

Normolipémiants

Les raisons de leur prescription

- Risque lipidique (épidémiologie)
- Baisse du cholestérol (LDL)
- Efficacité du traitement

Avant le traitement : que faire ?

- Détermination des facteurs de risques
- Evaluation du risque global

Médicaments

- Classification
- Choix
- Surveillance et adaptation posologique

Risque lipidique (épidémiologie)

Relation positive entre cholestérol plasmatique et incidence des maladies coronaires

- Augmentation rapide du risque si cholestérol supérieur à 2g/l

Rappel :

- Transport du cholestérol par LDL et relation positive entre LDL et mortalité coronaire, relation positive étroite cholestérol seul
- Transport du cholestérol par LDL qui se fait à partir du foie et va vers les tissus périphériques
- HDL relation inverse avec incidence des maladies coronaires (protection)

L'élévation des triglycérides élève beaucoup l'incidence de l'insuffisance coronaire quand le HDL est bas

- Association des triglycérides + HDL bas, encore plus athérogène que cholestérol élevé

Une baisse du LDL diminue l'incidence des évènements coronaires

- Démonstré chez les normolipémiants et les hypercholestérolémiques
En prévention primaire (asymptomatique sur plan coronaire)
En prévention secondaire (accidents coronaires)

Déterminer les facteurs de risque

- Suspicion d'une hyperlipidémie

Bilan de dépistage après 12h de jeûne

Cholestérol supérieur à 2g/l

Triglycérides supérieurs à 2g/l

2^{ème} bilan après 12h de jeûne, si cholestérol supérieur à 2g/l

EAL (Exploration Anomalie Lipidique)

Aspect du sérum (on dirait du beurre)

Triglycérides ; Apoprotéine B ; HDL

Calcul du LDL = Cholestérol total - (HDL) - Triglycérides/5

(si TG inférieur à 4g/l)

Classification des hyperlipidémies (3 groupes)

- Hypercholestérolémie pure
LDL élevé (supérieur à 1,6g/l)
TG normaux
- Hypercholestérolémie mixte
LDL élevé (supérieur à 1,6g/l)
TG élevé
Rapport TG/Chol supérieur à 2,5
- Hypertriglycéridémie
TG élevé
Rapport TG/Chol supérieur à 2,5

Evaluation du risque global

Facteur de risque

- Homme de 45 ans
- Femme ménopausée
- Antécédents familiaux : athérosclérose avant 55 ans ?
- Diabète
- Tabagisme
- HDL inférieur à 0,35 g/l

(Nombre de facteurs de risque abaissé de 1 si HDL supérieur à 0,6g/l)

Origine du cholestérol

2 organes : Foie, lieu de synthèse
Intestin : lieu d'absorption

6 Classes de médicaments

Résines échangeuses d'ions

Fibrages

Anti-oxydants

Statines

Inhibiteur d'absorption du cholestérol intestinal

Acide nicotinique

Association de médicaments

Nouveaux normolipémiants

- 120 millions de personnes concernés par l'hypercholestérolémie et seulement la moitié sont pris en charge
- Options thérapeutiques déjà existantes :
Séquestration d'acides biliaires
Fibrates → Statines → « nouvelle molécule »

Résine échangeuse d'ions

Colestyramine QUESTRAN® : sachet de 4g

Mécanisme d'action : On a chélation des acides biliaires dans la lumière intestinale. Une augmentation des acides biliaires se traduit par une augmentation du nombre de récepteurs LDL

Posologie : 1 sachet 3 fois par jour avant les repas

Effets indésirables : constipation (atténuée par une augmentation progressive des doses)

Interactions médicamenteuses : bloque les acides biliaires et aussi les médicaments lipophiles et donc les interactions avec les antivitamines K

Fibrates

Médicaments commercialisés :

- Fénofibrates (FENOFIBRATE® ; FEGENOR® ; LIPANTHYL® ; SECALIP®)
- Bézafibrate BEFIZAL®
- Ciprofibrate LIPANOR®
- Gemfibrozil LIPUR®

Ce sont des acides aryloxyalcanoïques

Mécanisme d'action :

Effet sur la concentration et la distribution des lipoprotéines

Modification du métabolisme des lipoprotéines circulantes par :

- Inhibition de la synthèse des VLDL
- Accélération du catabolisme des VLDL (lipoprotéine lipase)

