



# PHARMACOLOGIE DES HYPOLIPEMIANTS



# Plan

- Recommandations Afssaps
- Rappels de métabolisme
- Classification
- Résines échangeuses d'ions
- Fibrates
- Inhibiteurs de l'HMG Co A réductase
- Inhibiteurs sélectif de l'absorption du cholestérol
- Acide nicotinique
- *Acides oméga-3*

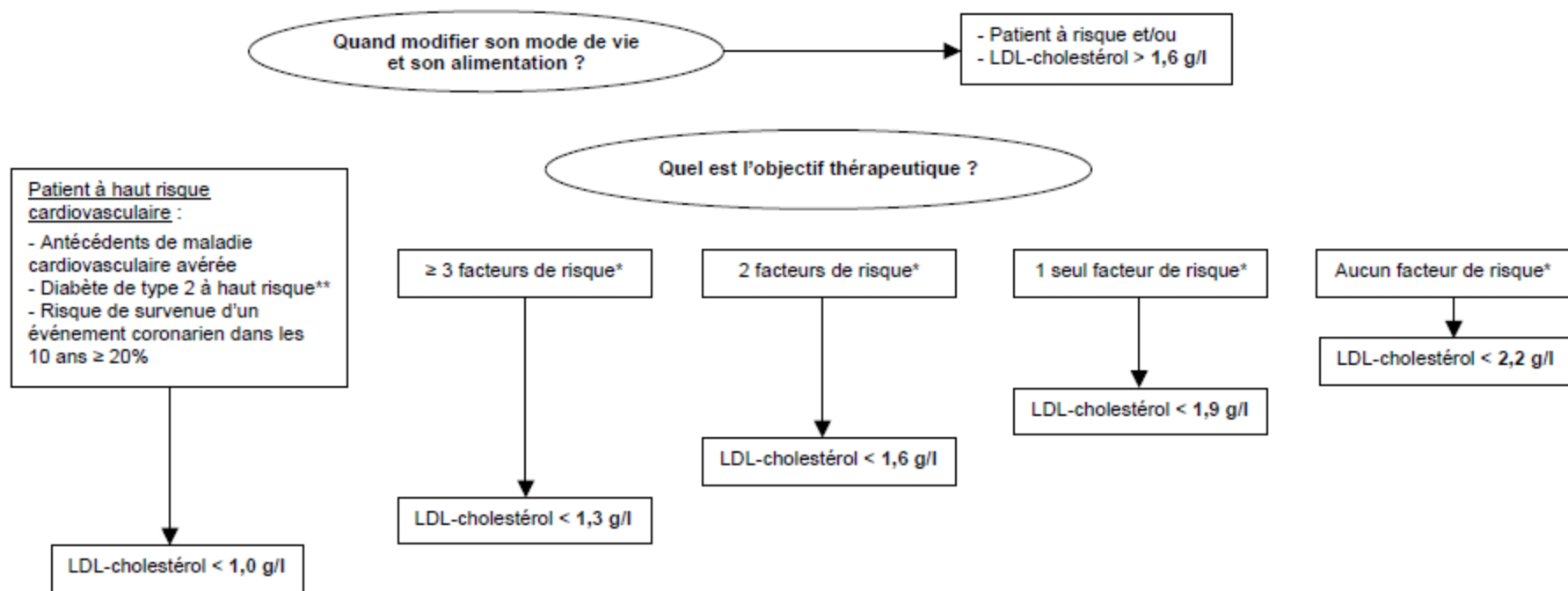


- Le **dépistage** d'une dyslipidémie repose sur l'EAL (exploration d'une anomalie lipidique), qui détermine les concentrations de **cholestérol total, triglycérides, HDL-cholestérol et LDL-cholestérol**.
- Cinq niveaux « cibles » de LDL-cholestérol définissent l'intervention thérapeutique. Ces objectifs ont été déterminés en fonction de l'état vasculaire du patient et du **nombre des facteurs de risque** cardiovasculaire associés:  
de 0 à >3      LDL 2,2 g/l - 1,9 – 1,6 – 1,3 - < 1 (antécédents).
- La prescription d'hypolipémiants n'est pas justifiée chez de nombreux patients ayant un risque cardiovasculaire faible. Le **traitement diététique** est la base de la prise en charge de ces patients associé à des **exercices physiques** réguliers et à une **perte de poids**.
- Quand une thérapeutique médicamenteuse est indiquée, il s'agit le plus souvent d'une statine, sauf dans les 3 circonstances suivantes :
  - intolérance aux statines ;
  - LDL-cholestérol < 1 g/l associé à des triglycérides élevés et un HDL-cholestérol bas ;
  - hypertriglycéridémie sévère isolée (TG > 4 g/l).



