

Pharmacologie cardiovasculaire:

8. Hypolipémifiants

Paul M. Tulkens, Dr Med. Lic. Sc. Biomed., Agr. Ens. Sup.

Faculté de pharmacie et sciences biomédicales
Faculté de médecine et de médecine dentaire
Université catholique de Louvain
Bruxelles, Belgique

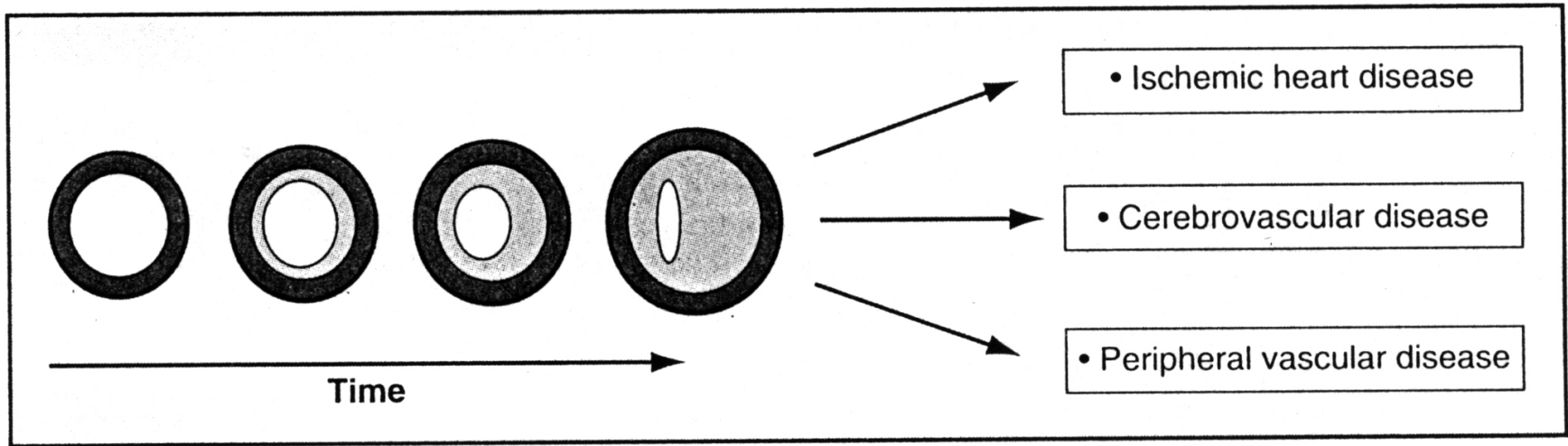


Université d'Abomey-Calavi
Cotonou, Bénin



Ces diapositives sont reprises du cours donné à l'Université catholique de Louvain par le Prof. O. Feron et de cours et conférence du Prof. P. Tulkens

HYPOLIPEMIANTS (HYPOCHOLESTEROLEMIANTS)



Aux USA :

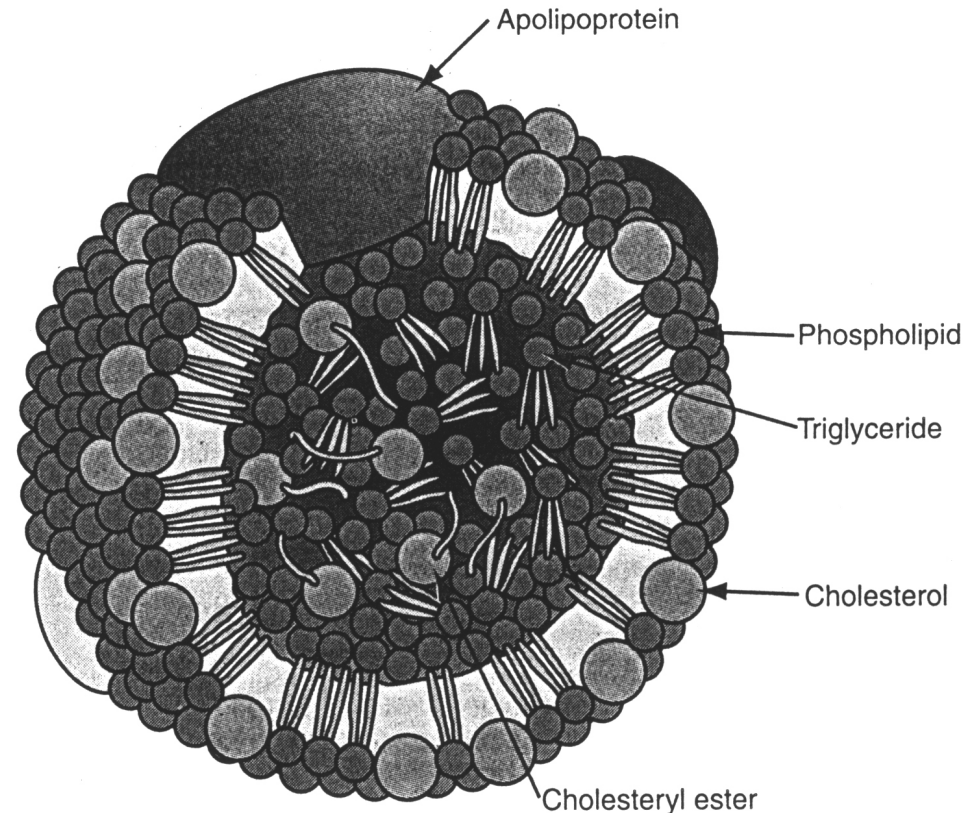
- 50 000 000 patients hypercholestérolémiques
- **20 000 000 patients sous hypocholestérolémiants**

1. Métabolisme et transport des lipides:

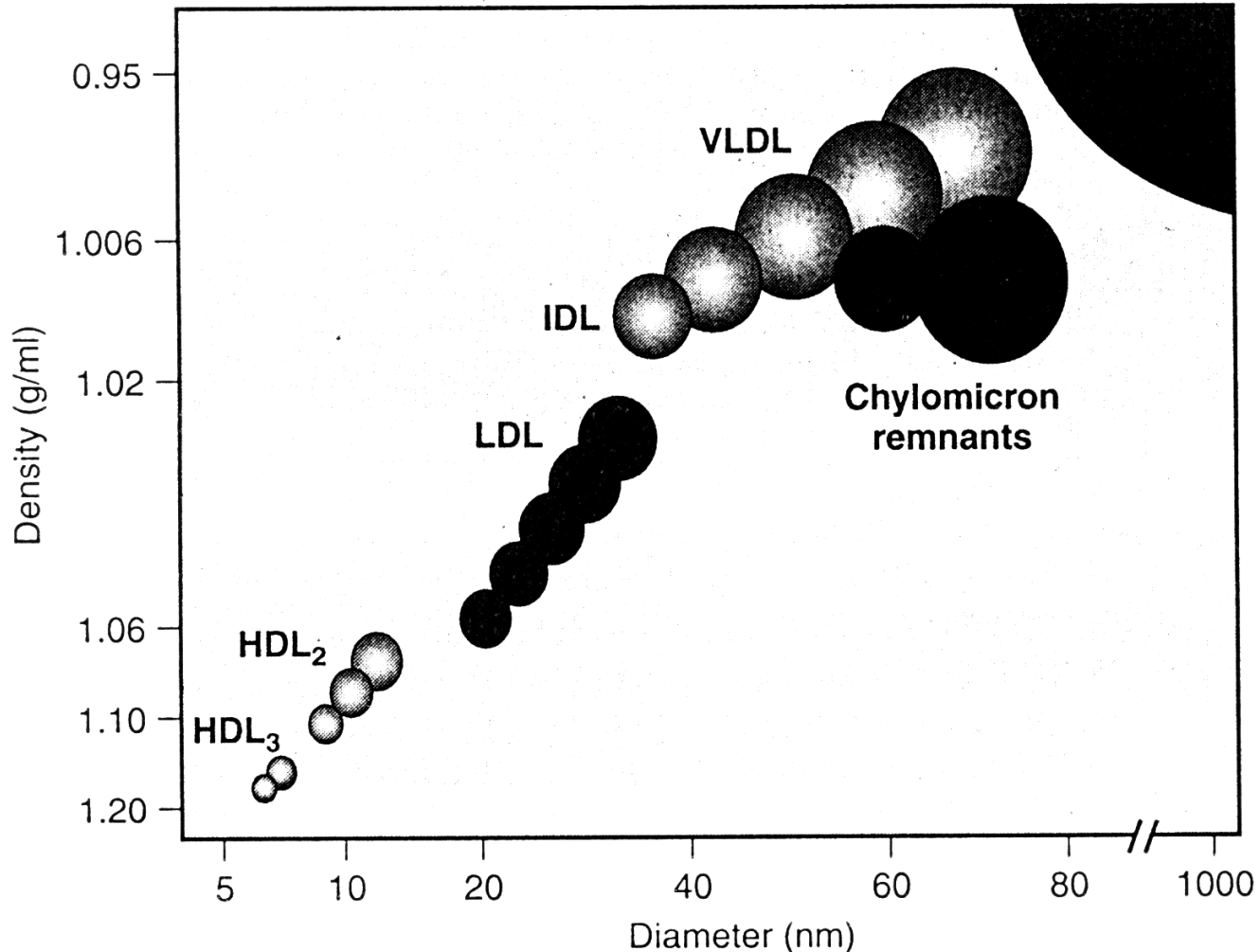
1.1. Niveau plasmatique :

Principaux lipides plasmatiques : triglycérides (TG) + cholestérol libre (FC) et estérifié (CE) ; véhiculés sous forme de lipoprotéines entre les sites d'absorption ou de synthèse et les sites d'utilisation, de dégradation ou de stockage.

