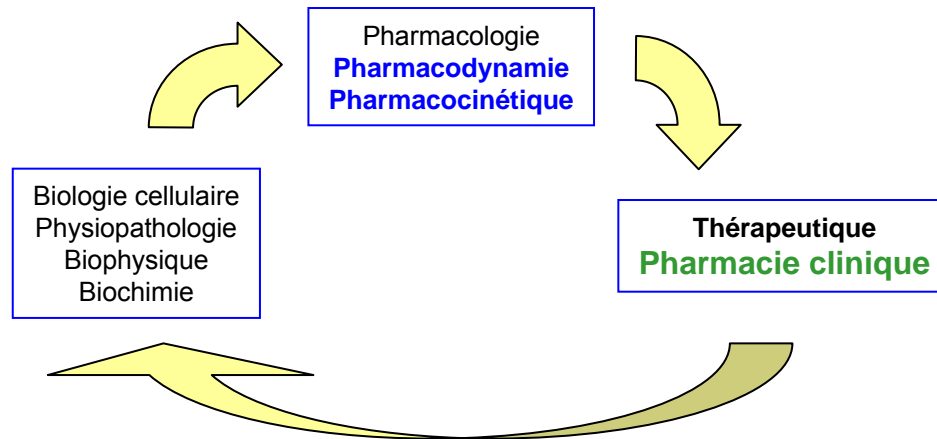
*Fondation d'Utilité Publique - Stichting van Openbaar Nut*

# La pharmacie clinique peut être vue de différentes façons

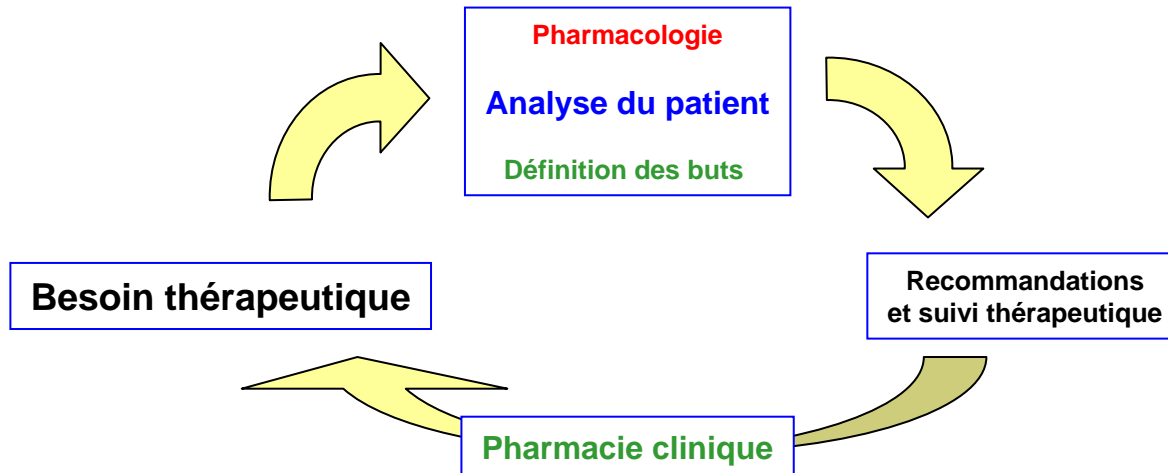


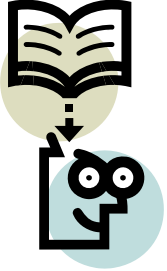
# Modèles de pharmacie clinique

Leçon inaugurale:



Aujourd'hui:



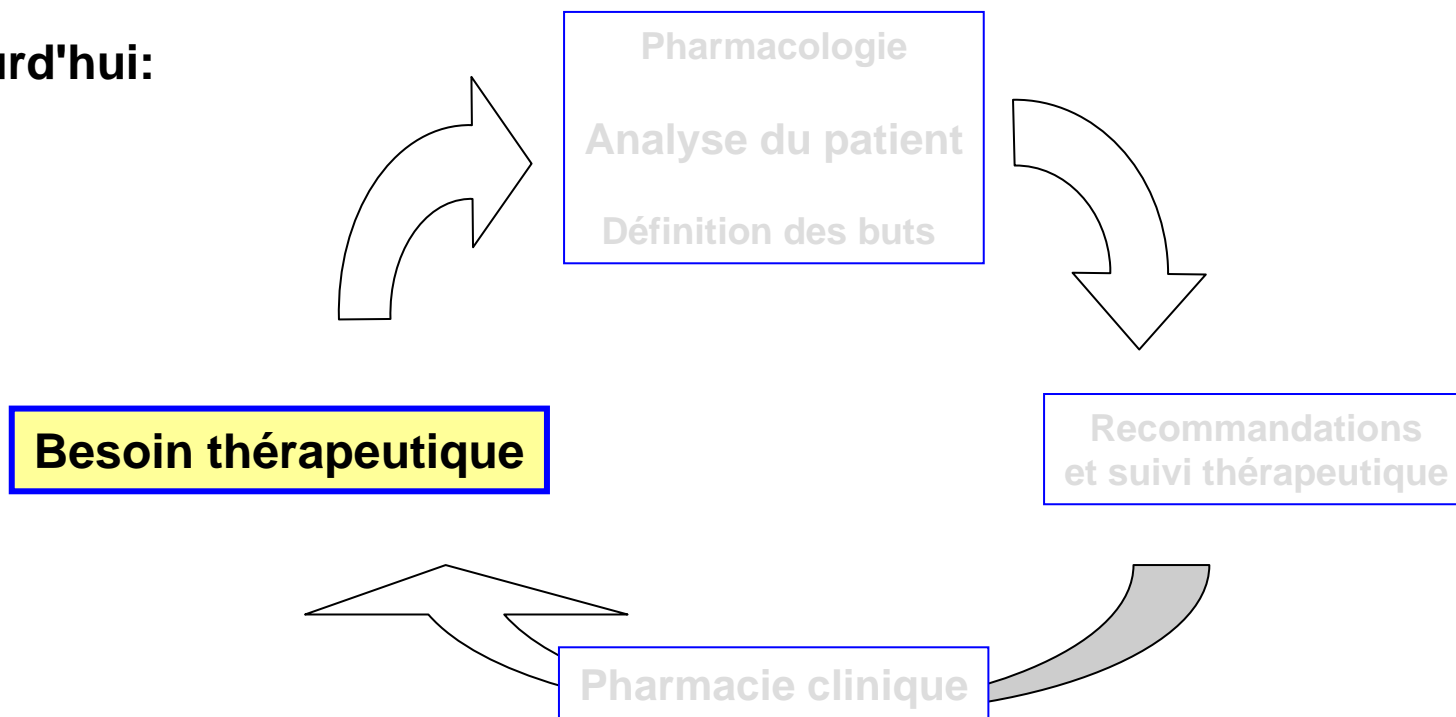


# Résumé de la présentation

- Qu'est-ce qu'une cible utile ?  
Le besoin thérapeutique
- Que sait-on par les sciences de base ?  
Le rôle pathogène du cholestérol
- Les inhibiteurs de synthèse (statines)  
De la découverte à l'implémentation clinique
- Les inhibiteurs de transport  
Découverte utile ?
- Le médicament optimisé pour le patient  
Rôle du pharmacien clinicien

# Modèle de pharmacie clinique

Aujourd'hui:



# Le besoin thérapeutique (1 de 2)

- Les principales maladies cardiovasculaires (75% des décès)
  - *Les cardiopathies ischémiques (27 % des décès)*
    - incidence d'**événements coronaires sévères** (infarctus du myocarde et décès coronaires): de 88,6 (35-44 ans) à 462,1 (55-64 ans) pour 100000 pour les hommes (16,0 à 107) pour les femmes.
    - prévalence de 2 à 6 %
    - létalité: 8,5% (45-54 ans) à 29,8% (65-74 ans) pour les hommes; 14,9% à 31,8% pour les femmes.
    - gradient net du Nord (élevé) au Sud (faible), mais le "paradoxe français" résulte essentiellement d'une sous-estimation des décès coronaires dans les statistiques françaises de décès.
  - *Les accidents vasculaires cérébraux*
  - *L'insuffisance cardiaque*

# Le besoin thérapeutique (2 de 2)

- Les principales maladies cardiovasculaires (75% des décès)
  - *Les cardiopathies ischémiques*
  - *Les accidents vasculaires cérébraux (25% des décès)*
    - 80% ischémiques, 20% hémorragiques.
    - incidence globale 100,4 pour 100 000
    - augmentation avec l'âge (de 9 si < 45 ans à 1430 pour 100 000 si > 84 ans)
    - première cause de handicap fonctionnel et la deuxième cause de démence (après la maladie d'Alzheimer).
    - plus de 12% des patients décèdent au cours du mois suivant l'accident
    - diminution assez nette dans plusieurs pays depuis 1970
  - *L'insuffisance cardiaque*

Les maladies cardiovasculaires représentent la première cause de décès et d'invalidité dans les pays développés.

# Quelle est une des causes principales ?

- Une concentration élevée de cholestérol total et/ou de LDL-cholestérol, augmente considérablement le risque coronaire

## Cholesterol and Mortality

### 30 Years of Follow-up From the Framingham Study

Keaven M. Anderson, PhD; William P. Castelli, MD; Daniel Levy, MD

From 1951 to 1955 serum cholesterol levels were measured in 1959 men and 2415 women aged between 31 and 65 years who were free of cardiovascular disease (CVD) and cancer. Under age 50 years, cholesterol levels are directly related with 30-year overall and CVD mortality; overall death increases 5% and CVD death 9% for each 10 mg/dL. After age 50 years there is no increased overall mortality with either high or low serum cholesterol levels. There is a direct association between falling cholesterol levels over the first 14 years and mortality over the following 18 years (11% overall and 14% CVD death rate increase per 1 mg/dL per year drop in cholesterol levels). Under age 50 years these data suggest that having a very low cholesterol level improves longevity. After age 50 years the association of mortality with cholesterol values is confounded by people whose cholesterol levels are falling—perhaps due to diseases predisposing to death.

(*JAMA* 1987;257:2176-2180)

The **Framingham Heart Study** is a long-term, ongoing cardiovascular study on residents of the town of Framingham, Massachusetts.



# Analyse d'une étude

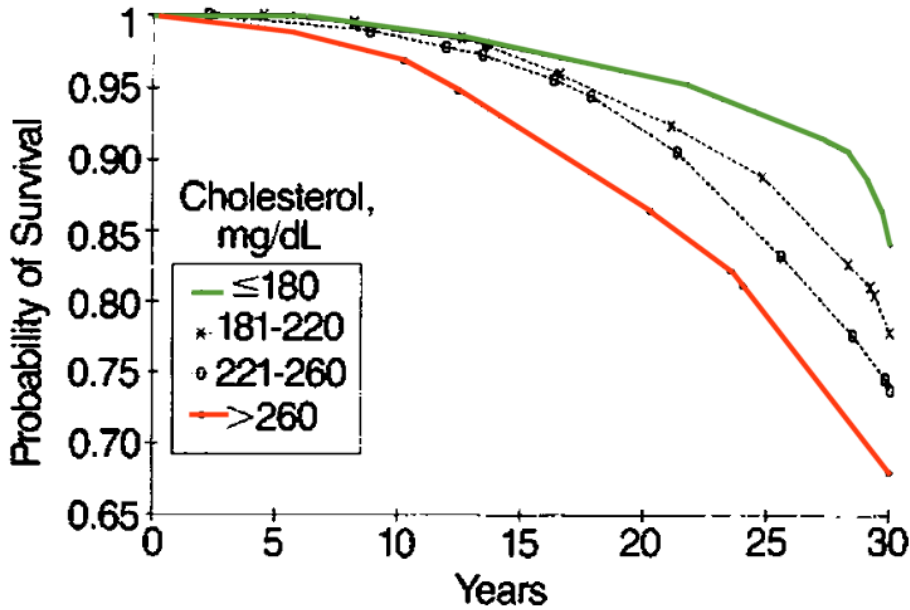


Fig 1.—Thirty-year mortality by serum cholesterol level at examination 2 for men aged 31 through 39 years.

- il existe une relation claire entre taux de cholestérol et survie à long terme
- la relation effet surtout nette chez les patients où l'hypercholestérolémie est diagnostiquée à < 40 ans

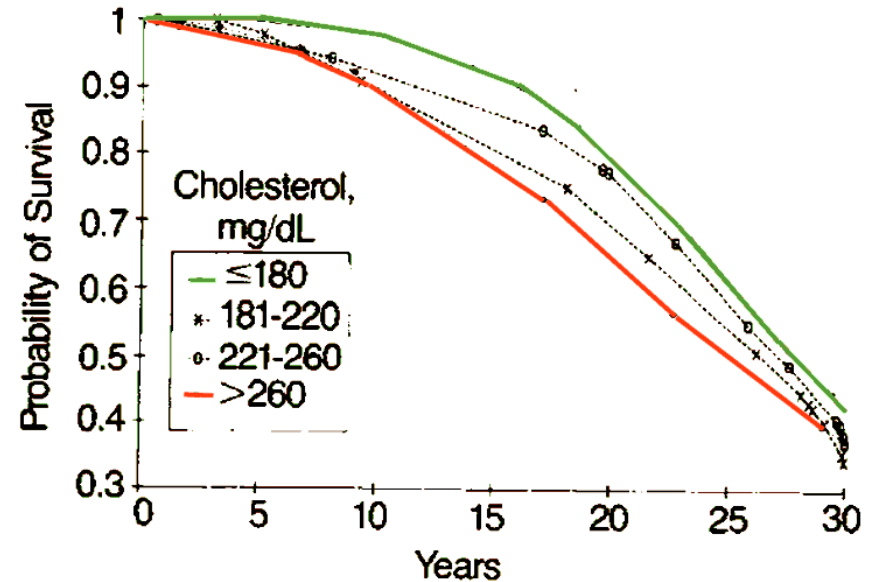


Fig 5.—Thirty-year mortality by serum cholesterol level at examination 2 for men aged 48 through 55 years.

Anderson et al. Cholesterol and mortality. 30 years of follow-up from the Framingham study. JAMA. 1987 Apr 24;257(16):2176-80.

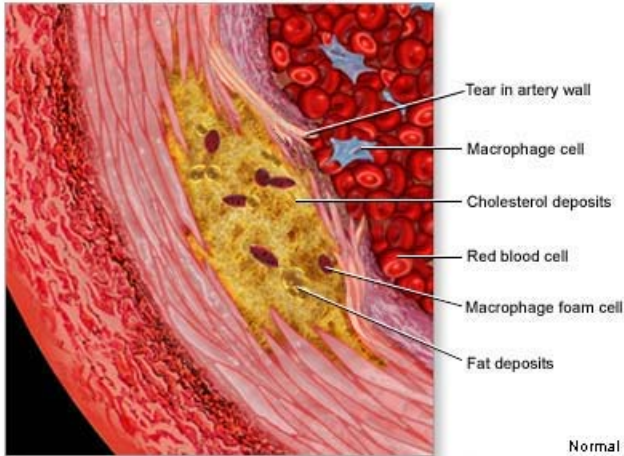
# Pourquoi un taux élevé de cholestérol peut-il être nuisible ?



**Atherosclerotic plaque from a carotid**

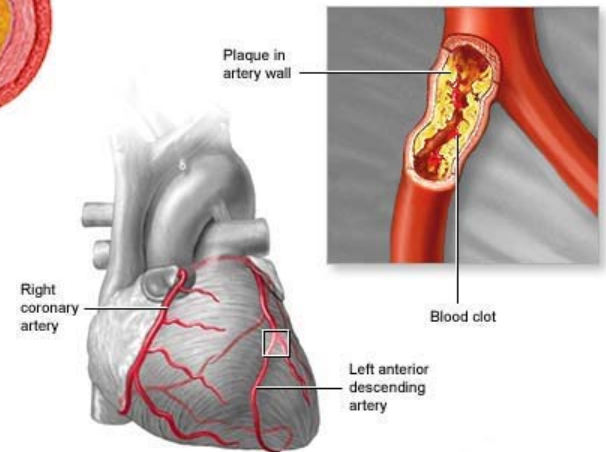
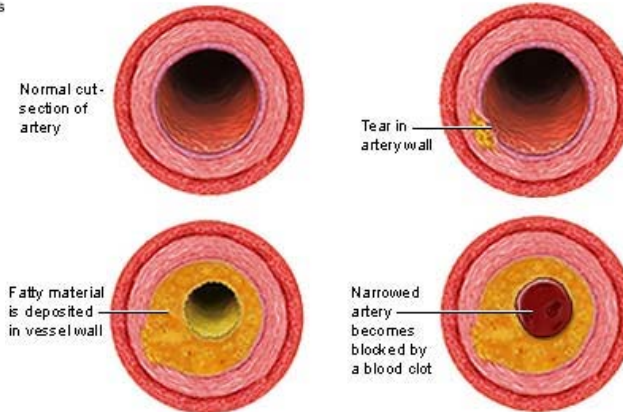
# Comment cela se produit-il ?

Cut-section of artery



ce qui entraîne l'occlusion partielle puis complète de l'artère

**l'excès de LDL (et leur oxydation) entraîne leur capture et accumulation dans la paroi artérielle (e.a. par les macrophages) suivi d'un dépôt de cholestérol (insoluble)**



**avec ischémie du tissu en aval**

**Intervention de plusieurs autres facteurs:**

- **activation de l'endothélium et inflammation**
- **production de facteurs de croissance et prolifération sous-endothéliale**
- **perturbation de l'écoulement, lésions de l'endothélium et microthromboses**

# Mais d'autres facteurs s'ajoutent...

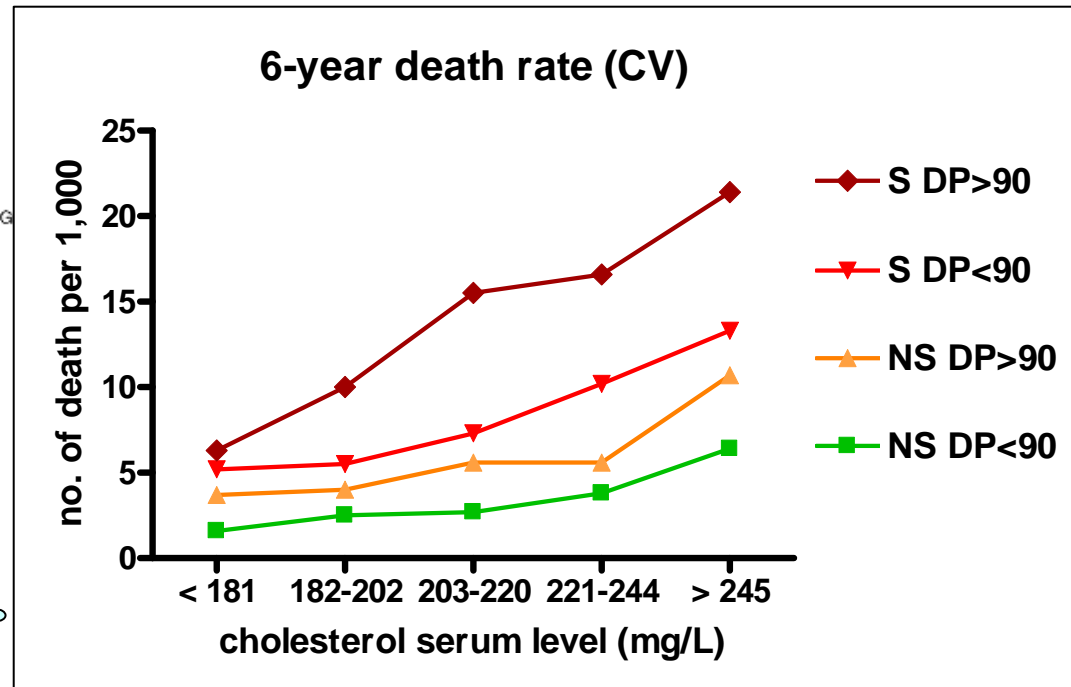
## Is Relationship Between Serum Cholesterol and Risk of Premature Death From Coronary Heart Disease Continuous and Graded?

Findings in 356 222 Primary Screeners of the Multiple Risk Factor Intervention Trial (MRFIT)

Jeremiah Stamler, MD; Deborah Wentworth, MPH; James D. Neaton, PhD, for the MRFIT Research Group

Stamler et al. *Jama* 1986; 256: 2823-8.

Analyse du patient



- il existe une relation claire entre taux de cholestérol et survie à 6 ans
- l'hypertention (DP>90) et le fait de fumer (S) aggrave la situation

# L'endroit où vous vivez peut aussi être important

## Serum Total Cholesterol and Long-term Coronary Heart Disease Mortality in Different Cultures

### Twenty-five-Year Follow-up of the Seven Countries Study

W. M. Monique Verschuren, MSc; David R. Jacobs, PhD; Bennie P. M. Bloemberg, PhD;  
Daan Kromhout, MPH, PhD; Alessandro Menotti, MD, PhD; Christ Aravanis, MD; Henry Blackburn, MD;  
Ratko Buzina, MD; Anastasios S. Dontas, MD; Flaminio Fidanza, MD; Martti J. Karvonen, MD, PhD;  
Srećko Nedeljković, MD, PhD; Aulikki Nissinen, MD, PhD; Hironori Toshima, MD

Verschuren et al. *Jama* 1995; 274: 131-6.

# L'endroit où vous vivez peut aussi être important

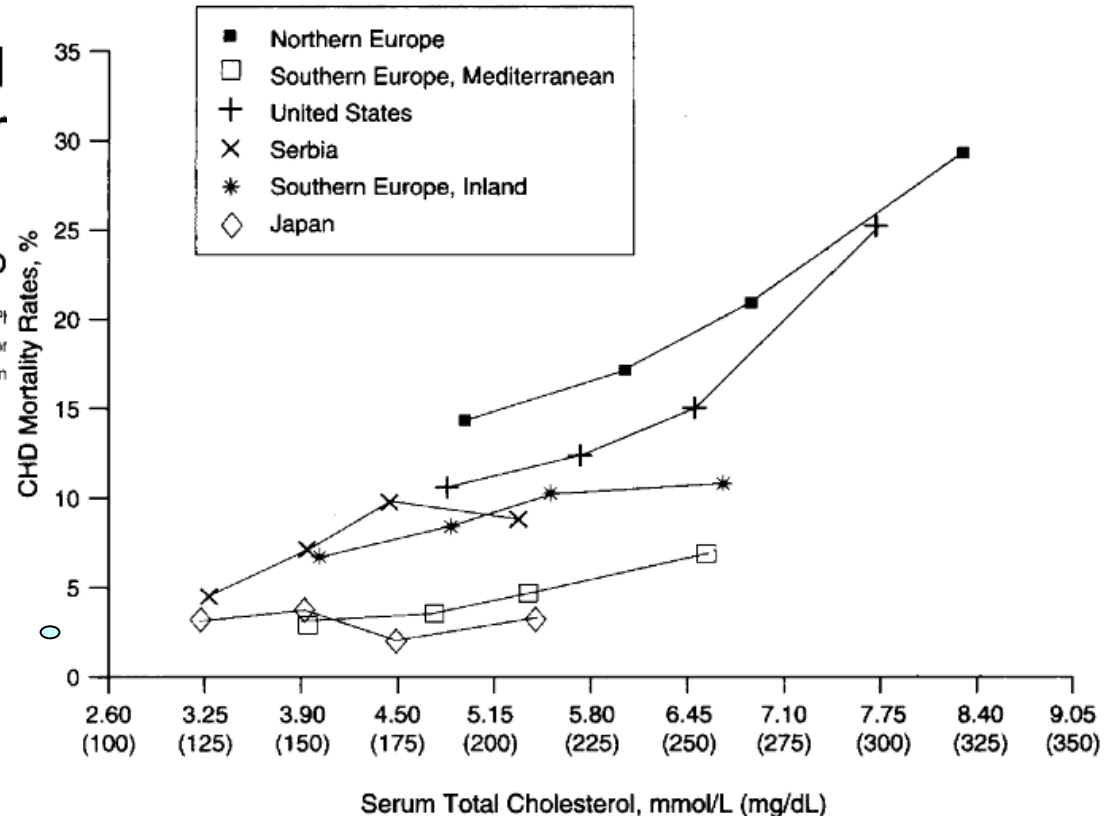
## Serum Total Cholesterol and Coronary Heart Disease Mor in Different Cultures

### Twenty-five-Year Follow-up of the Seven Co

W. M. Monique Verschuren, MSc; David R. Jacobs, PhD; Bennie P. M. Bloemberg, PI  
Daan Kromhout, MPH, PhD; Alessandro Menotti, MD, PhD; Christ Aravanis, MD; Henr  
Ratko Buzina, MD; Anastasios S. Dontas, MD; Flaminio Fidanza, MD; Martti J. Karvon  
Srećko Nedeljković, MD, PhD; Aulikki Nissinen, MD, PhD; Hironori Toshima, MD

Verschuren et al. Jama 1995; 274: 131-6.