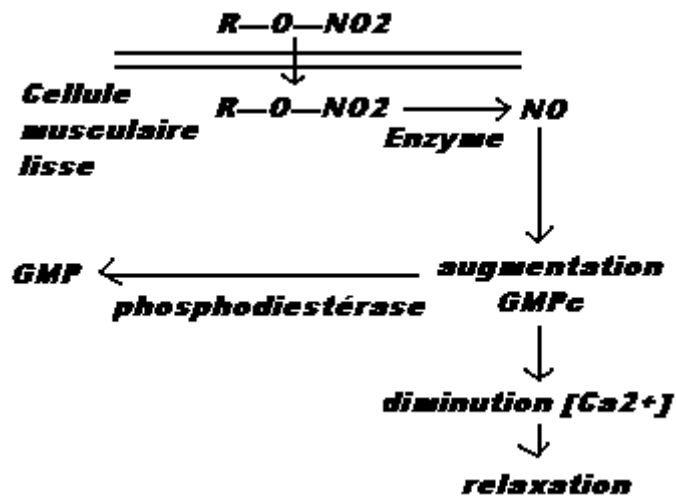
Observation :

- Diminution des triglycérides (50%)
- Augmentation légère des HDL
-

Mécanisme moléculaire :

- Fibrates = activateurs des PPAR α (Peroxisome Proliferator Activated Receptor) qui sont des récepteurs nucléaires hormonaux, 3 types (α ; δ ; γ) codés par 3 gènes différents.
- Les acides gras et leurs dérivés (éicosanoïdes ; PGI₂ ; dérivés oxydés d'AGPI...) sont des ligands naturels.
- Fibrates = ligands pharmacologiques = activateurs de PPAR α
- PPAR s'associe à un autre récepteur nucléaire « RXR aux rétinoïdes » (Retinoids X receptor) qui après activation par le ligand (acide 9 cis rétinoïde), s'associe au PPAR
- Complexe PPAR/RXR, activé stimule la transcription du gène contenant un élément de réponse au PPAR → PPRE (Peroxisome Proliferation Response Element)
- Effet des fibrates sur le métabolisme lipidique lié à leur capacité de stimuler l'expression de gènes codant pour les lipoprotéines qui contrôlent ce métabolisme

Dérivés nitrés sont des promédicaments. On a une bioactivation au niveau des parois vasculaires



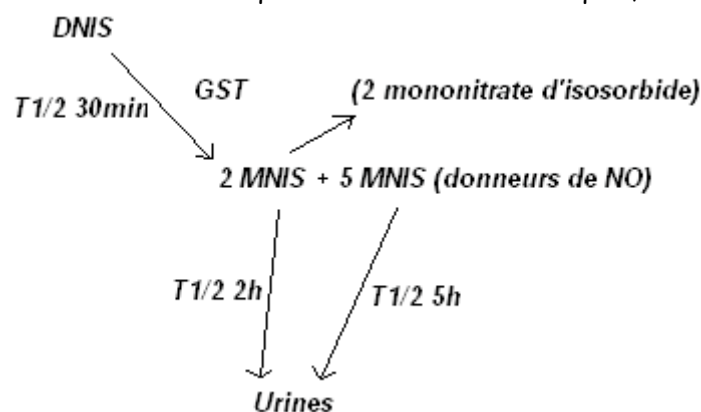
Contre indiqué pour l'angor car tachycardie et donc augmentation de l'ischémie comme le Sildénafil VIAGRA® (inhibiteur de la phosphodiesterase)

Donneurs de NO et pharmacologie

Au niveau de la circulation sanguine systémique, ces composés sont des vasodilatateurs mais avec prédominance sur le domaine veineux, augmentation du stockage sanguin périphérique et donc diminution du retour veineux et diminution des pressions de remplissage et diminution du volume du ventricule et donc meilleure agrégation du cœur qui va travailler dans de meilleures conditions. A forte dose ces produits agissent aussi sur les artères et peuvent entraîner une diminution de la pression artérielle et tachycardie réflexe. Effet bénéfique au niveau des coronaires : vasodilatation aussi. Donc bénéfique pour des coronaires sténosés ou si on a des spasmes et donc ils sont améliorer la circulation au niveau cardiaque. Relation musculaire des bronches, au niveau oculaire, au niveau gastro-intestinal, au niveau urinaire, au niveau plaquettaire vont avoir un effet anti-agrégant plaquettaire (bénéfique dans l'angor).

Effet embêtant : lors de l'utilisation répétée on a accoutumance c'est-à-dire qu'il y a perte de l'efficacité de ces produits. Cet effet est réversible à l'arrêt du traitement. Maux de tête en début de traitement et après ça va mieux. Il existe sous de nombreuses formes : comprimés, forme à libération prolongée, spray (le plus utilisé), formes destinées à la voie veineuse (urgence), dispositif transdermiques.

Ex : dinitrate d'isosorbide RISORDAN®, LANGORAN® : Avant d'arriver dans le sang on a un premier passage hépatique (biodisponibilité = 60%). La glutathion S transférase hydrolyse une fonction ester nitrique. On a 2 fonctions nitriques, on a 2 fonctions alors obtenus.



