

41 - Les Normolipémiants

1 Les Dyslipidémies

Elles consistent en une modification des concentration plasmatiques en lipides, TG et cholestérol suite à une augmentation des lipoprotéines porteuses.

Classement des dyslipidémies en fonction des lipoprotéines anormalement élevées :

Dyslipidémies : risque majeure d'athérosclérose et donc d'Idm.

2 Classification des normolipémiants :

Ils sont répartis en 4 classes :

Inhibiteurs de l'HMG CoA réductase, les Statines :

- Atorvastatine TAHOR®
- Fluvastatine LESCOL®, FRACTAL ®
- Lovastatine
- Pravastatine VASTEN®, ELISOR®
- Simvastatine ZOCOR® LODALES®

Fibrates :

- Bezafibrate DEFIZAL®
- Ciprofibrate LIPANOR®
- Clofibrate LIPAVLON®
- Fenofibrate LIPANTHYL®
- Gemfibrozil LIPUR®

Résines séquestrantes d'acides biliaires

- Colestyramine QUESTRAN®

Autres :

- Benfluorex MEDIATOR®
- Tiadénoïl FONLIPOL®
- Acides oméga 3 polyinsaturés MAXEPA®
- Vitamine E ou tocophérol TOCO 500 ®, EPHYNAL®

3 Les inhibiteurs de l'HMG CoA Réductase (statines)

3.1 Mécanisme d'action

Il agissent au niveau hépatique

- Inhibition de la transformation de la HMG CoA en mévalonate (précurseur du cholestérol).

On a diminution des LDL par :

- ⇒ Augmentation des récepteurs aux Cholestérol-LDL
- ⇒ Et donc potentialisation de leur catabolisme

On a diminution :

- Importante des LDL
- Modérée des TG
- Et faible augmentation des TG

Autres effets des statines : stabilisation de la plaque athéromateuse, effet anti-aggrégants plaquettaire et amélioration des fonctions endothéliales.

- Donc : diminution du risque d'infarctus.

3.2 Pharmacocinétique

cf tableau

Ils doivent être pris le soir au coucher sauf la lovastatine pdt les repas.

Le traitement doit être instauré à doses progressives.

3.3 Indications

Traitement es hypercholestérolémies pures Iia ou mixtes IIb.

Prévention primaire et secondaire de l'Idm.

3.4 Effets indésirables

Cytolyse avec augmentation des transaminases (arrêt des statines si TA > 3xN)

myalgies

Pharmaétudes

Section 5 item 41

douleurs aux insertions tendineuses

Élévation des Créatines phosphokinases CPK : risque de rhabdomyolyse.

Rhabdomyolyse : atteinte du muscle strié avec fortes augmentation de la myoglobine (néphrotoxique) dans le sang et les urines.

Atteinte rénale : hyperkaliémie, acidose métabolique, hypocalcémie, nécrose tubulaire

Insuffisance rénale aigue.

SI Rhabdomyolyse : arrêt des Statines.

3.5 Contre-indications

CI en cas d'atteinte hépatique pré-existante.

Insuffisance rénale

Femme enceinte & allaitement

3.6 Interactions médicamenteuses

Association avec les Fibrates et acides nicotiques => risque de rhabdomyolyse.

Si dyslipidémie sévère associations possible mais suivie des CPK.

Statines et inhibiteur des CYP 450 : surveillance (sauf pour pravastatine) car risque de rhabdomyolyse.

Rappels : Inhibiteurs des CYP 450 : cimétidine, oméprazole, ciclosporine, diltiazem, itraconazole, ritonavir.

4 Les fibrates

4.1 Mécanisme d'action

Il consiste en l'activation de la LPL qui se traduit par une augmentation du catabolisme des TG et donc des VLDL.

Il favorisent aussi le production d'apolipoprotéine A au dépend des apolipoprotéines B :

- Augmentation des taux en HDL circulants et une diminution des LDL.

Il agissent aussi plus faiblement sur la synthèse du cholestérol en inhibant l'HMG CoA Réductase.

4.2 Pharmacocinétique

ils sont bien absorbés par voie orale, améliorée par la prise de nourriture. Ils sont fortement liés aux protéines plasmatiques (+90%).

Leur élimination est urinaire.

Le clofibrate et le fénofibrate sont des pro-drogues activées après le métabolisme.

4.3 Indications

Triglycéridémies majeures

Hyperlipidémies mixtes.

Activité moindre que les statines dans les hypercholestérolémies essentielles IIa.

4.4 Effets indésirables

myalgies

Possible rhabdomyolyse

Cytolyse hépatique (augmentation des TA).

Possibles lithiases biliaires.

4.5 Contre-indications

CI pdt grossesse et allaitement

CI en cas d'insuffisance hépatique et de cirrhose biliaire

CI en cas d'insuffisance rénale.

4.6 Intéraction médicamenteuses

déplacent les anti-coagulants oraux de leur de leur liaison aux PN plasmatiques

⇒ risque d'hémorragie

5 Résines séquestrantes d'acides biliaires

5.1 Mécanismes d'action

Elles fixent les acides biliaires au niveau de la lumière intestinale.

On a donc diminution des LDL circulantes due à une augmentation de leur captation hépatique.

5.2 Pharmacocinétique

elles ne sont pas absorbées après administration par voie orale.

Elles ne sont pas métabolisées et sont éliminées directement dans les selles.

5.3 Indications

Traitement de choix chez la femme enceinte ou allaitement (car pas d'action systémique).

Association possible avec les inhibiteurs de l'HMG CoA réductase.

5.4 Effets indésirables

Digestifs ++ : nausées, vomissements, météorisme.

Risque de constipation jusqu'à l'occlusion.

Plainte des patients de la texture et du goût des médicaments.

Carence en vitamines A, D, E, K (inhibe leur absorption).

Donc instauration progressive du traitement avec association à un laxatif possible.