

Les Hypocholestérolémiantes

**Pr Amadou Moctar DIEYE,
Laboratoire de Pharmacologie, UCAD, Dakar**

Quatrième année de Pharmacie, 13 janvier 2011

Introduction

Maladies du cœur et des vaisseaux (MCV)

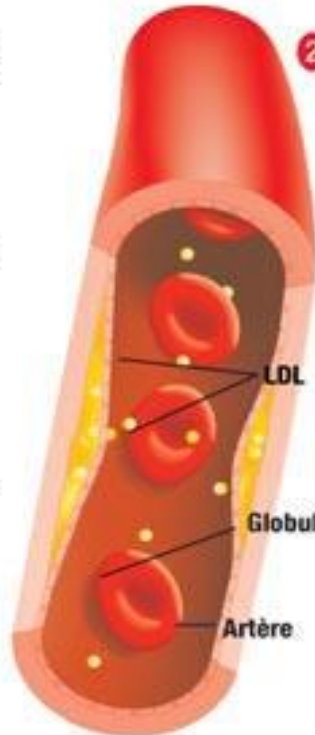
↔ Première cause de mortalité dans les pays développés

↔ $\frac{3}{4}$ dus à l'Athérosclérose: Par Formation de plaques d'athérome et sclérose des parois vasculaires (artériosclérose)

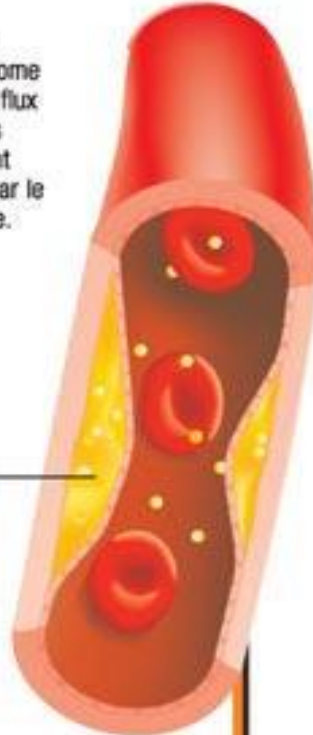
↓
Obstruer les artères

- ↓
- Cœur : Angor, Infarctus du myocarde
 - Cerveau: AVC
 - Maladies vasculaires périphériques

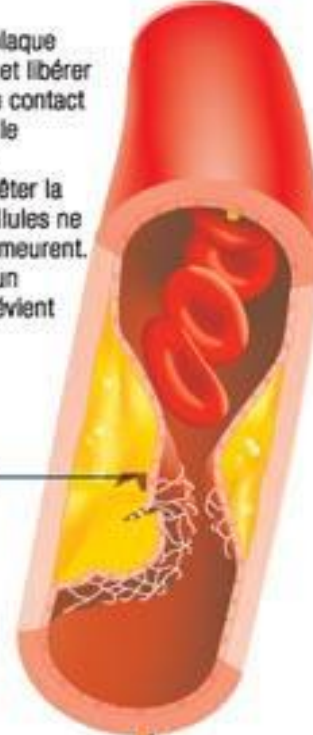
1 Des cellules chargées de "mauvais cholestérol" (LDL-C) s'accumulent dans la paroi des artères et provoquent son épaissement. Ces lésions, qui sont fréquentes, peuvent se produire n'importe où dans le système artériel mais se développent préférentiellement au niveau des grosses et moyennes artères, celles qui alimentent le muscle cardiaque, le cerveau ou les jambes. Elles se constituent précocement à partir de l'adolescence. Dans certaines conditions, en présence de "mauvais cholestérol" (LDL-C), de diabète ou d'autres facteurs de risque cardiovasculaire, elles peuvent s'aggraver.



2 Il se forme alors à la longue une plaque appelée " plaque d'athérome ", qui rétrécit l'artère : quand le flux sanguin est diminué, les cellules irriguées par cette artère peuvent manquer de l'oxygène apporté par le sang et souffrir : c'est l'ischémie.



3 A un stade plus avancé, la plaque d'athérome peut se fissurer et libérer son contenu, provoquant, au contact du sang, un caillot sanguin, le thrombus, qui peut boucher complètement l'artère et arrêter la circulation sanguine. Les cellules ne reçoivent plus d'oxygène et meurent. La rupture de la plaque est un phénomène brutal qui ne prévient pas.