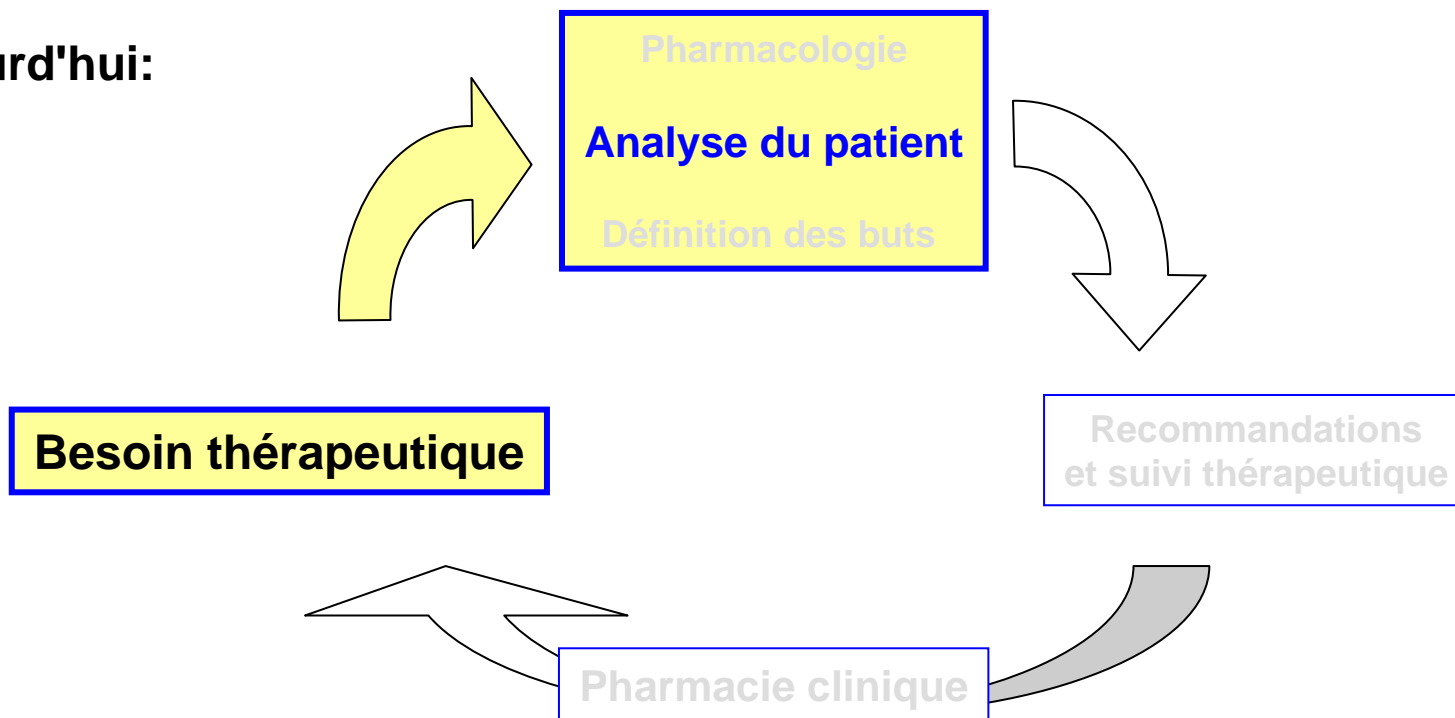
Analyse du patient



- La relation cholestérol-décès existe pour les pays à mortalité cardiovasculaire élevée mais pas pour ceux à faible mortalité...
- Il doit exister des facteurs d'environnement ...

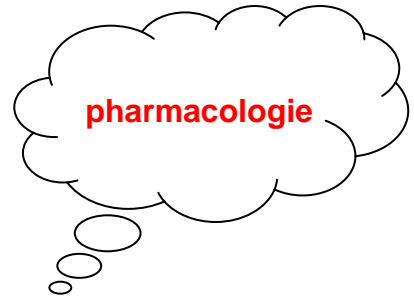
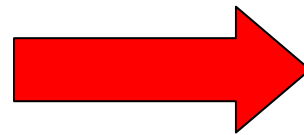
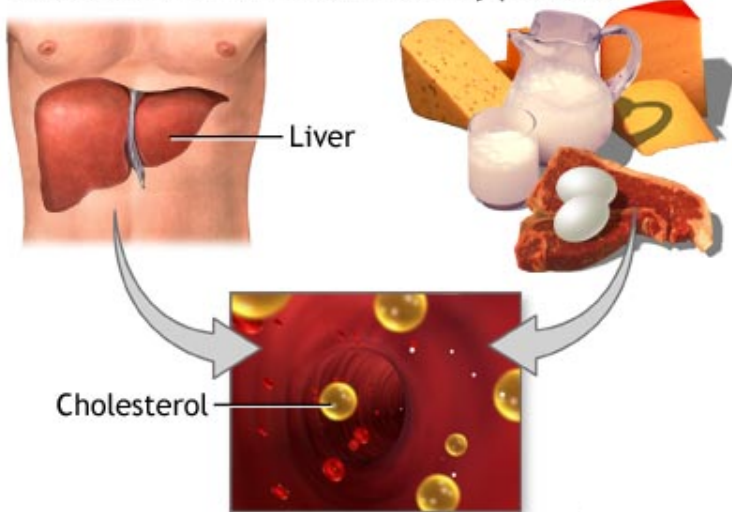
# Modèle de pharmacie clinique

Aujourd'hui:

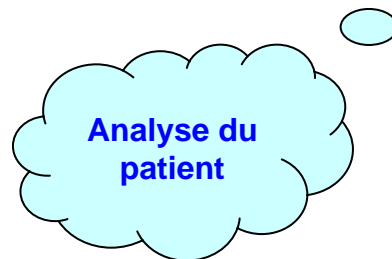


# D'où provient le cholestérol LDL et que faire pour le diminuer ?

Cholesterol is produced by the liver and  
we consume it from meat and dairy products



- bloquer sa synthèse



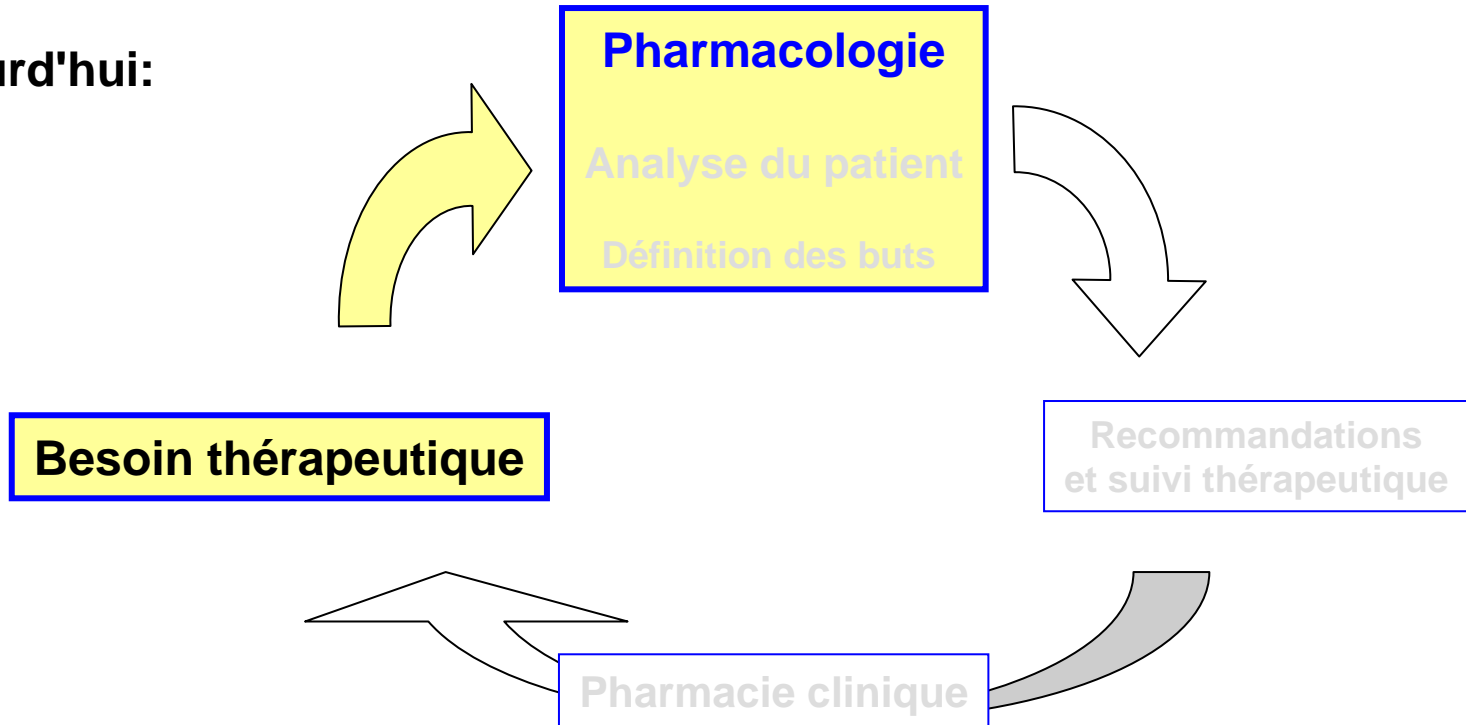
- diminuer son apport
- bloquer sa résorption





# Modèle de pharmacie clinique

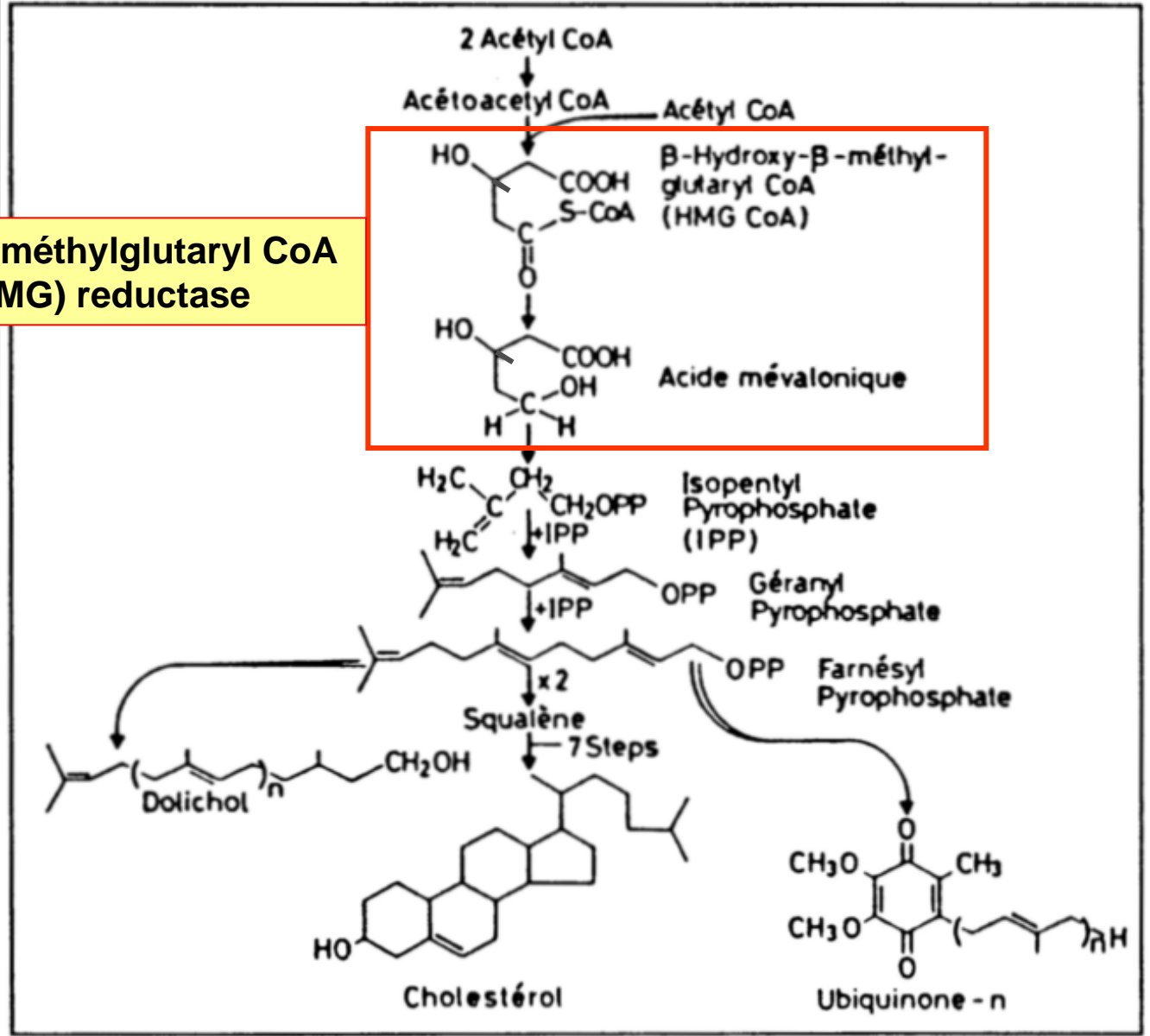
Aujourd'hui:



# Bloquer la synthèse du cholestérol ...

hydroxyméthylglutaryl CoA (HMG) reductase

Etapes de la synthèse du cholestérol et des autres dérivés de l'acide mévalonique (modifiée d'après Grundy *et al.*, 1988)



controlled by cholesterol

- by direct feed back inhibition
- through increased degradation in proteasome (via polyubiquitination)
- through decreased gene expression

**Important:** insulin activates HMG-Coa reductase (via cAMP-activated HMG phosphatase and dephosphosphorylation of HMG-CoA red. (active form))

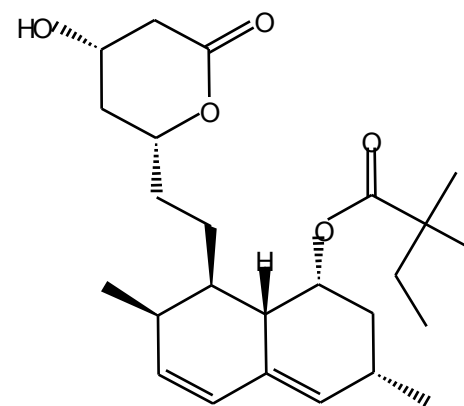
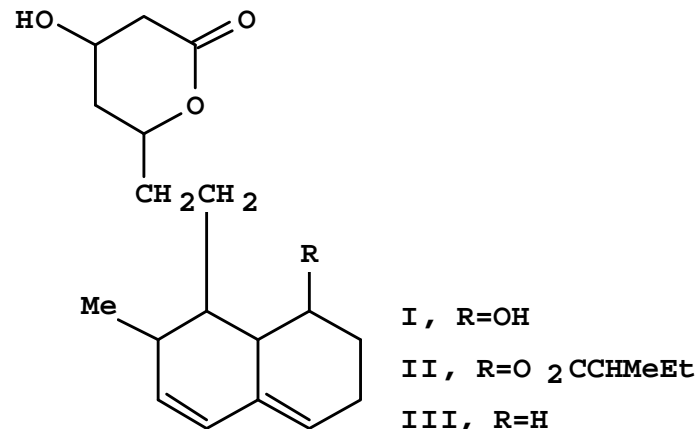
# Les statines

## 1. Les origines: un brevet japonais...

**Physiologically active compounds.** Endo, Akira; Kuroda, Masao; Tsujita, Yoshio; Terahara, Akira; Tamura, Chihiro. (Sankyo Co., Ltd., Japan). Ger. Offen. (1975), 23 pp. CODEN: GWXXBX DE 2524355 19751218 Patent written in German. Application: DE Priority: JP 74-64823 19740607. CAN 84:162877 AN 1976:162877 CAPLUS

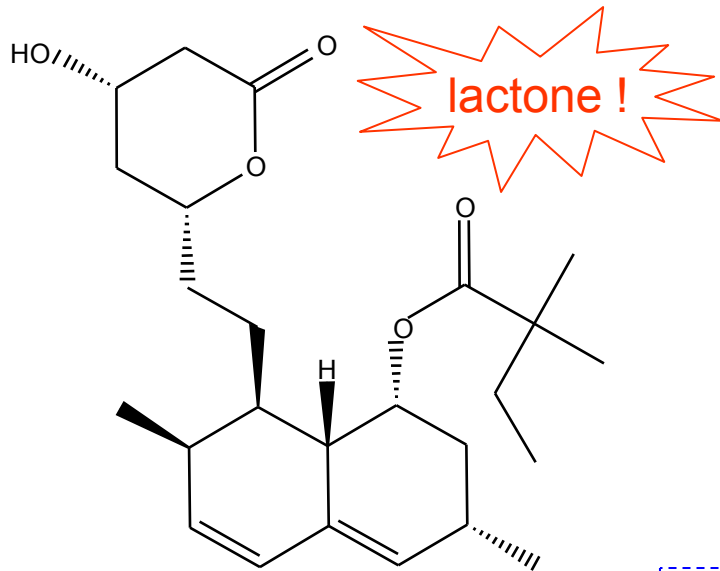
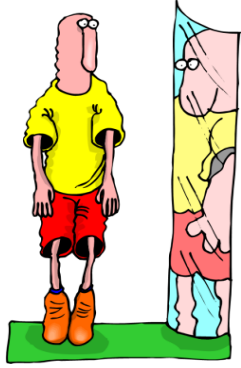
### Abstract:

Compds. ML-236A (I) [58889-19-3], ML-236B (II) [58948-09-7], and ML-236C (III) [58889-18-2], **which inhibit the formation of cholesterol [57-88-5] and have activity against atherosclerosis and hyperlipidemia**, were obtained from the culture broth of *Penicillium citrinum* SANK 18,767.



simvastatine

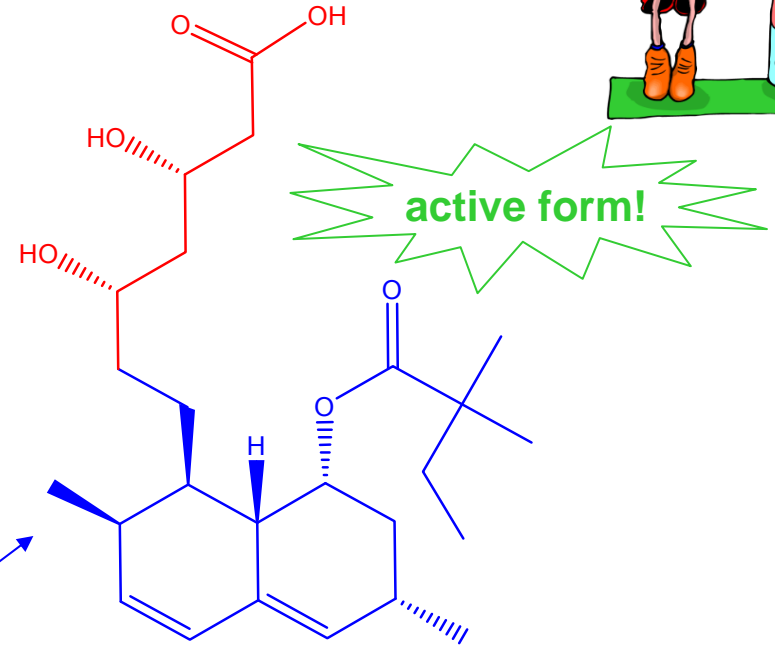
# Vous avez dit statine ??



simvastatine



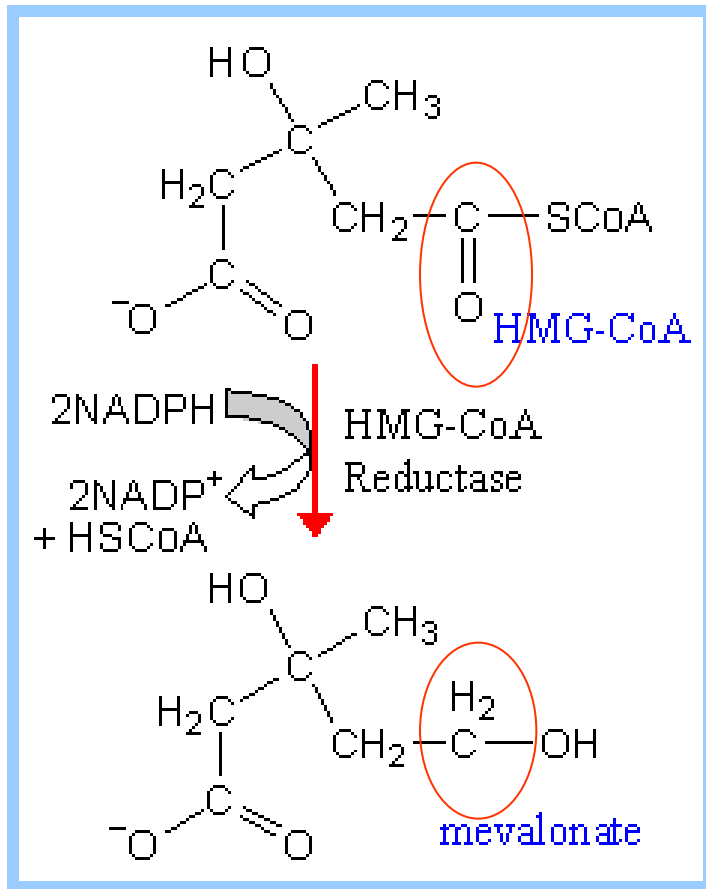
★ Empêcha  
rotation de la  
chaîne  
hydroxyacide



Simvastatine "hydroxyacide"

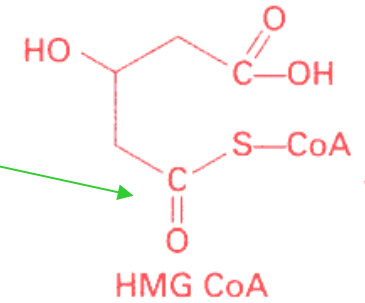
La simvastatine est une pro-drogue

# Pourquoi la simvastatine inhibe-t-elle la synthèse du cholestérol ?

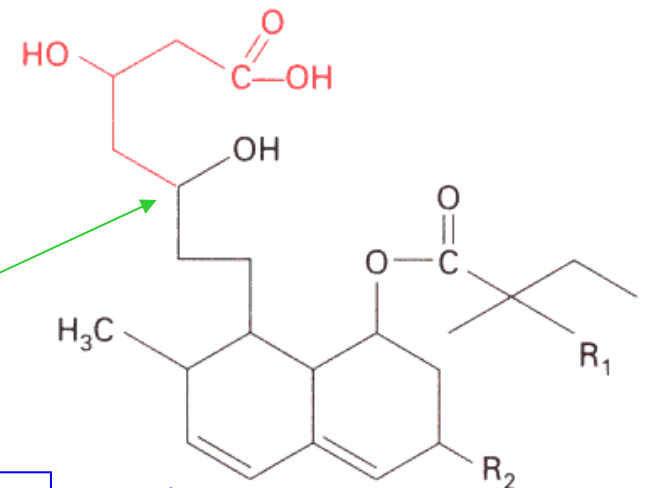


Réduction

substrat



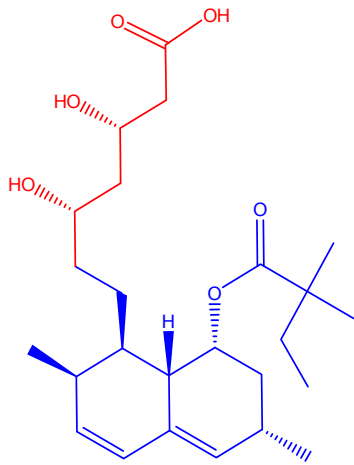
inhibiteur



Mime le CoA et permet l'ancrage dans la membrane

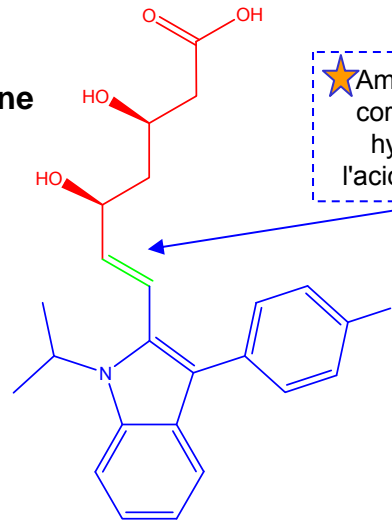
	R <sub>1</sub>	R <sub>2</sub>
Simvastatin	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>
Pravastatin	(H)	OH

# Et voici la famille disponible en Belgique



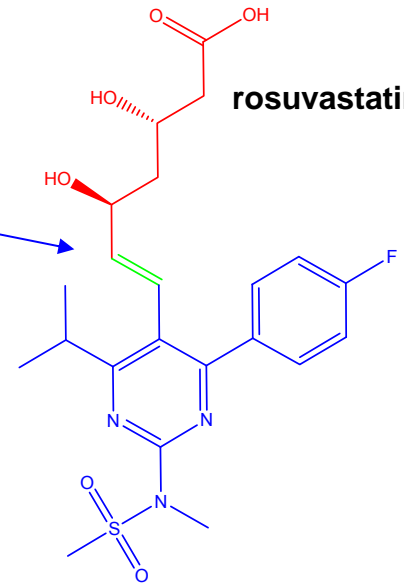
**simvastatine  
hydroxyacide**

**fluvastatine**

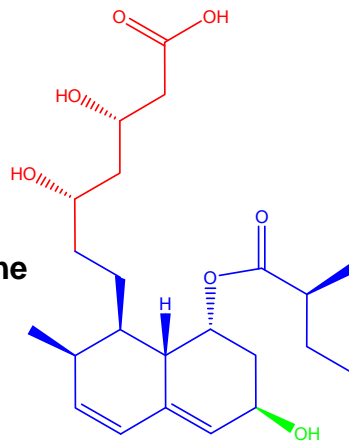


★ Améliore l'orientation correcte de la chaîne hydroacide mimant l'acide  $\alpha$ -cétoglutarique

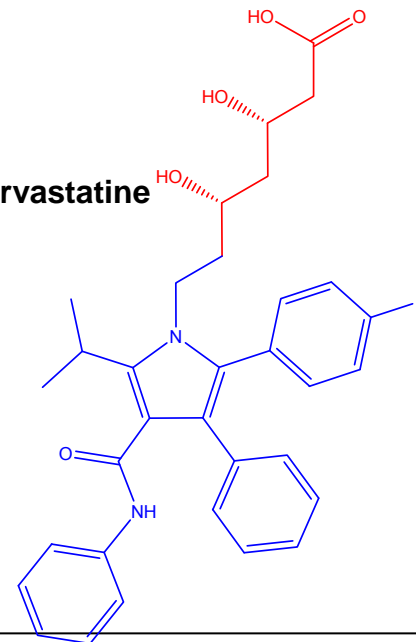
**rosuvastatine**



**pravastatine**



**atorvastatine**



# Quels sont les critères à considérer pour comparer des médicaments ?

- leur origine → identification d'une **structure commune**
  - Pharmacophore défini et non ou peu modulable
  - Copie(s) entre découvreurs (fréquent !)