Structure : au centre : CE + TG, enveloppés d'une monocouche de phospholipides (PL), associés au FC + apoprotéines



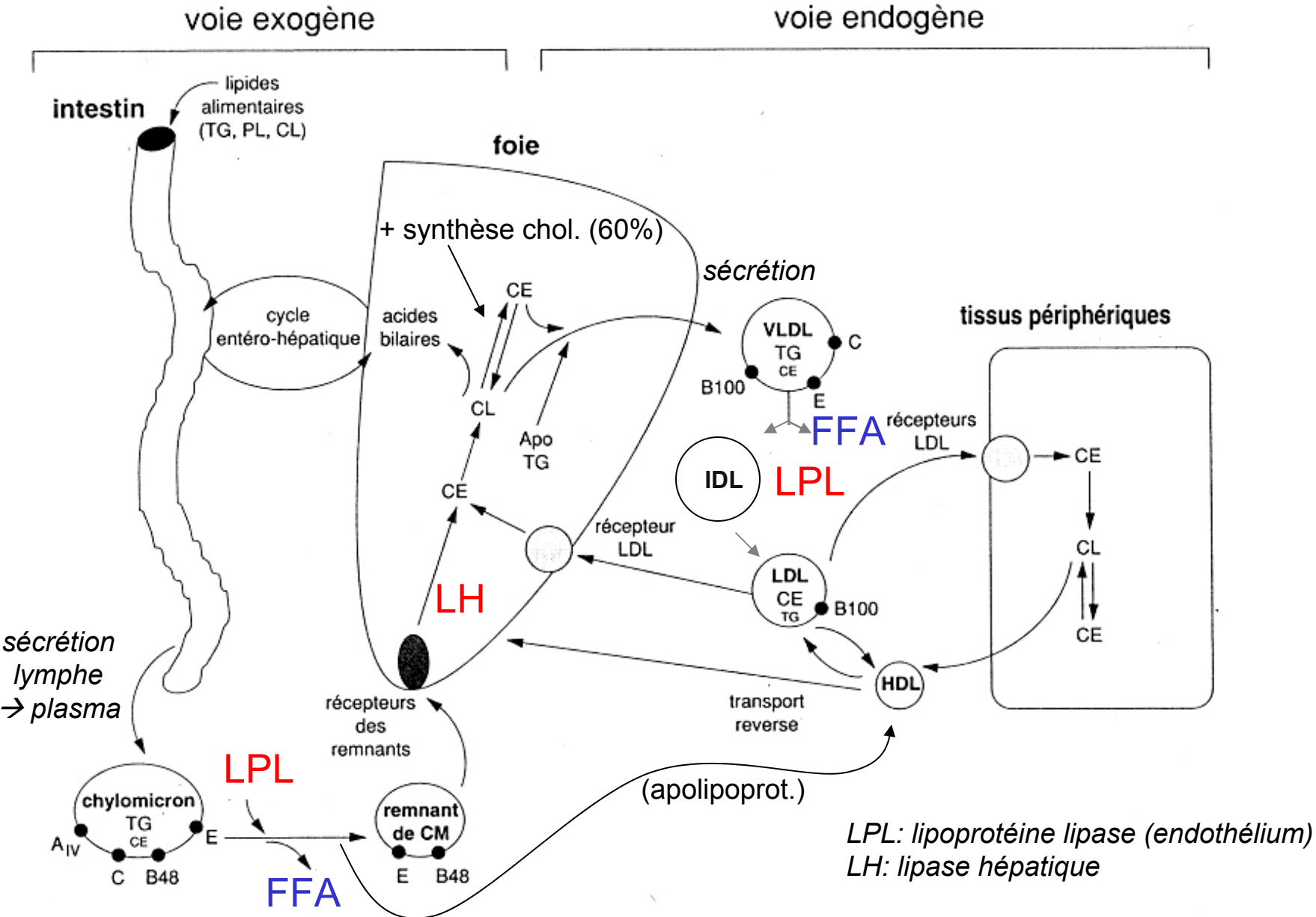
Classification: « very low (VLDL), low (LDL), intermediary (IDL) and high (HDL) density lipoproteins »; déterminé sur base du coefficient de « flottaison » des particules séparées sur gradient de densité.



Composition :

Classe de lipoprot.	Densité (g/ml)	Diamètre (nm)	Prot. (%)	TG (%)	FC (%)	CE (%)	PL (%)
Chylo-microns	< 0.940	75-1200	1-2	<u>80-95</u>	1-3	2-4	3-9
VLDL	0.940 - 1.006	30-80	6-10	<u>55-80</u>	4-8	16-22	10-20
LDL	1.006 - 1.063	18-25	18-22	5-15	6-8	<u>45-50</u>	18-24
HDL	1.063 - 1.210	5-12	<u>45-55</u>	5-10	3-5	15-20	20-30

Transport des lipides (another view!):



muscle (utilisateur) + tissu adipeux (stockage)

1.2. Niveau cellulaire :

Cholestérol = composant cellulaire essentiel (structure et fluidité membranaires, précurseur des hormones stéroïdes et des acides biliaires, ...)

2 types:

- libre (CL ou FC): 90% membranaire
- estérifié (CE): inclusions cytoplasmiques, stockage

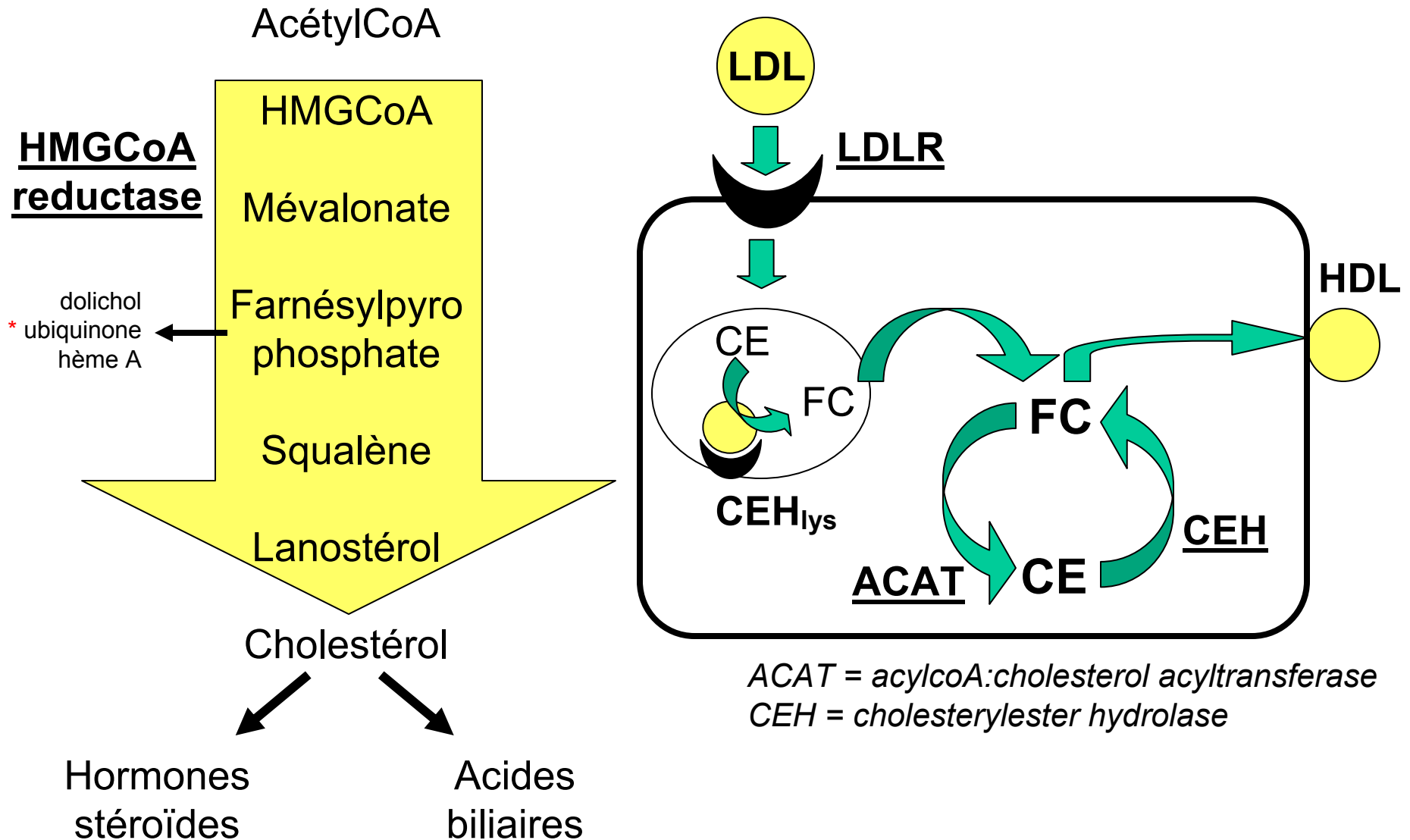
2 origines:

- synthèse *de novo* du cholestérol
- LDL-cholestérol recruté via récepteurs à apoB

5 niveaux de régulation:

- synthèse: 3-hydroxy-3-méthylglutarylCoA réductase (HMGCoA reductase)
- FC en excès → CE par acylCoA:cholestérol acyltransférase (ACAT)
- CE hydrolysé en FC par cholestéryl ester hydrolase (CEH)
- expression des récepteurs aux LDL (↑ lorsque ↓ contenu en cholestérol cell.)
- élimination du FC en excès via capation par les HDL

Homéostasie cellulaire du cholestérol:

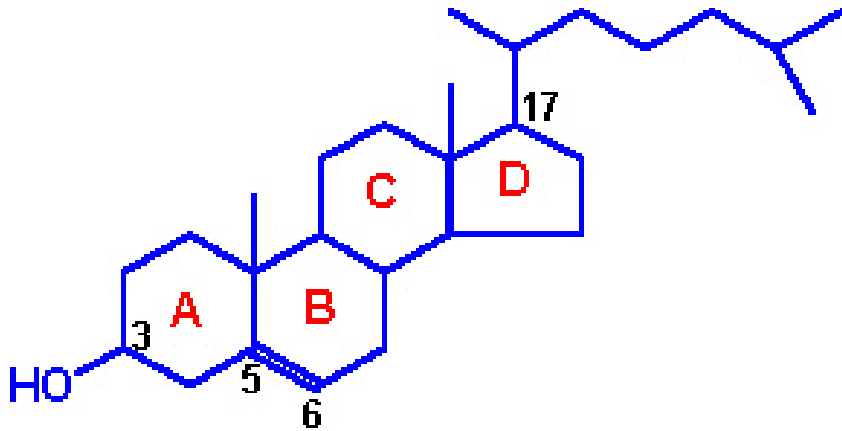


*ACAT = acylCoA:cholesterol acyltransferase
CEH = cholesterylester hydrolase*

* Coenzyme Q10 (= electron carrier in mitoch. resp. chain): if ↓, deficit in ATP/energ ⇒ myopathy with exercise intolerance⁹
(rhabdomyolysis, myoglobinuria)