L'athérosclérose est donc une maladie des artères, dans tout l'organisme, mais certains organes sont particulièrement vulnérables : LE CŒUR, LE CERVEAU, LES JAMBES.



Risque d'accident vasculaire cérébral

Risque d'artérite des membres inférieurs

Risque cardiaque

Le cœur est irrigué par les artères coronaires.

Si une coronaire est rétrécie par un dépôt de cholestérol, le sang ne passe plus suffisamment pour apporter aux cellules qu'elle irrigue l'oxygène dont elles ont besoin pour travailler. Le muscle cardiaque (le myocarde) souffre quand il doit fournir un travail supplémentaire lors d'un effort : c'est L'ANGOR D'EFFORT.



Si une coronaire est obstruée, la partie du cœur normalement irriguée par l'artère ne reçoit plus d'oxygène pour fonctionner : c'est L'INFARCTUS DU MYOCARDE.



Introduction

Principale cause de l'athérosclérose :

L'hypercholestérolémie

Les autres facteurs pouvant être impliqués

- Augmentation des concentrations des autres lipides
- HTA
- Tabac
- Obésité
- Sédentarité

Introduction

Objectifs du traitement:

- Prévenir l'infarctus du myocarde et les autres complications de l'athérosclérose

Approche du traitement

- Réduire la formation des plaques d'athérome par la prévention par la diminution du taux de cholestérol surtout (Prévention primaire)
- Action sur les plaques déjà formés (Prévention secondaire)

Taux de Cholestérol

- **Cholestérol total: 1,4 à 2,5 g/l**
- **Cholestérol-HDL: 0,4 à 0,5 g/l**
- **Cholestérol-LDL/ inférieur 2g/l**

Calcul du taux de Cholestérol LDL

- Par la formule de Friedewald
- A la condition que les Triglycérides soit inférieurs à 4 g/l
- En g/l : $[\text{LDL-C}] = [\text{CT}] - [\text{HDL-C}] - [\text{TG} / 5]$

Facteurs de Risque

Facteurs de risque cardiovasculaire

Âge :

- homme de 50 ans ou plus
- femme de 60 ans ou ménopausée

Antécédents familiaux de maladie coronaire précoce

- IDM ou mort subite avant 55 ans chez le père ou chez un parent de premier degré de sexe masculin
- IDM ou mort subite avant 65 ans chez la mère ou chez un parent de premier degré de sexe féminin

Facteurs de Risque

Tabagisme

Actuel ou arrêté depuis moins de 3 ans

HTA permanente

traitée ou non

Diabète de type 2

traité ou non

HDL-cholestérol inférieur à 0,40 g/l

quel que soit le sexe

Facteurs de Risque

Tabagisme

Actuel ou arrêté depuis moins de 3 ans

HTA permanente

traitée ou non

Diabète de type 2

traité ou non

HDL-cholestérol inférieur à 0,40 g/l

quel que soit le sexe

Concentrations "cibles " de LDL-cholestérol à atteindre en fonction du nombre de facteurs de risque cardiovasculaire (ANSM 2005)