Oui!

# Que faites vous avec tout cela ?

- Les **statines** diminuent la synthèse du cholestérol, principalement au niveau hépatocytaire, et stimulent la synthèse des récepteurs hépatiques des LDL, entraînant une diminution du LDL-cholestérol circulant.
- Les statines peuvent faire baisser de 20 à 50%, la concentration de cholestérol total, de 25 à 60%, la concentration du LDL-cholestérol et de 15 à 30%, la concentration des triglycérides.
- Les statines peuvent augmenter de 5 à 12% la concentration de HDL-cholestérol. L'effet sur le LDL-cholestérol est dose-dépendant.
- Les indications thérapeutiques des statines sont les hypercholestérolémies isolées ou associées à une hypertriglycéridémie en complément d'un régime adapté et assidu.
- Toutes les statines ont démontré, lors d'essais contrôlés contre placebo en prévention secondaire ou primaire, sur un grand nombre de patients, une **réduction significative de la morbi-mortalité coronaire et du risque d'accident vasculaire cérébral**



# Que faites vous avec tout cela ?

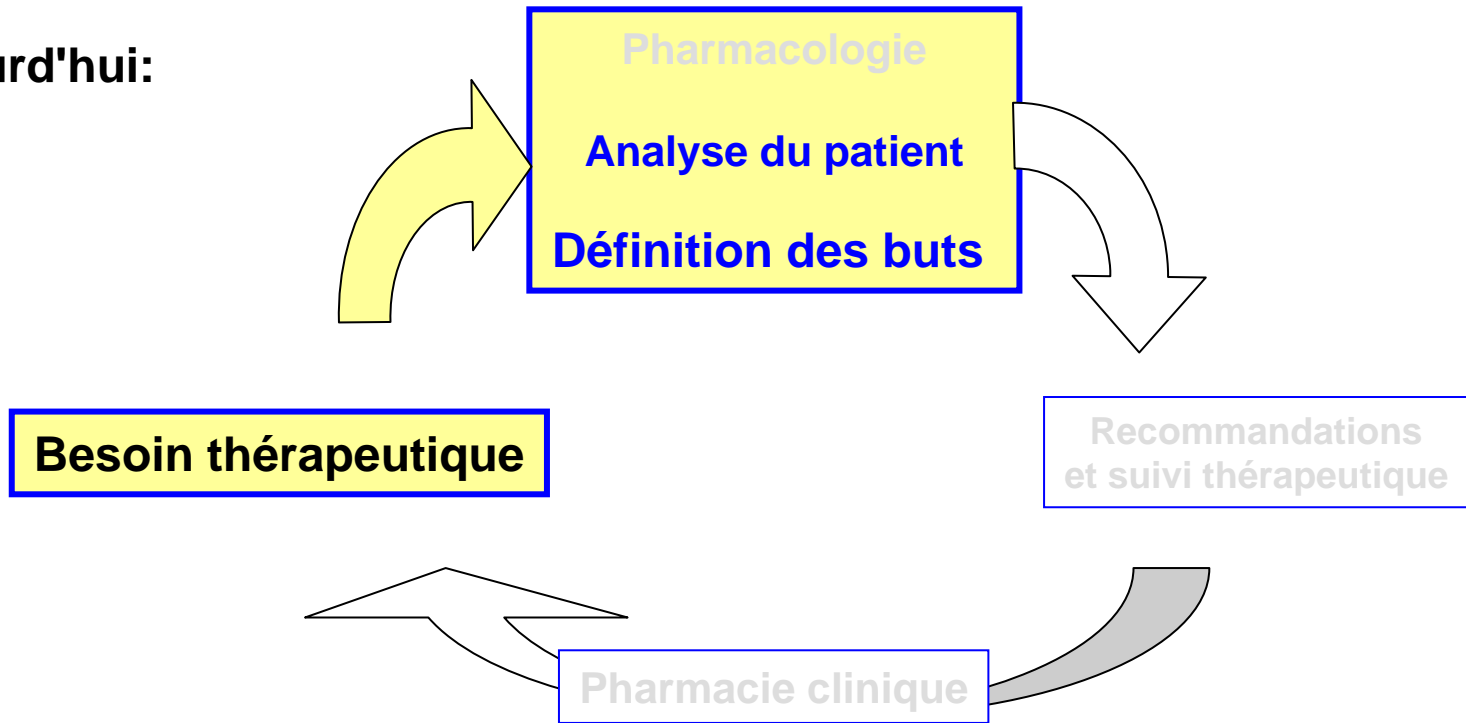
- Les **statines** diminuent la synthèse du cholestérol, principalement au niveau hépatocytaire, et stimulent la synthèse des récepteurs hépatiques des LDL, entraînant une diminution du LDL-cholestérol circulant.
  - Les statines peuvent faire baisser de 20 à 50%, la concentration de cholestérol total, de 25 à 60%, la concentration du LDL-cholestérol et de 15 à 30%, la concentration des triglycérides.
  - Les statines peuvent augmenter de 5 à 12% la concentration de HDL-cholestérol. L'effet sur le LDL-cholestérol est dose-dépendant.
- Les indications thérapeutiques des statines sont les hypercholestérolémies isolées ou associées à une hypertriglycéridémie en complément d'un régime adapté et assidu.
  - Toutes les statines ont démontré, lors d'essais contrôlés de prévention secondaire ou primaire, sur un grand nombre de patients, une **réduction significative de la morbi-mortalité coronaire et du risque d'accident vasculaire cérébral**



pharmacologie

# Modèle de pharmacie clinique

Aujourd'hui:



# Que faites vous avec tout cela ?

- Les **statines** diminuent la synthèse du cholestérol, principalement au niveau hépatocytaire, et stimulent la synthèse des récepteurs hépatiques des LDL, entraînant une diminution du LDL-cholestérol circulant.
- Les statines peuvent faire baisser de 20 à 50%, la concentration de cholestérol total, de 25 à 60%, la concentration du LDL-cholestérol, de 25 à 60%, la concentration des triglycérides à 30%, la concentration des triglycérides.
- Les statines peuvent augmenter de 5 à 12% la concentration de HDL-cholestérol. L'effet sur le LDL-cholestérol est dose-dépendant.



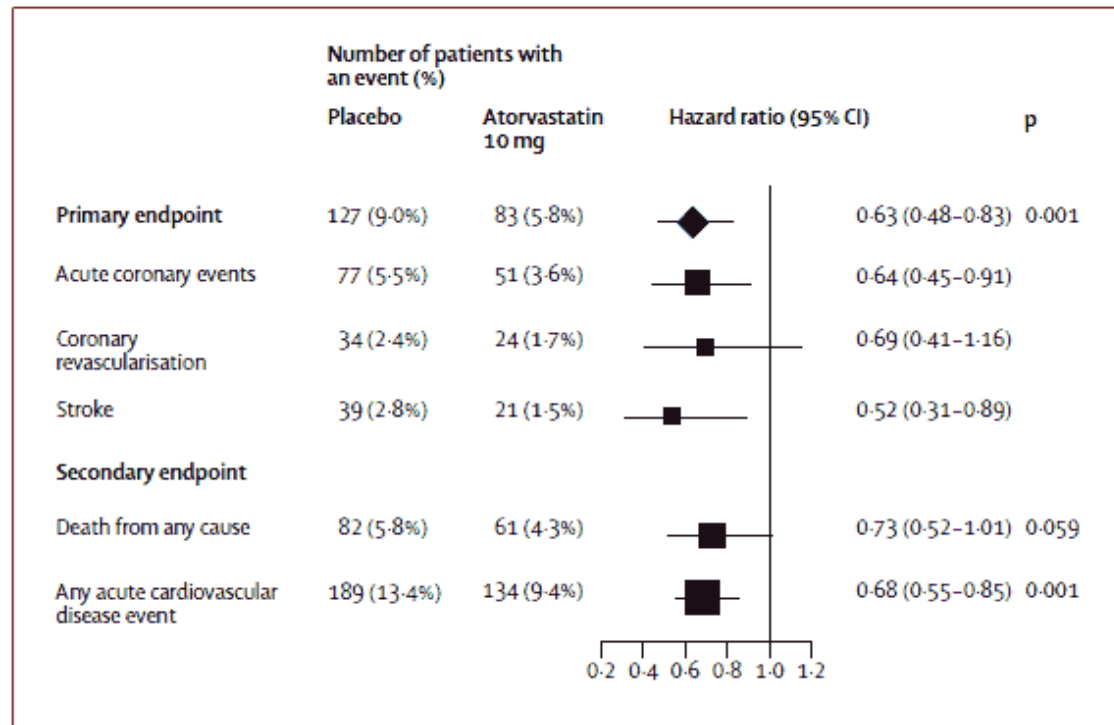
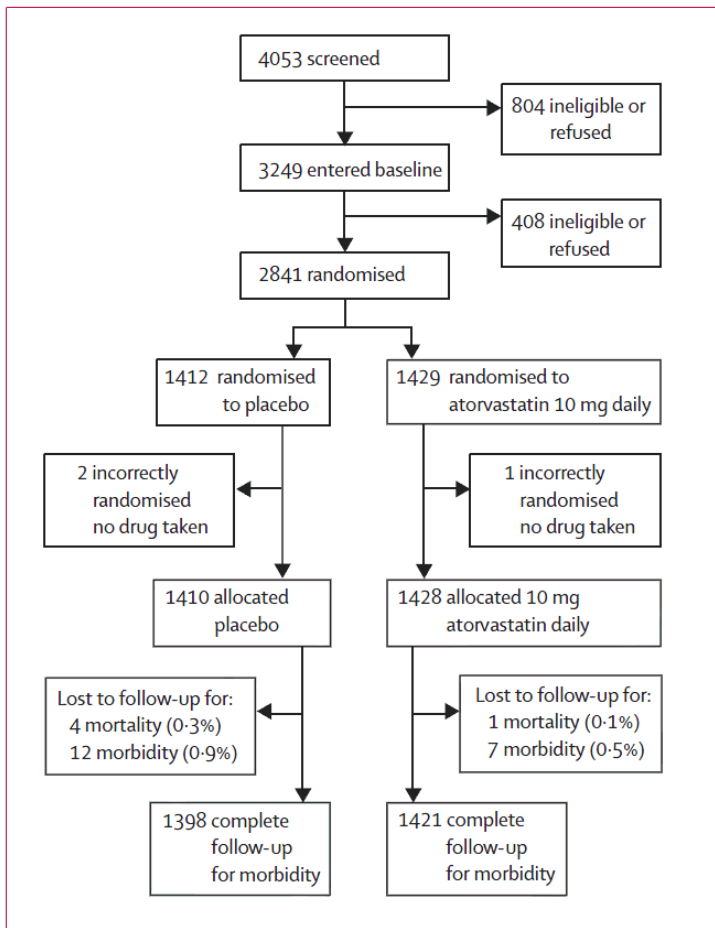
Analyse du patient

- Les indications thérapeutiques des statines sont les hypercholestérolémies isolées ou associées à une hypertriglycéridémie en complément d'un régime adapté et assidu.
- Toutes les statines ont démontré, lors d'essais contrôlés contre placebo en prévention secondaire ou primaire, sur un grand nombre de patients, une **réduction significative de la morbi-mortalité coronaire et du risque d'accident vasculaire cérébral**.



Définition des buts

# Un exemple d'étude... avec atteinte du but

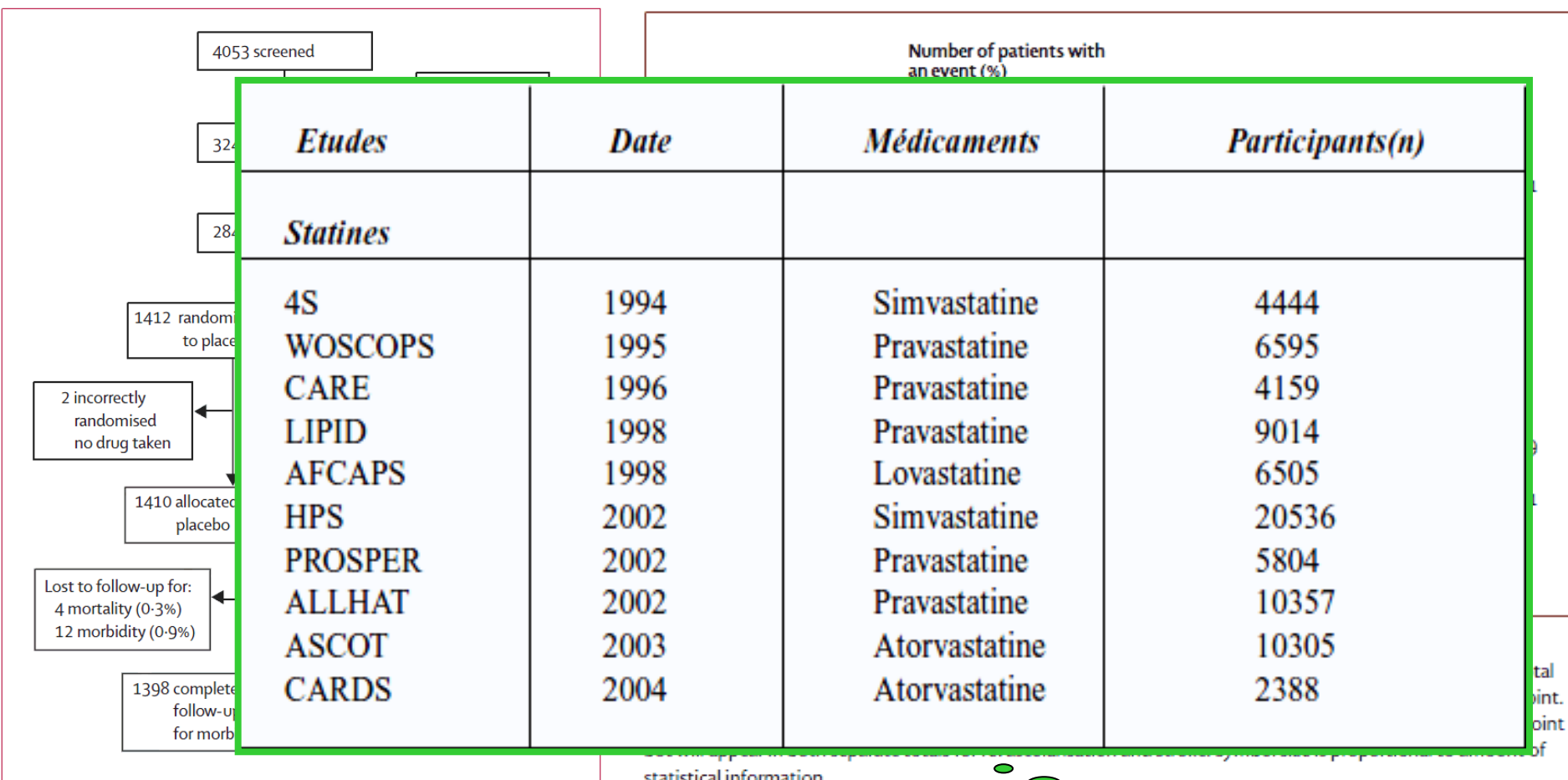


**Figure 3: Effect of treatment on primary and secondary endpoints**

Total number of acute coronary events, coronary revascularisations, and strokes separately do not equal the total number of primary events shown above, because only the first of these events is included in the primary endpoint. Thus, an individual who has had a stroke and a revascularisation will be counted only once in the primary endpoint but will appear in both separate totals for revascularisation and stroke. Symbol size is proportional to amount of statistical information.

Cohoun et al., Lancet 2004; 364:685-696

# Un exemple d'étude... avec atteinte du but



Cohoun et al., Lancet 2004; 364:685-696

De très nombreuses études ...

# Quels sont les critères à considérer pour comparer des médicaments ?

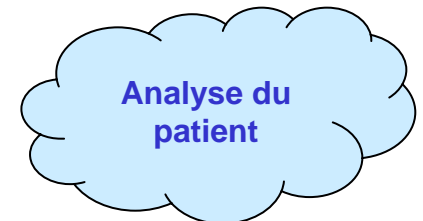
- leur origine → identification d'une **structure commune**
  - Pharmacophore défini et non ou peu modulable
  - Copie(s) entre découvreurs (fréquent !)
- **Les modifications de type ADME**
  - Absorption / distribution
  - Métabolisme
  - Voies d'élimination
- **Les indications obtenues** en fonction des études réalisées
- **Les effets indésirables** liés à des déterminants moléculaires distincts du pharmacophore

# Statines: comparaisons pharmacocinétiques

	simvastatine	pravastatine	atorvastatine	rosuvastatine
Absorption orale (%)	60-80% *	17-34	12-30	20
Demi-vie d'élimination (h)	2	1.5-2	14	19
métabolisme	3A4 **	non	3A4 **	non
Élimination urinaire (%)	13	20	5 %	5%

\* Au départ de la prodrogue

\*\* métabolites actifs



# Statines et Cyp3A4: quels patients ?

## Substrats

- CYP3A4**
- Antiarythmiques: amiodarone, disopyramide, lidocaïne, quinidine
  - Agents anti-infectieux: clarithromycine, éfavirenz, érythromycine, fluconazole, inhibiteurs des protéases, itraconazole, kétoconazole, névirapine
  - Benzodiazépines: alprazolam, diazépam, midazolam, triazolam
  - Antagonistes du calcium: dihydropyridines, diltiazem, vérapamil
  - Statines: atorvastatine, simvastatine
  - Divers: alcaloïdes de la pervenche, alfentanil, aprépitant, aripiprazole, bortézomib, budésonide, buspirone, busulfan, carbamazépine, ciclosporine, cisapride, darifénacine, dexaméthasone, dihydroergotamine, élitriptan, ergotamine, erlotinib, éthinyloestradiol, évérolimus, fésotérodine, halopéridol, imatinib, inhibiteurs des tyrosine kinases, irinotécan, ivabradine, luméfantine, maraviroc, méthadone, méthylprednisolone, pimozide, quétiapine, réboxétine, répaglinide, sibutramine, sildénafil, sirolimus, solifénacine, tacrolimus, tadalafil, théophylline, tramadol, trazodone, vardénafil

## Inhibiteurs

Amiodarone, aprépitant, cimétidine, ciprofloxacine, **clarithromycine**, diltiazem, **érythromycine**, fluconazole, fluoxétine, fluvoxamine, imatinib, **inhibiteurs des protéases, itraconazole, jus de pamplemousse, kétoconazole**, norfloxacine, télithromycine, vérapamil, **voriconazole**

## Inducteurs

Barbituriques, **carbamazépine**, éfavirenz, **millepertuis**, névirapine, oxcarbazépine, phénytoïne, primidone, rifabutine, **rifampicine**, topiramate

- Infections "respiratoire" et maladie de Lyme \*
- SIDA \*
- Infection fongique \*

\* traitements longs

- Epilepsie \*
- Dépression(s) \*
- SIDA \*
- Tuberculose \*

\* traitements longs



# Quels sont les critères à considérer pour comparer des médicaments ?

- leur origine → identification d'une **structure commune**
  - Pharmacophore défini et non ou peu modulable
  - Copie(s) entre découvreurs (fréquent !)
- Les modifications de type **ADME**
  - Absorption / distribution
  - Métabolisme
  - Voies d'élimination
- **Les indications obtenues** en fonction des études réalisées
- Les **effets indésirables** liés à des déterminants moléculaires distincts du pharmacophore

# Statines: comparaisons des indications (et doses typiques)

<b>Simvastatine</b> (5-10 mg → 40 mg)	Hypercholestérolémies <b>Prévention cardiovasculaire</b>
<b>Pravastatine</b> (10-20 mg → 40 mg)	Hypercholestérolémie <b>Prévention primaire</b> <b>Prévention secondaire</b> Post-transplantation
<b>Atorvastatine</b> (10-80 mg)	Hypercholestérolémie <b>Prévention des maladies cardiovasculaires</b>
<b>Rosuvastatine</b> (5-10mg → 20mg)	Hypercholestérolémie primaire Hypercholestérolémie familiale homozygote

# Quels sont les critères à considérer pour comparer des médicaments ?

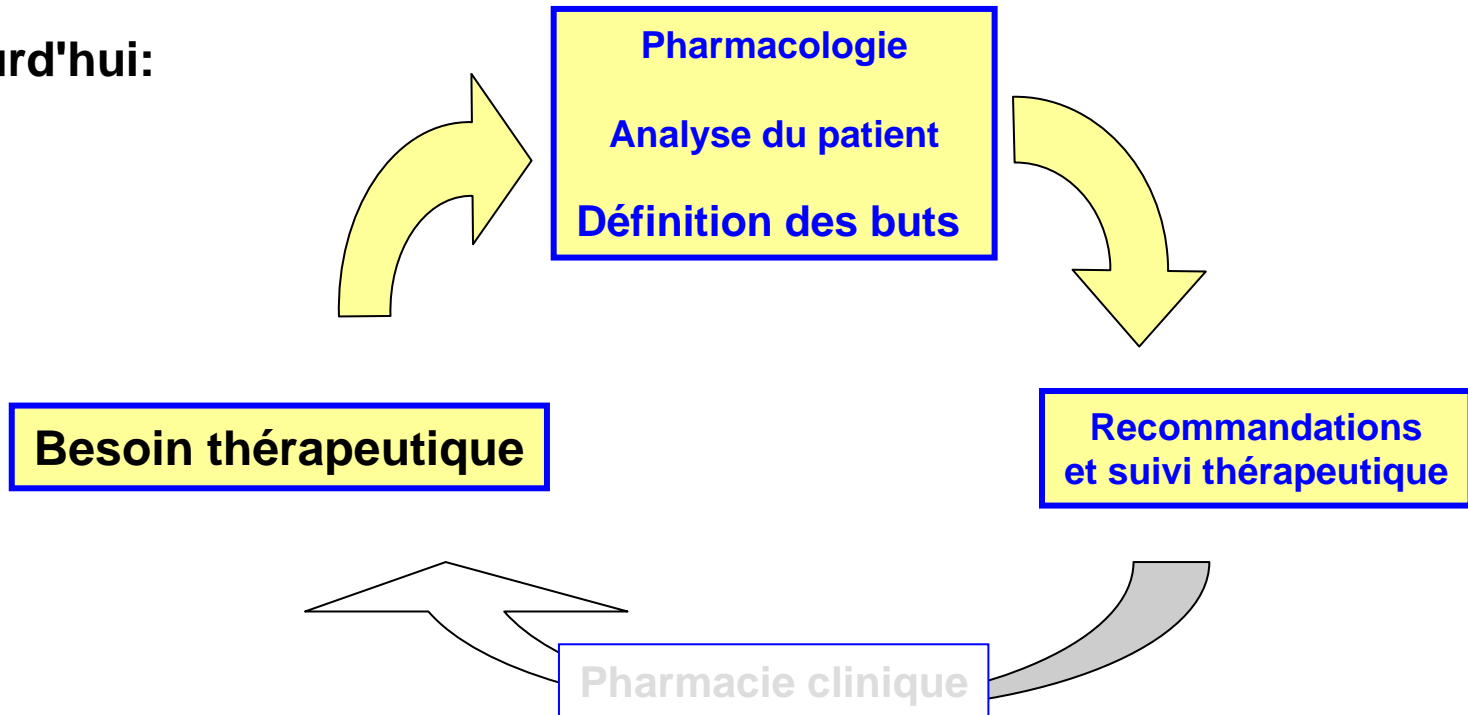
- leur origine → identification d'une **structure commune**
  - Pharmacophore défini et non ou peu modulable
  - Copie(s) entre découvreurs (fréquent !)
- Les modifications de type **ADME**
  - Absorption / distribution
  - Métabolisme
  - Voies d'élimination
- Les **indications obtenues** en fonction des études réalisées
- Les **effets indésirables** liés à des déterminants moléculaires distincts du pharmacophore