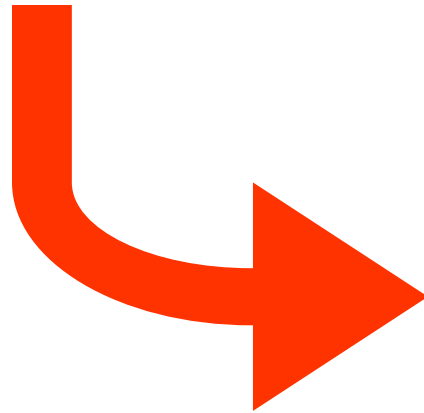
Le cholestérol

biochimie

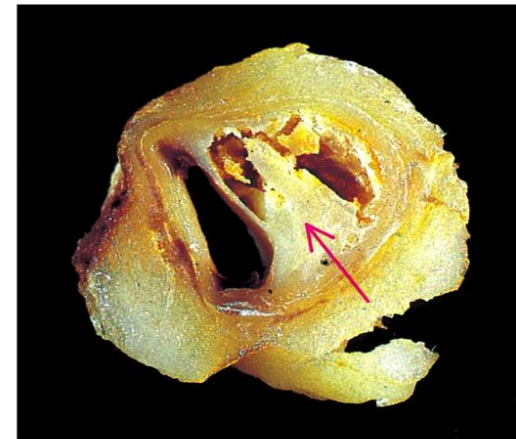


L'excès de cholestérol (LDL) peut entraîner

- de l'athéromatose
- un rétrécissement de la lumière des vaisseaux
- de l'ischémie menant e.a. à l'infarctus



physiopathologie

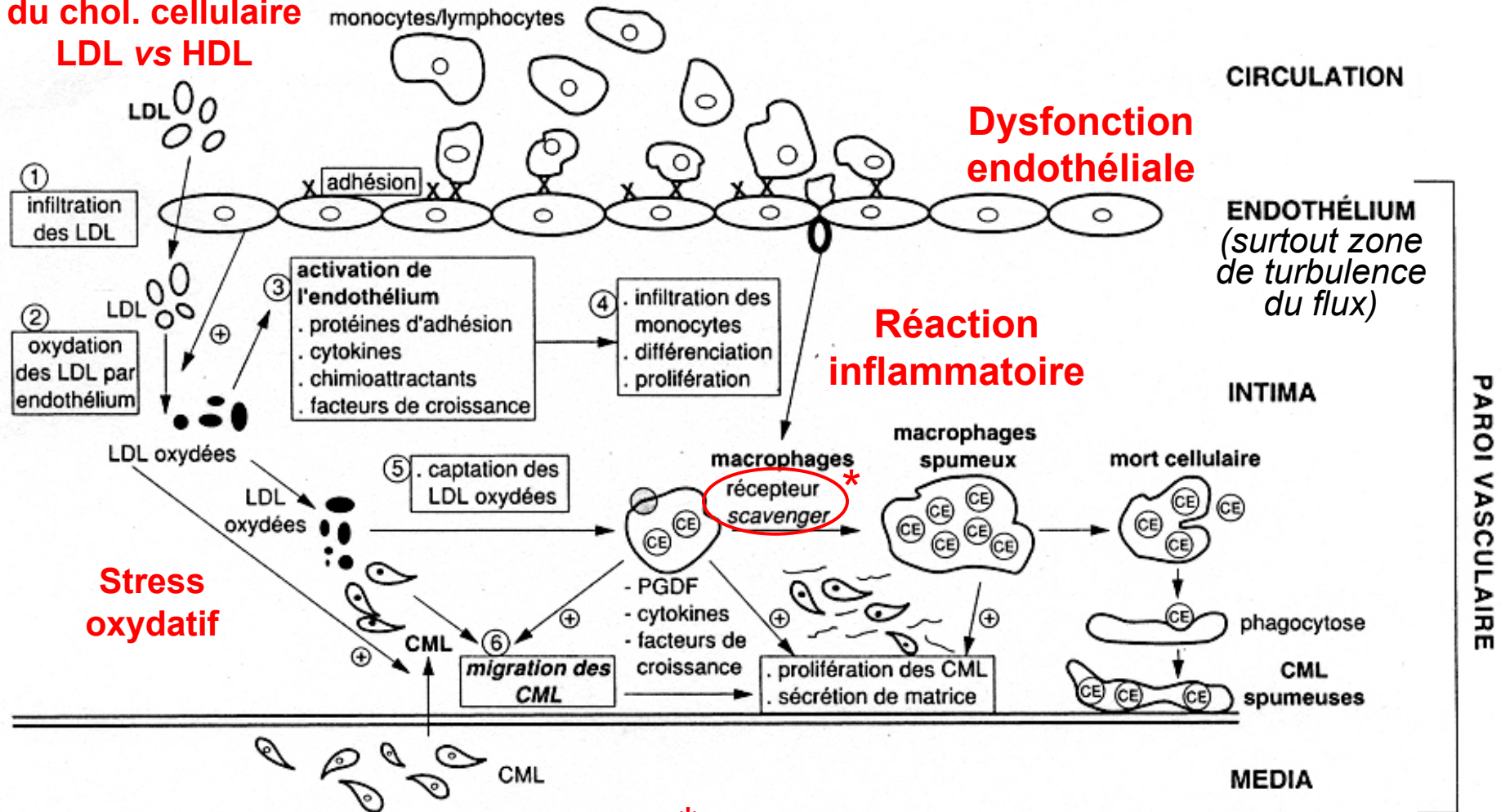


5 mm

2. Athérogenèse :

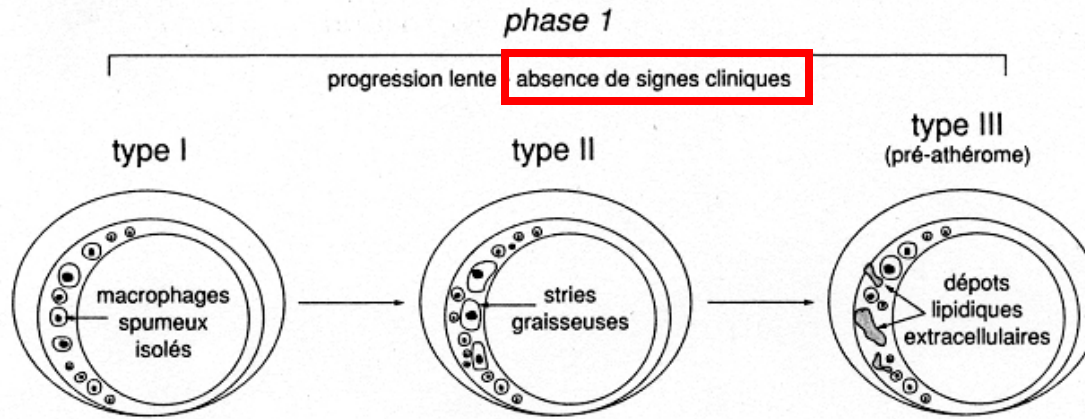
Principaux évènements:

**Perturbation
de l'homéostasie
du chol. cellulaire
LDL vs HDL**

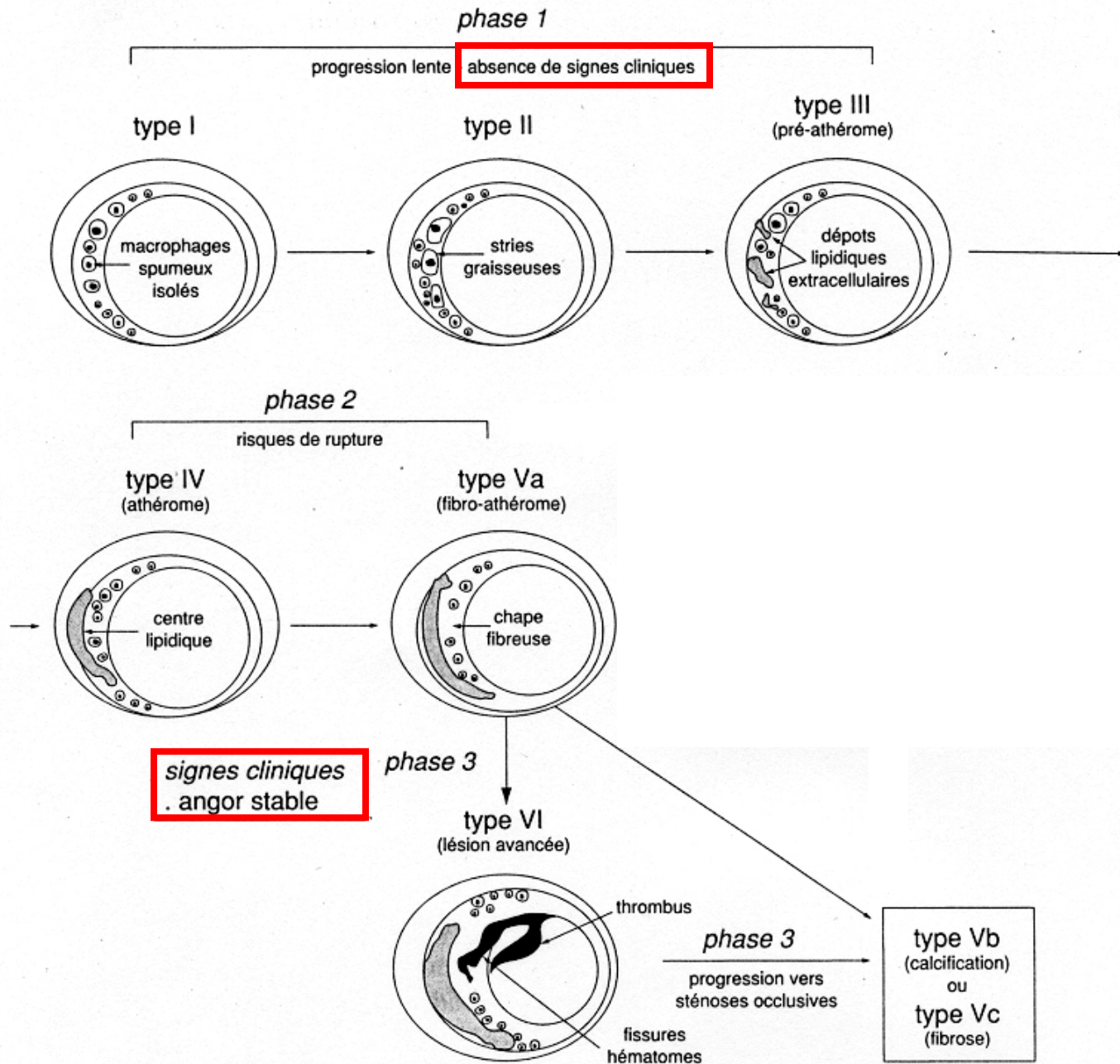


* *indép. du contenu cellulaire en chol.
(au début captation bénéfique)*

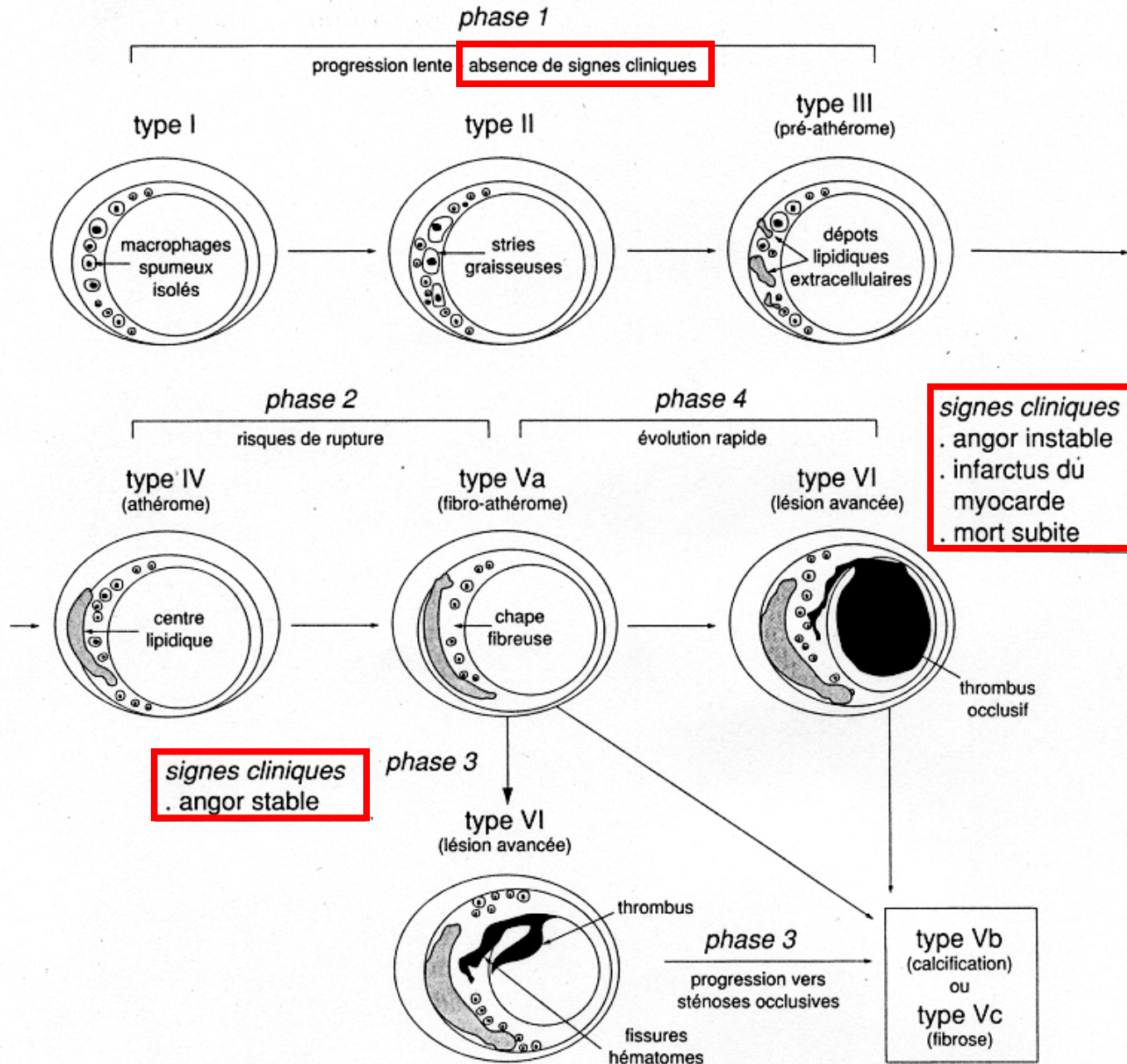
Mode de progression des lésion athéroscléreuses:



Mode de progression des lésion athéroscléreuses:



Mode de progression des lésion athéroscléreuses:



Classification histologique des lésions athéroscléreuses :

Type I (macrophages spumeux isolés) : macroscopiquement invisibles, inclusion de gouttelettes lipidiques

Type II (stries graisseuses) : inclusions lipidiques (macrophages et cellules musculaires lisses)

Type III (pré-athérome) : + dépôt lipidique extracellulaire

Type IV (athérome) : agrégat unique et massif formant un centre lipidique + macrophages/CML/lymphocytes

Type V (fibro-athérome) : + chape fibreuse, néo-capillaires

Va : centre lipidique + chape fibreuse

Vb (VII) : calcification

Vc (VIII) : fibrose (pas de centre lipidique)

Type VI (lésion avancée compliquée) : rupture de la surface lésionnel, dépôt thrombotique, hémorragie, hématome

3. Dyslipidémies.

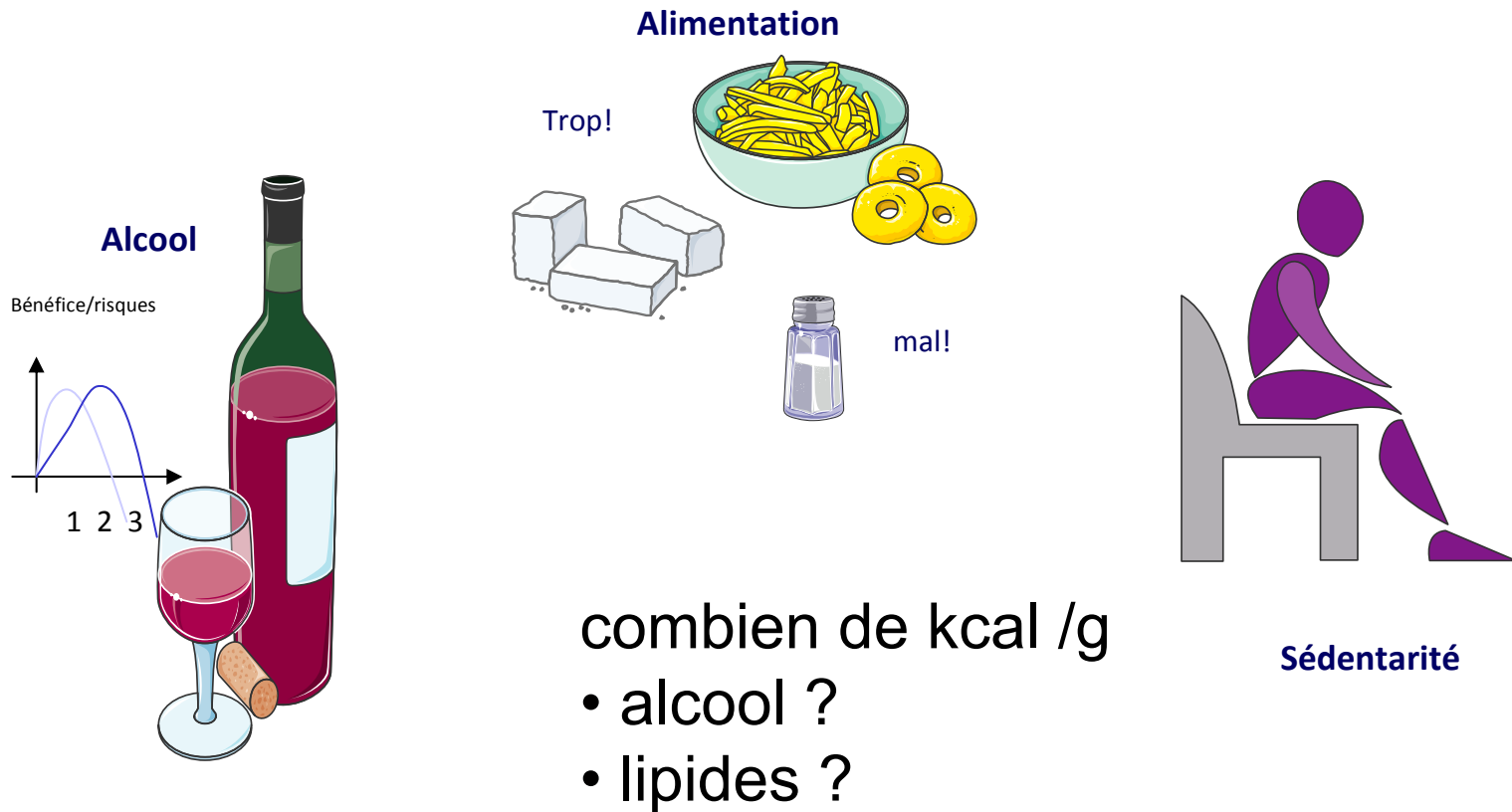
- primaires ou génétiques (Classif. Fredrickson)
- secondaires (conséquences d'une sur-alimentation ou plus rarement de maladies métaboliques)

