

L2



Date : Vendredi 27/01/12

Professeur : Jacob

Nombre de pages : 8

UE NUTRITION

Ronéo n° : 11

Intitulé du cours : Pharmacologie - Hypolipémifiants

Chef Ronéo : Poiré Emeline

Binôme : Chirine et Matthias

**Corporation des
Carabins Niçois**

UFR Médecine
28, av. de Valombrese
06107 Nice Cedex 2
www.carabinsnicois.com
vproneo@gmail.com



BNP PARIBAS

PHARMACOLOGIE DES HYPOLIPÉMIANTS

Plan du cours:

I. Recommandations Afssaps

II. Rappels de métabolisme

III. Les classes d'hypolipémiants

A. Résines échangeuses d'ions

B. Fibrates

C. Inhibiteurs de l'HMG Co A réductase

D. Inhibiteurs sélectif de l'absorption du cholestérol

E. Acide nicotinique

F. Acides oméga

I. RECOMMANDATIONS DE L'AFSSAPS DE 2005 SUR LES DYSLIPIDÉMIES:

Le dépistage d'une dyslipidémie repose sur l'EAL (exploration d'une anomalie lipidique), qui détermine les concentrations de triglycérides, de cholestérol total, 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:

<1 g/L : si ATCD cardio-vasculaires sévères, diabète T2, risque d'IdM > 20% à 10 ans.

<1,3 g/L : si 3 facteurs de risques ou plus

<1,6 g/L : si 2 facteurs de risque

<1,9 g/L : si 1 facteur de risque

<2,2 g/L : si aucun FdR

le HDL-Cholesterol protège du «mauvais cholesterol»: soustraire 1 FdR si HDL > 0,6 g/L

Ces FdR sont les mêmes que ceux vus en cardio: HTA, Diabète T2, Tabac, ATCD familiaux, âge, sexe.

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 :

1. intolérance aux statines ;

2. LDL-cholestérol < 1 g/l associé à des triglycérides élevés et un HDL-cholestérol bas ;

3. Hypertriglycéridémie sévère isolée (TG > 4 g/l).

Le traitement hypolipémiant débute 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.

II. MÉTABOLISME DES LIPIDES

Il existe une relation étroite entre le taux de cholestérol et des triglycérides et la fréquence de survenue des complications cardiovasculaires.

Les lipides ont 2 origines : alimentaires et endogènes =

- 1) Résorption au niveau du grêle
- 2) Synthèse endogène, surtout dans le foie

Glucides -> triglycérides (via Acetyl CoA) en période post-prandiale

HMG CoA -> ac. mévalonique : précurseur cholestérol

A. Transport des lipides (non solubles dans le plasma):

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

Les chylomicrons transportent les TGD exogènes de l'intestin (Chyle) vers le foie via la veine mésentérique puis veine porte. Dans le foie, ils sont stockés dans les VLDL ou ils rejoignent les TGD endogènes pour rejoindre les tissus périphériques pour être consommés ou stockés dans le tissu adipeux.

IDL: triglycérides ++ et cholestérol

LDL: cholestérol

HDL: cholestérol pour son estérification = «bon» cholesterol

B. Catabolisme des lipoprotéines:

Par la Lipoprotéine lipase

Retour du cholestérol vers le foie grâce aux HDL.

Classification Internationale (Fredrickson)	Fréquence	Aspect du sérum	CT	TG	Classification selon De Gennes
IIa	fréquent	Clair	+++	N	Hypercholestérolémies essentielles 1) Forme mineure : expression biologique permanente, manifestations cardiovasculaires occasionnelles 2) Forme majeure : xanthomatose tendineuse hypercholestérolémique familiale (XTHF) 3) Forme monstrueuse de XTHF
IIb	fréquent	opalescent	++	+	Hyperlipidémies mixtes 1) Forme mineure: expression biologique permanente, quelques manifestations cardiovasculaires 2) Forme majeure avec ou sans xanthomatose
III	rare	opalescent	++	++	
I	très rare	lactescent	N ou +	+++	Hypertriglycéridémies majeures •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
IV	fréquent	opalescent	N ou +	++	
V	rare	lactescent	N ou +	+++	

III. DIFFERENTES CLASSES D'HYPOLIPÉMIANTS

A. COLESTYRAMINE = Questran (R)

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⁻ 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

2) Pharmacocinétique:

Non résorbé! (ne passe pas dans la circulation, c'est un des rares médicaments à ne pas avoir de cible protéique au l'instar des tampons basiques, du surfactant, des chélateurs etc)

A prendre au cours des repas (quand il y a présence de sels biliaires)

3) Effets indésirables:

Constipation (attention chez le sujet âgé: fécalum :s) et météorisme, essentiellement. Douleurs épigastriques et nausées fréquentes.

4) Indications:

Hypercholestérolémie essentielle (IIa)

5) Contre-indications

Insuffisance hépatique (voies biliaires) et phénylcétonurie (contient de l'aspartam)

6) Interactions:

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

B. FIBRATES:

1) Pharmacodynamie

Réduisent la synthèse hépatique des VLDL et

Stimulent la lipoprotéine lipase → triglycérides.