- Le traitement hypolipémiant **début** habituellement par les **posologies les plus faibles**. En l'absence d'évaluation suffisante, l'utilisation de fortes doses, voire de combinaisons thérapeutiques, est à discuter au cas par cas. Elle ne doit pas se faire au détriment d'une **bonne tolérance** et d'une bonne observance du traitement.
- La **surveillance** de l'efficacité et de la **tolérance** commence entre 1 et 3 mois après le début du traitement.
- La prise en charge d'une dyslipidémie doit être associée à celle des **autres facteurs de risque cardiovasculaires**.

## PRISE EN CHARGE DU PATIENT DYSLIPIDEMIQUE



### \* Facteurs de risque cardiovasculaire associés à une dyslipidémie

- **Age** - homme de 50 ans ou plus  
- femme de 60 ans ou plus
- **Antécédents familiaux de maladie coronaire précoce**  
- infarctus du myocarde ou mort subite avant 55 ans chez le père ou chez un parent du 1<sup>er</sup> degré de sexe masculin ;  
- infarctus du myocarde ou mort subite avant 65 ans chez la mère ou chez un parent du 1<sup>er</sup> degré de sexe féminin.
- **Tabagisme actuel** ou arrêté depuis moins de 3 ans
- **Hypertension artérielle permanente traitée ou non traitée** (se reporter aux recommandations spécifiques)
- **Diabète de type 2 traité ou non traité** (se reporter aux recommandations spécifiques)
- **HDL-cholestérol < 0,40 g/l (1,0 mmol/l)** quel que soit le sexe

### Facteur protecteur

- **HDL-cholestérol  $\geq 0,60$  g/l (1,5 mmol/l)** : soustraire alors "un risque" au score de niveau de risque

### \*\* Diabète de type 2 à haut risque

- atteinte rénale,
- ou au moins deux des facteurs de risque suivants : âge, antécédents familiaux de maladie coronaire précoce, tabagisme, hypertension artérielle, HDL-cholestérol < 0,40 g/l, microalbuminurie (> 30 mg/24 h).



# Métabolisme des lipides (1/2)

Relation étroite entre le taux de cholestérol et des triglycérides et la fréquence de survenue des complications cardiovasculaires.