Classification des hyperlipoprotéinémies (Fredrickson-Levy-Lees):

I	Chylomycrons	hyperTGémie
IIa	LDL	hyperCHOLémie
IIb	LDL + VLDL	mixte
III	IDL	mixte
IV	VLDL	hyperTGémie
V	VLDL + Chylomycrons	hyperTGémie

3. Dyslipidémies.

- primaires ou génétiques (Classif. Fredrickson)
- secondaires (conséquences d'une sur-alimentation ou plus rarement de maladies métaboliques)



▼ **TABLE 31-5. SECONDARY CAUSES OF DYSLIPOPROTEINEMIAS**



Metabolic

Diabetes
Lipodystrophy
Glycogen storage disorders

Renal

Chronic renal failure
Glomerulonephritis
Nephrotic syndrome

Liver Disease

Obstructive liver disease
Cirrhosis

Hormonal

Estrogens
Progesterones
Growth hormone
Thyroid disorders (hypothyroidism)

Lifestyle

Physical inactivity
Obesity
Diet rich in fats, saturated fats
Alcohol intake



Medications

Immunosuppressive agents
Corticosteroids
Retinoids
Highly active antiretroviral therapy
Thiazides
Beta-adrenergic blockers

Facteurs de risque et cibles thérapeutiques:

- USA: NATIONAL CHOLESTEROL EDUCATION PROGRAM (NCEP):
ADULT TREATMENT PANEL III (ATPIII) derived from the Framingham heart study (initiated in 1948)
GUIDELINES 2001 → 10-year RISK PREDICTION
- Europe: CORONARY RISK CHART 1998 (dia suivante)
... basé sur le modèle Framingham (citoyens américains)
- Nouveau modèle SCORE (Sytematic Coronary Risk Evaluation) 2003
... pour une population européenne
-> risque de développer un accident cardiovasculaire (plus uniquement coronaire) fatal dans les 10 ans

Cibles thérapeutiques (mg/dl):

- Total chol <190 et LDL<115; HDL>40-45 et TG <150
- si diabète, maladies CV ou haut risque multifactoriel :
Total chol<175 et LDL<100 (<80)

BMI = poids(kg) / taille(m)²

- 20-25: sain
- 25-30: surpoids
- >30: obèse

Syndrome métabolique

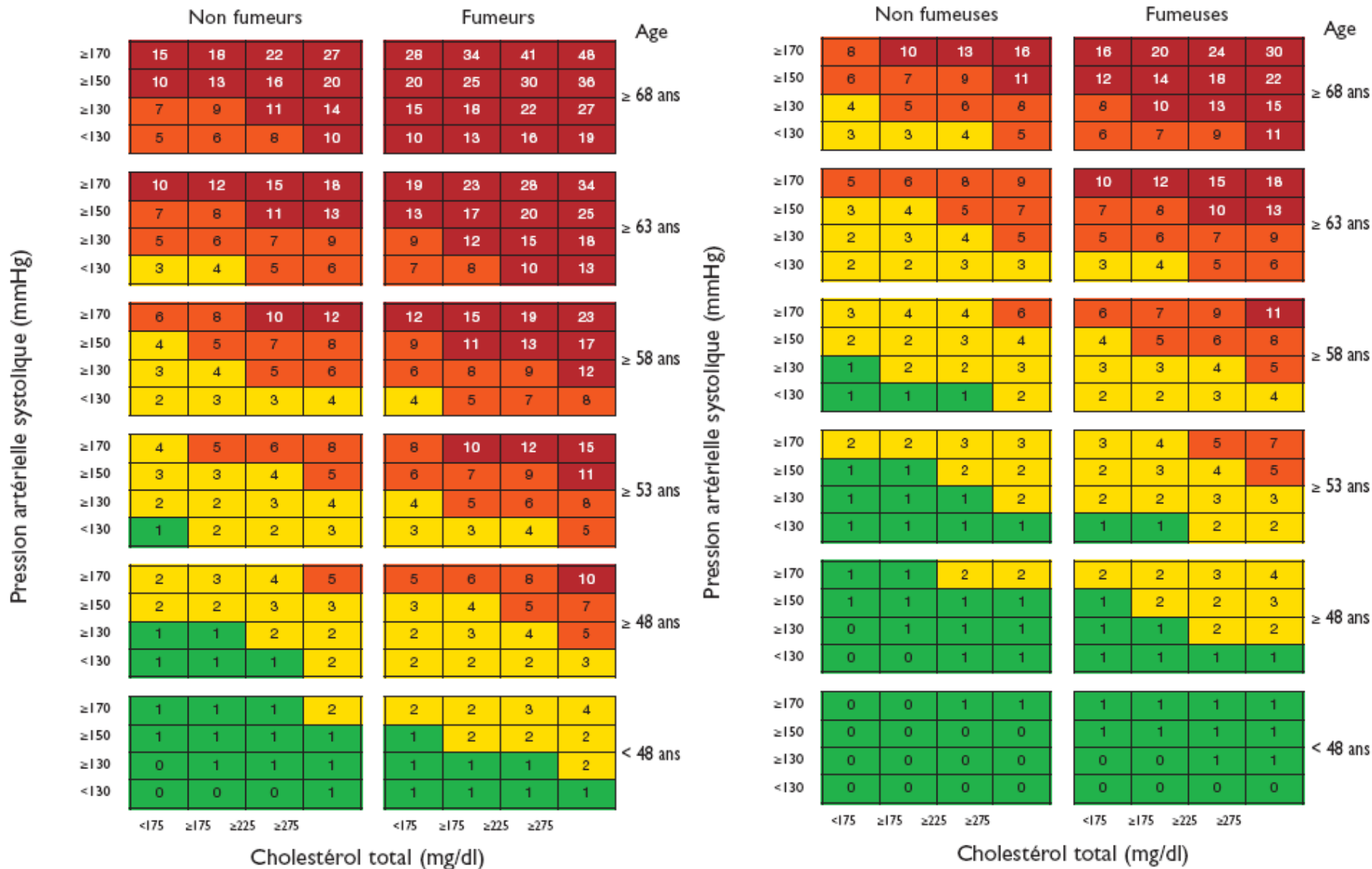
- taille >102 (hom) et >88 cm (fem)
- TG >150 mg/dl
- HTA >130/85 mmHg
- Glycémie > 110 mg/dl
- HDL <40 (hom) et <50 mg/dl(fem)

La table européenne SCORE

Hommes

adaptée à la population belge

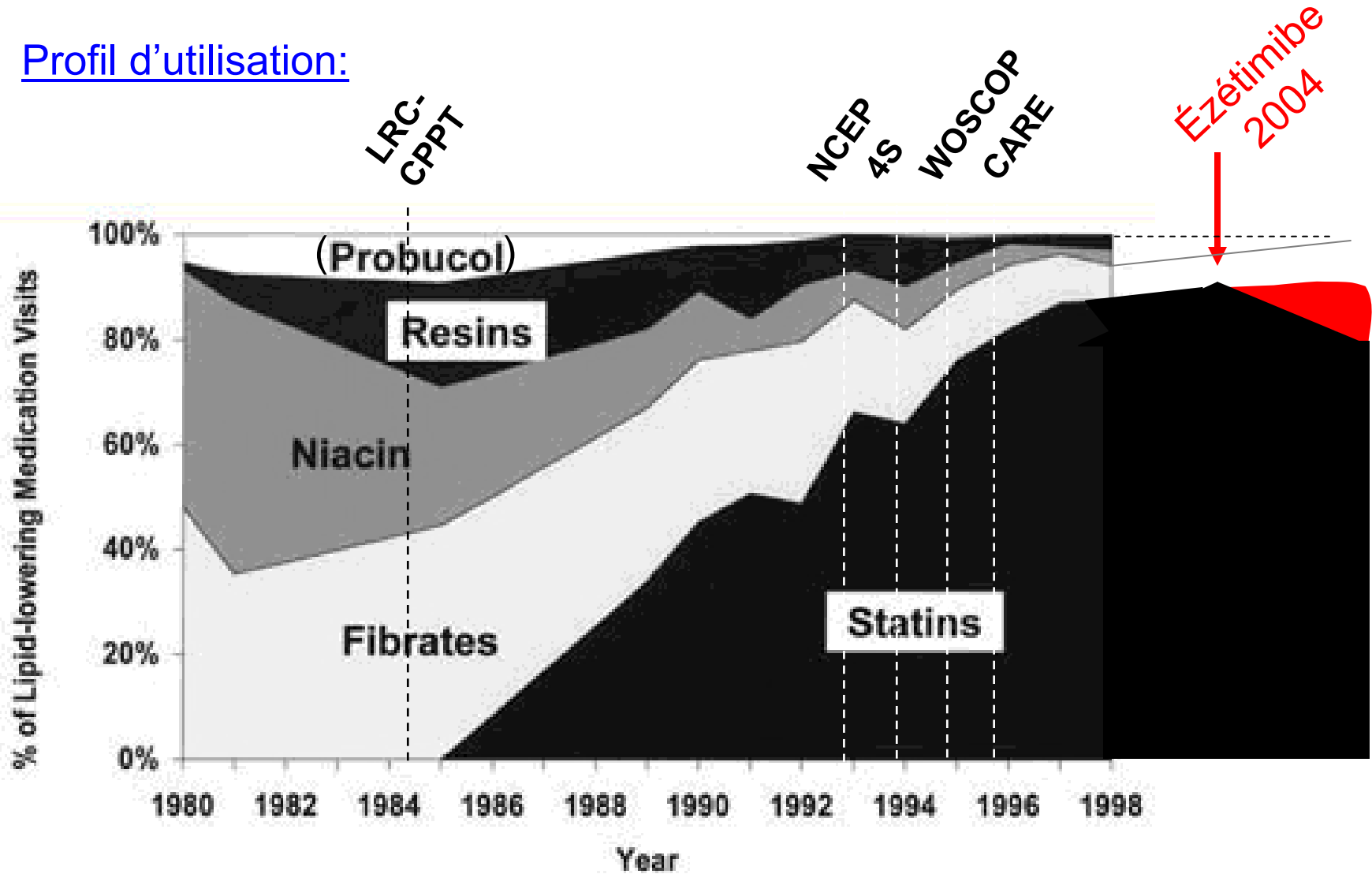
Femmes



Risque à 10ans de décès cardiovasculaire ■ <2% ■ 2-4% ■ 5-9% ■ >10%

4. Médicaments hypocholestérolémiants:

Profil d'utilisation:



4.1. Résines échangeuses d'anions:

⇓ réabsorption intestinale des acides biliaires (par séquestration)
→ interruption du cycle entéro-hépatique

⇒ ⇓ absorption du cholestérol exogène

⇒ ↑ synthèse hépatique des acides biliaires → ↑ catabolisme LDL

⇒ ⇓ cholestérol hépatique → ↑ synthèse réc. LDL → ↑ catabolisme LDL ++
→ **MAIS** stimulation de l'HMGCoA réductase → ⇓ efficacité

⇒ ↑ Triglycérides (compensation) → limitation ⇒ association avec hypoTGémiants

Molécules: colestipol (Colestid®), colestyramine (Questran®)

Posologie: 5 à 30 g/jour en 2-3 prises (↑ progressive de la dose),
avant ou pendant les repas

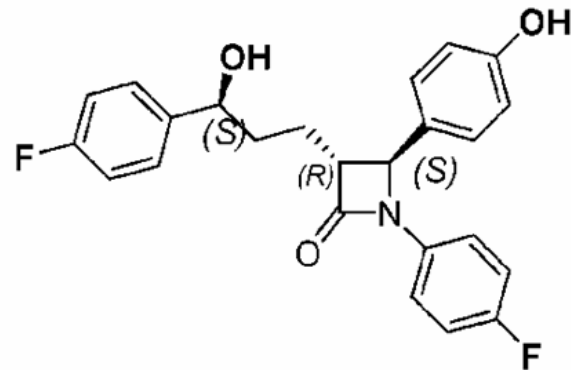
Effets secondaires: troubles GI (nausées, constipation) → mauvaise tolérance

Précautions: ⇓ absorption d'autres médicaments (incl. statines et fibrates)
→ administration 1h avant ou 4h après la résine;
!! idem pour vitamines liposolubles, acide folique, fer.

Indications autres: prurit suite à un ictère par cholestase
et diarrhée par malabsorption des sels biliaires

4.2. Ezétimibe:

Inhibition spécifique de l'absorption intestinale du cholestérol



- alimentaire : 300mg/jour
- biliaire : 900mg/jour

- Issu d'un programme de recherche d'un inhibiteur de l'ACAT mais agit en amont, vraisemblablement sur la protéine NPC1L1 (Niemann-Pick C1 Like1) présente à la surface des entérocytes
- en association avec les statines, permet de réduire la posologie et de potentialiser les effets (réduction **supplémentaire** LDL 25%)
- en monothérapie si intolérance aux statines
- à ce jour: prise conseillée de 10mg/jour sans aucune adaptation posologique en fct de l'âge ou de l'état pathologique du malade (car peu résorbé) et effets indésirables minimes (cas de myalgies rapportés, donc attention si usage avec statines)

4.2. Dérivé de l'acide nicotinique :

Diminution de la mobilisation des AG à partir du tissu adipeux (et donc ↓ synthèse lipoprot. hépatiques) et activation de la LPL

- ↓ production de triglycérides et ↓ sécrétion de VLDL
- ↑ catabolisme VLDL et chylomicrons

⇒ effets modestes: ↓ LDL et ↑ HDL

Molécule: acipimox (Olbetam[®]); ac. nicotinique (Tredaptive[®])

!!! Effets secondaires: flush, prurit, troubles GI (début de traitement)

→ mauvaise tolérance

+ céphalées (↑ Pg, éliminé ou anticipé par aspirine)

et plus rare: rash cutané, réaction anaphylactique

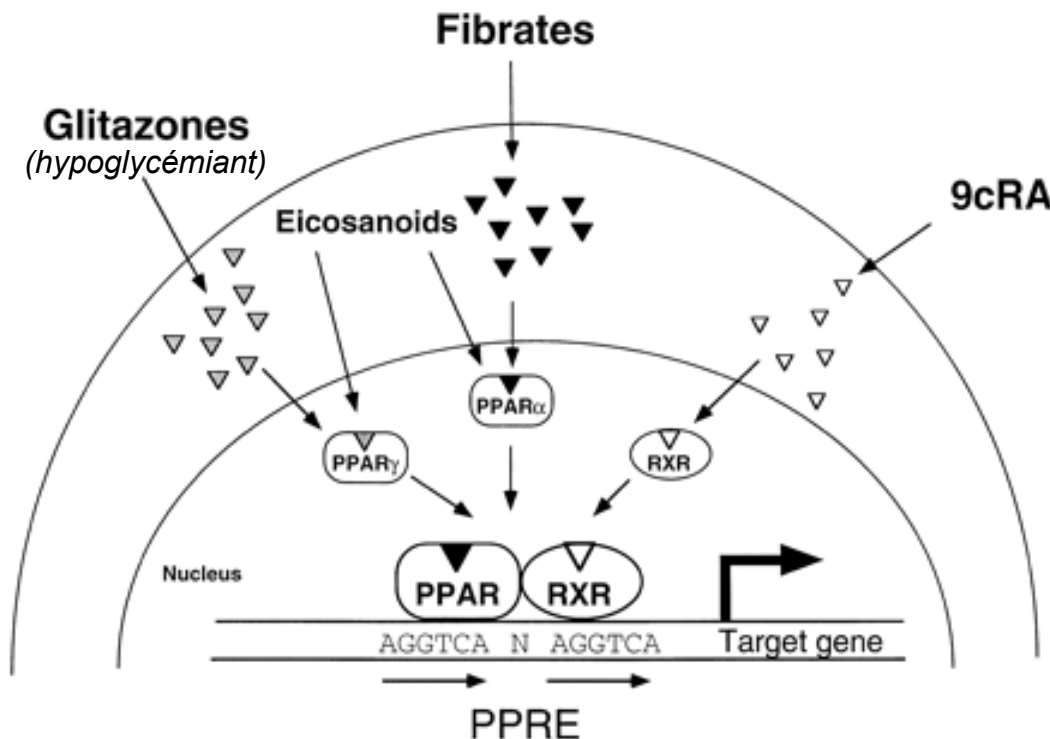
C.I.: ulcère gastro-duodénal

4.3. Fibrates:

= agonistes des récepteurs nucléaires PPAR- α \rightarrow modulation génique du métabolisme lipidique

- \uparrow synthèse (i) de la lipoprotéine lipase (LPL) et (ii) des enzymes de l'oxydation des AG
 - \rightarrow (i) \uparrow catabolisme VLDL et chylomicrons
 - \rightarrow (ii) \downarrow production hépatique de triglycérides et des VLDL
- \uparrow HDL et \downarrow LDL

\downarrow TG



Molécules:

bézafibrate

(600 mg en 3 prises puis 400 en 2 prises)

ciprofibrate (100 mg/j)

fénofibrate (200 mg en 1 prise)

Effets secondaires:

- troubles de l'érection
- myosite (rare mais sévère: rhabdomyolyse \rightarrow myoglobinurie \rightarrow insuffisance rénale aiguë)
- \Rightarrow attention aux prédispositions: problèmes rénaux ou alcoolisme
- \Rightarrow prudence en association aux statines

Cl: grossesse

4.4. Inhibiteurs de l'HMGCoA réductase (Statines):

Inhibition de la synthèse du cholestérol

⇒ ↑ synthèse hépatique des récepteurs aux LDL → ↑ catabolisme LDL (-25-60%);
peu d'effets sur les TG (↓) et HDL (↑)

Molécules: **simvastatine** ... pravastatine, ... fluvastatine, ... atorvastatine,,,
rosuvastatine

Prise en soirée recommandée (la synthèse de cholestérol ayant lieu la nuit),
moins important pour atorvastatine et rosuvastatine vu leur longue durée d'action

