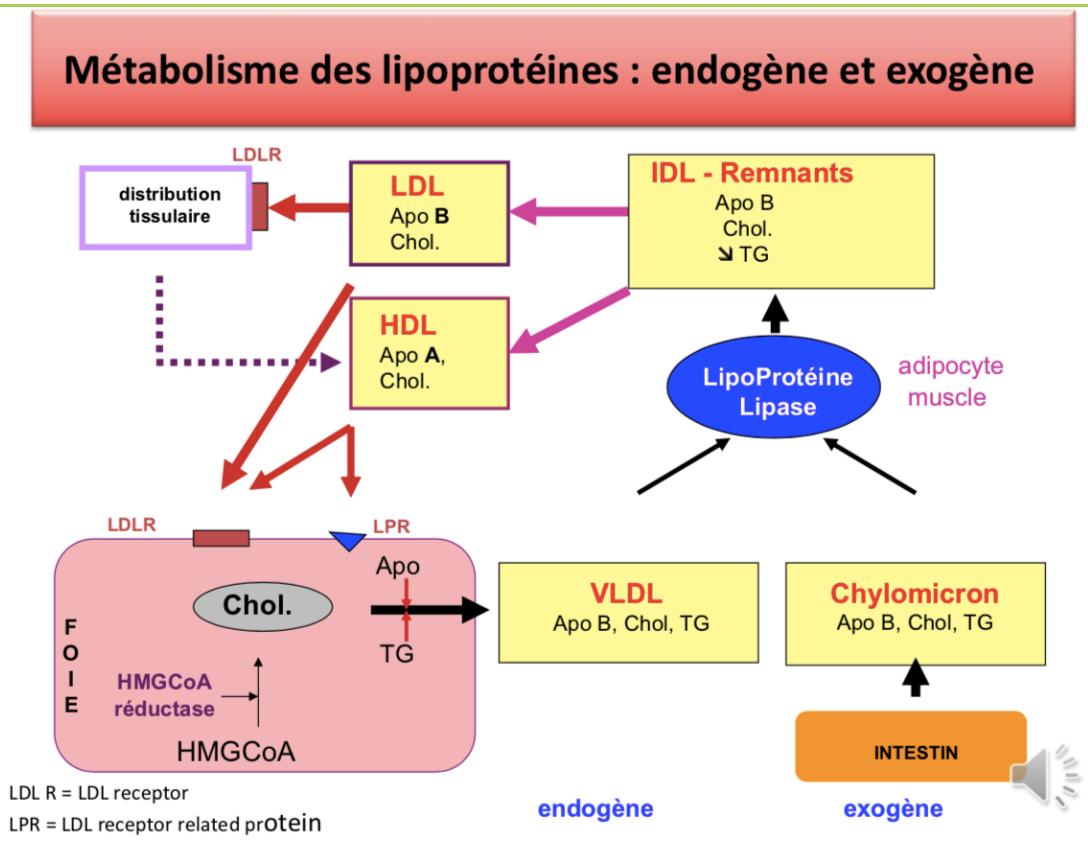
Pharmaco - Hypolipémiants

I. Lipides

- Dérivés **d'acides gras**, insolubles dans l'eau
- Transport dans le sang nécessitant : **protéines** de **transport** (**apoprotéines**), enveloppé (couche de phospholipides + apoprotéine)
- Circulent dans le plasma : **lipoprotéines**
- 4 types : **chylomicrons** et **VLDL** (riche en TG) ; **LDL** et **HDL** (riche en cholestérol)

Chylomicrons	▪ Synthétisées par **l'intestin** ▪ Très riches en **TG d'origine alimentaire** ++ ▪ Transport des TG de l'intestin aux tissus (apport **exogène** en lipides) ▪ TG sont dégradés dans les tissus extra-hépatiques grâce à une hydrolyse (lipoprotéine lipase **LPL**) ▪ Chylomicron résiduel (**remnant**) subit une **captation hépatique**
VLDL	▪ Synthétisées par le **foie** 90% ▪ Riches en **TG** (apport **endogène** en lipides) ▪ Devenir : TG dégradés par lipoprotéine lipase **LPL**
LDL-cholestérol	▪ Issues des **VLDL** par action de la LPL ▪ Transport du **CT** vers les tissus (athérogène) et vers le foie ▪ Riches en **apo B** ▪ Si excès de LDL +++ : oxydation des LDL, dépôts artériels, athérome => **Mauvais cholestérol**
HDL-cholestérol	▪ Cholestérol provenant des **cellules** ou en **excès** après action LPL ▪ Riches en **Apo A** ▪ Transprot « **reverse** » vers le foie (non athérogène) et élimination => **Bon cholestérol**