**Origine** des lipides circulants: alimentaires et endogènes.

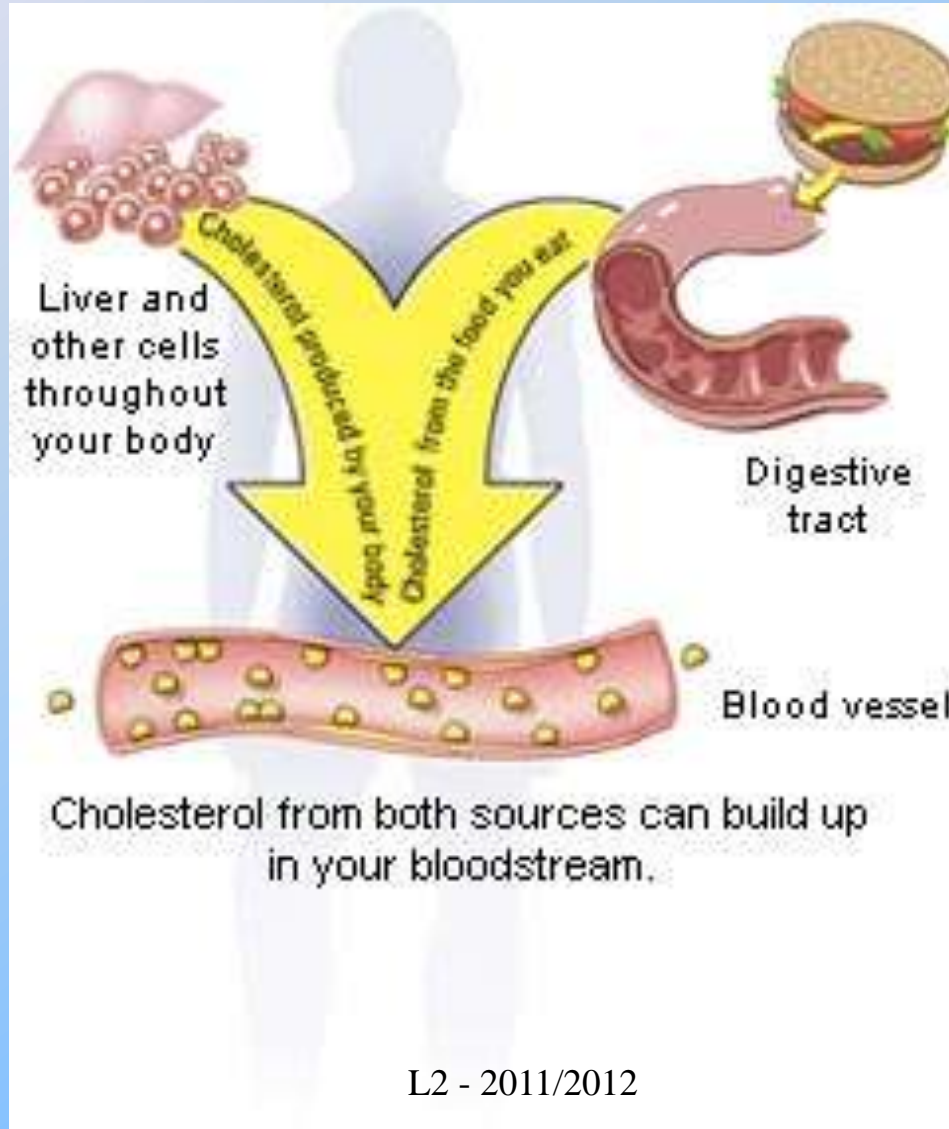
1) Résorption au niveau du grêle

2) Synthèse endogène

Glucides -> triglycérides

HMG CoA -> ac. mévalonique précurseur cholestérol

# LES SOURCES DU CHOLESTEROL



Synthèse endogène du cholestérol par le foie

50%

**FOIE**

Absorption intestinale du cholestérol biliaire et du cholestérol alimentaire

50 %  
2/3 biliaire  
1/3 alim.

**INTESTIN**



# Métabolisme des lipides (2/2)

**Transport des lipides** (non solubles dans le plasma):

Solubilisation par les **lipoprotéines** (partie apolipoprotéique + partie lipidique):

**Chylomicrons**: triglycérides exogènes (alimentaires)

**VLDL**: triglycérides endogènes essentiellement

**IDL**: triglycérides ++ et cholestérol

**LDL**: cholestérol

**HDL**: cholestérol pour son estérification

**Catabolisme:**

Lipoprotéine lipase

Retour du cholestérol vers le foie grâce aux **HDL**

# Classifications des dyslipidémies de Frederickson et de De Gennes



Classification Internationale (Fredrickson)	Fréquence	Aspect du sérum	CT	TG	Classification selon De Gennes
IIa <b>Très athérogène</b>	fréquent	Clair	+++	N	<b>Hypercholestérolémies essentielles</b> 1) Forme mineure : expression biologique permanente, manifestations cardiovasculaires occasionnelles 2) Forme majeure : xanthomatose tendineuse hypercholestérolémique familiale (XTHF) 3) Forme monstrueuse de XTHF
IIb <b>III</b> <b>Très athérogène</b>	fréquent  rare	opalescent  opalescent	++  ++	+  ++	<b>Hyperlipidémies mixtes</b> 1) Forme mineure: expression biologique permanente, quelques manifestations cardiovasculaires 2) Forme majeure avec ou sans xanthomatose
I  IV  V	très rare  fréquent  rare	lactescent  opalescent  lactescent	N ou +  N ou +  N ou +	+++  ++  +++	<b>Hypertriglycéridémies majeures</b> •Formes exogènes dépendantes des graisses (activité lipoprotéine lipase diminuée) •Formes endogènes indépendantes des graisses soit glucidodépendantes, soit éthanolodépendantes, soit association avec d'autres facteurs (pléthore, goutte...) activité lipoprotéine lipase normale •Formes exogènes et endogènes

# DIFFERENTES CLASSES D'HYPOLIPEMIANTS



# Résines échangeuses d'ions

- Pharmacodynamie
- Pharmacocinétique
- Effets indésirables
- Indications
- Contre indications
- Interactions médicamenteuses
- **Colestyramine**



# HYPOLIPEMIANTS

## COLESTYRAMINE:

### 1) Pharmacodynamie

Résine basique échangeuse d'ions à forte affinité pour les acides biliaires digestifs (réabsorbés à 95% dans le jejunum).

Echange d'un anion Cl<sup>-</sup> contre les acides biliaires -> complexe insoluble -> excrétion augmentée des acides biliaires (x10)

D'où diminution de la résorption digestive du **cholestérol** (inhibition du cycle entéro-hépatique) avec élimination fécale sous forme d'acides biliaires et catabolisme augmenté.