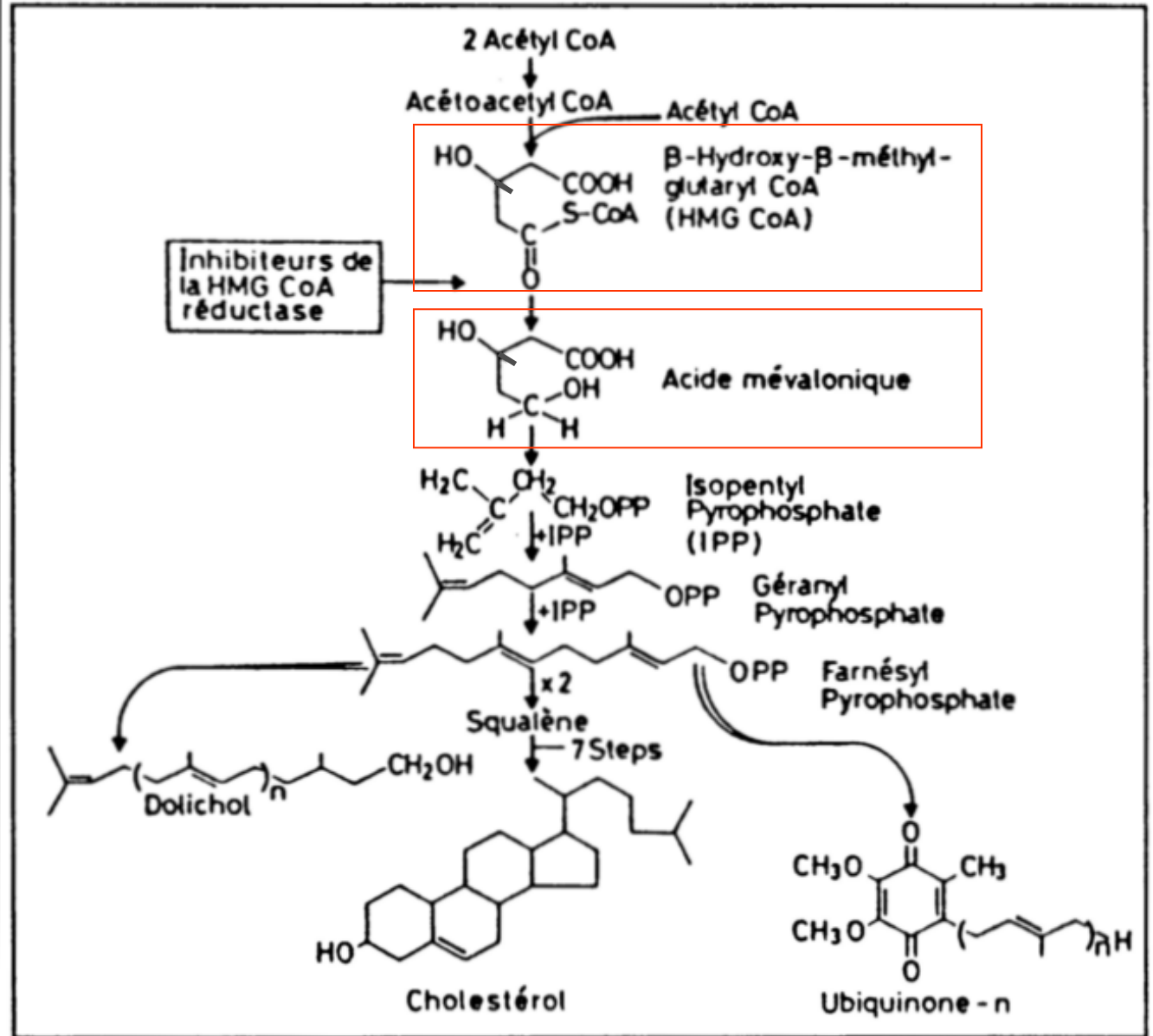
Effets secondaires: myalgies, ↑ transaminases, ↑ CK, voire rhabdomyolyse;
risque accru par inhibition du cyt. P450 (**3A4**)* (incl. Fibrates!), troubles de l'érection

C.I. : grossesse (interférence possible avec la synthèse des stéroïdes)

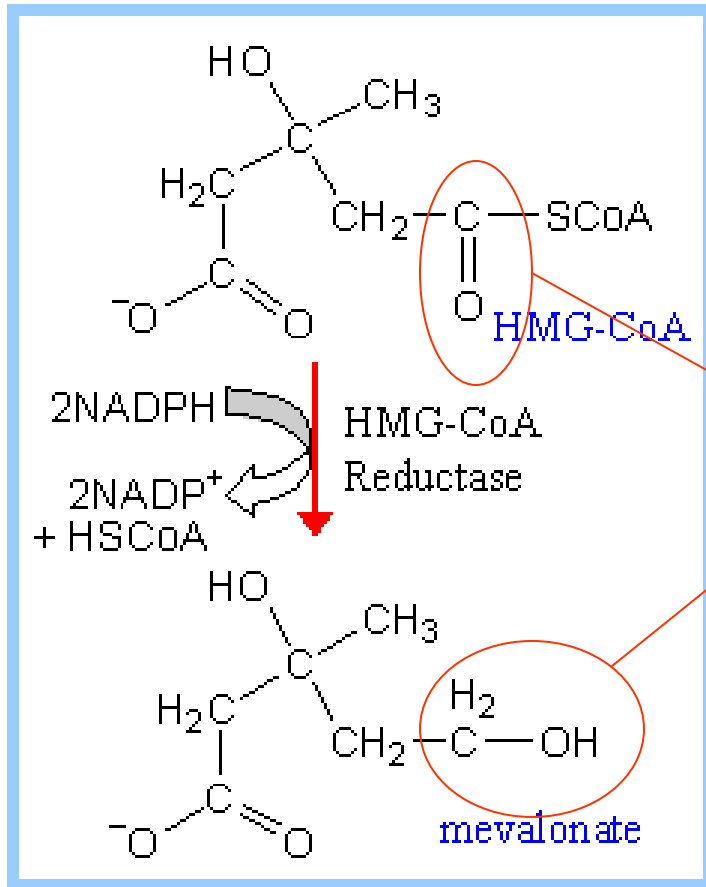
* **3A4** pour simva/atorva mais fluva/rosuva métabolisées par le cyt. **2C9**
et pravastatine (pas métabolisé par le cyt. P450)

Biosynthèse du cholestérol

Etapes de la synthèse du cholestérol et des autres dérivés de l'acide mévalonique (modifiée d'après Grundy *et al.*, 1988)

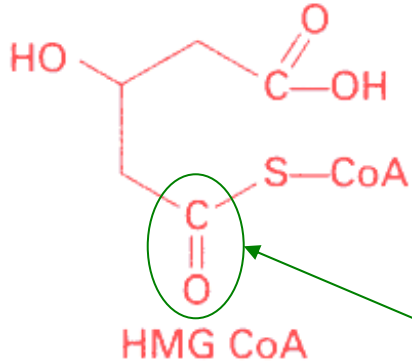


Biosynthèse du cholestérol: détail de la réaction-clé



Réduction d'une fonction carbonyle !

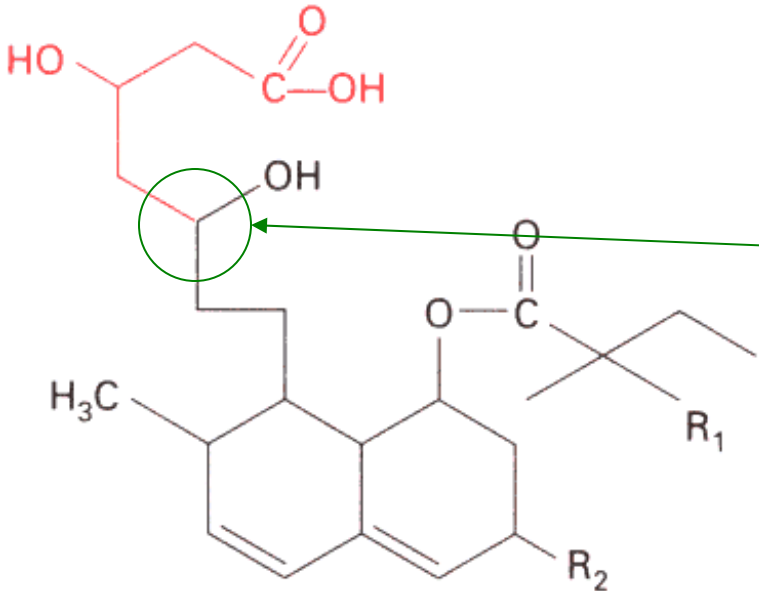
Un inhibiteur comme la simvastatine mime le substrat mais ne permet pas la réaction ...



Fonction à réduire
d'un carbonyle vers un alcool

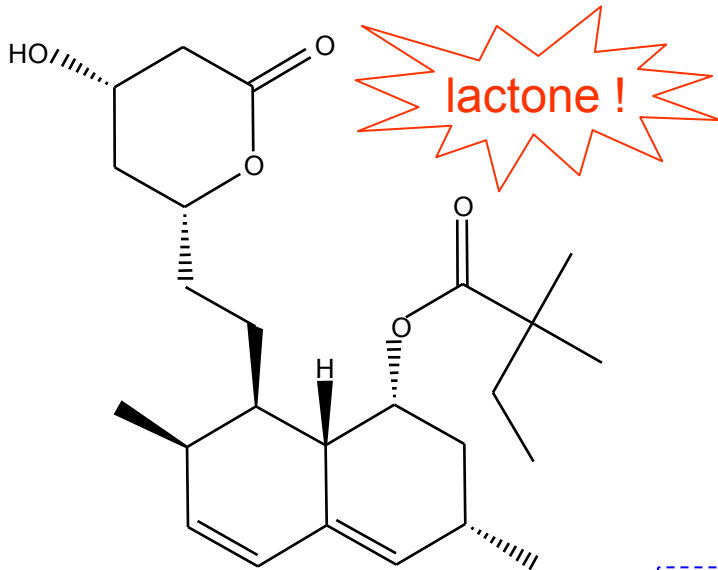
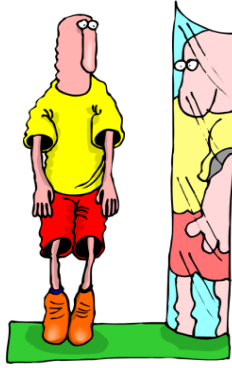
Fonction déjà réduite
(alcool) ...