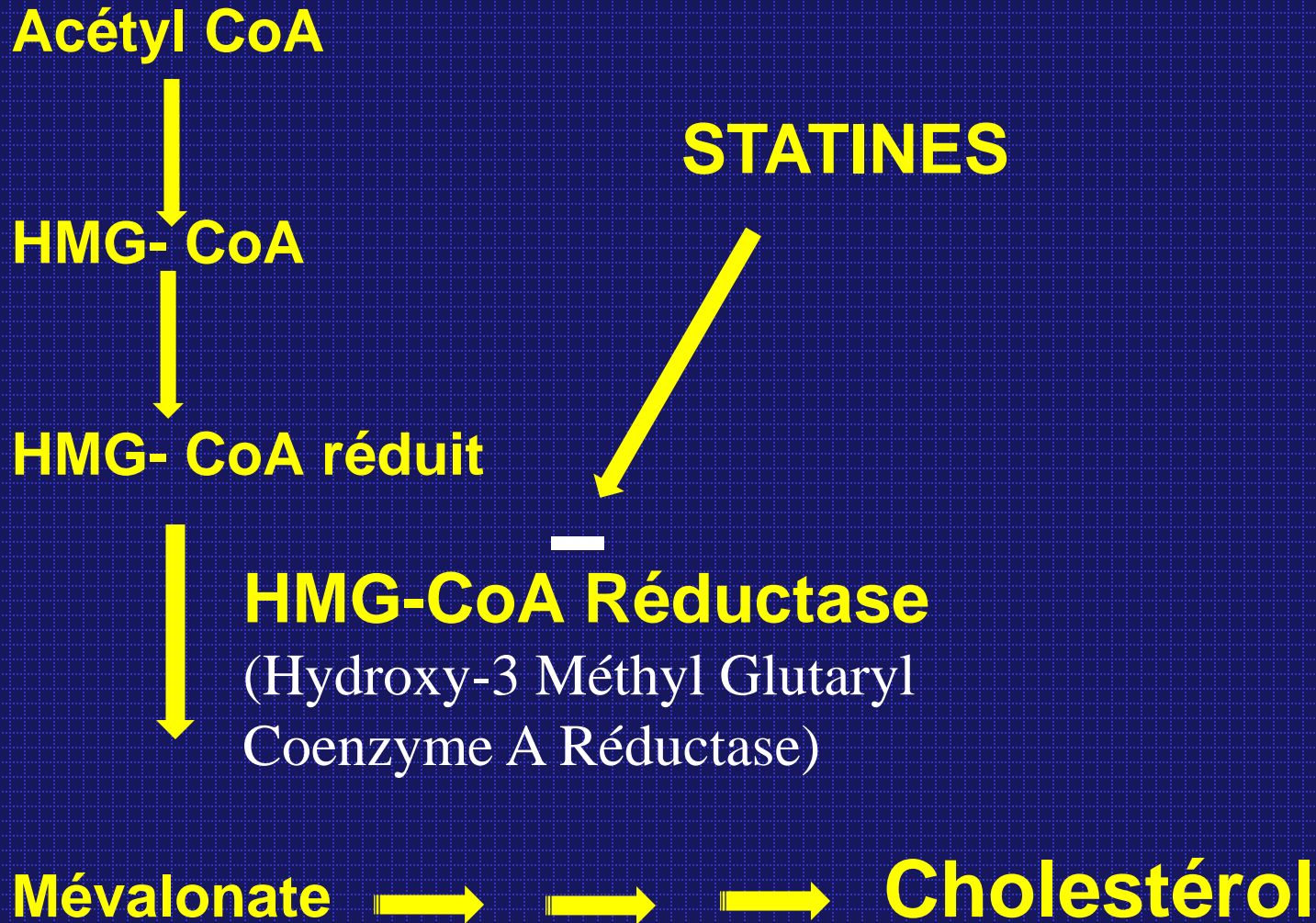
- **Patient à haut risque cardiovasculaire*** < 1,0 g/l
- **3 facteurs de risque** < 1,3 g/l
- **2 facteurs de risque** < 1,6 g/l
- **1 seul facteur de risque** < 1,9 g/l
- **Aucun facteur de risque** < 2,2 g/l

* ATCD de maladie cardiovasculaire, diabète de type 2 à haut risque, risque élevé de survenue d'un événement coronarien dans les 10 ans. Si HDL-Cholestérol >0,60g/l, Diminuer 1 FDR

Classification des médicaments

- Les Statines
- Les Résines fixant les acides biliaires
- Les Fibrates
- L'acide nicotinique

LES STATINES: MECANISME D'ACTION



LES STATINES: Pharmacocinétique

Les prodrogues : Hydroxylés en produits actifs dans TD

- Lovastatine
- Simvastatine

Les produits directement actifs:

- Atorvastatine
- Pravastatine
- Fluvastatine

Effet de Premier Passage Hépatique (toutes les statines)

Voie principale d'élimination principale: Biliaire

LES STATINES: Présentation*

Atorvastatine	Tahor, Lipitor	10,20,40 mg	Pfizer
Fluvastatine	Fractal, Lescol	20,40,80 mg LP 20,40,80 mg LP	Pierre Fabre Novartis
Lovastatine	Mévilone, Mévacor		
Pravastatine	Elisor, Vasten	20,40 mg 20,40 mg	BMS Aventis
Pitavastatine			
Simvastatine	Lodales Zocor	5,20,40 mg 5,20,40 mg	Sanofi- Synthélabo MSD

***N.B. Produits à prendre le soir si administration unique car synthèse cholestérol la nuit**

Les effets indésirables des Statines

Atteintes hépatiques

- Si taux élevé transaminases mais $< 3 N$: Continuer TTT et mesurer taux
- Si taux $> 3 N$ (antécédents hépatiques, abus d'alcool ...): Arrêter TTT