Activent les PPAR- α (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).

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 1ère année.

Élimination essentiellement rénale.

Le professeur rappelle qu'une élévation des transaminases est à assimiler ici à une cytolyse hépatique due à la toxicité possible de la plupart des hypolipémiants.

3) Effets indésirables:

Troubles digestifs (dyspepsie), élévation des transaminases Quelques myalgies (CPK augmentées) et faiblesse musculaire Rashes cutanés.

Phototoxicité du fénofibrate: un patient sous fénofibrate sera hypersensible à la lumière, entraînant des problèmes dermatologiques.

4) Indications:

Hypertriglycéridémie (- 40 à 50%) essentiellement (IV).

Hyperlipidémie mixte (IIb et III) avec prédominance de Triglycérides (-20% de cholestérol)

5) Contre-indications:

IR, IH, fibrates, statines (potentialise la rhabdomyolyse et provoque une insuffisance rénale)

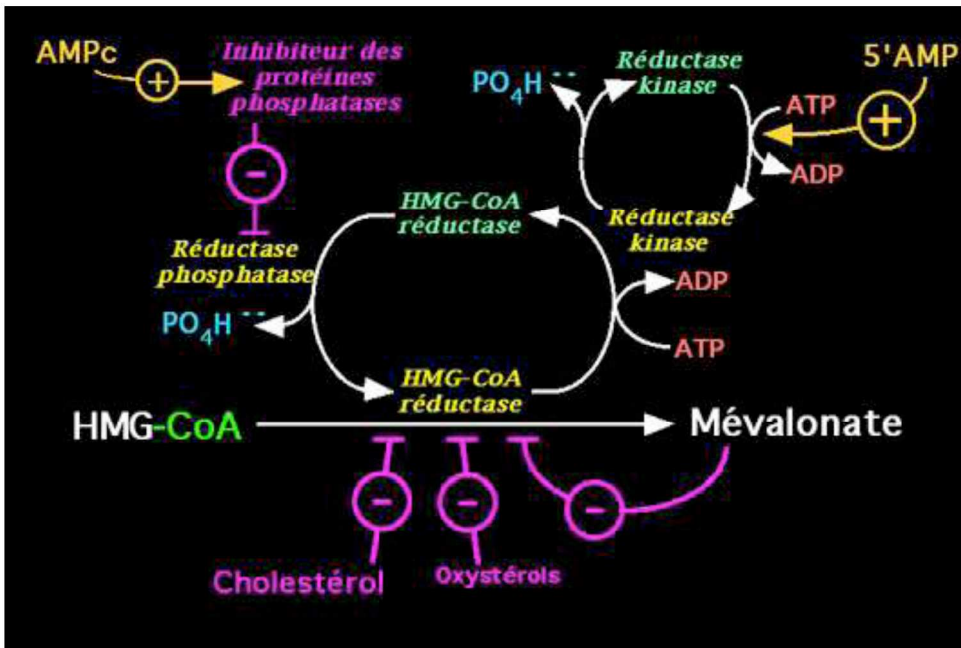
6) Interactions:

Potentialisent médicaments liés à l'albumine dont les AVK → INR (coagulation) à surveiller si AVK (souvent co-prescrits chez les patients thrombotiques)

Attention aux médicaments hépatotoxiques

7) Spécialités: Bézafibrate Ciprofibrate Fénofibrate Gemfibrozil

C. STATINES = Inhibiteurs de l'HMG Co A réductase



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%).

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 1ère année) Myalgies (CPK augmentées), crampes et risques de rhabdomyolyse dose-dépendants.
 Troubles digestifs, rashs cutanés, céphalées.

4) Indications:

Hypercholestérolémies essentielles (IIa) ou mixtes (IIb ou III) Prévention primaire ou secondaire (selon statine)

La baisse de la cholestérolémie varie très peu (15%) lorsque la dose de statine est augmentée (x2-3): le rapport bénéfice/risque devient faible pour de fortes doses, on va donc privilégier les associations médicamenteuses si la cholestérolémie n'est pas compensée.

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.

7) Produits: Atorvastatine Fluvastatine Pravastatine Simvastatine Rosuvastatine

D. EZETIMIBE = Ezetrol(R)

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).

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

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'ézetimibe

Affection hépatique évolutive

Élévations persistantes et inexplicables des transaminases.

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).

E. 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

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

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®), antagoniste des récepteurs DP1 aux prostaglandines (moins de bouffées vasomotrices)

Prurit, rash, urticaire, paresthésies

Diarrhées, nausées, vomissements, dyspepsie

Quelques céphalées et vertiges, tachycardies, palpitations.

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

F. 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!! (protéine de la coagulation)

2) Pharmacocinétique:

Hydrolyse des esters et absorption digestive Incorporation aux lipoproteines 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)

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, bêta bloquants, IEC et anti agrégants plaquettaires) (remb. SS)

5) Interactions:

Anticoagulants oraux -> surveillance

6) Contre-indication:

Hypersensibilité aux acides oméga-3

BILAN:

