

LES NORMOLIPEMIANTS

Généralités :

Les lipides circulent dans l'organisme sous forme de lipoprotéines constituées par un corps lipidique et des apolipoprotéines spécifiques distinguant 05 types de lipoprotéines : VLDL, IDL, LDL, HDL, Chylomicrons (l'apolipoprotéines joue un rôle de stabilisant de ligand et de cofacteur enzymatique) :

Chylomicrons : ayant une apoLP B48 transportent surtout les triglycérides alimentaires de l'intestin vers les autres tissus

VLDL : ayant une apoLP B100 transportent surtout les triglycérides endogènes du foie vers les autres tissus

IDL : à apoLP B100 transportant les triglycérides et le cholestérol

LDL : à apoLP B100 transportant surtout le cholestérol

HDL : à apoLP AI et AII transportant le cholestérol et les phospholipides

Les Chylomicrons sont d'origine intestinale subissent une hydrolyse plasmatique par la lipoprotéine lipase pour libérer les acides gras à l'utilisation tissulaire, la fraction restante (remnants) est captée par le foie. Les VLDL sont d'origine hépatique subissent l'action de la lipoprotéine lipase vasculaire pour donner les IDL puis les LDL ces derniers seront captés par le foie via les LDL récepteurs. Entre temps des échanges permanents se font avec l'HDL qui assure le retour du cholestérol vers le foie

Les dyslipidémies: correspondent à une modification de la concentration plasmatique en lipides. Il s'agit généralement d'une augmentation soit par excès de synthèse soit par défaut de métabolisme ou encore par ralentissement des transports

Les causes peuvent être génétiques (anomalie enzymatique), environnementales (alimentation inadaptée) ou secondaire à une autre pathologie (diabète)

Les dyslipidémies sont classées en 05 types :

Type I : rare d'ordre génétique caractérisé par une augmentation post prandiale des triglycérides suite à l'augmentation des Chylomicrons

Type II : IIa ; élévation du cholestérol par élévation des LDL

IIb ; élévation du cholestérol et de triglycérides (\uparrow VLDL et LDL)

Type III : VLDL et LDL anormales riches en cholestérol (génétique)

Type IV : augmentation des triglycérides endogènes (\uparrow VLDL)

Type V : augmentation des triglycérides endogènes et exogènes (\uparrow VLDL et Chylomicrons)

L'implication directe de l'hyperlipidémie est la formation de plaque athéromateuse, processus complexe résultant de l'accumulation des LDL dans les espace sous endothélial, leur oxydation et migration vers l'intima vasculaire suscitant une activation cellulaire des lymphocytes, monocytes et macrophages. Ces dernières internalisent les LDL oxydées formant la strie lipidique à ce phénomène s'ajoute la prolifération et la migration des cellules musculaires lisse vers l'intima, petit à petit la plaque se forme.

LES MEDICAMENTS NORMOLIPEMIANTS

I- Les fibrates : clofibrate, fénofibrate, gemfibrozyl

1- Mode d'action :

Ils diminuent les triglycérides et augmente les HDL par fixation sur une récepteur nucléaire ; le PPAR α ce dernier nécessite l'activation du récepteur X au rétinoïdes RXR par sont ligand naturel pour pouvoir agir sur la transcription géniques d'enzymes impliquées dans le métabolisme des lipoprotéines.

Les triglycérides sont diminués par réduction de la synthèse hépatique des VLDL et par activation du métabolisme des VLDL et des Chylomicrons par la lipoprotéine lipase vasculaire.

Les HDL voient leur production accrue par stimulation de la synthèse de l'apolipoprotéines A I.

Par ailleurs les fibrates inhibent la transcription de gènes codant pour des molécules pro inflammatoires impliqués dans le processus de la formation d'athérome

2- Indications :

Surtout utilisés dans les Hypertriglycéridémie pures type IV et V, les fibrates sont également prescrits dans les dyslipidémies type II et III. Ils sont actuellement supplantés par les statines car bien que réduisant le taux de lipides, les risques cardiovasculaires ne sont pas pour autant diminués, la morbidité reste élevée avec ces molécules

3- Effets indésirables : Troubles digestifs cutanés, fatigue et myalgie et rarement formation de calculs biliaires

4- Contre-indications : insuffisance hépatique ou rénale, grossesse et enfant

5- Interactions : ils déplacent la liaison protéique de la Warfarine, phénytoïne et furosémide. L'association aux statines est déconseillée.