-> augmentation de la captation des **LDL** par le foie d'où baisse des **LDL** plasmatiques



# HYPOLIPEMIANTS

## COLESTYRAMINE :

### 2) Pharmacocinétique:

Non résorbé

A prendre au cours des repas (sels biliaires)

### 3) Effets indésirables:

**Constipation** (attention chez le sujet âgé) et météorisme  
Essentiellement.

Douleurs épigastriques et nausées.



# HYPOLIPEMIANTS

## COLESTYRAMINE :

### 4) Indications:

**Hypercholestérolémie** essentielle (IIa)

### 5) Contre-indications

IH (voies biliaires) et phénylcétonurie (contient aspartam)

### 6) Interactions:

Réduction résorption des médicaments (AVK, digitaliques, thiazidiques,...) -> à prendre 1h avant ou 2h après.



# Les fibrates

- Pharmacodynamie
- Pharmacocinétique
- Effets indésirables
- Indications
- Contre indications
- Interactions médicamenteuses

# HYPOLIPEMIANTS

## FIBRATES:

### 1) Pharmacodynamie

Réduisent la synthèse hépatique des VLDL et stimulent la lipoprotéine lipase -> triglycérides.

Activent les PPAR-alpha (Peroxisome Proliferator Activated Receptors), récepteurs nucléaires qui régulent la transcription des gènes du métabolisme de certaines lipoprotéines (**baisse des VLDL** essentiellement et un peu des **LDL**). **Augmentation des HDL** de 10% (par augmentation de synthèse des Apo A1 et A2).

# HYPOLIPEMIANTS

## FIBRATES:

### 2) Pharmacocinétique:

Bien résorbés per os et **fortement liés aux protéines** (alb). 💣

Demi-vie variable (1 à 20 h)

Métabolisme **hépatique**. Contrôle des transaminases tous les 3 mois pendant la 1<sup>ère</sup> année

Élimination essentiellement **rénale**.

### 3) Effets indésirables:

Troubles digestifs (dyspepsie), élévation des transaminases

Quelques myalgies (CPK augmentées) et faiblesse musculaire

Rashs cutanés.

Phototoxicité du fénofibrate.



# HYPOLIPEMIANTS

## FIBRATES:

### 4) Indications:

**Hypertriglycémie** (- 40 à 50%) essentiellement (IV).  
Hyperlipidémie mixte (IIb et III) avec prédominance de Triglycérides (-20% de cholestérol)

### 5) Contre-indications:

IR, IH, fibrates, statines (effets musculaires)

### 6) Interactions:

**Potentialisent** médicaments liés à l'albumine dont les AVK  
-> INR à surveiller si AVK (souvent co-prescrits)  
Attention aux médicaments hépatotoxiques