Taux transaminases à mesurer

- avant TTT et
- tous les 2 à 4 mois

Les effets indésirables des Statines

Atteintes Musculaires

- Augmentation de l'activité de la Créatinine-kinase (**10 % patients**)
- Plus douleurs généralisées des muscles squelettiques

Arrêt sinon Rhabdomyolyse (Myalgies importantes + Faiblesse Musculaire)
(**Retrait de la Cérivastatine**)

Plus Myoglobunurie  oligo-anurie

Médicaments favorisant "Pb Musculaires: Ciclosporine, fibrates, érythromycine

Taux Créatinine kinase à mesurer

- avant ttt et
- tous les 3 à 4 mois ou si douleur ou faiblesse musculaire

Si Taux > 2N: Arrêter TTT

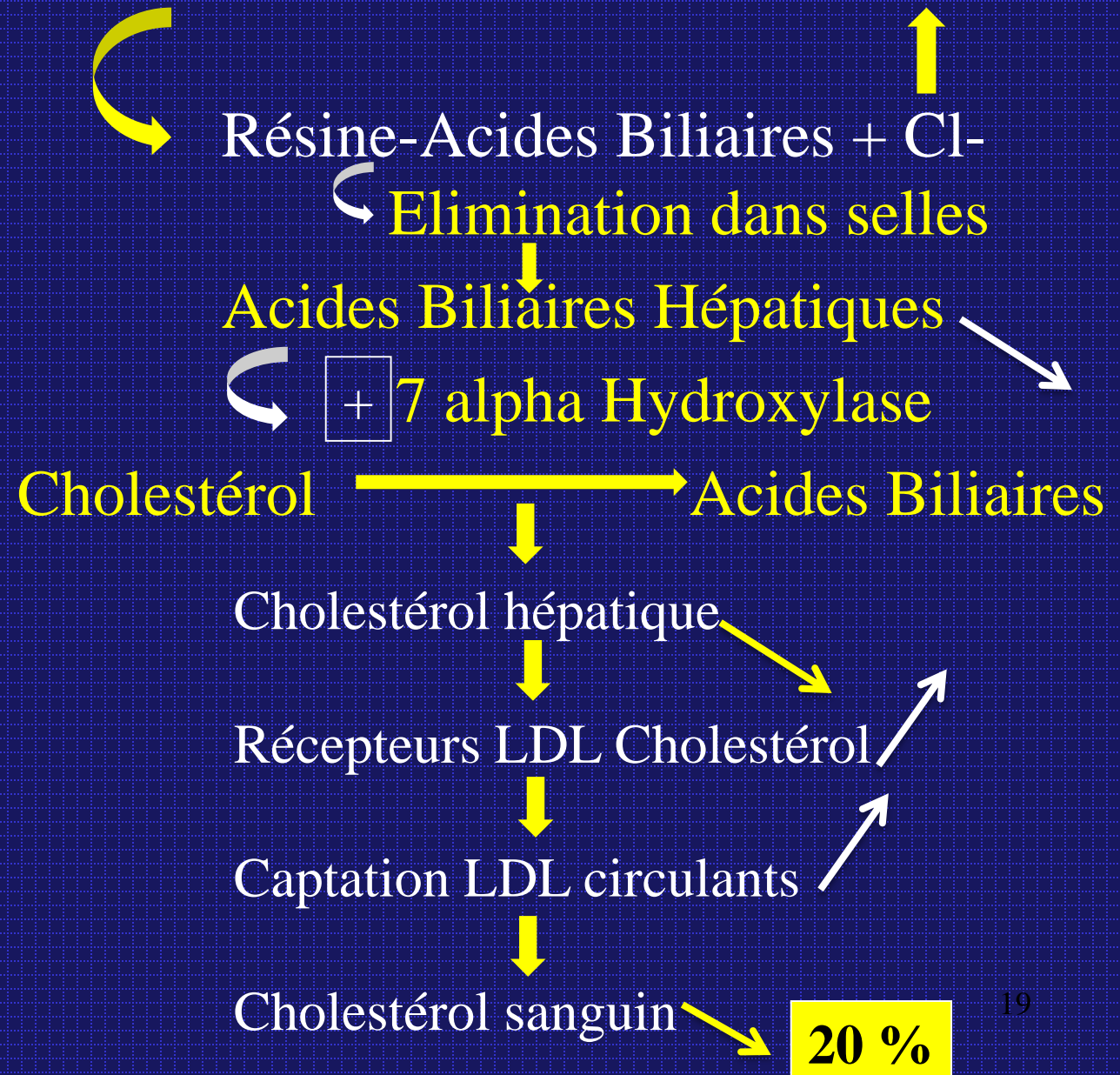
Statines et Essais cliniques

- Diminution Risques d'IDM
- Diminution Décès d'origine coronarienne
- Diminution Décès toutes causes
 - Coronariens: Prévention primaire
 - Sans antécédents: Prévention Primaire