II. Dyslipidémies

Classification de Fredrickson :

Type I	Hyperchylomicronémie (rare)	Augmentation chylomicrons Augmentation TG
Type IIa	Hyperchlestérolémie pure	LDL élevé
Type IIb	Hypercholestérolémie mixte	Augmentaiotn VLDL, LDL/HDL élevés + TG élevés
Type III	Hypercholestérolémie essentielle (rare) état homozygote Apo E	Augmentation béta-VLDL
Type IV	Hypertryglycéridémie pure	Augmentation VLDL, TG élevés

- Mesure du LDL-cholestérol :
  LCL-C (g/l) = CT – HDL – TG/5 (seulement si TG < 4g/l)
- Bilan lipidique normal :
  - LDL-CT < 1,6 g/l
  - Triglycérides < 1,5 g/l
  - HDL-CT > 0,4 g/l
- Prise en charge de la dyslipidémie : prise en charge diététique +++, exercice physique puis Tt médicamenteux (statines, inhibiteurs de la HMG CoA-réductase, fibrates, résines échangeuses d'ions, inhibiteurs de absorption intestinale, autres)

III. Médicaments hypolipémiants

Statines ou inhibiteurs de la HMG CoA-réductase

- xxx-**vastatine**
- Médocs : **Simvastatine** (Lodales®, Zocor®), **pravastatine** (Elisor®, Vasten®), **atorvastatine** (Tahor®), **Fluvastatine** (Fractal®, lescol®), **rosuvastatine** (Crestor®)
- Mécanisme d'action : **inhibition** (compétitive) de la **biosynthèse du cholestérol** dans le foie => inhibition de la synthèse intracellulaire du cholestérol, stimulation de activité des récepteurs LDL, augmentation de al capture des LDL par hépatocytes
- Pharmacocinétique :

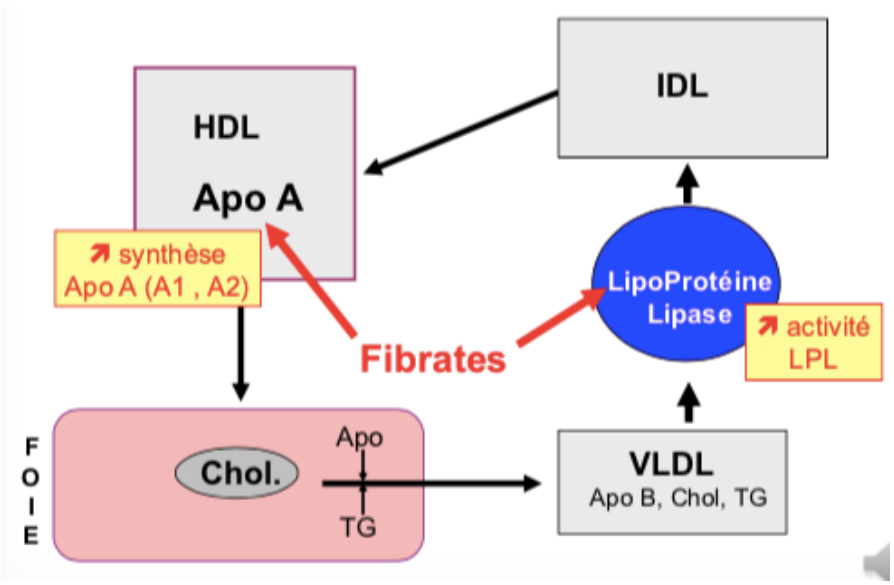
Paramètres	Atorvastatine	Fluvastatine	Lovastatine	Pravastatine	Rosuvastatine	Simvastatine
Prodrogue	non	non	oui	non	non	oui
Biodisponibilité (%)	12	24	5	18	20	5
Liaison protéique (%)	98	>98	>95	50	90	95-98
Demi-vie (h)	14	1.2	3	1.8	19	2
Métabolites actifs	oui	non	oui	non	-	oui
Isoenzymes CYP 450	3A4	2C9	3A4	-	-	3A4
Elimination rénale (%)	<5	6	10	20	10	13