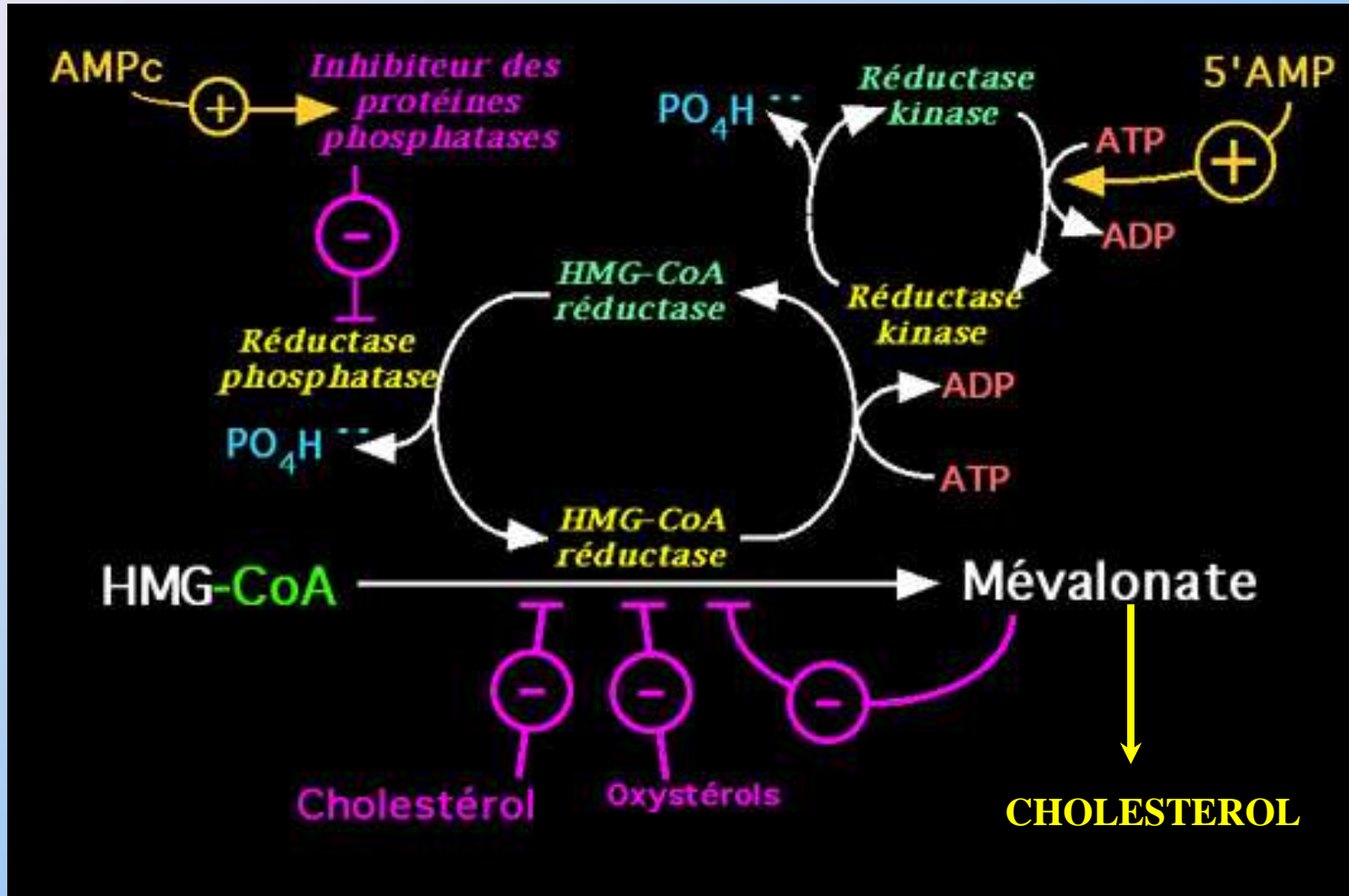
# FIBRATES

- **Bézafibrate**
- **Ciprofibrate**
- **Fénofibrate**
- **Gemfibrozil**



# Inhibiteurs de l'HMG Co A réductase (statines)

- Pharmacodynamie
- Pharmacocinétique
- Effets indésirables
- Indications
- Contre indications
- Interactions médicamenteuses





# HYPOLIPEMIANTS

## STATINES:

### 1) Pharmacodynamie

Inhibent l'HMG CoA réductase -> puissante réduction du **cholestérol endogène**.

Augmentation réflexe des récepteurs LDL des hépatocytes -> captation par le foie des LDL d'où baisse du LDL cholestérol dose dépendante (de 20 à 55% en fonction de la statine et des **doses**).

Diminution plus faible (10-15%) des triglycérides (inhibition de la synthèse hépatique des LDL) et petite augmentation des HDL (5 à 10%).



# HYPOLIPEMIANTS

## STATINES:

### 2) Pharmacocinétique:

Bien résorbées per os, biodisponibilité faible et plus ou moins fortement liées aux protéines (50 - 95 %).

Certaines métabolisées par le foie **Cyt P450** (métabolites actifs pour simvastatine et lovastatine) 💣

### 3) Effets indésirables:

Élévation des **transaminases** (surveillance la 1<sup>ère</sup> année)

Myalgies (CPK augmentées), crampes et risques de **rhabdomyolyse** dose dépendants.

Troubles digestifs, rashes cutanés, céphalées.

# Propriétés pharmacocinétiques



	<b>Simva</b>	<b>Prava</b>	<b>Fluva</b>	<b>Atorva</b>	<b>Rosuva</b>
<b>Biodispo (%)</b>	<b>&lt;5</b>	<b>17</b>	<b>24</b>	<b>12</b>	<b>20</b>
<b>Liaison protéines (%)</b>	<b>95</b>	<b>50</b>	<b>95</b>	<b>95</b>	<b>90</b>
<b>½ vie (h)</b>	<b>2-4</b>	<b>1.5-2</b>	<b>2-3</b>	<b>14</b>	<b>19</b>
<b>Élimination rénale (%)</b>	<b>13</b>	<b>30-50</b>	<b>5</b>	<b>&lt;2</b>	<b>10</b>
<b>Métabolites actifs</b>	<b>Oui</b>	<b>Non</b>	<b>Non</b>	<b>Oui</b>	<b>Non</b>
<b>Cytochrome</b>	<b>3A4</b>		<b>2C9</b>	<b>3A4</b>	<b>2C9</b>
<b>Solubilité</b>	<b>Lipo</b>	<b>Hydro</b>	<b>Lipo</b>	<b>Lipo</b>	<b>Hydro</b>



# HYPOLIPEMIANTS

## STATINES:

### 4) Indications:

**Hypercholestérolémies** essentielles (IIa) ou mixtes (IIb ou III)

**Prévention** primaire ou secondaire (selon statine)

### 5) Contre indications:

fibrates, azolés, antiprotéases (sauf avec pravastatine, fluvastatine et rosuvastatine) car inhibent le cyt P450

Atteinte hépatique évolutive

### 6) Interactions:

Médicaments qui inhibent leur catabolisme (diltiazem, macrolides, ciclosporine, vérapamil,.....) -> risques d'effets indésirables (musculaires surtout). Attention au jus de pamplemousse.