Mime le coenzyme A et
permet l'ancrage dans la
membrane

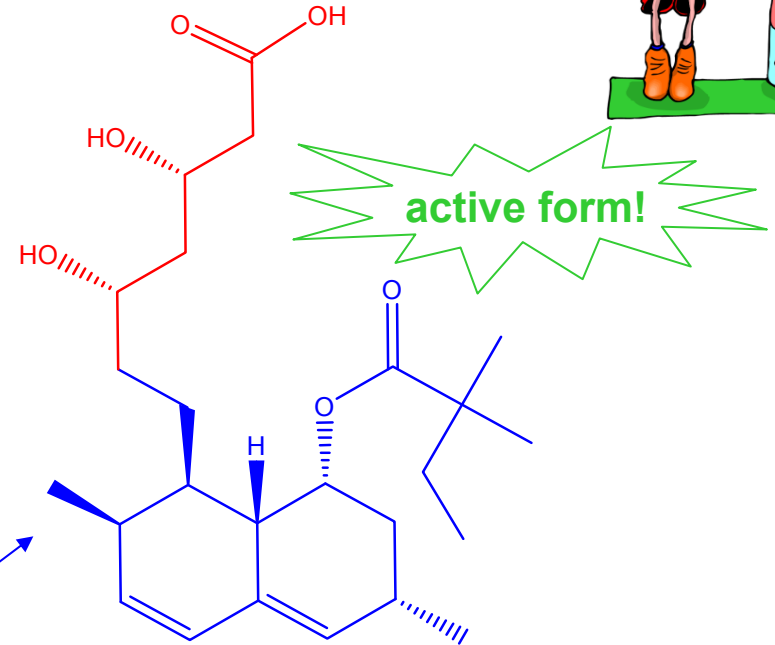


	R ₁	R ₂
Simvastatin	CH ₃	CH ₃
Pravastatin	(H)	OH

Vous avez dit statine ??



simvastatine



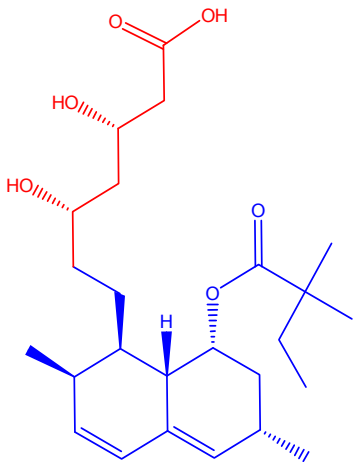
Simvastatine "hydroxyacide"

★ Empêcha
rotation de la
chaîne
hydroxyacide



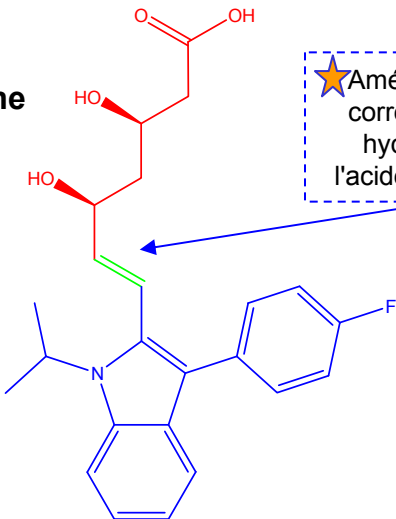
La simvastatine est une pro-drogue

Et voici la famille



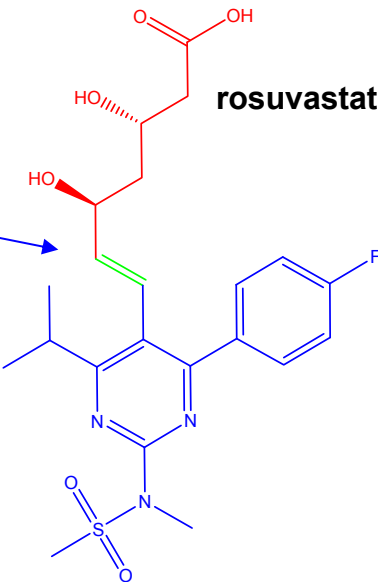
**simvastatine
hydroxyacide**

fluvastatine

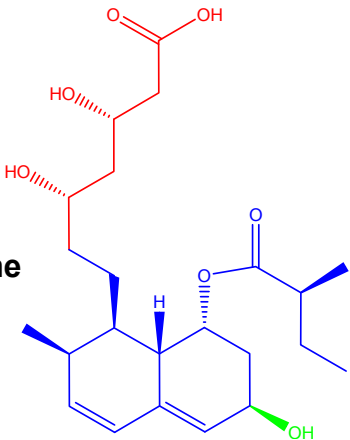


★ Améliore l'orientation
correcte de la chaîne
hydroacide mimant
l'acide α-cétoglutarique

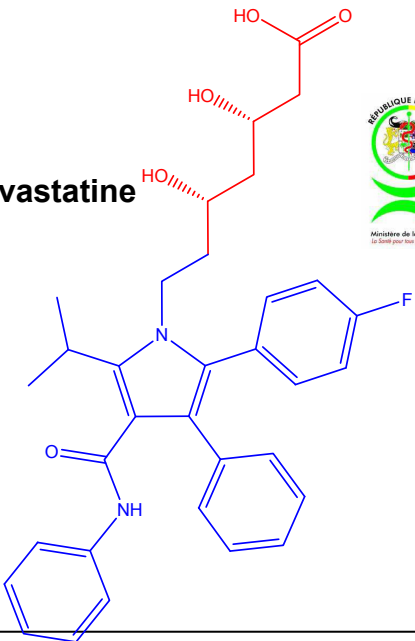
rosuvastatine



pravastatine



atorvastatine



Quels sont les critères à considérer pour comparer des médicaments ?

- leur origine → identification d'une **structure commune**
 - Pharmacophore défini et non ou peu modulable
 - Copie(s) entre découvreurs (fréquent !)

Oui!

Quels sont les critères à considérer pour comparer des médicaments ?

- leur origine → identification d'une **structure commune**
 - Pharmacophore défini et non ou peu modulable
 - Copie(s) entre découvreurs (fréquent !)
- **Les modifications de type ADME**
 - Absorption / distribution
 - Métabolisme
 - Voies d'élimination
- **Les effets indésirables** liés à des déterminants moléculaires distincts du pharmacophore
- **Les indications obtenues** en fonction des études réalisées

Statines: comparaisons pharmacocinétiques



	simvastatine	pravastatine	atorvastatine	rosuvastatine
Absorption orale (%)	60-80% *	17-34	12-30	20
Demi-vie d'élimination (h)	2	1.5-2	14	19
métabolisme	3A4 **	non	3A4 **	non
Élimination urinaire (%)	13	20	5 %	5%

* Au départ de la prodrogue

** métabolites actifs

Quels patients ?

Statines et Cyp3A4: quels patients ?

Substrats

- CYP3A4**
- Antiarythmiques: amiodarone, disopyramide, lidocaïne, quinidine
 - Agents anti-infectieux: clarithromycine, éfavirenz, érythromycine, fluconazole, inhibiteurs des protéases, itraconazole, kétoconazole, névirapine
 - Benzodiazépines: alprazolam, diazépam, midazolam, triazolam
 - Antagonistes du calcium: dihydropyridines, diltiazem, vérapamil
 - Statines: atorvastatine, simvastatine
 - Divers: alcaloïdes de la pervenche, alfentanil, aprépitant, aripiprazole, bortézomib, budésonide, buspirone, busulfan, carbamazépine, ciclosporine, cisapride, darifénacine, dexaméthasone, dihydroergotamine, élitriptan, ergotamine, erlotinib, éthinylestrodiol, évérolimus, fésotérodine, halopéridol, imatinib, inhibiteurs des tyrosine kinases, irinotécan, ivabradine, luméfantine, maraviroc, méthadone, méthylprednisolone, pimozide, quétiapine, réboxétine, répaglinide, sibutramine, sildénafil, sirolimus, solifénacine, tacrolimus, tadalafil, théophylline, tramadol, trazodone, vardénafil

Inhibiteurs

Amiodarone, aprépitant, cimétidine, ciprofloxacine, **clarithromycine**, diltiazem, **érythromycine**, fluconazole, fluoxétine, fluvoxamine, imatinib, **inhibiteurs des protéases, itraconazole, jus de pamplemousse, kétoconazole**, norfloxacine, télithromycine, vérapamil, **voriconazole**

- Infections "respiratoire" et maladie de Lyme *
- SIDA *
- Infection fongique *

* traitements longs



Inducteurs

Barbituriques, **carbamazépine**, éfavirenz, **millepertuis**, névirapine, oxcarbazépine, phénytoïne, primidone, rifabutine, **rifampicine**, topiramate



- Epilepsie *
- Dépression(s) *
- SIDA *
- Tuberculose *

* traitements longs

Statines: comparaisons des indications (et doses typiques)

<p>Simvastatine (5-10 mg → 40 mg)</p>	<p>Hypercholestérolémies Prévention cardiovasculaire</p> 
<p>Pravastatine (10-20 mg → 40 mg)</p>	<p>Hypercholestérolémie Prévention primaire Prévention secondaire Post-transplantation</p>
<p>Atorvastatine (10-80 mg)</p>	<p>Hypercholestérolémie Prévention des maladies cardiovasculaires</p> 
<p>Rosuvastatine (5-10mg → 20mg)</p>	<p>Hypercholestérolémie primaire Hypercholestérolémie familiale homozygote</p>

Statines: comparaisons d'effets indésirables

Simvastatine	Effets musculosquelletiques Effets hépatiques si alcool Interactions médicamenteuses (3A4)	 <p>Ministère de la Santé Le Santé pour tous et partout</p>
Pravastatine	Effets musculosquelettiques Effets hépatiques si alcool Pas ou peu d'interactions médicamenteuses	
Atorvastatine	Effets musculosquelettiques Effets hépatiques si alcool Interactions médicamenteuses (3A4)	 <p>Ministère de la Santé Le Santé pour tous et partout</p>
Rosuvastatine	Effets musculosquelettiques si dose > 20mg Effets hépatiques si alcool Pas ou peu d'interactions médicamenteuses	

Statines: conclusion des comparaisons

- Elles dérivent du même pharmacophore et ont toutes le même mode d'action primaire (inhibition de la synthèse du cholestérol)
- Elles montrent toutes une efficacité dans leurs indications aux posologies recommandées dans les études d'enregistrement (contre placebo)
- Elles montrent une incidence d'effets indésirables semblables dans les études d'enregistrement et aux doses recommandées (contre placebo)
- Il existe des différences en ce qui concerne les **interactions médicamenteuses**
- Les études **cliniques "head-to-head"** montrent, en fait,
 - qu'une dose plus élevée est légèrement plus efficace pour réduire les risques cardiovasculaires
 - s'accompagne d'une incidence plus élevée d'effets indésirables (effet de la dose)

- Les différences d'efficacité et de toxicité entre statines sont mineures et davantage en relation avec la dose que la molécule elle-même
- veiller aux doses journalières de chaque molécule
- Simvastatine: 5-40 mg
 - Atorvastatine: 10-80 mg ("*aggressive therapy*")