  - Effet de **1er passage hépatique**

  - Elimination surtout biliaire
- Réduction **dose-dépendante** du taux des LDL
- Autres effets : légère baisse des TG, augmentation de 5-15% HDL
- Indications principales :
  - **Efficacité** +++ = Tt de choix de **hypercholestérolémie** pure ou mixte *(Attention : non efficace si hypercholestérolémie familiale homozygote)*
  - Prévention **primaire hyper-Ct** pures ou mixtes
  - Prévention **secondaire de pathologie CV athéromateuse** : post-IDM, AVC, arthériopathie des membres inférieurs
  - **Diabète de type II**
- Effets indésirables :
  - **Toxicité musculaire** : myalgies fréquentes, myopathie, rhabdomyolyse exceptionnelle (favorisée par insuffisance rénale ou association aux inhibiteurs CYP3A4)
  - **Toxicité hépatique**
  - **Diabète de type 2**
  - **Arthralgies, trb digestifs** (constipation, nausées)
  - Fréquence des effets indésirables est dépendante de la dose
- Contre-indications :
  - **Grossesse** et **allaitement**
  - **Hypersensibilité** à l'u des constituants
  - **Affection hépatique** évolutive
- Précautions d'emploi : association aux fibrates (rhabdomyolyse), association aux inhibiteurs du CYP3A4, insuffisance rénale, association aux AVK

Fibrates :

- Mécanisme d'action : **stimule la lipolyse** par activation des récepteurs nucléaires PPARa => **diminution TG** (*par augmentation de l'activité de la LPL*) et **augmentation HDL** (*par synthèse des protéines majeures de HDL : ApoA I et A2*)
- Médicaments :
  Gemfibrozil (Lipur®)
  Bezafibrate (Befizal®)
  Fenofibrate (Lipanthyl®)
  Ciprofibrate (Lipanor®)
- Pharmacocinétique :
  - **Forte liaison aux protéines plasmatiques** : augmentation de l'effet des AVK
  - **Elimination** surtout **rénale**



- Indications : **hypertryglycéridémies, hyper-cholestérolémie** (en 2ème intention)
- Effets indésirables :
  - **Trb gastro-intestinaux**
  - **Myalgies** et augmentation CPK : **rhabdomyolyse** ++ (favorisée par IRénale et association aux statines)
  - **Augmentation transaminases**
  - **Lithiases biliaires**
  - **Allergie cutanée**
- Contre-indications :
  - **Insuffisance rénale** ou **hépatique sévères**

  - **Lithiase biliaire**
  - **Grossesse et allaitement**
- Interactions médicamenteuses :
  - Pas d'association avec une **statine**
  - Eviter associations avec des **médicaments potentiellement hépatotoxiques**

Résines échangeuses d'anions

- **Colestyramine : Questran®** : résine chélatrice des acides biliaires
- Mécanisme d'action : échange des ions chlore pour des acides bilaires dans le tractus intestinal :
  - Empêche réabsorption des acides bilaiires, diminue cycle entéro-hépatique des AB
  - Diminue le cholestérol total => augmentation du nombre des LDLR, induit augmentation de captation LDL par hépatocytes => diminution concentrations plasmatiques en LDL
- Indication : **hypercholestérolémie** isolée en 2ème intention, +/- association à statine
- Efficacité : diminution 15-25% CT et LDL, Augmente TG en début de Tt, HDL inchangé
- Effets indésirables :
  - **Trb gastro-intestinaux** (douleur, constipation, ballonneent, syndrome pseudo-occlusif)
  - Tt prolongé **risque de carence en vitamines liposolubles** (K, D, A, E)
- Interactions médicamenteuses :
  - Réduction de la résorption intestinale de **AVK**
  - Réduction possible de résorption intestinale d'autres médicaments (thiazidiques, digitaliques, phénobarbital…)

  → *Si association médicamenteuse : administrer 1h avant ou 2h après la prises de cholestyramine*