# Statines: comparaisons d'effets indésirables

<b>Simvastatine</b>	Effets musculosquelletiques Effets hépatiques si alcool Interactions médicamenteuses (3A4)
<b>Pravastatine</b>	Effets musculosquelettiques Effets hépatiques si alcool Pas ou peu d'interactions médicamenteuses
<b>Atorvastatine</b>	Effets musculosquelettiques Effets hépatiques si alcool Interactions médicamenteuses (3A4)
<b>Rosuvastatine</b>	Effets musculosquelettiques si dose > 20mg Effets hépatiques si alcool Pas ou peu d'interactions médicamenteuses

# Modèle de pharmacie clinique

Aujourd'hui:



# Statines: sont-elles équivalentes ?

- Toutes les études cliniques d'enregistrement montrent une efficacité dans les indications reconnues
- Le seul vrai critère de comparaison est celui d'études comparatives ("*head-to-head*")
- Seules deux études sont disponibles dans ce cadre
  - IDEAL: 80 mg atorvastatine vs. Simvastatine 20mg
  - PROVE-IT: 80 mg atorvastatine vs. 40mg pravastatine

**High-Dose Atorvastatin vs Usual-Dose  
Simvastatin for Secondary Prevention  
After Myocardial Infarction**

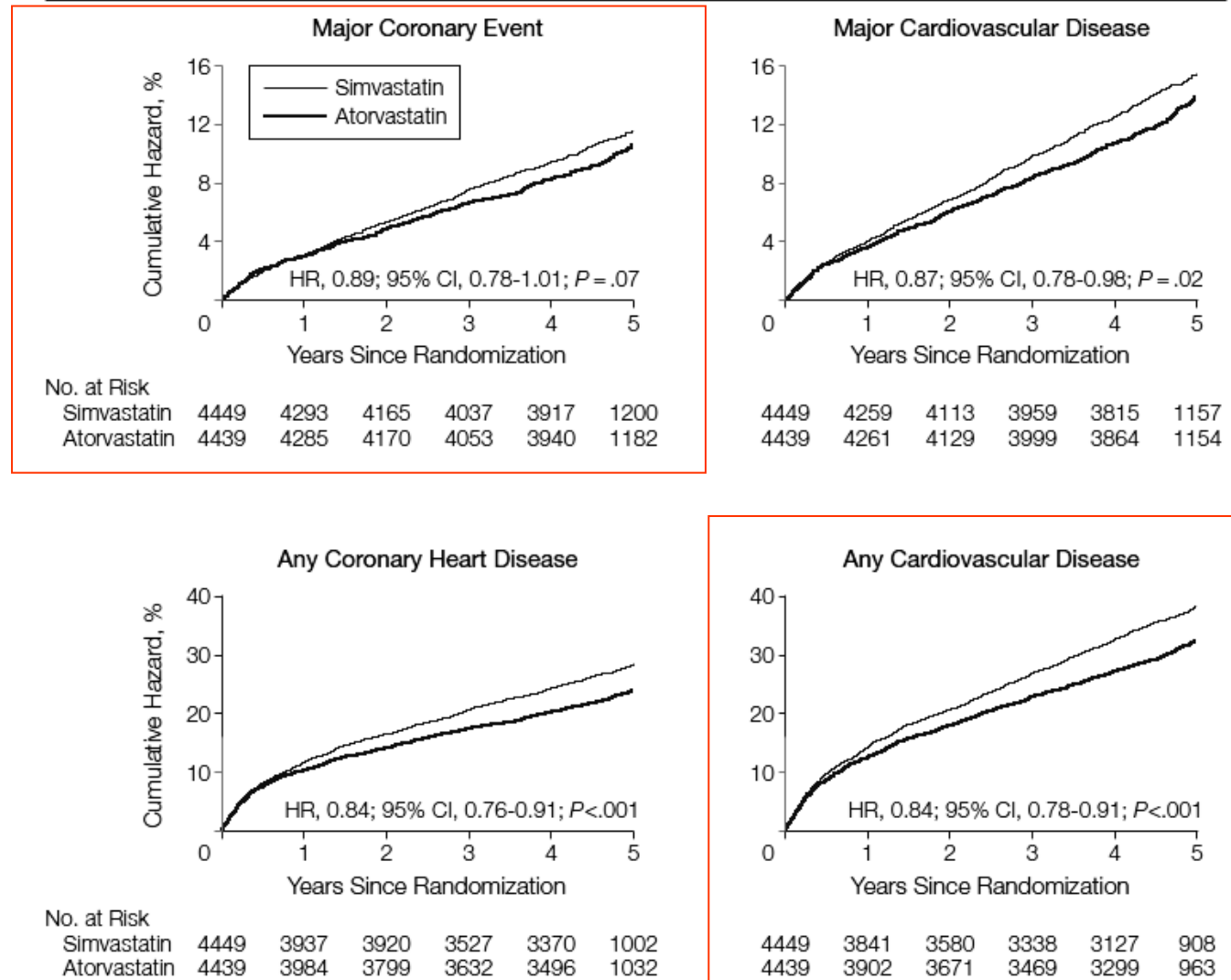
The IDEAL Study: A Randomized Controlled Trial

JAMA, November 16, 2005—Vol 294, No. 19 **2441**

# Statines: comparaisons cliniques: l'étude IDEAL

## 1. efficacité

**Figure 2.** Cumulative Hazard of Cardiovascular Disease



Major coronary event (MCE) was defined as death from coronary disease, nonfatal myocardial infarction, or cardiac arrest with resuscitation. Major cardiovascular disease indicates MCE plus stroke. Any coronary heart disease indicates MCE plus hospitalization for unstable angina pectoris and coronary revascularization procedures. Any cardiovascular disease indicates any of the above plus peripheral vascular disease and hospitalization for nonfatal congestive heart failure. HR indicates hazard ratio; CI, confidence interval.

**Statines:  
comparaisons  
cliniques:  
l'étude IDEAL**

**2. effets  
indésirables**

**Table 4.** Frequency of Adverse Events and Most Relevant Liver Enzyme Elevations

	Simvastatin, No. (%) (n = 4449)	Atorvastatin, No. (%) (n = 4439)	P Value*
Any adverse event	4202 (94.4)	4204 (94.7)	.62
Any serious adverse event	2108 (47.4)	2064 (46.5)	.42
Any adverse event resulting in permanent discontinuation of study drug	186 (4.2)	426 (9.6)	<.001
Adverse events resulting in permanent discontinuation of study drug with incidence $\geq 0.5\%$ in either treatment group			
Myalgia	51 (1.1)	97 (2.2)	<.001
Diarrhea	9 (0.2)	38 (0.9)	<.001
Abdominal pain	10 (0.2)	37 (0.8)	<.001
Nausea	6 (0.1)	22 (0.5)	.004
Investigator-reported myopathy	11 (0.25)	6 (0.14)	.33
Investigator-reported rhabdomyolysis (subset of coded myopathy)	3 (0.07)	2 (0.05)	>.99
AST $>3 \times$ ULN at 2 consecutive measurements	2 (0.04)	18 (0.41)	<.001
ALT $>3 \times$ ULN at 2 consecutive measurements	5 (0.11)	43 (0.97)	<.001
Myopathy defined as CPK $>10 \times$ ULN at 2 consecutive measurements with muscle symptoms	0	0	

Abbreviations: ALT, alanine aminotransferase; AST, aspartate aminotransferase; CPK, creatine phosphokinase; ULN, upper limit of normal.

\*P values were calculated by 2-sided  $\chi^2$  test.



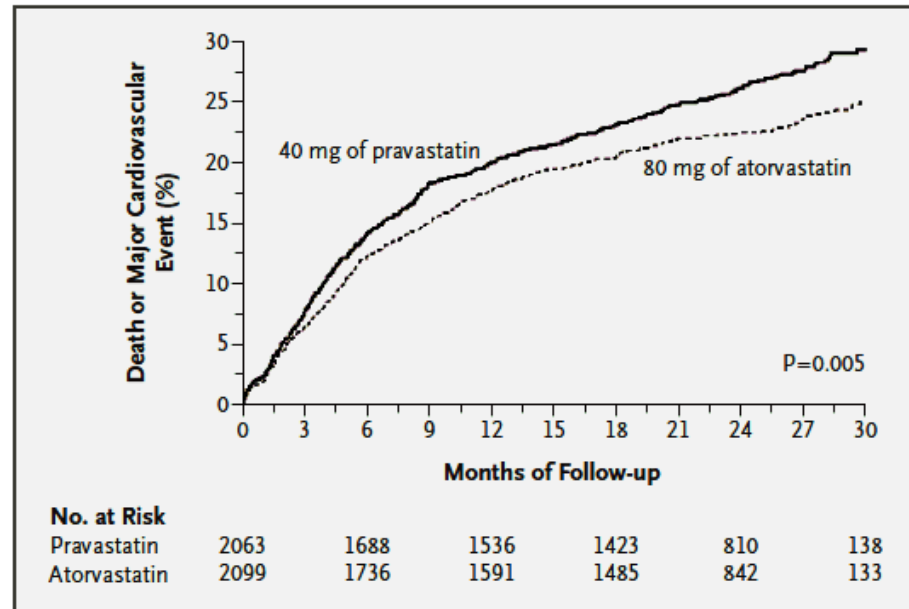
# Statines: l'étude PROVE-IT

## Intensive versus Moderate Lipid Lowering with Statins after Acute Coronary Syndromes

Christopher P. Cannon, M.D., Eugene Braunwald, M.D., Carolyn H. McCabe, B.S., Daniel J. Rader, M.D., Jean L. Rouleau, M.D., Rene Belder, M.D., Steven V. Joyal, M.D., Karen A. Hill, B.A., Marc A. Pfeffer, M.D., Ph.D., and Allan M. Skene, Ph.D., for the Pravastatin or Atorvastatin Evaluation and Infection Therapy–Thrombolysis in Myocardial Infarction 22 Investigators\*

N Engl J Med 2004;350:1495-504.

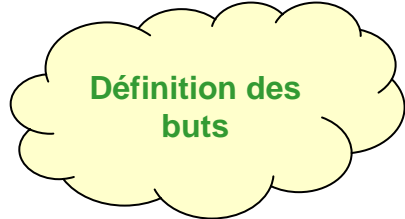
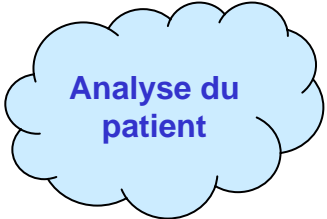
Copyright © 2004 Massachusetts Medical Society.



**Figure 2.** Kaplan–Meier Estimates of the Incidence of the Primary End Point of Death from Any Cause or a Major Cardiovascular Event.

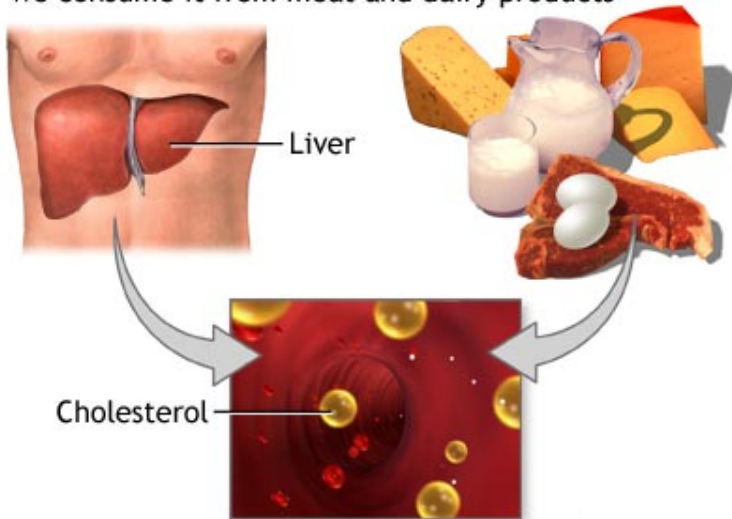
Intensive lipid lowering with the 80-mg dose of atorvastatin, as compared with moderate lipid lowering with the 40-mg dose of pravastatin, reduced the hazard ratio for death or a major cardiovascular event by 16 percent.

# Application pour le pharmacien clinicien

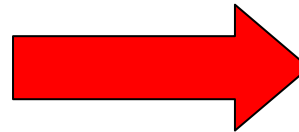
- Les différences d'efficacité et de toxicité entre statines sont mineures et davantage en relation avec la dose que la molécule elle-même
    - veiller aux doses journalières de chaque molécule (par rapport aux doses standard)
      - Simvastatine: 5-40 mg
      - Pravastatine: 10-20 mg
      - Fluvastatine: 40-80 mg
      - Atorvastatine: 10-80 mg ("*aggressive therapy*")
      - Rosuvastatine: 5-10 mg
- 
- Le choix d'une molécule précise devra s'appuyer sur d'autres considérations:
    - risque d'interactions médicamenteuses:
      - ➔ favoriser la pravastatine ou la rosuvastatine
    - Prix:
      - ➔ favoriser le générique
- 

# D'où provient le cholestérol LDL ?

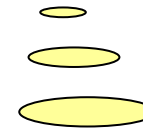
Cholesterol is produced by the liver and we consume it from meat and dairy products



bloquer sa synthèse



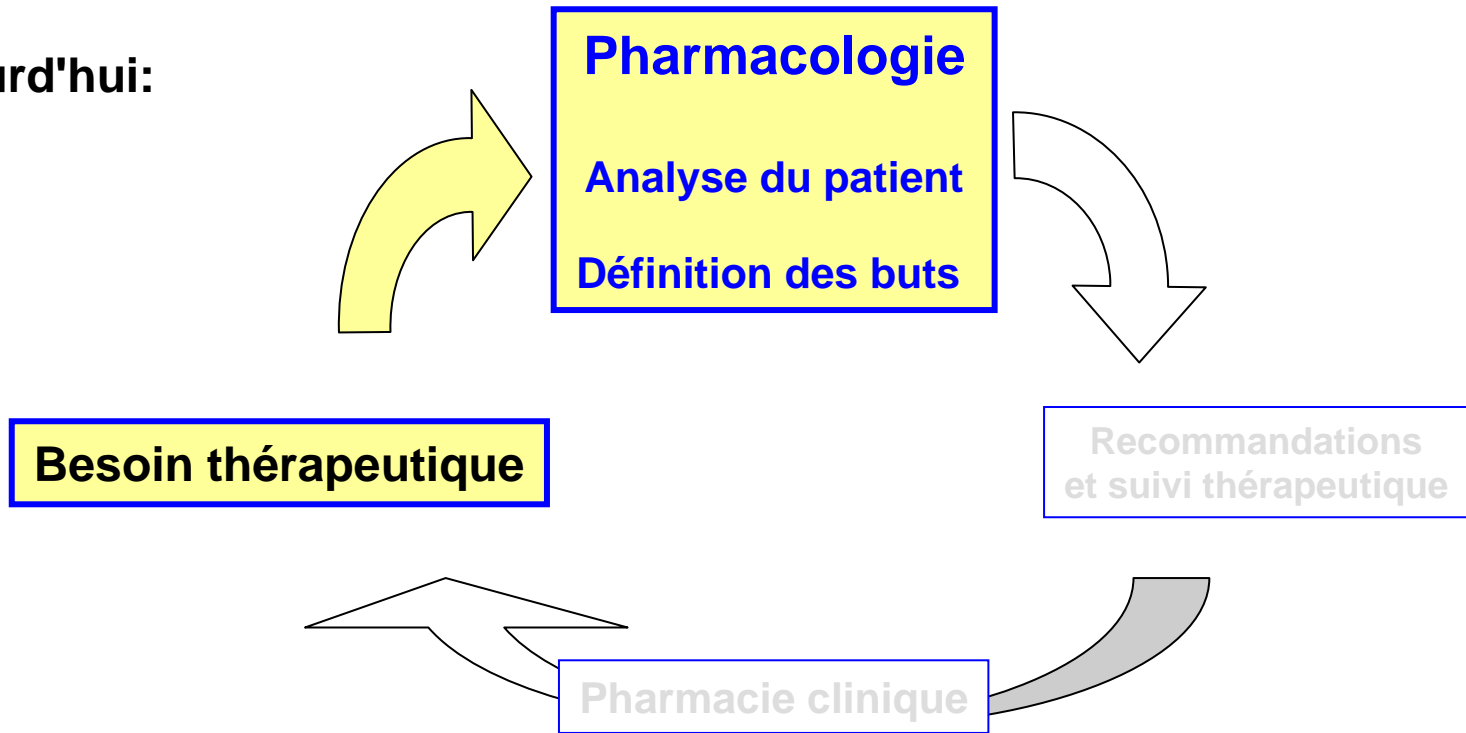
bloquer sa résorption ...



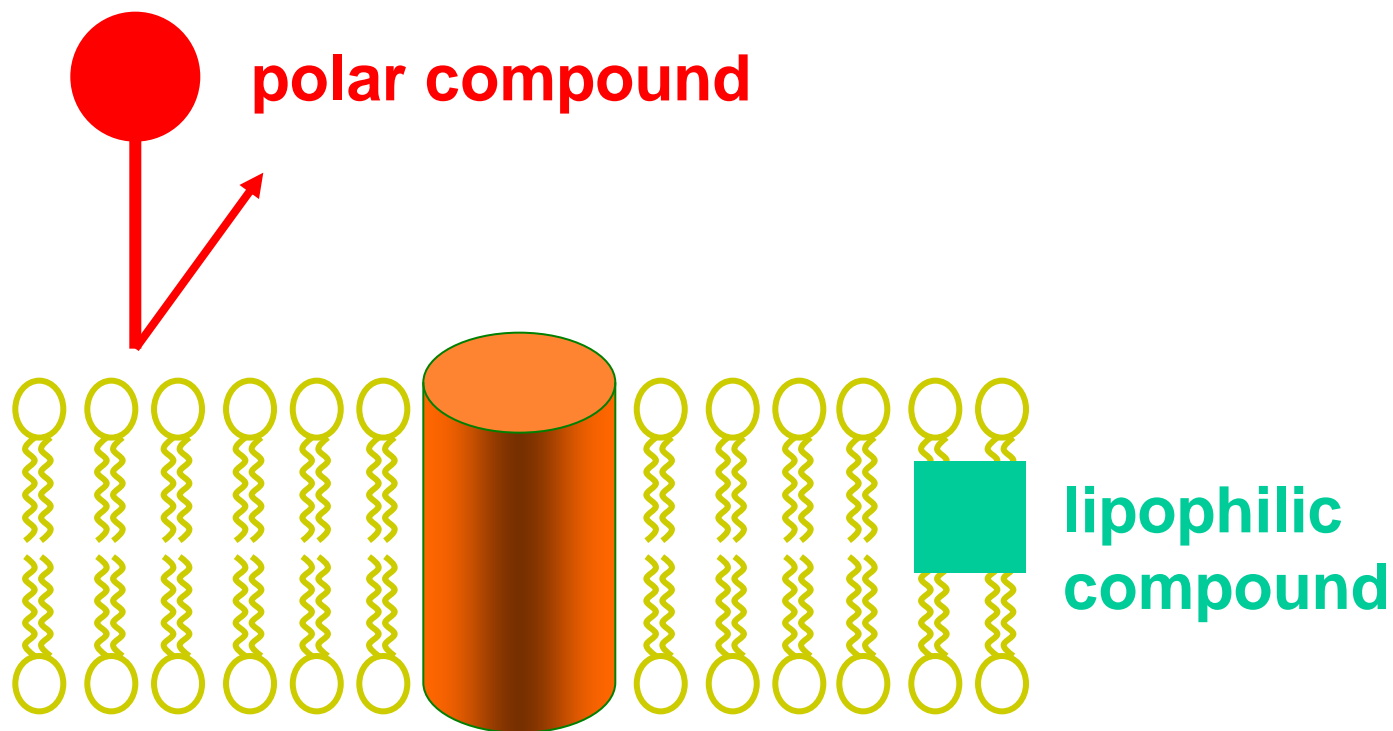
Mais pendant des années, on a enseigné que le cholestérol diffusait librement

# Modèle de pharmacie clinique

Aujourd'hui:

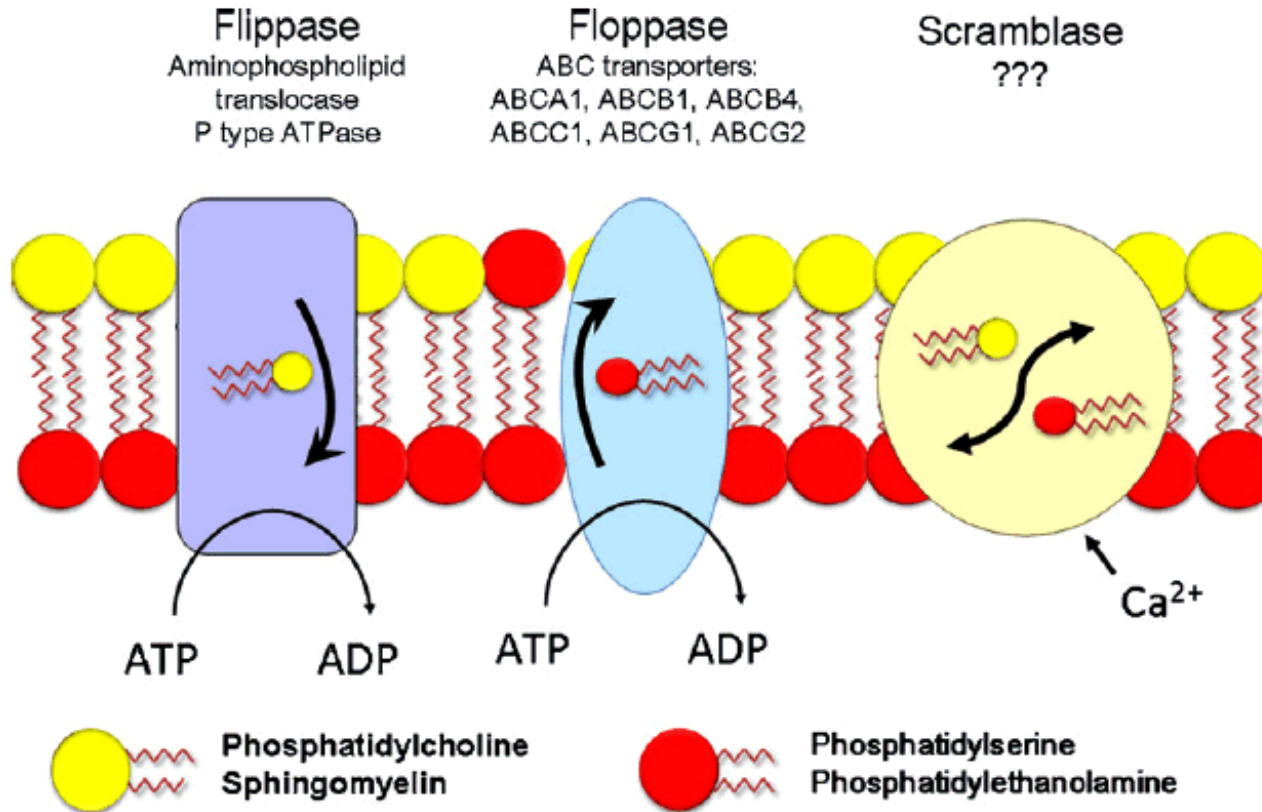


# Entering cells ...



**physico-chemical properties of cholesterol  
do not allow its fast diffusion !**

# Lipid transmembrane transport



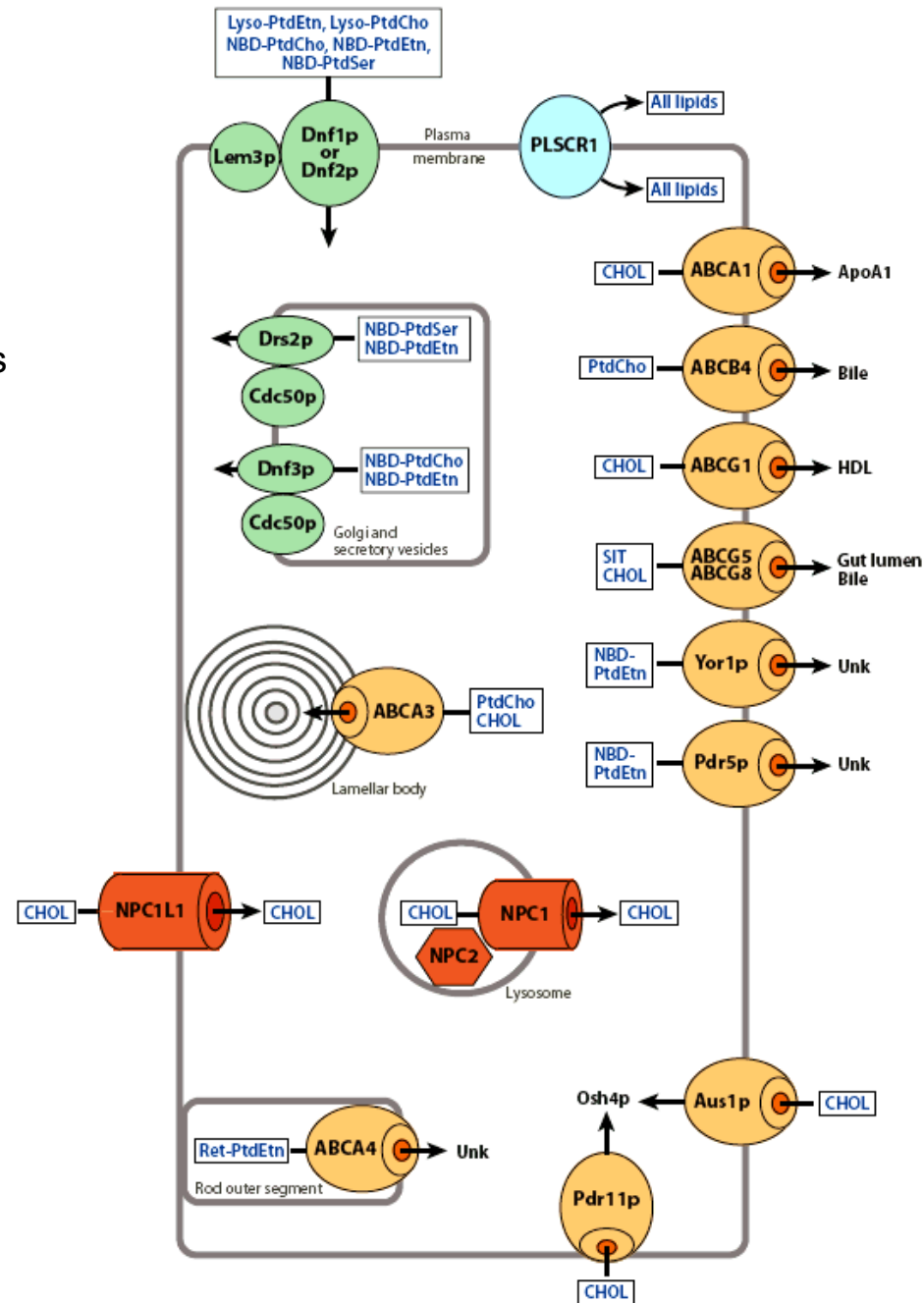
Regulators of plasma membrane lipid asymmetry. Translocation of lipids is carried out by the flippases (active translocation to the cytoplasmic leaflet), floppases (active translocation to the exoplasmic leaflet) and scramblases (promote equilibrium through a  $\text{Ca}^{2+}$ -dependent mechanism).