# STATINES

- **Atorvastatine**
- **Fluvastatine**
- **Pravastatine**
- **Simvastatine**
- **Rosuvastatine**

# Baisses du LDL (étude STELLAR)



	<b>10 mg</b>	<b>20 mg</b>	<b>40 mg</b>	<b>80 mg</b>
<b>Prava</b>	<b>20%</b>	<b>24%</b>	<b>30%</b>	
<b>Simva</b>	<b>28%</b>	<b>35%</b>	<b>39%</b>	<b>46%</b>
<b>Atorva</b>	<b>37%</b>	<b>43%</b>	<b>48%</b>	<b>51%</b>
<b>Rosuva</b>	<b>46%</b>	<b>52%</b>	<b>55%</b>	



# Inhibiteur sélectif de l'absorption du cholestérol

- Pharmacodynamie
- Pharmacocinétique
- Effets indésirables
- Indications
- Interactions médicamenteuses
- **Ezétimibe**



# HYPOLIPEMIANTS

## EZETIMIBE:

### 1) Pharmacodynamie

Inhibition de l'absorption du **cholestérol** alimentaire et biliaire au niveau de la bordure en brosse de l'intestin grêle (transporteur des stérols NPC1L1).  
Pas d'action sur les autres lipides (triglycérides)  
Diminution de 19% du LDL cholestérol en mono thérapie et **25% supplémentaires** en association avec une statine (par rapport aux 15% obtenus en augmentant la dose de statine).



# HYPOLIPEMIANTS

## EZETIMIBE:

### 2) Pharmacocinétique:

Fortement lié aux protéines ( environ 99 %)

Métabolite actif glycuconjugué (cycle entéro hépatique)

Élimination essentiellement biliaire (**CI**: IH évolutive)

Demi-vie de 22 h

### 3) Effets indésirables:

Céphalées et douleurs abdominales

Quelques myalgies (3%) et élévations légères des transaminases



# HYPOLIPEMIANTS

## EZETIMIBE:

### 4) Indications:      **Hypercholestérolémie**

En association avec une statine dans hypercholestérolémie essentielle (2 sources de cholestérol).

En monothérapie si intolérance aux statines

### 5) Contre-indications:

Hypersensibilité à l'ézétimibe

Affection hépatique évolutive

Elévations persistantes et inexplicables des transaminases.



# HYPOLIPEMIANTS

## EZETIMIBE:

### 6) Interactions:

Pas d'interaction avec le cytochrome P450

Augmentation de son ASC avec ciclosporine

Diminution de son ASC avec la colestyramine

Non recommandé avec fibrates (risque avéré de lithiase biliaire avec le fénofibrate).



# Acide nicotinique

- Pharmacodynamie
- Pharmacocinétique
- Effets indésirables
- Indications
- Interactions médicamenteuses

# HYPOLIPEMIANTS

## ACIDE NICOTINIQUE:

### 1) Pharmacodynamie (mal connue)

Vitamine hydrosoluble B

Inhibe la libération des AG libres du tissu adipeux

-> diminution des VLDL (**triglycérides**) et des  
LDL (**cholestérol**)

Inhibe la lipogénèse

Augmente l'apolipoprotéine A1 -> augmentation  
du **HDL cholestérol**



# HYPOLIPEMIANTS

## **2) Pharmacocinétique:**

Biodisponibilité de 72%. Liaison aux protéines de moins de 20%

Transformation en nicotinamide adénine dinucléotide (voie 1)

Conjugaison en acide nicotinurique -> rein (voie 2)

Élimination rénale

## **3) Contre-indications:**

Altération de la fonction hépatique

Ulcère gastroduodéal en évolution

Hypersensibilité à l'acide nicotinique

Hémorragie artérielle

# HYPOLIPEMIANTS

4) **Effets indésirables:** +++ -> forme à libération modifiée  
Augmentation des transaminases -> surveillance régulière et  
CI en cas d'insuffisance hépatique sévère.

