

Faculté de médecine

Département de pharmacie

Module de pharmacologie spéciale

2012/2013

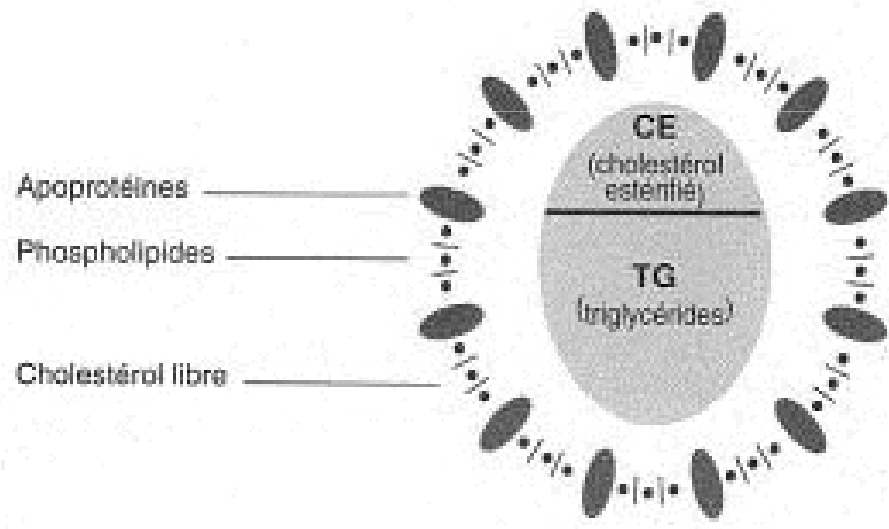
Dr. Guergouri F.Z



HYPOLIPEMIANTS

Métabolisme des lipoprotéines

- Les lipides (non solubles dans le plasma) circulent sous forme de lipoprotéines
- Lipoprotéine=lipides (insolubles dans l'eau)+apolipoprotéine (soluble dans l'eau)



- **Il existe 5 lipoprotéines qui diffèrent selon le contenu lipidique et selon le (ou les) type(s) d'apolipoprotéines :**

- **Chylomicrons**

- **VLDL (very low density lipoproteins)**

- **IDL (intermediary density lipoproteins)**

- **LDL (low density lipoproteins)**

- **HDL (high density lipoproteins)**

- **Lipoprotéines riches en TG :**

- Chylomicron

- VLDL

- IDL

- **Lipoprotéines riches en Cholestérol :**

- LDL

- HDL

Les Hypolipémifiants

- ✓ Ces médicaments ont pour but de diminuer le taux des LDL et les VLDL dans la circulation sanguine
- ✓ Etroite relation entre le niveau du cholestérol sanguin et la fréquence de survenue des complications cardiovasculaires
- ✓ L'augmentation des LDL peut provoquer de l'athérosclérose
- ✓ L'athérosclérose est la cause de l'IDM, des AVC et des thrombus

Les 3 classes médicamenteuses indiquées sont :

- Les résines échangeuses d'ions (cholestyramine)**
- Les fibrates**
- Les inhibiteurs de l'HMG CoA réductase
(Statines)**

Les Résines échangeuses d'ions

Cholestyramine (Questran)

Pharmacocinétique

- La colestyramine n'est pas absorbée
- Dans le tractus intestinal, elle échange les ions chlore pour des acides biliaires qu'elle lie

Mécanisme d'action:

- Résine basique synthétique échangeuse d'ions
- Possède une forte affinité pour les acides biliaires
- Fixe les acides biliaires dans la lumière intestinales sous forme d'un complexe insoluble, inhibant ainsi leur cycle entéro hépatique augmentant leur élimination fécale

Pharmacodynamie

- Les acides biliaires sont normalement réabsorbés dans le jéjunum dans une proportion d'environ 95 %.
- Leur excrétion peut être augmentée jusqu'à 10 fois avec la prise de cholestyramine.
- Le catabolisme du cholestérol est ainsi augmenté et sa résorption digestive est également diminuée.
- Il en résulte une diminution de la concentration intrahépatocytaire de cholestérol.
- Ceci a pour conséquence l'augmentation du nombre des récepteurs membranaires de l'hépatocyte aux lipoprotéines LDL ce qui induit l'augmentation de la captation des lipoprotéines LDL par les hépatocytes ⇒ ↓ LDLc

Indications:

- Hypercholestérolémie :
 - Lorsque le régime adapté et assidu s'est avéré insuffisant
 - Lorsque la cholestérolémie après régime reste élevée et/ou qu'il existe des facteurs de risques associés

Effets indésirables:

- Essentiellement troubles digestifs
 - Constipation, douleurs abdominales, éructations, ballonnement, diarrhées, météorisme, brûlures épigastriques, nausées, vomissements.