Aye et al. Chem Biol Interact. 2009; 180:327-39.

# Transmembrane cholesterol movements

Summary of intramembrane transporters.

- A schematic summary of the locations and substrates for P-type ATPases, ATP-Binding Cassette (ABC) transporters, scramblases (PLSCR1), and Niemann-Pick (NPC) family proteins.
- The transport effected by the “Defective in ribosome synthesis 2 and Neomycin resistance 1 family” (Dnf) of proteins is from the exoplasmic to the cytoplasmic leaflet of the bilayers.
- The lipid transport by ABC family proteins results in export of the lipid from the membrane harboring the transporter to apolipoprotein A1 (ApoA1), or high-density lipoprotein (HDL) particles, or hydrophobic environments such as bile, or the interior of the lipid storage organelle known as the lamellar body.
- Lipid transport to the intracellular oxysterol-binding protein homolog 4 (Osh4p) also occurs.



Voelker D, Annu. Rev. Biochem. 2009; 78:827-856

# Controlling cholesterol uptake in enterocytes

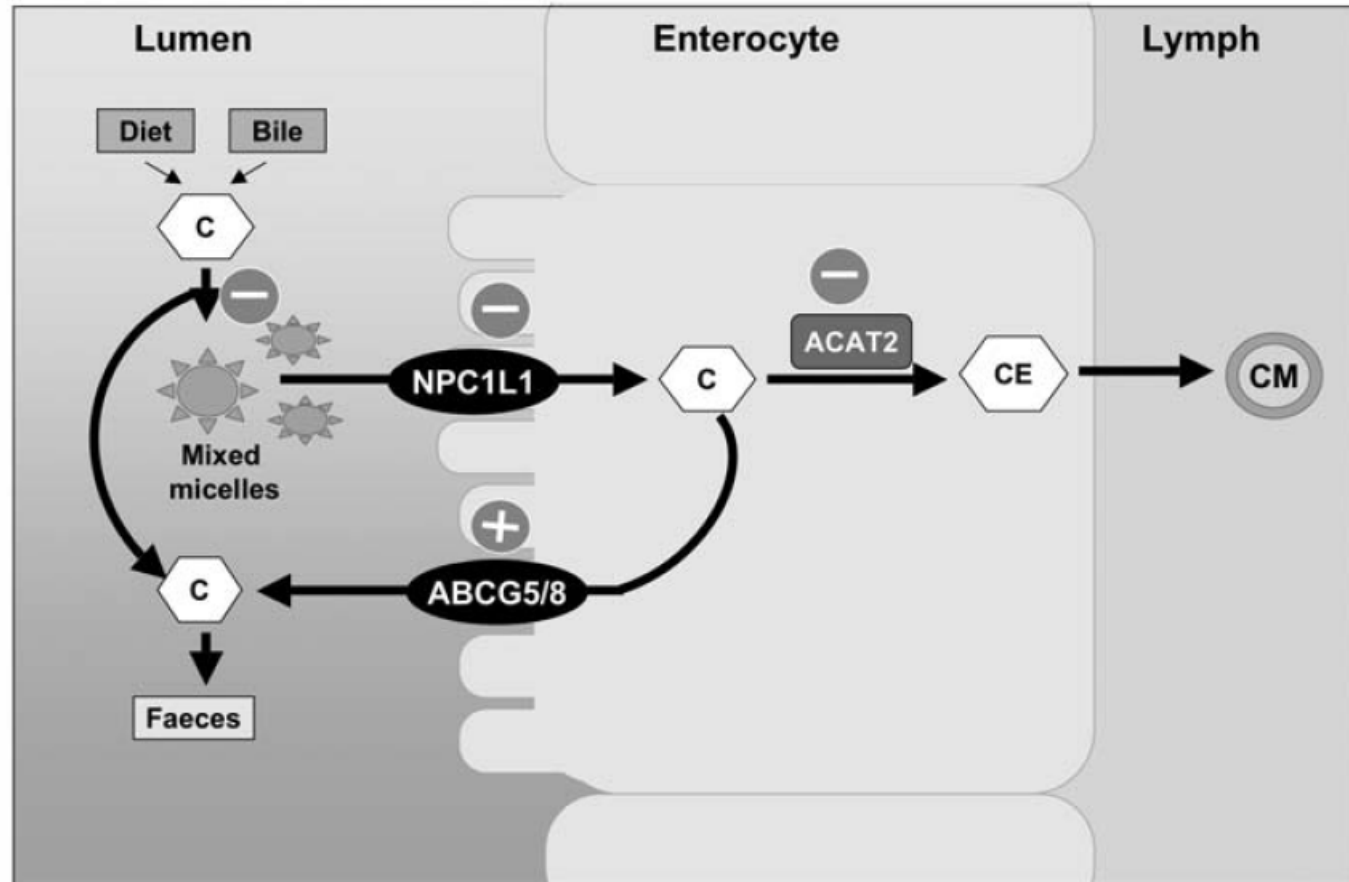


Fig. 1. Multistep process of intestinal cholesterol absorption and potential cholesterol-lowering mechanisms of action of phytosterols.

C, free cholesterol; CE, cholesteryl esters; CM, chylomicrons; NPC1L1, Niemann-Pick C1-like 1; ACAT2, Acyl-coenzyme A cholesterol acyltransferase isozyme 2; ABCG5/8, ATP-binding cassette transporters G5/G8.

Sanclemente *et al.* J Physiol Biochem, 2009; 65:87-98



# Cholesterol transporter-mediated uptake

Biochimica et Biophysica Acta 1486 (2000) 232–242

Intestinal absorption of cholesterol is mediated by a saturable,  
inhibitable transporter

Melba Hernandez, Judy Montenegro, Mark Steiner, Dooseop Kim, Carl Sparrow,  
Patricia A. Detmers, Samuel D. Wright, Yu-Sheng Chao \*

*Merck Research Laboratories, 126 E. Lincoln Ave., R80W-250, Rahway, NJ 07065, USA*

Received 7 December 1999; received in revised form 1 May 2000; accepted 5 May 2000

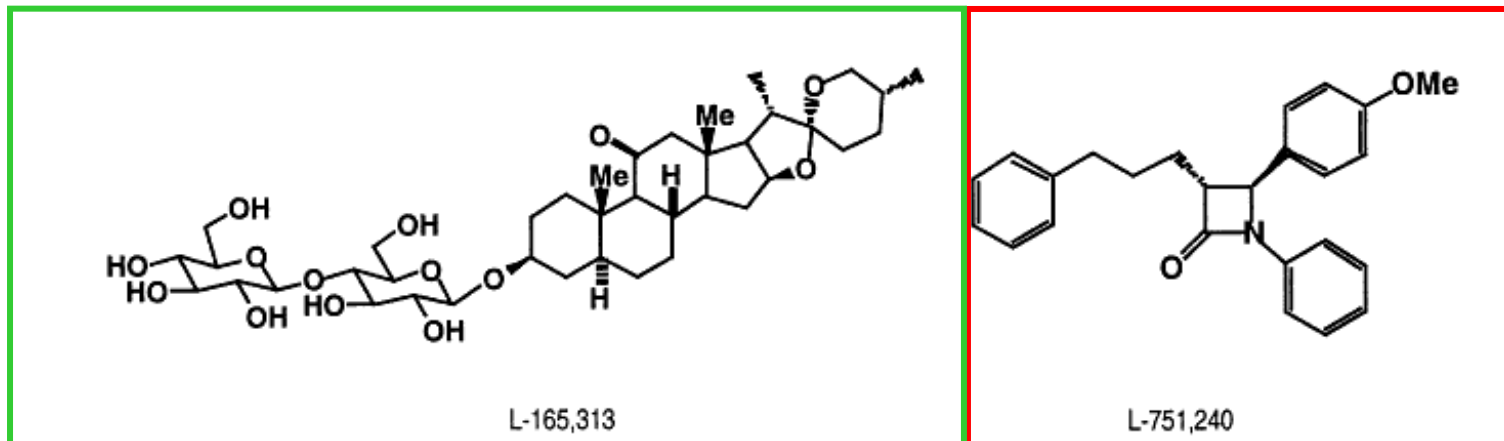


Fig. 1. Chemical structures of cholesterol absorption inhibitors.

# Cholesterol transporter-mediated uptake

Biochimica et Biophysica Acta 1486 (2000) 243–252

A target for cholesterol absorption inhibitors in the enterocyte brush border membrane

Patricia A. Detmers \*, Sushma Patel, Melba Hernandez, Judy Montenegro, JeanMarie Lisnock, Bill Pikounis, Mark Steiner, Dooseop Kim, Carl Sparrow, Yu-Sheng Chao, Samuel D. Wright

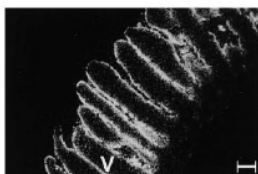
Merck Research Laboratories, 126 E. Lincoln Ave., R80W-250, Rahway, NJ 07065, USA

Received 7 December 1999; received in revised form 1 May 2000; accepted 5 May 2000

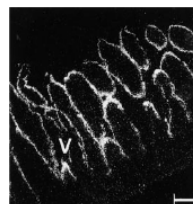
pharmacophore ?

2 hrs

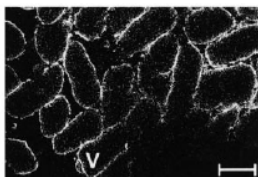
Jejunum



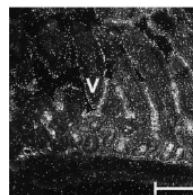
No Competition



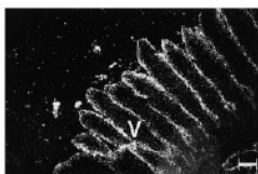
Duodenum



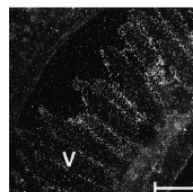
+ L-165,313



Ileum

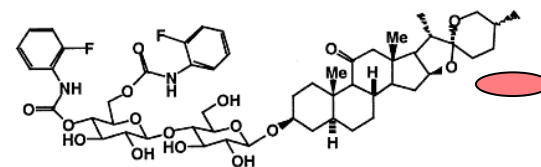


+ L-751,240

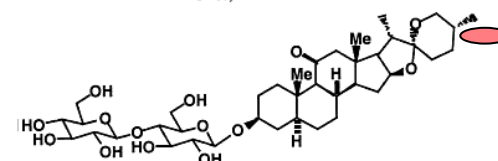


binding of L-165-313

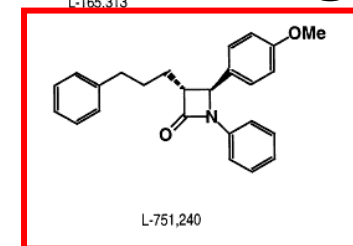
competition with L-166-143



L-166,143

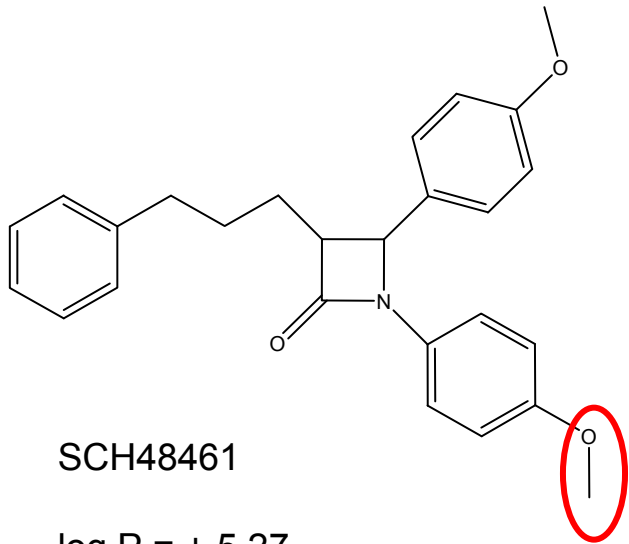


L-165,313



L-751,240

# From a concept to a drug ...

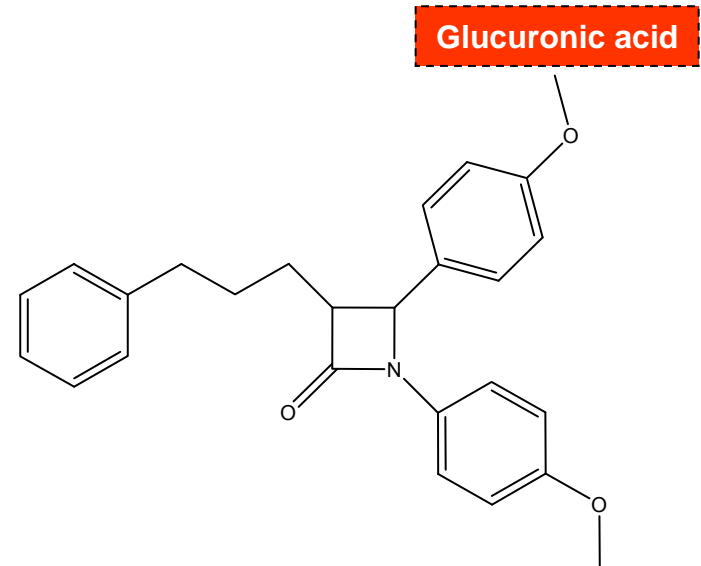
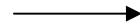


SCH48461

$\log P = + 5.27$

$\log D = + 5.28$

still a weak cholesterol uptake inhibitor



SCH48461 glucuronide

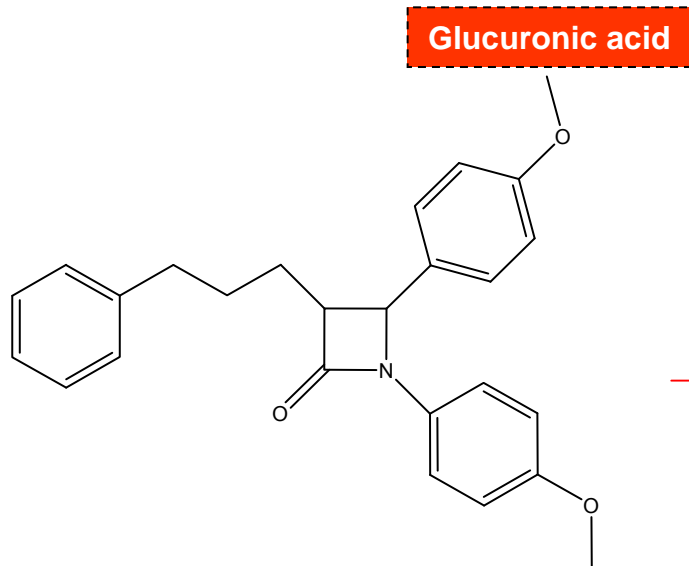
$\log P = + 2.31$

$\log D = - 1.31$

potent cholesterol uptake inhibitor

Journal of pharmacology and experimental therapeutics (1997), 283(1), 157-63.

# From a metabolite to a drug

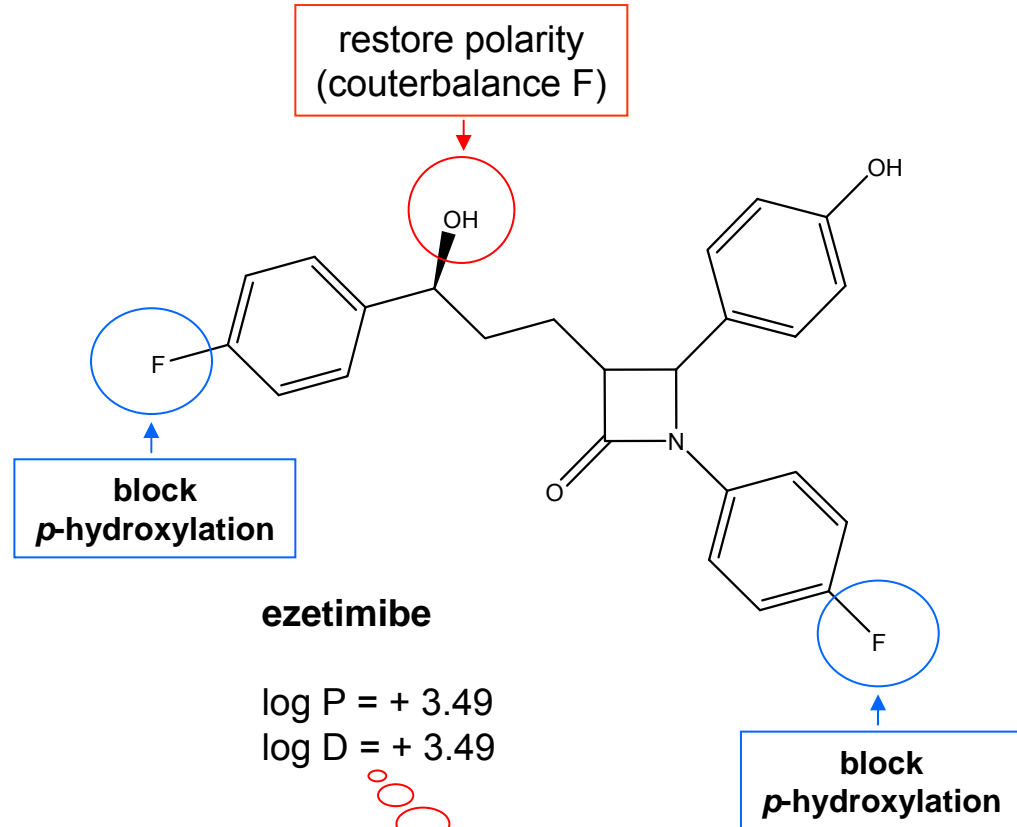


SCH48461 glucuronide

log P = + 2.31

log D = - 1.31

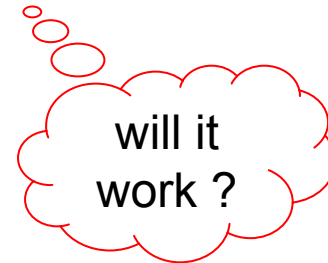
potent cholesterol upake inhibitor



ezetimibe

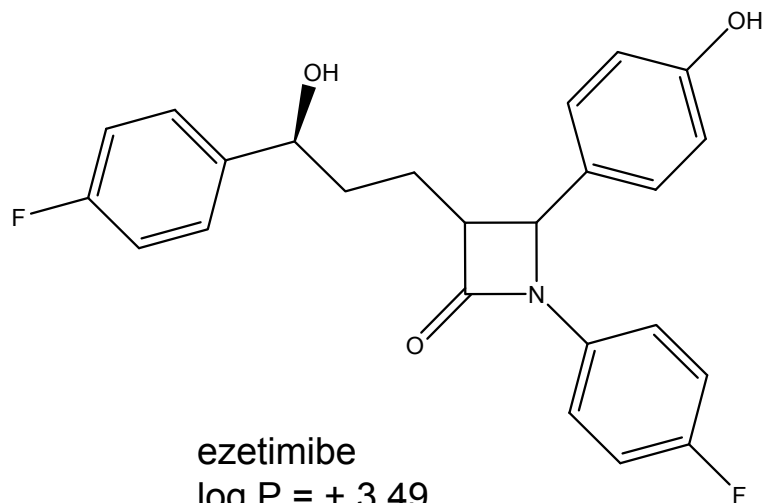
log P = + 3.49

log D = + 3.49



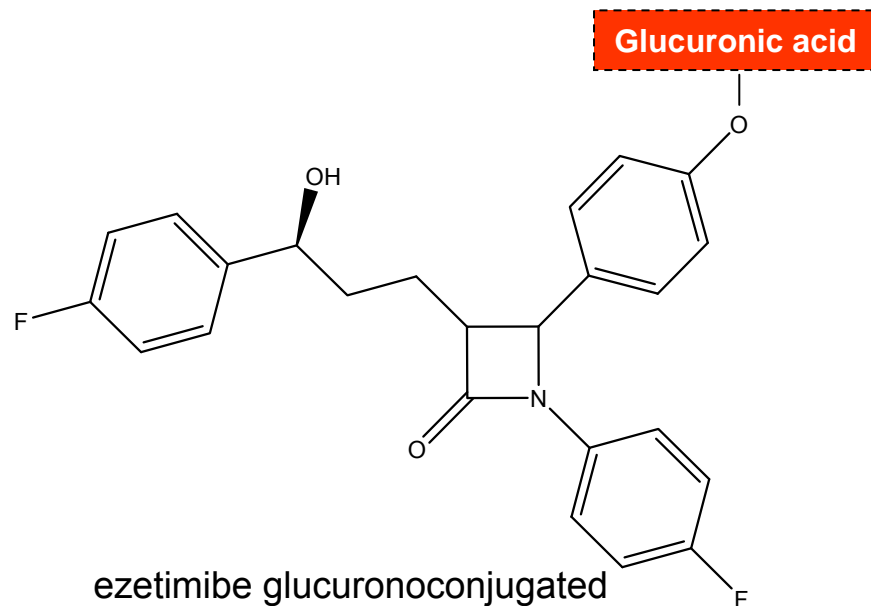
Journal of medicinal chemistry (1998), 41(6), 973-80.