**Bouffées vasomotrices très fréquentes** (tête, cou, haut du torse)

Association au **laropiprant** (TREDAPTIVE<sup>®</sup>), antagoniste des  
récepteurs DP1 aux prostaglandines (moins de bouffées  
vasomotrices)

Prurit, rash, urticaire, paresthésies

Diarrhées, nausées, vomissements, dyspepsie

Quelques céphalées et vertiges, tachycardies, palpitations.



# HYPOLIPEMIANTS

## ACIDE NICOTINIQUE:

### **5) Indications:      **Dyslipidémies** (mixtes)**

En association avec une statine lorsque la diminution du cholestérol est insuffisante.

En monothérapie si intolérance aux statines

### **6) Interactions:**

Avec statines (risque de rhabdomyolyse)

Potentialise l'effet hypotenseur des nitrés, des calciques

Alcool, boissons chaudes, épices -> augmentent l'intensité des bouffées vasomotrices



# Acides oméga-3


acide eicosapentaénoïque (EPA) et acide docosahexaénoïque (DHA)

- Pharmacodynamie
- Pharmacocinétique
- Effets indésirables
- Indications
- Interactions médicamenteuses
- **OMACOR** *et anciennement MAXEPA*

# HYPOLIPEMIANTS

## ACIDES OMEGA-3:

### 1) Pharmacodynamie

Baisse de la synthèse hépatique des VLDL (triglycérides) mais tendance à élever le LDL cholestérol chez les patients hypertriglycéridémiques  
Augmentation plus modeste du HDL cholestérol.  
Augmentation de la bêta oxydation des acides gras  
-> moins de triglycérides  
Diminue la production de thromboxane A2 



# HYPOLIPEMIANTS

## ACIDES OMEGA-3:

### 2) Pharmacocinétique:

Hydrolyse des esters et absorption digestive

Incorporation aux lipoprotéines dans le foie

Incorporation dans les membranes cellulaires

Oxydation -> énergie

### 3) Effets indésirables:

Nausées, dyspepsies, douleurs abdominales

Parfois augmentation modérée des transaminases

-> surveillance chez **IH**

Augmentation du temps de saignement (thromboxane A2)



# HYPOLIPEMIANTS

## ACIDES OMEGA-3:

### 4) Indications:      **Hypertriglycéridémies** (non remb. SS)

En association avec une statine lorsque la diminution des triglycérides est insuffisante (type IIb / III)

En monothérapie type IV

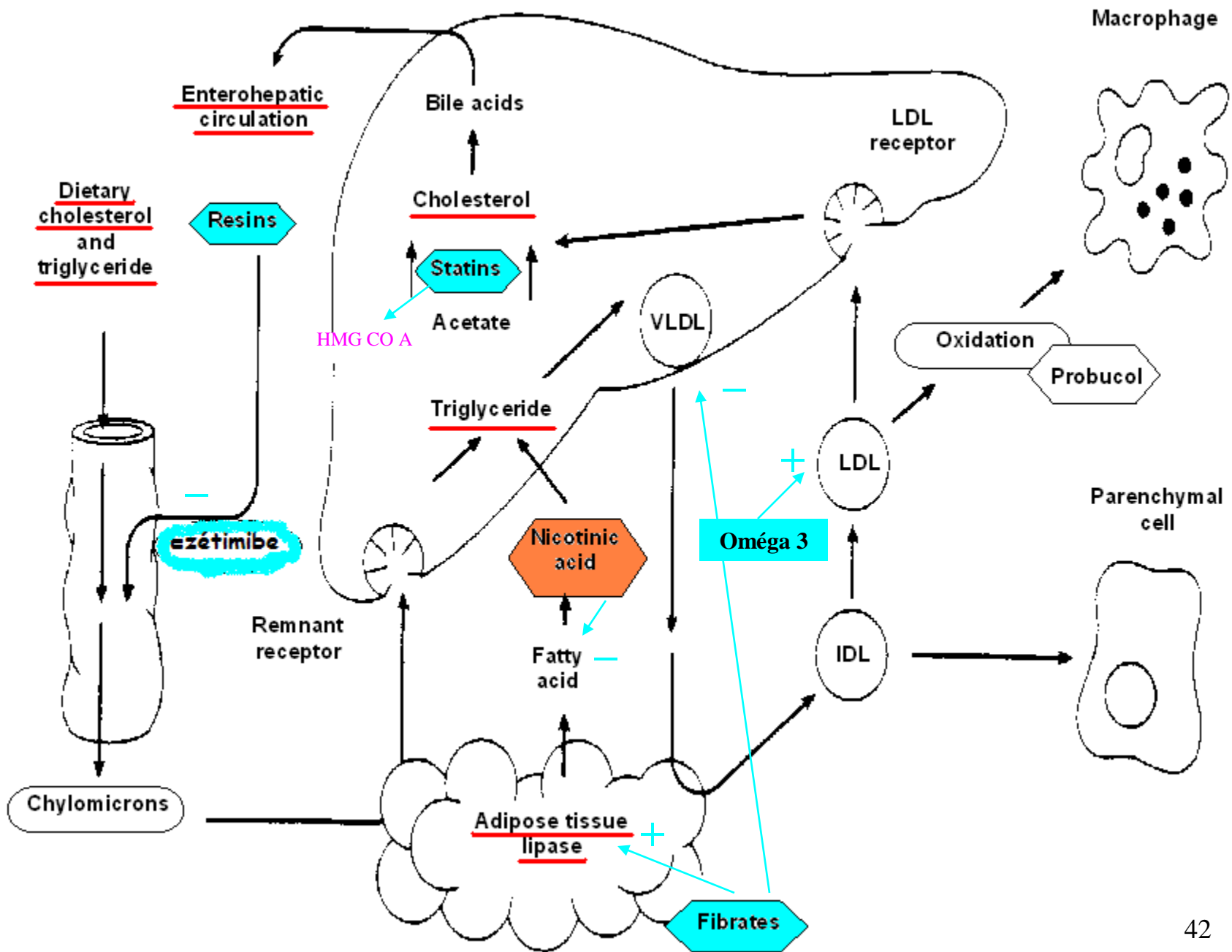
**Post IDM:** Adjuvant en prévention secondaire (avec statines, béta bloquants, IEC et anti agrégants plaquettaires) (remb. SS)