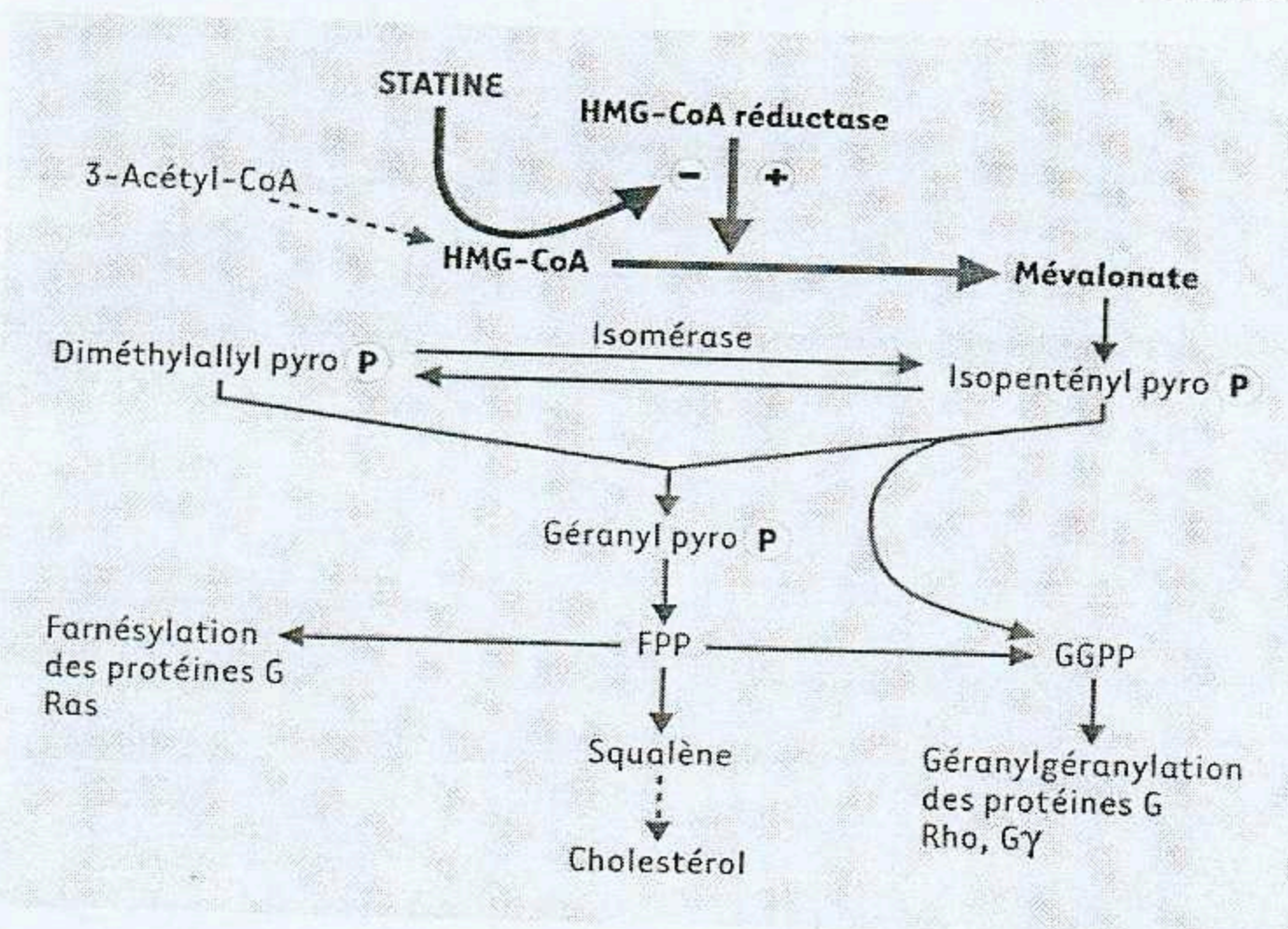
6- Pharmacocinétique :

L'absorption est rapide et complète (à 90%), forte liaison protéique (95%) distribution large au niveau du foie, rein et intestin. Métabolisme hépatique par Glucuroconjugaison et excrétion urinaire avec des demi-vies variant de 1.5 à 2H et jusqu'à 20H pour le fénofibrate

II-les statines : Simvastatine, atorvastatine, lovastatine

1- Mode d'action :

Réduisent la cholestérolémie par inhibition d'une enzyme de synthèse : l'HMGCOA



Il s'ensuit une baisse de la concentration du cholestérol libre mais aussi lié sous forme de LDL. En effet la baisse du cholestérol active des mécanismes de rétrocontrôle conduisant à une surexpression des récepteurs au LDL augmentant ainsi la captation hépatique de ces derniers.

Aussi, les statines exercent de nombreux effets pléiotropes dont :

- ↓VLDL, ↓IDL: ↓TG
- ↓risque athérogène par: ↓inflammation, des facteurs de coagulation, de la prolifération des cellules musculaires lisses et de l'oxydation des LD par les macrophages
- Amélioration de la fonction vasculaire par ↑synthèse du NO

2- Indications :

Hypercholestérolémies pures et mixtes type : III, IIa, IIb

Préventions des complications cardiovasculaires chez les sujets prédisposés

Les statines sont envisagées pour le traitement de la maladie d'Alzheimer, des cancers et de l'ostéoporose

3- Effets indésirables : bien tolérées à l'exception de la toxicité musculaire s'exprimant par une myolyse (rare mais grave)