# Here is how...



ezetimibe  
log P = + 3.49  
log D = + 3.49

resorption  
metabolism



ezetimibe glucuroconjugated  
log P = + 1.18  
log D = - 2.44

intestine

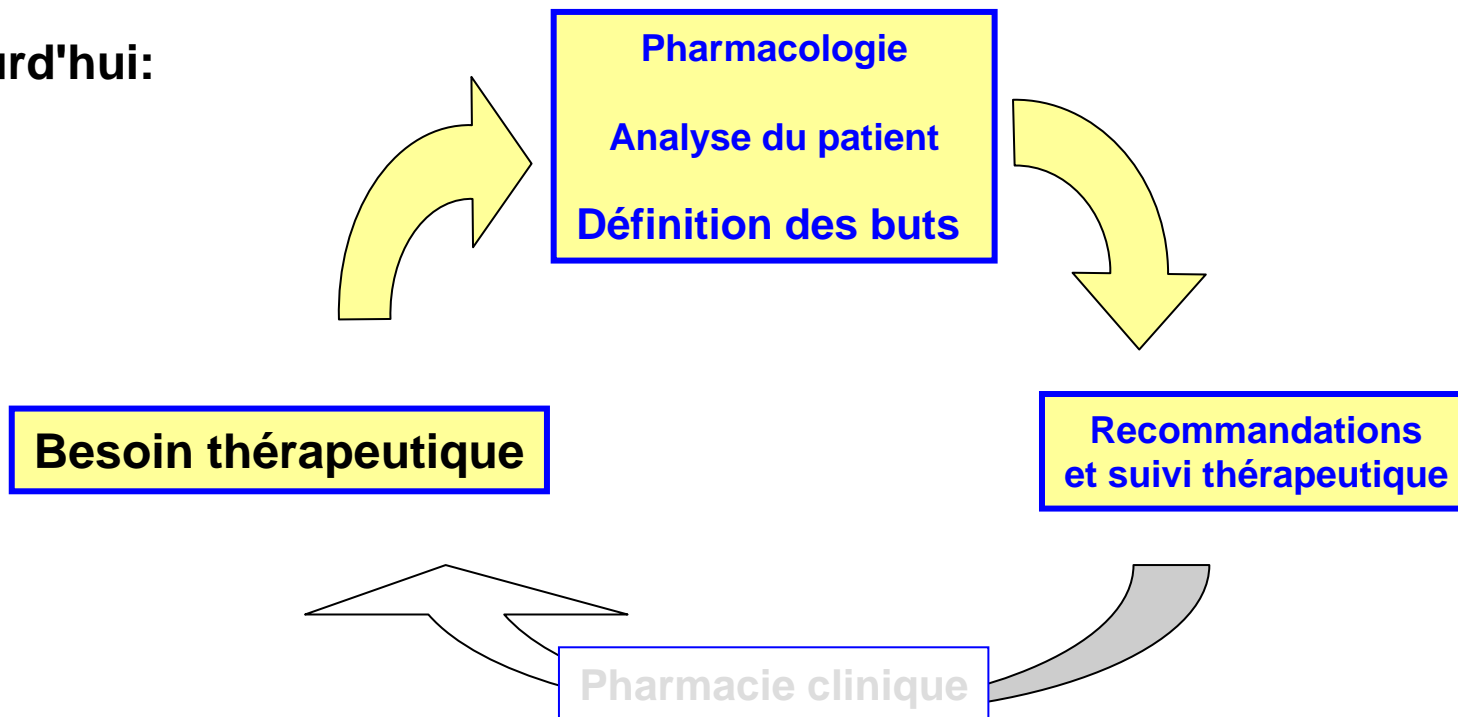
enterohepatic cycle

Here is  
how !

British journal of pharmacology (2000), 129(8), 1748-54  
Clinical therapeutics (2001), 23(6), 871-85  
Drug metabolism and disposition (2002), 30(4), 430-7

# Modèle de pharmacie clinique

Aujourd'hui:



# Que faites vous avec tout cela ?



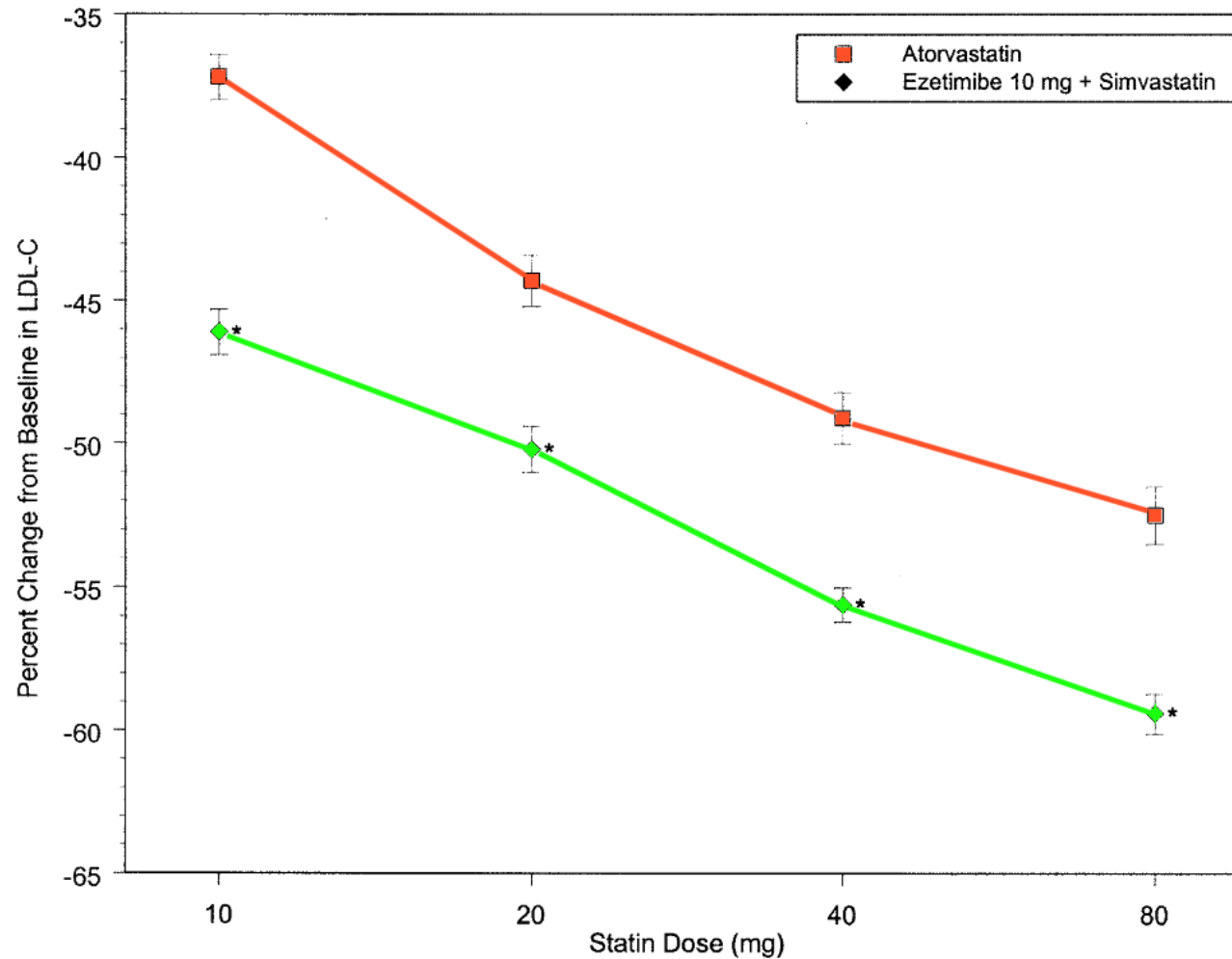
Analyse du patient

- L'ézétimibe est le premier représentant d'une nouvelle classe d'agents hypolipémifiants qui inhibent de façon sélective l'absorption intestinale du cholestérol et des phytostérols apparentés
- Administré à la dose de 10 mg/jour, **en association à une statine (10 mg/jour)**, l'ézétimibe permet une diminution supplémentaire du cholestérol, l'efficacité des deux molécules associées étant comparable à la dose maximale de chacune des statines testées.
- Dans l'hypercholestérolémie familiale homozygote, l'ézétimibe associé à une statine, a diminué significativement le LDL-cholestérol de 15%, alors qu'une augmentation de la posologie de 40 à 80 mg était nécessaire chez les patients traités en monothérapie par simvastatine ou atorvastatine.
- Dans l'étude de Ballantyne, l'ézétimibe a augmenté l'efficacité des statines dont il a permis une réduction de la posologie.



Définition des  
buts

# Quelle est l'évidence ?




Least-squares (adjusted) mean ( $\pm$ SE) percent changes in LDL cholesterol by dose of atorvastatin and 10 mg of ezetimibe + simvastatin. \* $p < 0.05$  for differences between specified doses of atorvastatin and 10 mg of ezetimibe + simvastatin.

Ballantyne et al. Am J Cardiol. 2004 Jun 15;93(12):1487-94.



# Et maintenant, à l'action ...

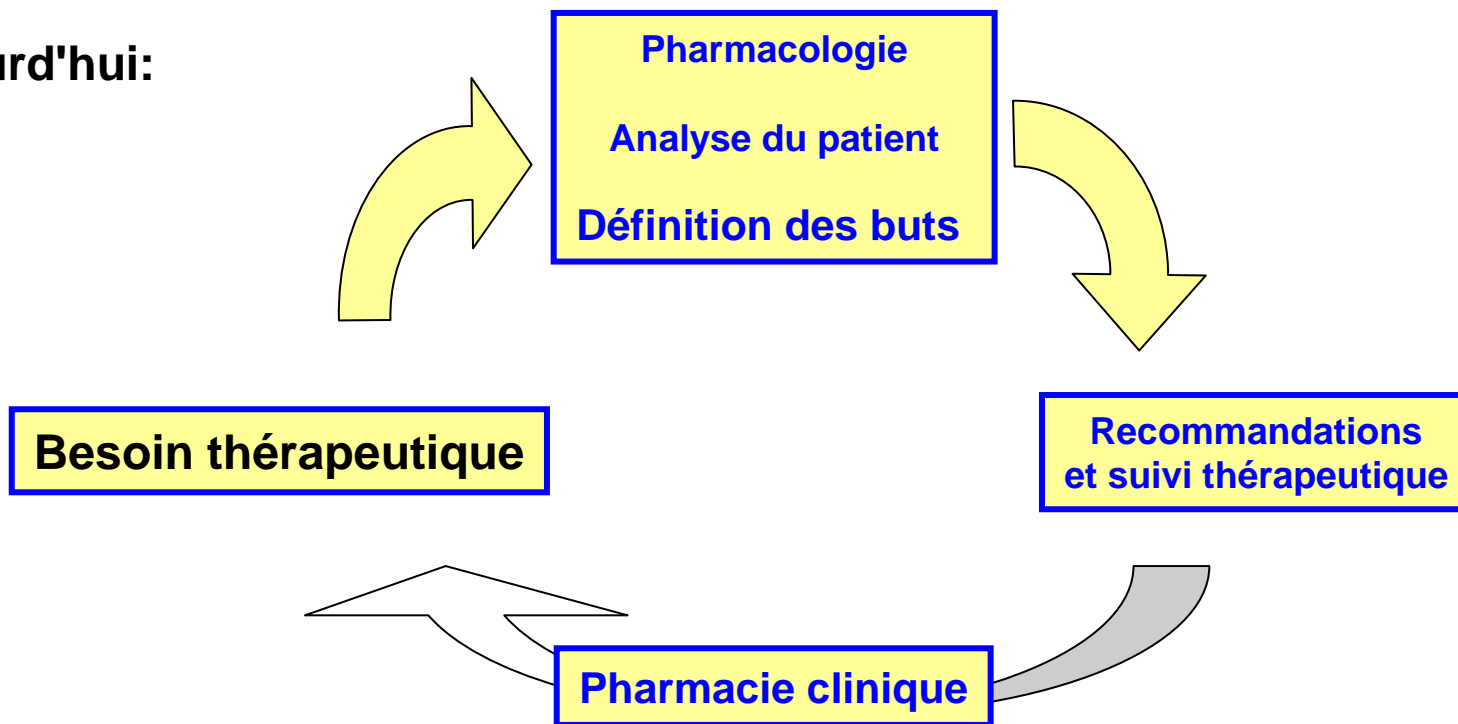


Analyse du patient

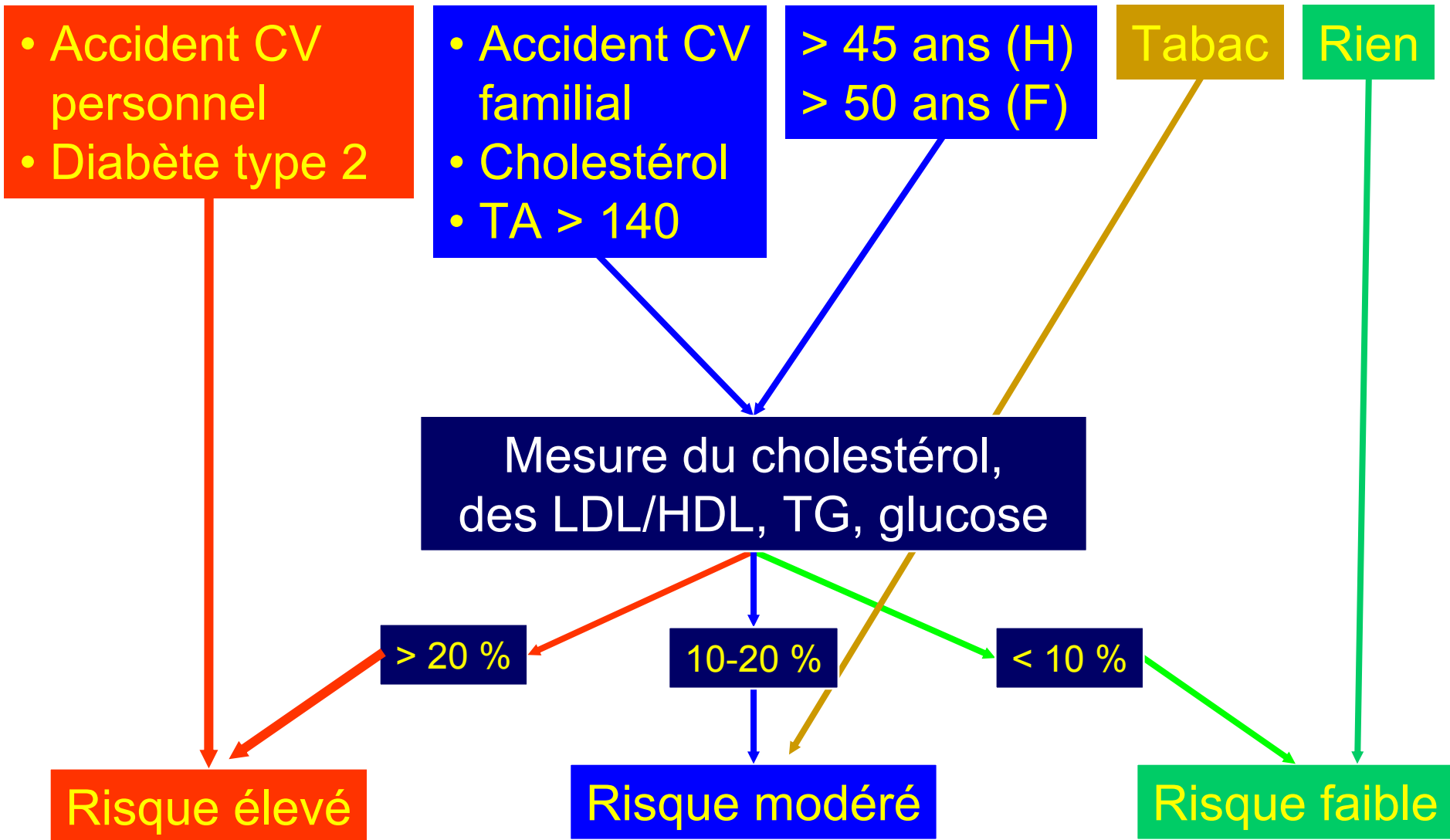
- La prise en charge thérapeutique d'un patient dyslipidémique en prévention primaire, comprend trois étapes :
  - vérification du caractère primaire de la dyslipidémie,
  - évaluation du risque cardiovasculaire,
  - objectifs thérapeutiques.
- Il faut d'abord corriger les **causes probables** de l'hypercholestérolémie
  - hypothyroïdie, syndrome néphrotique, insuffisance rénale chronique, cholestase, alcoolisme ou prise de médicaments tels que les corticoïdes, estroprogestatifs à visée contraceptive, diurétiques, rétinoïdes, bêta-bloquants...
- Répérer les **facteurs de risque**
  - âge (homme > 50 ans; femme > 60 ans )
  - Les antécédents familiaux (infarctus du myocarde ou mort subite)
  - tabagisme (actuel ou arrêté depuis moins de 3 ans)
  - hypertension artérielle
  - diabète type 2
  - HDL-cholestérol  $\leq 0,40\text{g/l}$  (1 mmol/l) quel que soit le sexe.

# Modèle de pharmacie clinique

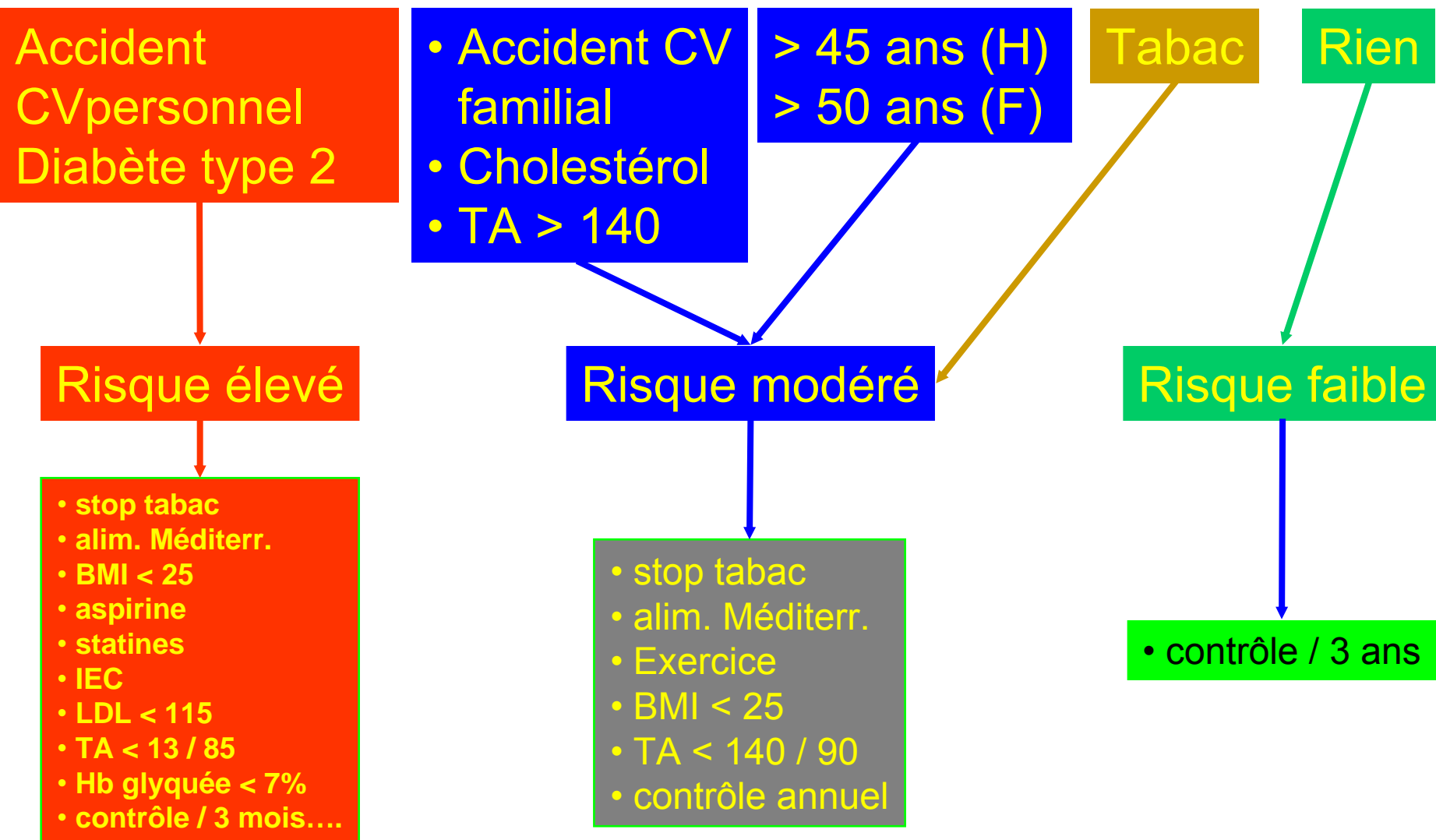
Aujourd'hui:



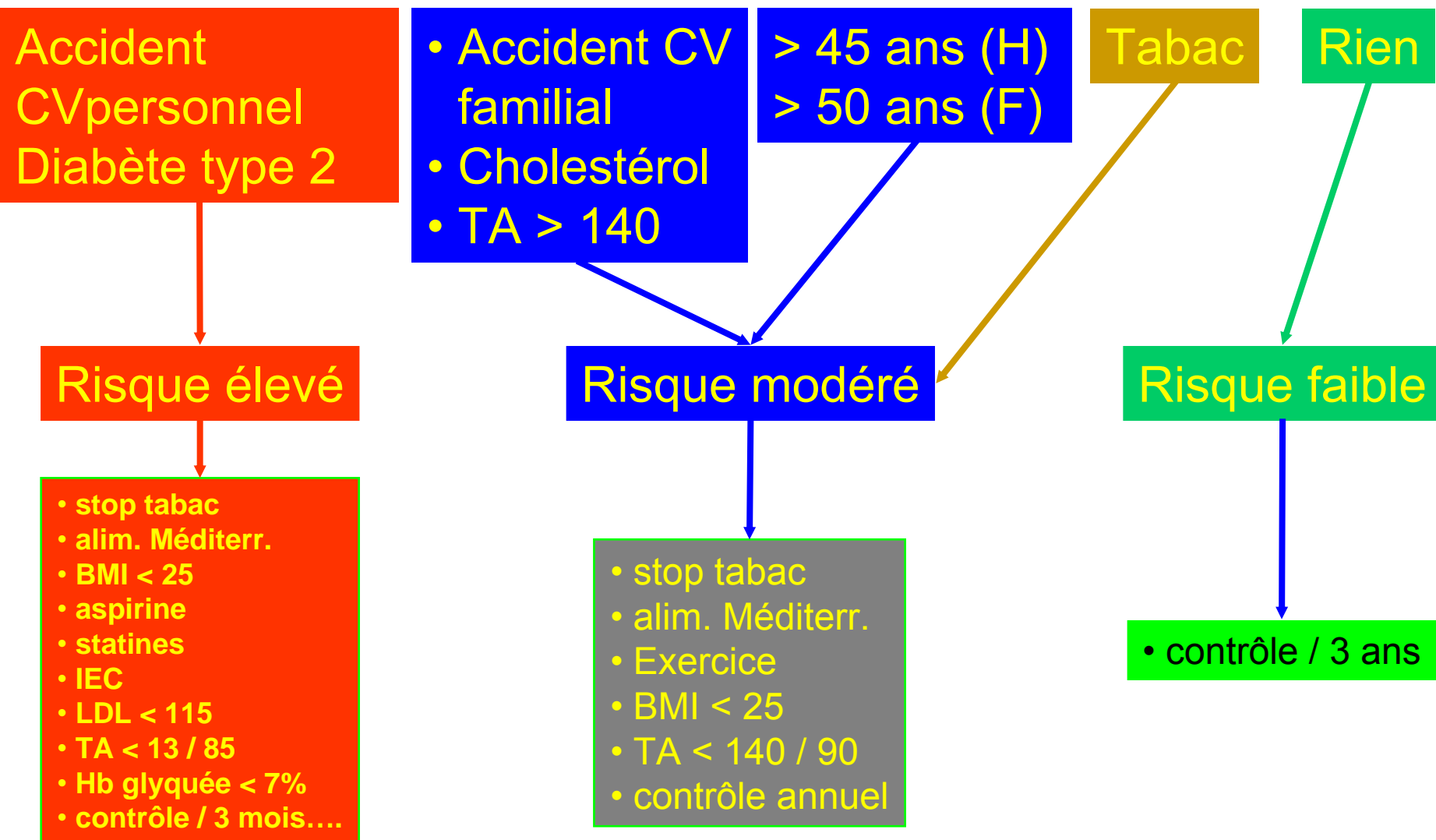
# Gestion du risque cardiovasculaire en 2002



# Gestion du risque cardiovasculaire en 2002 (suite)



# Gestion du risque cardiovasculaire en 2002 (suite)





Vers une  
approche  
européenne

## Estimation of ten-year risk of fatal cardiovascular disease in Europe: the SCORE project

R.M. Conroy<sup>a</sup>, K. Pyörälä<sup>b</sup>, A.P. Fitzgerald<sup>a</sup>, S. Sans<sup>c</sup>, A. Menotti<sup>d</sup>,  
G. De Backer<sup>e</sup>, D. De Bacquer<sup>e</sup>, P. Ducimetière<sup>f</sup>, P. Jousilahti<sup>g</sup>,  
U. Keil<sup>h</sup>, I. Njølstad<sup>i</sup>, R.G. Oganov<sup>j</sup>, T. Thomsen<sup>k</sup>, H. Tunstall-Pedoe<sup>l</sup>,  
A. Tverdal<sup>m</sup>, H. Wedel<sup>n</sup>, P. Whincup<sup>o</sup>, L. Wilhelmsen<sup>n</sup>, I.M. Graham<sup>a\*</sup>,  
on behalf of the SCORE project group<sup>1</sup>

<sup>a</sup>Department of Epidemiology & Public Health Medicine, Royal College of Surgeons in Ireland, Dublin, Ireland

<sup>b</sup>University of Kuopio, Kuopio, Finland

<sup>c</sup>Institute of Health Studies, The Catalan Department of Health and Social Security, Barcelona, Spain

<sup>d</sup>Association for Cardiac Research, Rome, Italy

<sup>e</sup>Department of Public Health, Ghent University, Ghent, Belgium

<sup>f</sup>National Institute for Health and Medical Research (INSERM), Unit 258, Villejuif, France

<sup>g</sup>Department of Epidemiology and Health Promotion, National Public Health Institute, Helsinki, Finland

<sup>h</sup>Institute of Epidemiology and Social Medicine, University of Münster, Münster, Germany

<sup>i</sup>Institute of Community Medicine, University of Tromsø, Tromsø, Norway

<sup>j</sup>National Research Centre for Preventive Medicine, Russian Ministry of Health, Moscow, Russia

<sup>k</sup>Centre for Preventive Medicine, Medical Department M, Glostrup University Hospital, Glostrup, Denmark

<sup>l</sup>Cardiovascular Epidemiology Unit, Ninewells Hospital and Medical School, Dundee, Scotland, UK

<sup>m</sup>Norwegian Institute of Public Health, Oslo, Norway

<sup>n</sup>Section of Preventive Cardiology, Göteborg University, Göteborg, Sweden

<sup>o</sup>Department of Public Health Sciences, St. George's Hospital Medical School, London, UK

Received 22 November 2002; revised 7 February 2003; accepted 10 February 2003

# L'Europe est diverse ...

**Table 2** Risk factors and death rates in the component cohorts

	Country	Number	Smoking (%)	Mean cholesterol (mmol/L)	Mean HDL cholesterol (mmol/L)	Mean SBP	95th centile of follow-up (years)	Cumulative CVD death rate by age 65*	Cumulative CHD death rate by age 65*	CHD as % of all CVD by age 65
Men	Finland	18 083	44%	6.5	1.26	142	23.8	12.80%	10.81%	84%
	Russia	3325	51%	5.7	1.34	133	19	11.91%	8.45%	71%
	Norway	24 438	54%	6.4		136	18.5	7.91%	6.11%	77%
	UK (BRHS)	7292	51%	6.3	1.15	145	17.8	7.11%	5.72%	80%
	UK (Scotland)	6000	52%	6.3	1.37	134	13.8	6.49%	5.37%	83%
	Denmark	4932	57%	6.1		129	15.6	6.44%	4.89%	76%
	Sweden	7435	49%	6.4		149	24.3	4.80%	4.07%	85%
	Belgium	5507	50%	6.0		136	10.1	4.79%	2.25%	47%
	Germany	1978	39%	6.1	1.32	133	11.2	4.72%	3.65%	77%
	Italy	28 261	46%	5.6	1.27	135	13.7	4.01%	3.10%	77%
	France	7337	68%	5.8		138	26.1	3.20%	1.66%	52%
	Spain	3415	54%	5.7	1.19	132	10.1	2.81%	1.99%	71%
	Total		117 098							
Women	Finland	19213	15%	6.4	1.51	140	23.8	2.66%	1.65%	62%
	Denmark	5013	47%	6.1	1.61	124	15.7	2.37%	1.48%	62%
	UK (Scotland)	6285	38%	6.5	1.68	131	13.8	2.33%	1.56%	67%
	Norway	23 987	37%	6.2		131	18.5	1.95%	1.24%	64%
	Belgium	5134	17%	6.1	1.54	132	10.1	1.60%	0.60%	38%
	Germany	1990	22%	5.9	1.65	126	11.2	1.15%	0.74%	64%
	Italy	25 178	22%	5.5	1.45	133	13.7	0.96%	0.67%	70%
	Spain	1286	12%	5.6	1.41	120	10.6	0.94%	0.64%	68%
	Total		88 080							

\*Death rates are calculated as Kaplan-Meier estimates. Countries are shown in order of cumulative risk of CVD for each sex.