Résines fixant les acides biliaires: Mécanisme d'action

Résine-Cl + Acides Biliaires

Absorbé



Résines fixant les acides biliaires: Effets indésirables

- Constipation
- Hyperchlorémie
- Diminution absorption d'autres produits:
(Produits à fonction acide):
 - Diurétiques
 - Antivitamine K
 - AINS

Ainsi, prendre Résines 2 à 4h après les autres médicaments

N.B. Exemple: Colestyramine ou QUESTRAN[®]

L'acide nicotinique: Mécanisme d'action

Taux plasmatique de VLDL et LDL



Par inhibition sécrétion hépatique de VLDL

Taux HDL



Fibrinogène



L'acide nicotinique : Niaspan LP®

Indications

- Normaliser les taux de LDL
 - ↳ hypercholestérolémie familiale hétérozygote
- Seul ou plus **statines**
 - ↳ hypercholestérolémie

Pharmacocinétique

vitamine hydrosoluble → Amides → urines

Toxicité

- Hyper uricémie (1/5 patients) →
- Hépto-toxicité grave mais rare → **Arrêt traitement**²²

L'acide nicotinique : Niaspan LP®

- Communiqués de presse - Numéro 275, septembre 2006 p.567

Acide nicotinique contre le cholestérol : trop d'inconvénients

L'acide nicotinique, à libération immédiate ou prolongée, a trop d'effets indésirables pour être utilisé comme médicament hypocholestérolémiant. À l'occasion de la commercialisation de l'acide nicotinique à libération prolongée (Niaspan°) comme hypocholestérolémiant dans certaines situations, la revue Prescrire souligne dans son numéro de septembre que l'évaluation de l'acide nicotinique à libération immédiate chez environ 5 000 patients suivis en moyenne 15 ans n'a pas montré d'effet sur la survie des patients.

Les effets indésirables de l'acide nicotinique à libération immédiate sont très fréquents et parfois sévères, notamment : bouffées de chaleur, troubles digestifs, troubles visuels, toxicité hépatique. Ils sont responsable d'un arrêt de traitement dans environ 50 % des cas. L'efficacité de l'acide nicotinique à libération prolongée n'a pas été évaluée sur des critères cliniques. La fréquence de ses effets indésirables est voisine de celle de la forme à libération immédiate.



En pratique, lorsqu'un régime alimentaire adéquat ne permet pas de faire suffisamment baisser les excès de cholestérol, les médicaments de premier choix sont ceux de la famille des statines, à commencer par la pravastatine et la simvastatine, qui ont démontré leur intérêt en terme de mortalité. Quand l'effet de ces médicaments paraît insuffisant et qu'une association avec un autre médicament est envisagée, le gemfibrozil ou la colestyramine sont à proposer, sous étroite surveillance, en raison de risques musculaires accrus.

Les fibrates : Mécanisme d'action

Activation de la lipoprotéine lipase



Hydrolyse accélérée des VLDL




Taux des triglycérides 

N.B. Peu d'effet sur cholestérol

 Peu d'effet sur plaque d'athérome

Les fibrates :

Bonne absorption digestive:

- Administration sous forme d'esters  Acides
- Forte fixation protéique, déplacement antivitamine K

Effet indésirables:

- Digestifs: dyspepsie, lithiase biliaire
- Musculaires: crampes, faiblesse musculaire, Rhabdomyolise (si + statines)

Les fibrates : Exemples de médicaments

GEMFIBROZIL: LIPUR[®]

FENOFIBRATE: LIPANTHYL[®]

CIPROFIBRATE: LIPANOR[®]

Conclusion:

- Hypocholestérolémiant

Médicaments de l'athérosclérose

- prévenir formation plaque d'athérome
- Permettent +/- sa régression

cholestérol LDL

Autres facteurs: inflammations, prolifération cellulaire

- Statines: place de choix
 - Efficacité démontrée sur critères cliniques
 - Mécanisme d'action à élucider
 - Problème de rhabdomyolyse.