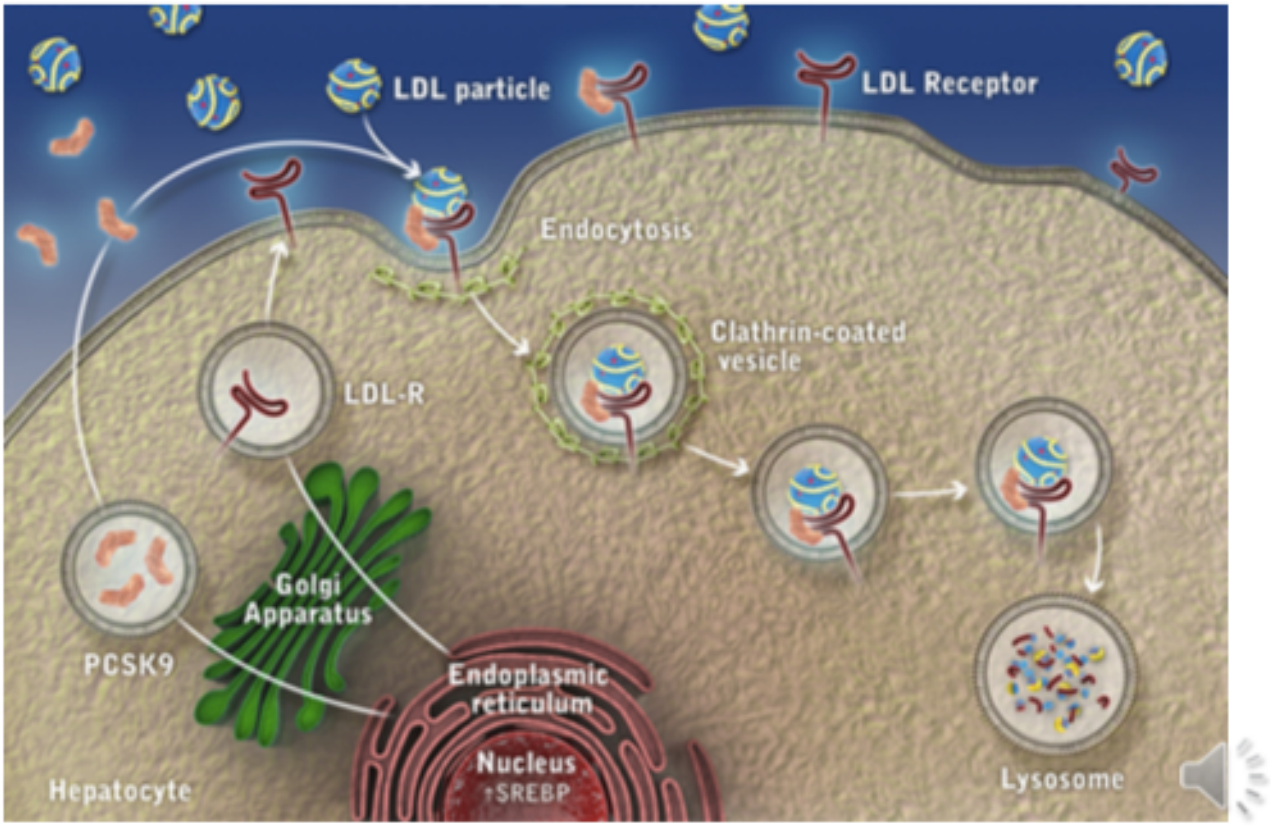
IV. Inhibiteurs de l'absorption intestinale du cholestérol

Ezetimibe (Ezetrol®)

- Mécanisme d'action : **Inhibition sélective de absorption intestinale** du cholestérol alimentaire, cholestérol biliaire et phytostérol
- Indications :
  - **Hypercholestérolémie** en 2nde intention : association avec statine ou monothérapie si statine mal tolérée
  - **Hypercholestérolémie familiale homozygote**
- Pharmacocinétique : cycle entéro-hépatique
  - Résorption digestive rapide
  - **Liaison** protéine plasmatique
  - **Glycuro-conjugaison** intestinale et hépatique
  - Elimination **bilaire** (80%) et urinaire
- Effets indésirables :
  - **Trb digestifs** (diarrhée, constipation, flatulence)
  - **Elévation des transaminases** (3N) surtout en association aux statines
  - **Elévation CPK**
  - **Myalgies**

V. Nouvelles thérapeutiques ciblant PCSK9 ?

Rôle de Proprotein convertase subtilisin/kexin-9 (PCSK9) dans la régulation de l'expression du LDL récepteur



VI. Hypolipémiant et dyslipidémie

- Dyslipidémie : anomalie quantitative ou qualitative d'un ou plusieurs lipides plasmatiques, très fréquentes ++ => Tt diététiques + exercice
- Si nécessité de Tt médicamenteux : **Statine** +++ sauf 3 cas : intolérance aux statines, LDL-CT < 1g/l associé à des TG élevés et HDL bas, hypertryglycéridémie sévère isolée (TG > 4g/l)
- Prise en charge hygiéno-diététique : arrêt alcool, arrêt tabac, régime alimentaire *(limitation d'apports en cides gras saturés, augmentation de consommation de légumes, fruits et produits céréaliers, limiter le cholestérol alimentaire)*, corriger le surpopids, éviter le sédentarisme, contrôler tous les FdR cardiovasculaires
- Tt par statine :
  - **Contrôle de transaminases** dans les 3 mois
  - Si symptôme musculaire inexpliqué sous statine => **dosage CPK**
  - Attention interactions médicamenteuses : CYP3A4
- Réduction LDL-cholestérol sérique = meilleur indicateur d'efficacité de la prévention cardiovasculaire par les hypolipémiants