4- Contre-indications : insuffisance hépatique et allaitement

5- Interactions :

La ciclosporine et les fibrates accroissent le risque de myolyse

Le kétoconazole, les anti protéases, l'amiodarone, le Vérapamil et les macrolides inhibent le métabolisme des statines tandis que les statines entrent en compétition avec les anti vitamine K pour la liaison à l'albumine

6- Pharmacocinétique :

L'absorption est rapide mais l'effet de premier passage hépatique réduit la biodisponibilité. La Simvastatine et la lovastatine: prodrogues

Les statines sont fortement liés aux protéines plasmatiques (>90%) et largement distribuées

Le métabolisme est hépatique (cytp450) pour Simvastatine et atotvastatine donnant des métabolites actifs. Les autres molécules sont peu ou pas métabolisées

L'excrétion surtout biliaire t1/2 long pour l'atorvastatine

III-les séquestrant d'acides biliaires : cholestyramine

Résine échangeuse d'anions substituant son ion chlorure par les acides biliaires interrompant ainsi leur cycle entérohépatique et provoquant leur élimination directe par voie fécale

Il en résulte une diminution de l'absorption du cholestérol exogène et une réduction de la concentration du cholestérol endogène qui est utilisé pour la néo synthèse d'acides biliaires. Au total, la concentration du cholestérol global chute et les récepteurs aux LDL se retrouvent en surexpression

L'action est locale sans résorption. Les effets II se résument en une ↓ de l'absorption des vitamines A, D, E, K et une constipation

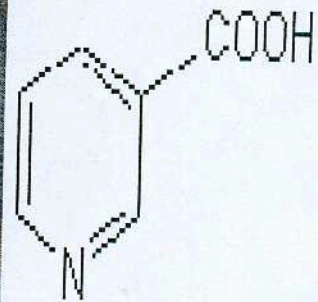
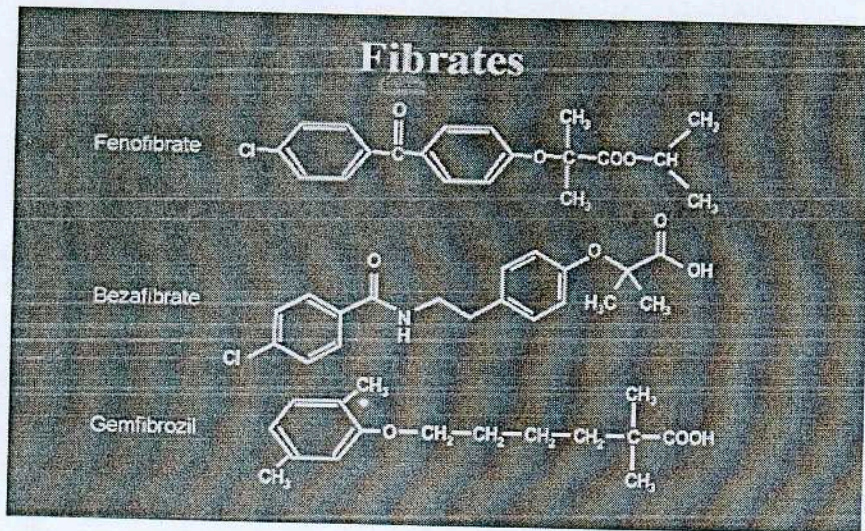
Les interactions concernent la diminution de l'absorption des anti vit K, digitaliques par complexation à la cholestyramine

La cholestyramine est indiquée dans les hyper cholestérolémies (IIa, IIb), le prurit et la cholestase hépatique

Elle est contre indiquée chez l'enfant, la femme enceinte et le vieillard à cause du risque de la carence vitaminique. En cas d'obstruction totale des voies biliaires et de constipation chronique.

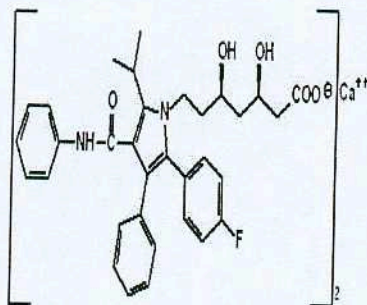
IV-l'acide nicotinique :

Apparenté à la famille des vitamines du groupe B, il agit par un mécanisme indépendant de l'action vitaminique en diminuant la production de VLDL et de LDL, en augmentant la clairance des VLDL et de la production des HDL. Son usage est limité à cause de la mauvaise tolérance.

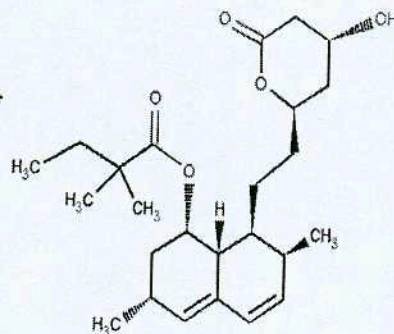


Acide nicotinique

Atorvastatine



Simvastatine



cholestyramine