# L'Europe est diverse ...

**Table 2** Risk factors and death rates in the component cohorts

	Country	Number	Smoking (%)	Mean cholesterol (mmol/L)	Mean HDL cholesterol (mmol/L)	Mean SBP	95th centile of follow-up (years)	Cumulative CVD death rate by age 65*	Cumulative CHD death rate by age 65*	CHD as % of all CVD by age 65
Men	Finland	18 083	44%	6.5	1.26	142	23.8	12.80%	10.81%	84%
	Russia	3325	51%	5.7	1.34	133	19	11.91%	8.45%	71%
	Norway	24 438	54%	6.4		136	18.5	7.91%	6.11%	77%
	UK (BRHS)	7292	51%	6.3						
	UK (Scotland)	6000	52%	6.3						
	Denmark	4932	57%	6.1						
	Sweden	7435	49%	6.4						
	Belgium	5507	50%	6.0						
	Germany	1978	39%	6.1						
	Italy	28 261	46%	5.6						
	France	7337	68%	5.8						
Spain	3415	54%	5.7							
	<b>Total</b>	<b>117 098</b>								
Women	Finland	19213	15%	6.4						
	Denmark	5013	47%	6.1						
	UK (Scotland)	6285	38%	6.5						
	Norway	23 987	37%	6.2						
	Belgium	5134	17%	6.1						
	Germany	1990	22%	5.9						
	Italy	25 178	22%	5.5						
	Spain	1286	12%	5.6						
	<b>Total</b>	<b>88 080</b>								

\*Death rates are calculated as Kaplan-Meier estimates. Countries are shown in order of increasing cholesterol.

Rappelez-vous ceci...

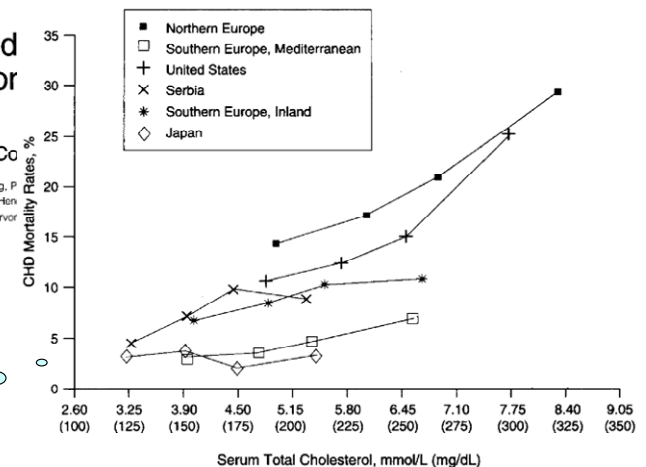
## L'endroit où vous vivez peut aussi être important

### Serum Total Cholesterol and Coronary Heart Disease Mortality in Different Cultures

Twenty-five-Year Follow-up of the Seven Countries Study

W. M. Monique Verschuren, MSc; David R. Jacobs, PhD; Bennie P. M. Bloemberg, P. Daan Kromhout, MPH, PhD; Alessandro Menotti, MD, PhD; Christ Aravanis, MD; Henk Ratko Buzina, MD; Anastasios S. Dontas, MD; Flaminio Fidanza, MD; Martti J. Karvonen; Srećko Nedeljkovic, MD, PhD; Aulikki Nissinen, MD, PhD; Hironori Toshima, MD

Verschuren et al. *Jama* 1995; 274: 131-6.



Analyse du patient

- La relation cholestérol-décès existe pour les pays à mortalité cardiovasculaire élevée mais pas pour ceux à faible mortalité...
- Il doit exister des facteurs d'environnement ...



# Gestion du risque: de l'Europe à la Belgique

## RECOMMANDATIONS RELATIVES À LA PRÉVENTION DES MALADIES CARDIO-VASCULAIRES EN PRATIQUE CLINIQUE Groupe de Travail Belge de Prévention des Maladies Cardio-vasculaires

G. DE BACKER (1), D. DE BACQUER (2), C. BROHET (4), S. DE CEUKELIER (7), A. FRANCK (5),  
G. KRZENTOWSKY (8), P. LEGAT (6), J.M. POCHET (9), A. SCHEEN (3)

**RÉSUMÉ :** Ces recommandations sont largement basées sur les «European Guidelines on Cardiovascular Disease Prevention in Clinical Practice» du «Third Joint Task Force of European and other Societies on Cardiovascular Disease Prevention in Clinical Practice». Le modèle d'estimation du risque global a été adapté à la Belgique. Pour le reste peu de changements ont été apportés à l'Executive Summary des Guidelines Européennes.

- (1) Belgian Society of Cardiology, (2) Belgian Atherosclerosis Society
- (3) Belgian Lipid Club
- (4) Belgische Cardiologische Liga, Ligue Cardiologique Belge
- (5) Wetenschappelijke Vereniging voor Vlaamse Huisartsen
- (6) Société Scientifique de Médecine Générale
- (7) Vlaamse Diabetes Vereniging
- (8) Association Belge du Diabète
- (9) Belgisch Hypertensie Comité, Comité Belge de lutte contre l'Hypertension

.....  
Rev Med Liege 2005; 60 : 3 : 163-172

## PRIORITÉS MÉDICALES

1) patients avec coronaropathie, maladie artérielle périphérique et maladie athéroscléreuse cérébro-vasculaire avérées,

2) individus asymptomatiques à haut risque de développer des maladies CV athéroscléreuses en raison de:

a. facteurs de risque multiples se traduisant par un risque à 10 ans de  $\geq 5\%$  à l'heure actuelle (ou en cas d'extrapolation à l'âge de 60 ans) de développer un événement CV fatal,

b. taux fortement élevés de facteurs de risque isolés: cholestérol  $\geq 320$  mg/dl, LDL-cholestérol  $\geq 240$  mg/dl, pression artérielle  $\geq 180/110$  mmHg

c. diabète de type 2 et diabète de type 1 avec microalbuminurie.

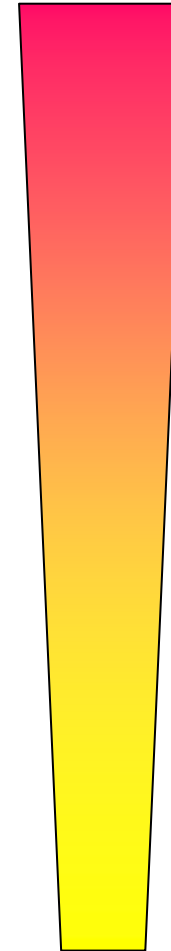
3) proches parents de :

a. patients atteints de maladies CV athéroscléreuses à début précoce,

b. sujets asymptomatiques à risque particulièrement élevé,

4) autres sujets rencontrés en pratique clinique courante.

## Gestion du risque: approche belge



# Gestion du risque: approche belge

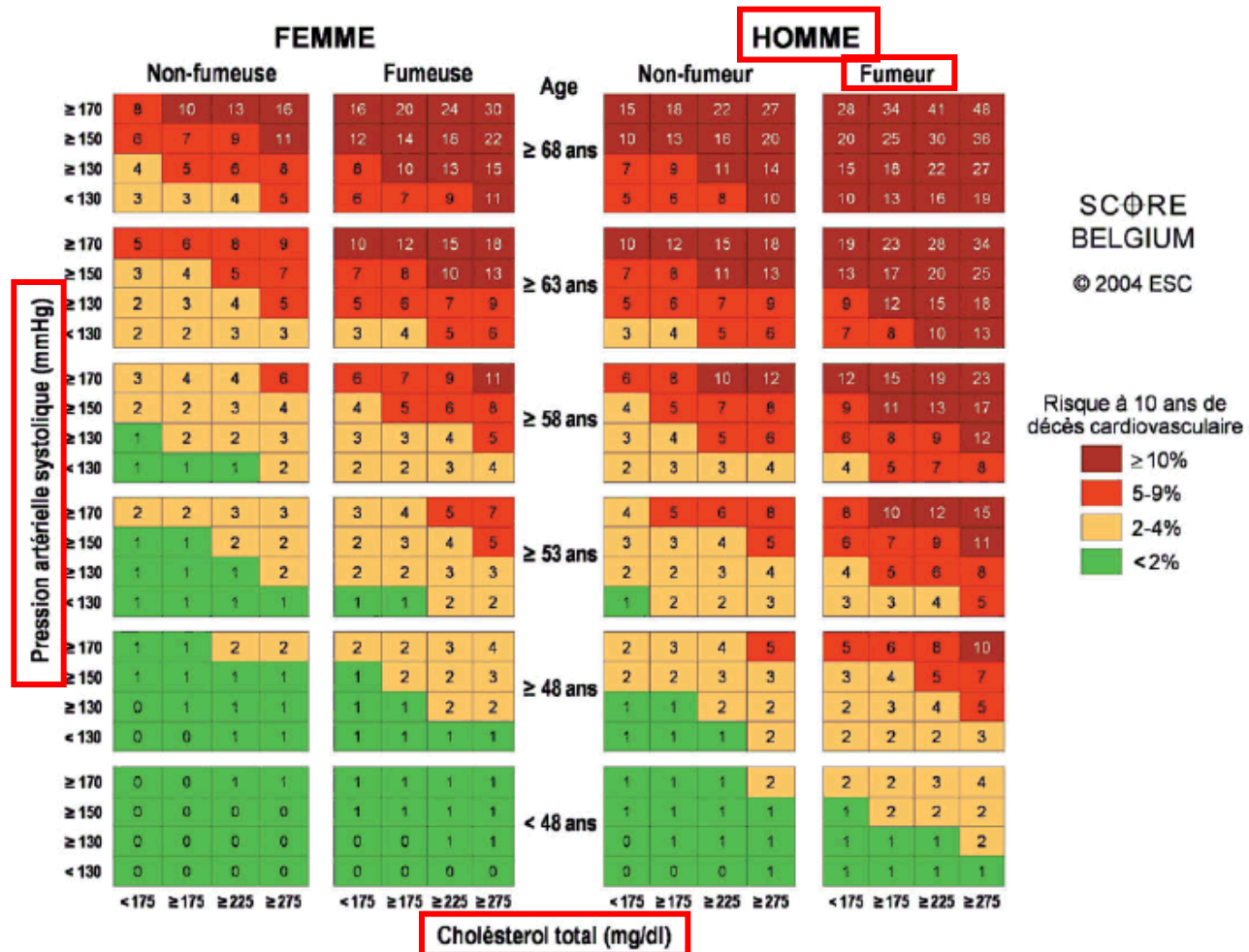


Figure 1 : Risque à 10 ans de maladies cardio-vasculaires fatales pour la Belgique en fonction du sexe, de l'âge, de la pression systolique, du cholestérol total et du statut tabagique

# Gestion du risque: approche belge

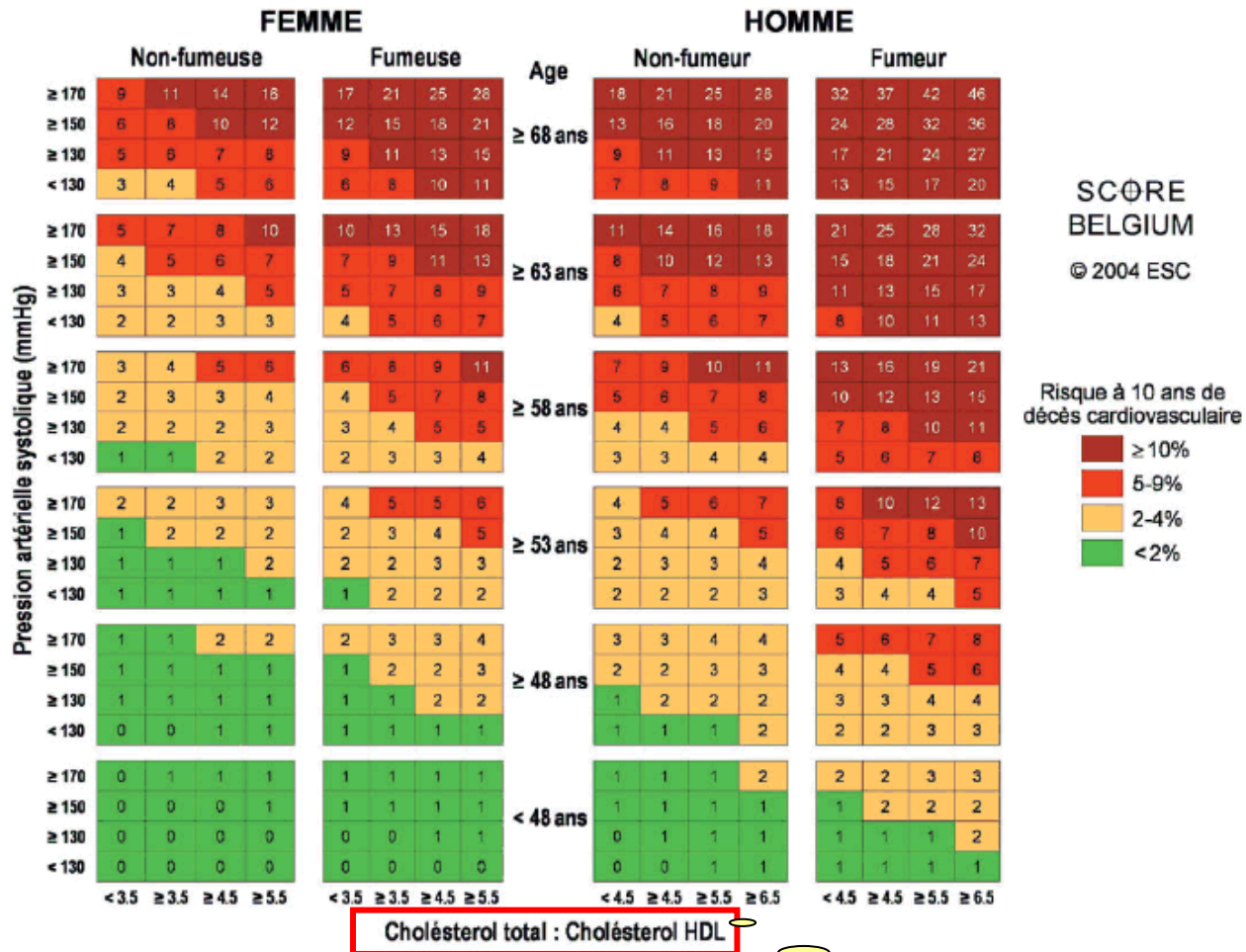
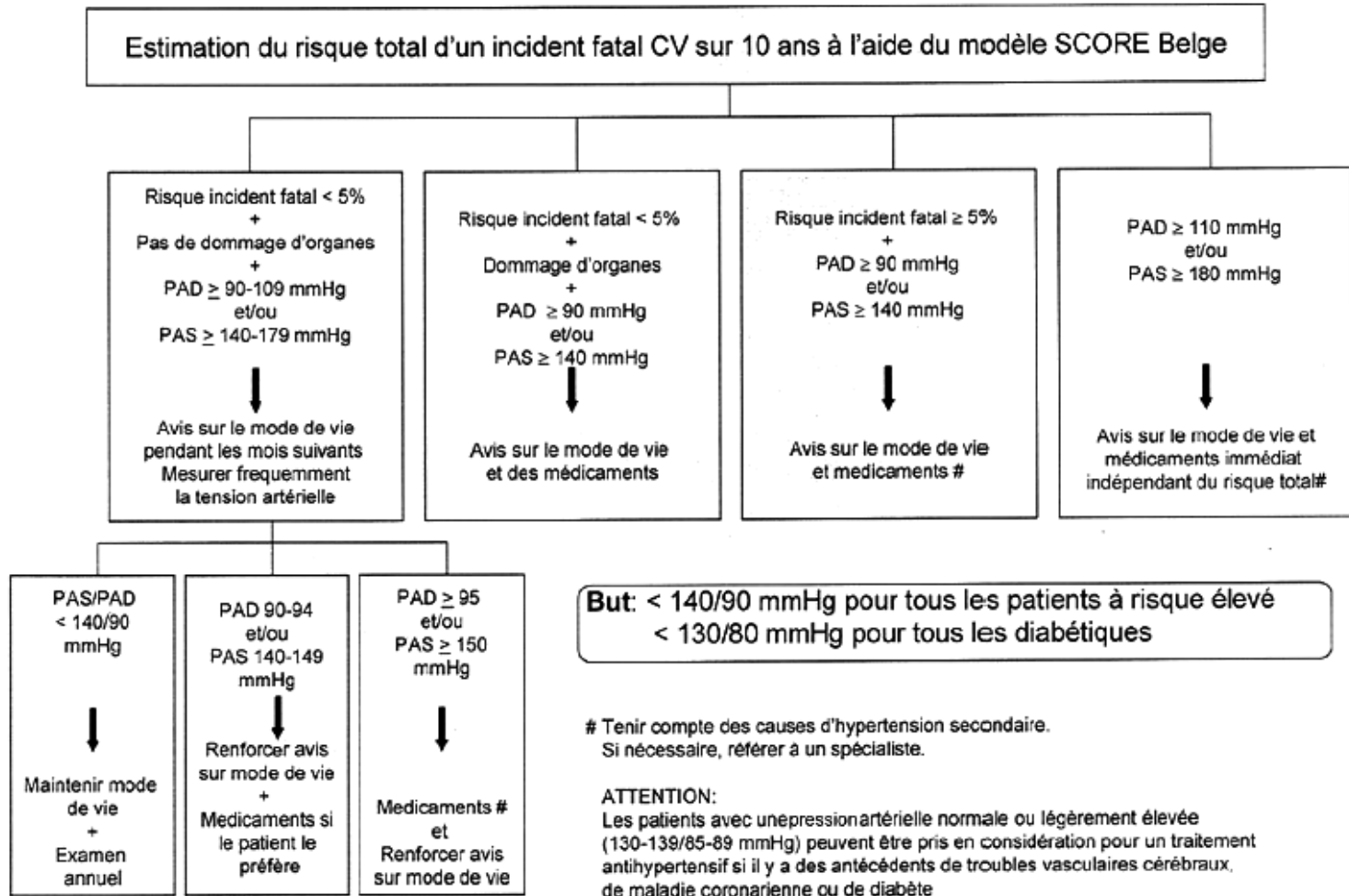


Figure 2 : Risque à 10 ans de maladies cardio-vasculaires fatales pour la Belgique en fonction du rapport cholestérol/HDL cholestérol et du statut tabagique

Rapport LD./HDL

Rev Med Liege 2005; 60:163-172

# Gestion du risque: approche belge



Pourquoi est-ce  
essentiel ?

Figure 3 : Guide pour la prise en charge de l'hypertension artérielle

# Gestion du risque: approche belge

Rappelez-vous ceci !

## Mais d'autres facteurs s'ajoutent...


**Is Relationship Between Serum Cholesterol and Risk of Premature Death From Coronary Heart Disease Continuous and Graded?**

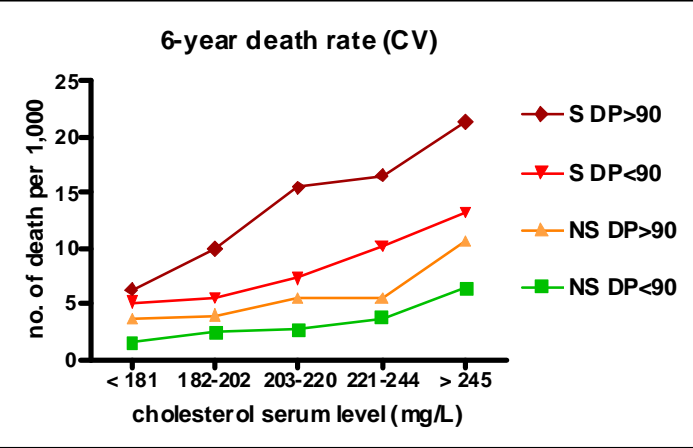
Findings in 356 222 Primary Screenees of the Multiple Risk Factor Intervention Trial (MRFIT)

Jeremiah Stamler, MD; Deborah Wentworth, MPH; James D. Neaton, PhD, for the MRFIT Research Group

Stamler et al. Jama 1986; 256: 2823-8.

Analyse du patient





cholesterol serum level (mg/L)	S DP>90	S DP<90	NS DP>90	NS DP<90
< 181	~6	~5	~4	~2
182-202	~10	~6	~5	~3
203-220	~16	~8	~6	~3
221-244	~17	~10	~6	~4
> 245	~22	~13	~11	~6

- il existe une relation claire entre taux de cholestérol et survie à 6 ans
- l'hypertension (DP>90) et le fait de fumer (S) aggrave la situation

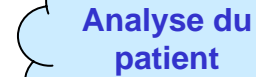
28-04-2010 ULB - Institut de Pharmacie - Chaire Francqui 12

Pourquoi est-ce essentiel ?

Figure 3 : Guide pour la prise en charge de l'hypertension artérielle



# Et l'ézétimibe ?



Analyse du patient



Définition des buts

L'ézétimibe est indiqué :

- dans l'**hypercholestérolémie primaire** (familiale hétérozygote ou non familiale) :
  - en association à une statine, comme traitement adjuvant au régime, chez les patients qui ne sont pas contrôlés de façon appropriée par une statine seule.
  - en monothérapie, comme traitement adjuvant au régime, chez les patients pour lesquels un traitement par statine n'est pas approprié ou mal toléré.
- dans l'**hypercholestérolémie familiale homozygote**: en association à une statine comme traitement
  - adjuvant au régime.
  - dans la sitostérolémie homozygote (phytostérolémie) comme traitement adjuvant au régime.

# Gestion du risque: ne pas oublier l'essentiel ...

## Risque élevé

- stop tabac
- alim. Méditerr.
- BMI < 25
- aspirine
- statines
- IEC
- LDL < 115
- TA < 13 / 85
- Hb glyquée < 7%
- contrôle / 3 mois....

## Risque modéré

- stop tabac
- alim. Méditerr.
- Exercice
- BMI < 25
- TA < 140 / 90
- contrôle annuel



Pharmacie clinique



Est-ce possible ?