### 5) Interactions:

Anticoagulants oraux -> surveillance

### 6) Contre-indication:

Hypersensibilité aux acides oméga-3



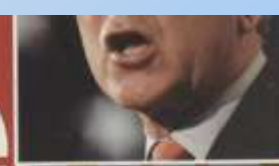


**MERCI DE VOTRE  
ATTENTION**



# Newsweek

July 26, 2003

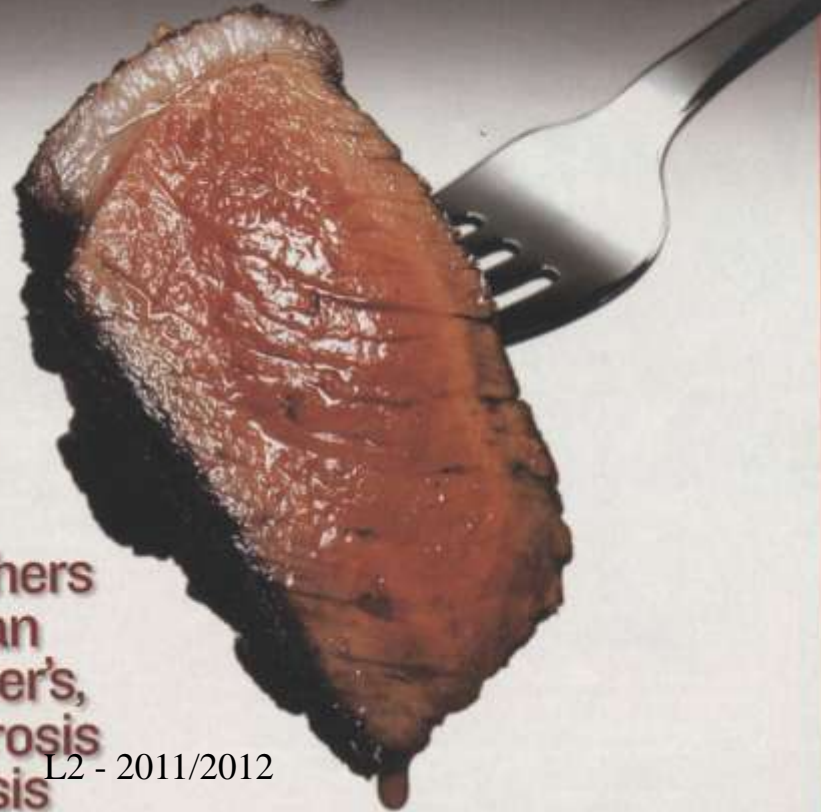


NewsweekInternational.com

# Cholesterol —And Beyond

**Statin  
Drugs  
Have  
Cut Heart  
Disease.**

Now Researchers  
Hope They Can  
Beat Alzheimer's,  
Multiple Sclerosis  
& Osteoporosis



L2 - 2011/2012