5 MNIS utilisé dans la pharmacie : Mononitrate MONICOR® car il ne subit pas le premier passage hépatique. Elimination rénale

Indications thérapeutiques

Insuffisance coronaire :

- **Angor d'effort stable** : dans le traitement de la crise par voie sublinguale soit par voie veineuse, spray en prévention ou en crise (agit en 2 à 3 minutes). Prévention (une personne doit monter 2 étages...). Seuls médicaments utilisables dans la crise
- **Traitement de fond** : médicaments par voie orale à libération prolongée, surtout patch (dispositif transdermique). Attention à l'état chronique, adaptation (à garder 10 à 12h maximum). Utilisation discontinuée. On le met le matin et on l'enlève le soir pour que la nuit il se déshabitue. On prescrit un β -bloquant pour la nuit pour éviter la crise.
- **Angor instable ou infarctus du myocarde** : plutôt la voie veineuse car urgence.

Insuffisance cardiaque :

Le cœur ne peut plus répondre aux besoins. Les dérivés nitrés vont être utilisés dans l'insuffisance cardiaque aigüe, dans l'œdème aigüe du poumon par exemple (liquide dans les alvéoles pulmonaires). Par voie veineuse et on donne un diurétique pour faire chuter la pression dans les poumons.

Insuffisance cardiaque chronique :

Ne sont pas le traitement de choix, ce sont des composés utilisés en association avec les traitements classiques lors de cas graves.

Effets indésirables :

Vasodilatateurs d'action rapide

- Céphalées en début de traitement dues à la vasodilatation
- Bouffées vasomotrices (vasodilatation de la face)
- Irritation cutanées (on doit prévenir quand on met des patches il faut varier l'endroit du patch, eczéma ou érythème de contact) mettre aux poignets, chevilles, bras etc...
- Hypotension orthostatique : diminution des doses au début du traitement. Vasodilatation à redouter si le patient prend un anti-hypertenseur (diurétique, β -bloquant etc...) -> risque de syncope
- Collapsus cardio-vasculaire : ce cas de surdosage
- Méthémoglobinémie : oxydation du Fer de l'hémoglobine -> cyanoses, troubles de la conscience et même hémolyse (pour les POPPERS)

Contre-indications :

En cas de défaillance cardio-vasculaire aigüe ou encore des personnes ayant une hypotension artérielle.

Association avec trouble de l'érection (Sildénafil VIAGRA®)

Avec molsidomine CORVASAL® et nicorandil IKOREL® car des produits vont avoir le même mode d'action

Dérivés apparentés

Molsidomine CORVASAL®, Nicorandil IKOREL®

Sydnominines (découvert à Sydney), hétérocycle, 1,2,3 oxadiazoles, caractère aromatique prononcé

Molsidomine CORVASAL®

Linsidomine CORVASAL® (aussi) en intra-coronaire 1mg, en intra-veineux 10mg

Pharmacocinétique

Molsidomine CORVASAL® : composé va être résorbé facilement mais biodisponibilité = 40%. Car on a un premier passage hépatique. C'est un promédicament

Différents avec les dérivés nitrés qui nécessitent une activation enzymatique et ici c'est une activation chimique et donc pas d'accoutumance. Elimination rénale à plus de 80%. En prévention de la crise angineuse (angor d'effort et de repos => spasme) composé très efficace. Linsidomine CORVASAL® intraveineux en hôpital dans l'angor instable. Linsidomine CORVASAL® intracoronaire au cours d'une exploration des coronaires pour éviter les spasmes quand on explore. On les utilise si le patient a des spasmes hors exploration. Même effets indésirables (hypotension, hypovolémie) VIAGRA etc..

Nicorandil ADANCOR®, IKOREL®

Mode d'action :

Se comporte comme un activateur des canaux K⁺ ATP dépendant, hyperpolarisation et donc fermeture des canaux voltage-dépendant, relation des fibres musculaire lisses => diminution de la post charge.

On a aussi donneur de NO => action sur la circulation de retour, diminution de la précharge

On a donc enfin diminution de la consommation d'O₂, effet vasodilatateur au niveau des coronaires => spasmolytiques

Pharmacocinétique : en oral, 2x10mg/j

Biodisponibilité = 80% (1^{er} passage hépatique pas significatif), il va dans le sang et il est peu lié aux protéines plasmatiques et subit un métabolisme hépatique important et on a des métabolites inactifs qui vont dans l'urine (élimination rénale)

Indication : prophylaxie, angor d'effort (prévention de la crise) utilisable seul ou associé

Effets indésirables : même que dérivés nitrés, peut entraîner des aphtes, ulcères buccal, et ulcères anales en plus => arrêt du traitement. Ces ulcères là proviennent surtout si la dose forte

Contre-indication : En cas de choc cardiogénique,
Association avec Sildénafil VIAGRA