# Que peuvent faire les pharmaciens d'officine ?

## A Randomized Trial of the Effect of Community Pharmacist Intervention on Cholesterol Risk Management

*The Study of Cardiovascular Risk Intervention by Pharmacists (SCRIP)*

Ross T. Tsuyuki, BSc(Pharm), PharmD, MSc; Jeffrey A. Johnson, BSP, PhD; Koon K. Teo, MB, PhD; Scot H. Simpson, BSP, PharmD; Margaret L. Ackman, BSc(Pharm), PharmD; Rosemarie S. Biggs, BPharm; Andrew Cave, MD, MClSc; Wei-Ching Chang, PhD; Vladimir Dzavik, MD; Karen B. Farris, BScPharm, PhD; Donna Galvin, BSc(Pharm); William Semchuk, MSc, PharmD; Jeff G. Taylor, BSP, PhD; for the Study of Cardiovascular Risk Intervention by Pharmacists (SCRIP) Investigators

*Arch Intern Med.* 2002;162:1149-1155

- Patients interviewed by the pharmacist to obtain complete information on their modifiable and non-modifiable cardiovascular risk factors.
- Pharmacists measure of the patient's serum total cholesterol level with results discussed with the patients
- Education on cardiovascular risk factors
- Contact with the general practitioner if needed

Primary end-point:

- improvement in fasting cholesterol panel, or
- prescription of a new cholesterol-lowering medication, or
- increase in dosage of a cholesterol-lowering medication.

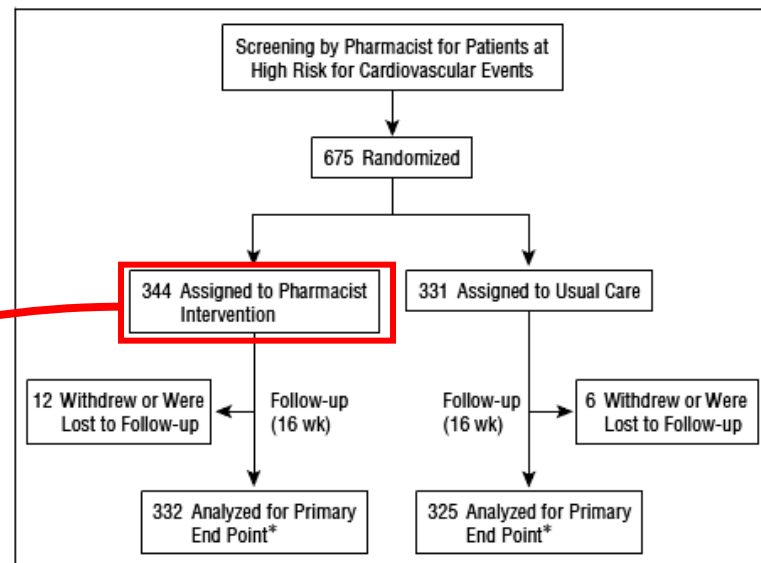


Figure 1. Trial profile. Asterisk indicates intention-to-treat analysis used.

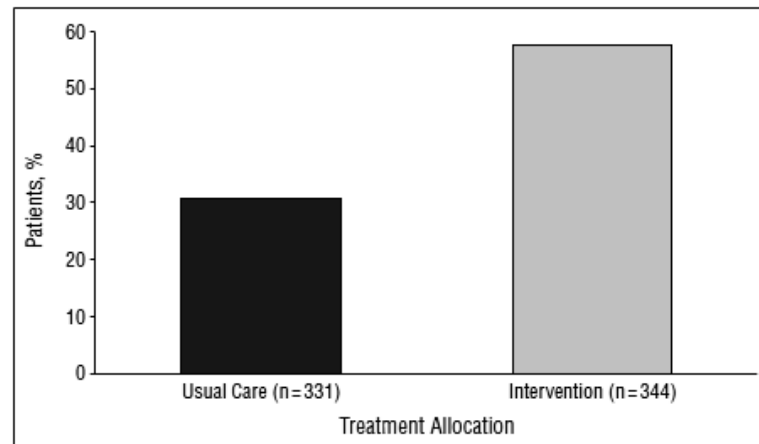


Figure 2. Percentage of patients in each group reaching the primary end point (odds ratio, 3.0; 95% confidence interval, 2.2-4.1;  $P < .001$ ).

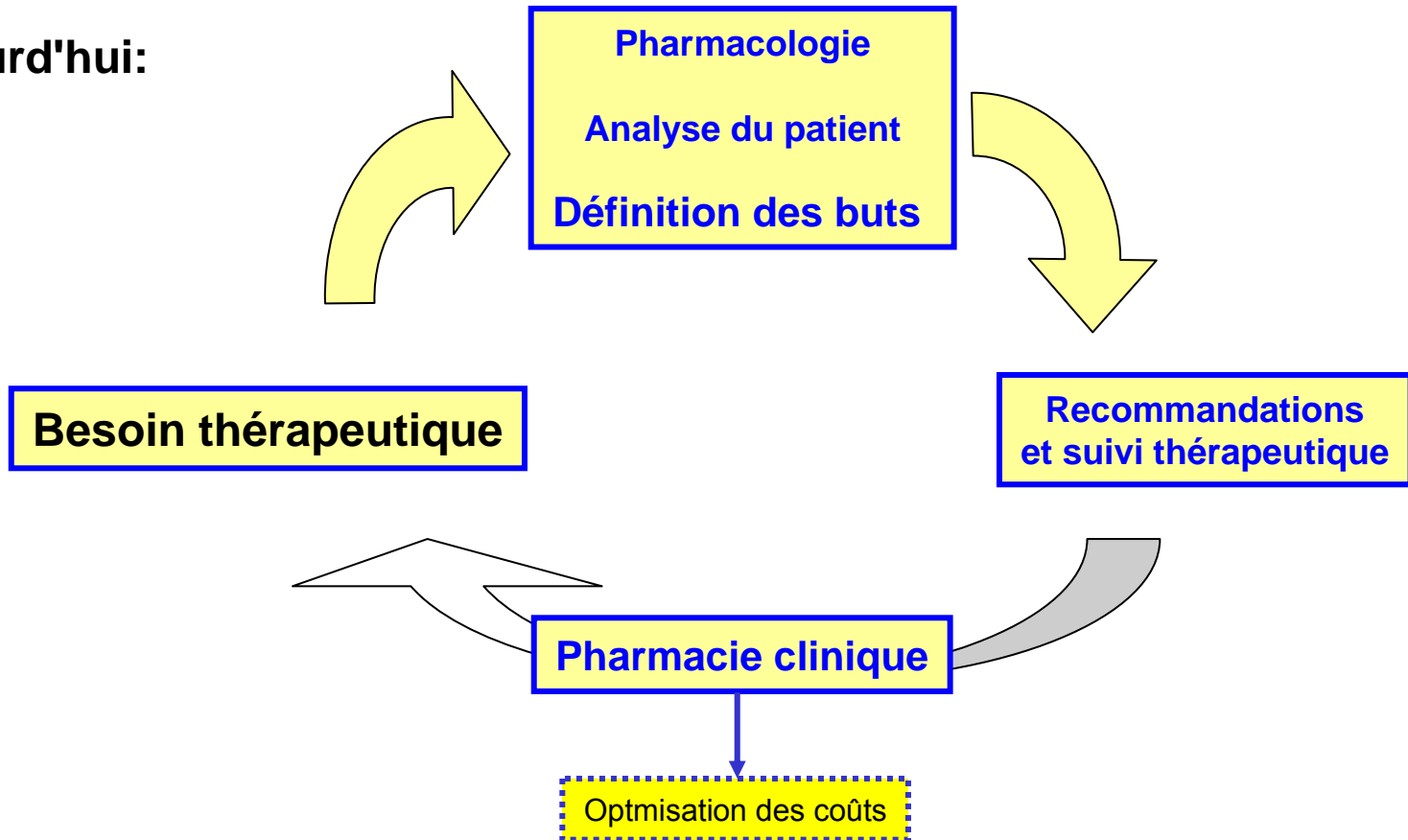
# Un message ...

- Pharmacists are well placed to give advice about the risks of the use, or non-use, of statins.
  - A high cholesterol level and the accompanied risk of cardiovascular disease, is something that one cannot really sense.
  - The well-established effects of statins have to be explained to patients, together with a healthy life style.
  - It is important to mention that the effects of statins in high--risk patients are largely proven.
  - For primary prevention the risk factors have to be evaluated individually.
  - Compliance is often low and pharmacists can play a major role in the pharmaceutical care of cardiovascular patients.

Declerck *et al.* J Pharm Belg. 2009 Dec;(4):119-30.

# Modèle de pharmacie clinique

Aujourd'hui:

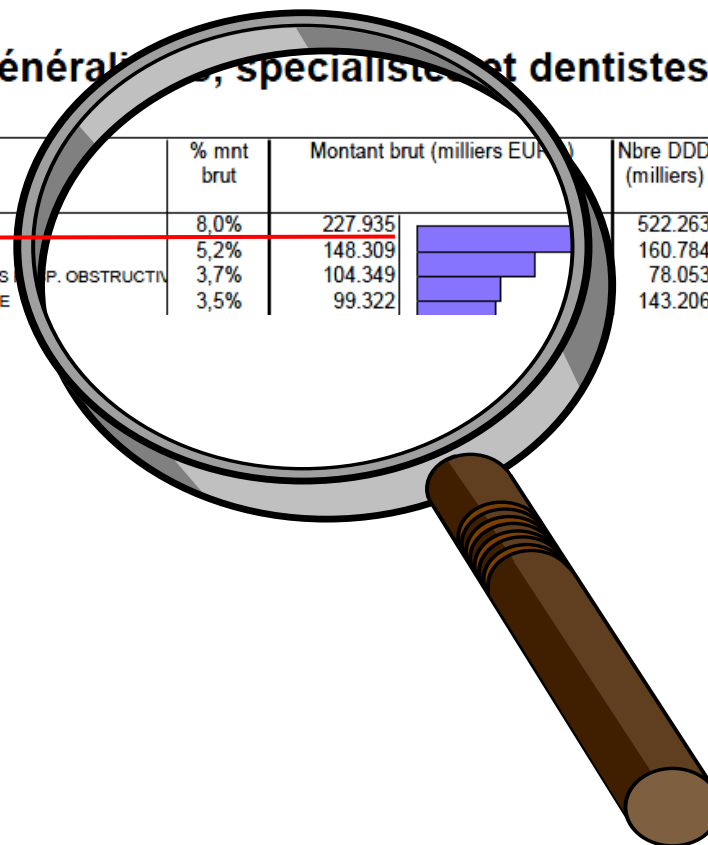


# Un deuxième message (des autorités) ...

En Belgique pour les prix ...

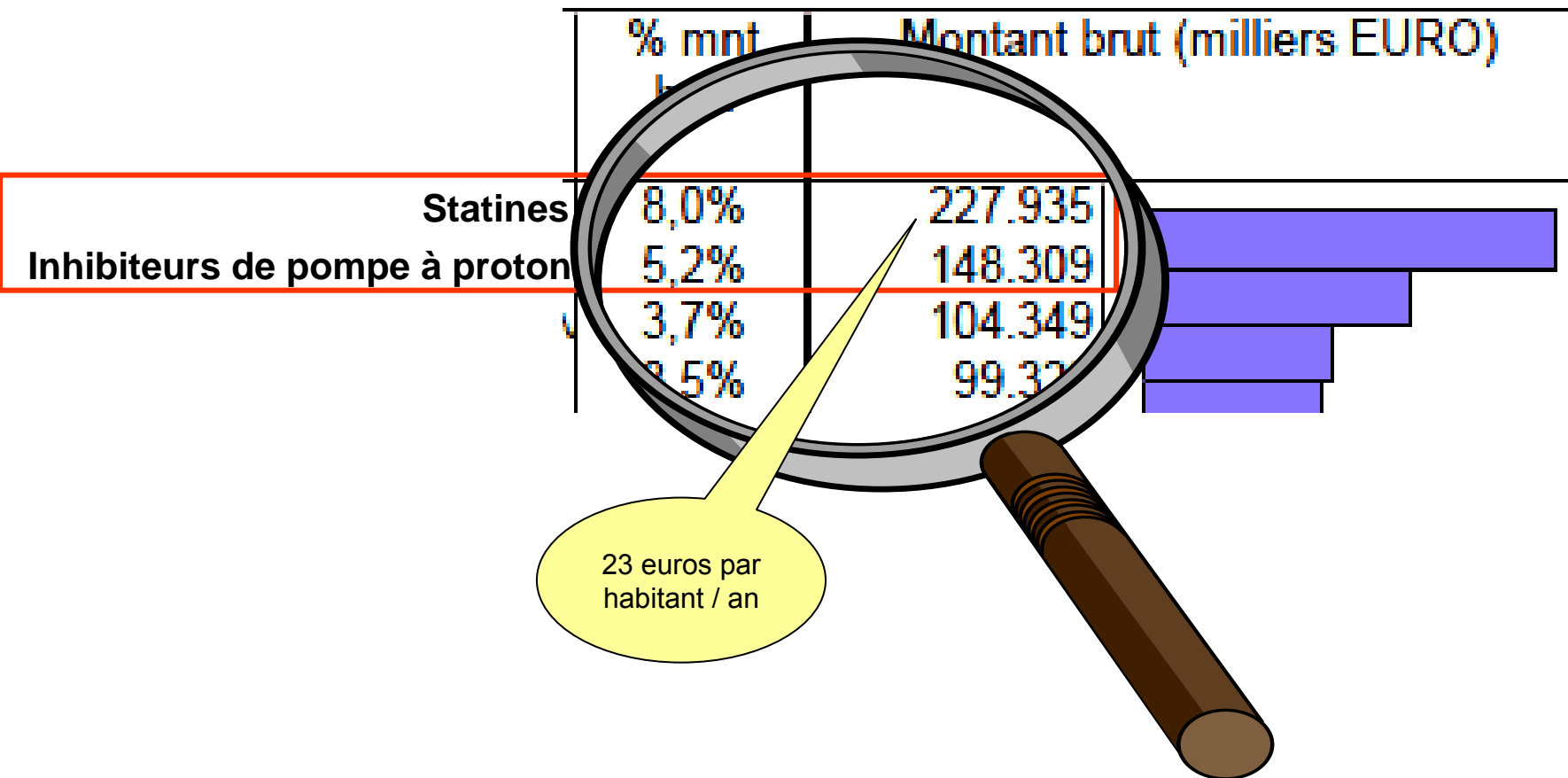
**Tableau 3.2.3. 1 Prescriptions des généralistes, spécialistes et dentistes: DU 90%**

Rang 2007 (montant)	Rang 2006 (montant)	Code ATC	Sous-groupe chimique	% mnt brut	Montant brut (milliers EUR)	Nbre DDD (milliers)	% DDD	Rang 2007 (DDD)	Rang 2006 (DDD)
1	1	C10AA	INHIBITEURS DE LA HMG-CoA REDUCTASE (STATINES)	8,0%	227.935	522.263	13,2%	1	1
2	2	A02BC	INHIBITEURS DE LA POMPE A PROTONS	5,2%	148.309	160.784	4,1%	5	7
3	4	R03AK	SYMPATHOMIMETIQUES AVEC AUTRES SUB. POUR AFFECTIONS BRONCHOPULMONAIRES OBSTRUCTIVES	3,7%	104.349	78.053	2,0%	11	10
4	3	N06AB	INHIBITEURS SELECTIFS DE LA RECAPTURE DE LA SEROTONINE	3,5%	99.322	143.206	3,6%	7	6



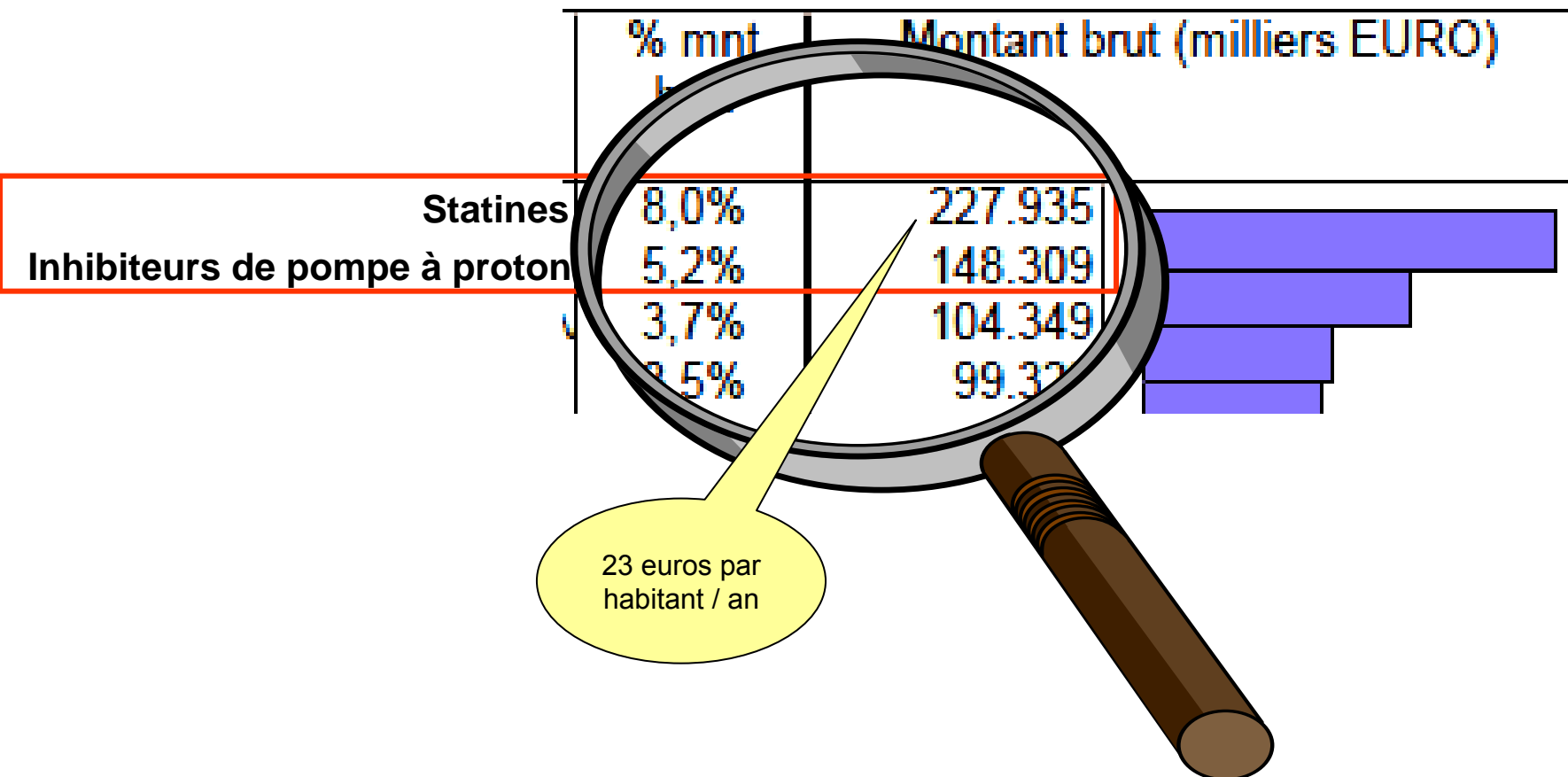
# Exemple pour les statines et les inhibiteurs de la pompe à proton

En Belgique pour les prix ...



# Exemple pour les statines

En Belgique pour les prix ...



**Statines (ATC C10AA):**

1° recommandations scientifiques concernant l'usage et la prescription des classes ou sous-classes thérapeutiques concernées des spécialités pharmaceutiques, basées sur les principes de «evidence-based medicine», comme mentionnés à l'article 73, § 2, alinéa 2 de la Loi, dont le respect donne lieu à une prescription remboursée :

a) Les spécialités mentionnées au point d) font l'objet d'un remboursement en catégorie B lorsqu'elles sont administrées chez des bénéficiaires pour le traitement d'une hypercholestérolémie primaire (définie par la présence d'un cholestérol sérique total > ou = à 190 mg/dl, ou d'un LDL-cholestérol > ou = à 115 mg/dl, mesurés à jeun, à au moins deux reprises avec 1 à 8 semaines d'intervalle, en état stable, sous régime approprié) pour autant qu'ils se trouvent dans la situation à risque suivante:

1. Le calcul du risque cardiovasculaire absolu individuel chez le patient donne actuellement (ou a, ou aurait donné (\*)) un résultat égal ou supérieur à 5 % à 10 ans, ce risque étant calculé sur base du modèle SCORE adapté à la situation belge (Rev Med Liege 2005 ; 60 : 3 : 163-172) en tenant compte de l'âge, du sexe, du taux de cholestérol sérique, de la pression artérielle systolique et du tabagisme

(\*) dans le cas où la prise d'un traitement avec un médicament hypolipémiant a actuellement entraîné une amélioration de son profil de risque.

b) Les spécialités mentionnées au point d) font l'objet d'un remboursement en catégorie B, lorsqu'elles sont administrées chez des bénéficiaires pour le traitement d'une hypercholestérolémie primaire (définie par la présence d'un cholestérol sérique total > ou = à 175 mg/dl, ou d'un LDL-cholestérol > ou = à 100 mg/dl, mesurés à jeun, à au moins deux reprises avec 1 à 8 semaines d'intervalle, en état stable, sous régime approprié) pour autant qu'ils se trouvent dans au moins une des deux situations à risque suivantes

1. Antécédent d'au moins une atteinte artérielle, dûment documentée par un examen technique complémentaire dans le dossier médical tenu par le prescripteur pour le patient concerné :

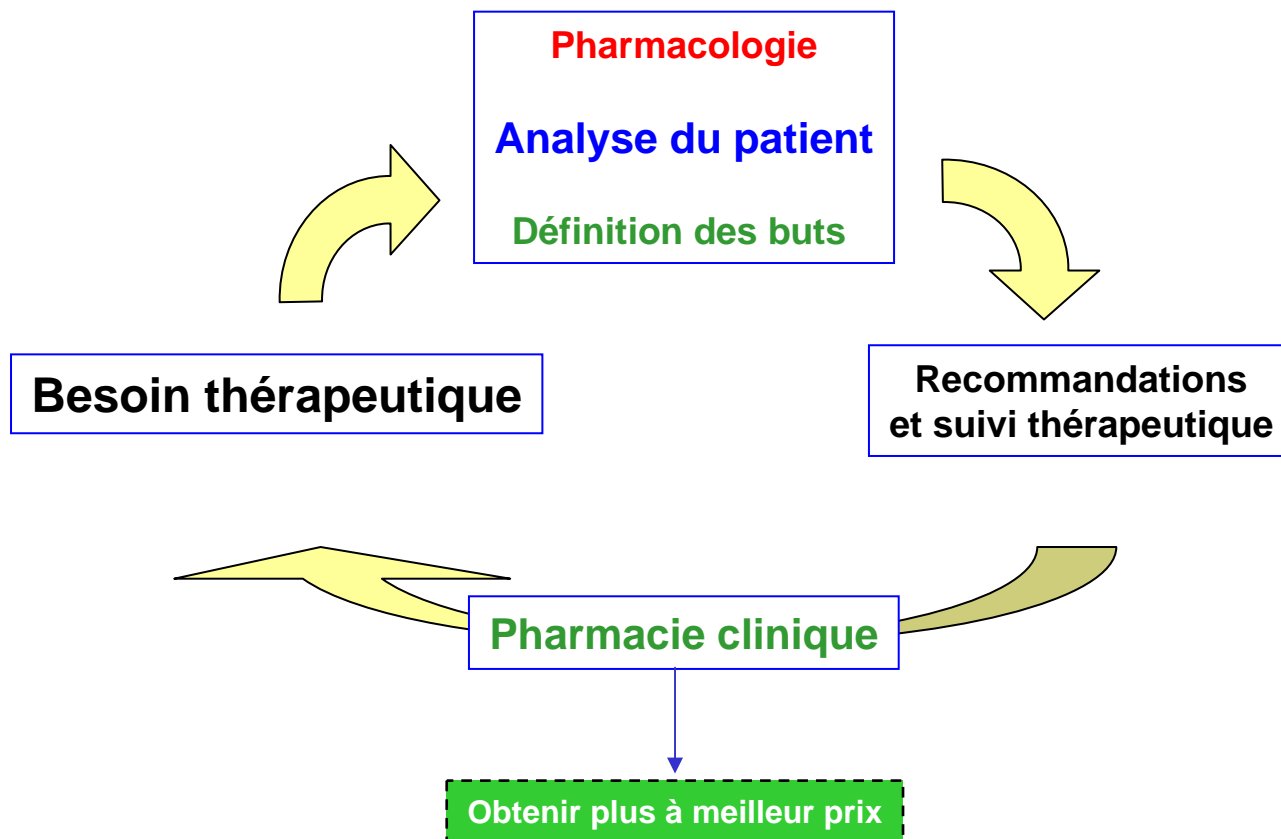
1.1. soit coronaire : infarctus, angor objectivé, syndrome coronarien aigu, pontage aorto-coronaire, angioplastie coronaire ;

1.2. soit cérébrale : accident vasculaire cérébral thrombotique, accident ischémique transitoire documenté ;

1.3. soit périphérique : claudication intermittente documentée.

2. Diabète type 2 si le patient est âgé de plus de 40 ans Diabète type 1 si présence de microalbuminurie

# Un deuxième modèle de pharmacie clinique...



Nous verrons (encore) d'autres modèles dans les prochaines leçons