Contre-indications:

- Absolues :
 - Insuffisance hépatique et en particulier obstruction complète des voies biliaires
 - Allergie
 - Phénylcétonurie, en raison de la présence d'aspartame
- Relatives :
 - Acides biliaires
 - En cas de constipation chronique

Interactions médicamenteuses:

- Acides biliaires (acide chénodésoxycholique, acide ursodésoxycholique) : ↓ de l'effet (fixés par la colestyramine et éliminés)
- Anticoagulants oraux, digitaliques, hormones thyroïdiennes : ↓ diminution de l'effet (diminution de leur absorption intestinale)

Les Fibrates

| DCI | Nom de spécialité |
|--------------------|-------------------|
| Fénofibrate | Lipanthyl |
| Bézafibrate | Béfizal |
| Ciprofibrate | Lipanor |
| Clofibrate | Lipavlon |

Pharmacocinétique:

- Bien résorbés par voie orale
- Fortement lié aux protéines plasmatiques
- En grande partie métabolisés
- Élimination rénale

Mécanisme d'action:

Agonistes des récepteurs nucléaires PPAR α

- PPAR α = récepteur nucléaire impliqué dans la régulation du métabolisme des LP
- Inhibent la synthèse et la libération des VLDL
 - \downarrow TG et VLDL
- \uparrow synthèse des Apo A1 et A2
 - \uparrow HDL

Indications:

- Hypertriglycéridémies, Lorsqu'un régime adapté et assidu s'est avéré insuffisant
- Hypercholestérolémies

Contre-indications:

- Insuffisance hépatique
- Insuffisance rénale

Effets indésirables:

- Essentiellement troubles digestifs: Constipation, ballonnement
- Atteintes musculaires: Myalgies diffuses, Rhabdomyolyses rares
- Atteintes hépatiques : ↑ transaminases
- Allergie

Interactions médicamenteuses:

- Associations de fibrates : ↑ risque de rhabdomyolyse et d'antagonisme pharmacodynamique entre les deux molécules
- Inhibiteurs de l'HMG CoA réductase : ↑ risque d'effets indésirables musculaires à type de rhabdomyolyse
- Anticoagulants oraux : ↑ risque hémorragique par déplacement de ses liaisons aux protéines plasmatiques

Les Statines

| DCI | Nom de spécialité |
|----------------------|-------------------|
| Atorvastatine | Tahor |
| Fluvastatine | Lescol |
| Pravastatine | Elisor |
| Simvastatine | Zocor |
| Rosuvastatine | Crestor |
| Cérvastatine | Staltor |

Pharmacocinétique:

- Métabolites actifs pour simvastatine et lovastatine
- Tous métabolisés par le foie et subissent un EPPH important

Mécanisme d'action:

Inhibiteurs de l'HMG CoA réductase



Synthèse cholestérol ↓

LDL-R ↑ (up-regulation)

[LDL-C et VLDL] plasm ↓

- Action hypocholestérolémiante :
 - ↓ LDL et VLDL surtout
 - légères ↑ HDL et ↓ TG

Pharmacodynamie:

- Ils inhibent le fonctionnement de l'HMG CoA réductase qui contrôle la synthèse hépatique du cholestérol en transformant l'hydroxy-méthyl-coenzyme A en acide mévalonique précurseur des stérols.
- La réduction de synthèse hépatique de cholestérol entraîne une augmentation des récepteurs à haute affinité des LDL et l'extraction par le foie des LDL et VLDL plasmatiques circulants. Il en résulte une baisse LDL et VLDL plasmatiques.
- Une légère diminution des triglycérides et une modeste augmentation des HDL est également observée lors de l'administration des statines.
- La réduction du taux des LDL est dose dépendante. Avec les doses habituellement préconisées, la réduction varie entre 20 et 30% mais peut atteindre 50% avec les fortes doses des statines les plus puissantes comme l'atorvastatine.

Indications:

- Hypercholestérolémie pures ou mixtes
- Prévention cardiovasculaire: l'administration des statines soit en prévention secondaire après un IDM, soit en prévention primaire chez les patients présentant une hypercholestérolémie, réduit la fréquence de la morbi-mortalité cardiovasculaire.

Effets indésirables:

- Troubles musculaires: Fatigue musculaire, myalgies, crampes associées ou non à ↑ CPK
Rarement rhabdomyolyse
- Troubles hépatiques: ↑ transaminases (surveillance)

Contre-indications:

- Allergie
- Myopathie
- Affection hépatique évolutive ou élévation prolongée inexplicquée des transaminases sériques
- Grossesse et allaitement
- Association à des puissants inhibiteurs du CYP3A4
 - itraconazole, kétoconazole, inhibiteurs de protéase du VIH, érythromycine, clarithromycine (↑ risque de rhabdomyolyse)
 - Éviter jus de pamplemousse
- Précaution d'emploi avec les AVK (potentialisation des AVK)