

Les statines

Dénommées aussi inhibiteurs de l'HMG CoA réductase (hydroxy méthyl glutaryl CoA)

Simvastatine ZOCOR®, LODOLES®

Pravastatine VASTEN®, ELISOR®

Fluvastatine LESCOLO®, FRACTAL®

Atorvastatine TAHOR®

Rosuvastatine CRESTOR®

Mécanisme d'action = inhibition

- diminution de la synthèse des LDL
- augmentation des récepteurs LDL
- diminution discrète des TG

HMG CoA réductase inhibée, la source unique de cholestérol pour le foie = LDL

- stimulation des récepteurs LDL par compensation de capacité de fixation

Effet sur le cholestérol

- Diminution du LDL cholestérol par augmentation de la capture hépatique du LDL et dégradation du LDL en molécules élémentaires et stimulation de la clairance hépatique des LDL = diminution de concentration en LDL
- Analogie de structure avec l'HMG CoA = inhibition

Compétitive avec l'enzyme (réductase)

L'HMG CoA réductase catalyse la transformation de l'HMG CoA en mévalonate et contrôle l'étape clé de la synthèse du cholestérol

Mécanisme d'action

Relation structure activité

Structure commune : cycle lactonique (ouvert ou fermé) substitué

Fragment lipophile :

- ∂ Dérivés hémi-synthétiques
 - ❖ Simvastatine ZOCOR®, LODALES®
 - ❖ Pravastatine VASTEN®, ELISOR®
- ∂ Dérivés de synthèse
 - ❖ Fluvastatine LESCOL®, FRACTAL®
 - ❖ Atorvastatine TAHOR®

Indication

Hypercholestérolémie essentielle (2a)

Hypercholestérolémie mixte (2b)

Effets indésirables (musculaires, hépato-biliaires)

- ∂ CPK (myalgies et myopathies parfois associées)
 - ❖ Toxicité dose dépendante (surtout associée à inhibition du cytochrome P450)
 - ❖ Arrêt traitement si limite supérieure X3 la normale
- ∂ Transaminases (ALAT, ASAT)
 - ❖ Arrêt traitement si limite supérieure X3
 - ❖ A dépister régulièrement (1ère année traitement)

Rosuvastatine CRESTOR®

- ∂ Comprimé à 10 et 20 mg (1/jour max 40 mg après délai de 4 semaines si pas efficacité)
- ∂ Contre-indications :
 - Antécédents d'atteintes musculaires avec d'autres statines
 - associations avec fibrates

Inhibiteur de l'absorption du cholestérol

Nouvelle voie prometteuse pour abaisser le LDL cholestérol

Ezétimibe EZETOL® : c'est un inhibiteur sélectif, prévenant l'absorption intestinale. Le cholestérol alimentaire et biliaire n'est pas transporté à travers l'intestin et les TG et vitamines liposolubles ne sont pas touchées.

Le mécanisme d'action est mal connu. On pense que l'action sur les transporteurs situés au niveau intestinal (transporteur à identifier)

Ezétimibe EZETOL®

Absorption rapide

Métabolisme hépatique en métabolites moins actifs

Recyclage des 2 molécules au niveau entéro-hépatique permettant une action répétée au site primaire d'action et limitant la présence dans la circulation périphérique.

Ezétimibe : T_{1/2} = 22h, élimination urinaire à 11%, fécès à 78% et le reste dans le cycle entéro-hépatique.

La grande majorité est non absorbée car l'ézétimibe est rapidement conjugué.

Indication : Hypercholestérolémie primaire, hypercholestérolémie familiale hétérozygote

Posologie : 10 mg/jour

Pas d'adptation posologique

- ∂ en cas d'insuffisant rénaux, d'insuffisant hépatiques légère
- ∂ chez l'enfant, la personne âgée

Effets indésirables

Rares (2% des cas)

Nausées, céphalées, allergies

Acide nicotinique NIASPAN®

Comprimé à libération prolongé à 500mg

Indication : dyslipidémie mixte en seconde intention

Utilisation : monothérapie donc cas de patients intolérants aux statines

bithérapie lorsque la monothérapie avec statines est insuffisante

Effets indésirables : flush (rougeur de la face)(inférieur aux médicaments à libération immédiate) ; nausées, diarrhées

Bithérapie : associer ceux des statines

2 associations à connaître

PRAVADUAL® (pravastatine 40 mg + ASA (ac. Acétyle salicylique 81 mg)

Indication : prévention secondaire chez patients à antécédents d'infarctus du myocarde, d'angor instables

Posologie : 1cp le soir, 3 couches dans le comprimé

INEGY®

2 types de comprimés

Ezétimibe 10 mg / simvastatine 20 mg

Ezétimibe 10 mg / simvastatine 40 mg

Indications : traitement adjuvant au régime des patients à dyslipidémie mixte

Posologie : 1 comprimé le soir

Prescription des hypolipémiants (indications)

Fonction de l'hyperlipidémie

A) Hypercholestérolémie

- définie par l'augmentation des LDL (TG normaux)
- thérapeutique diététique
- prévention primaire soit secondaire => atteinte cardiovasculaire

Fonction de l'hyperlipidémie

B) Hypertriglycéridémie

- Définie par un taux supérieur à 2g/l
- Rapport TG/chol supérieur à 2.5

C) Hyperlipidémie mixte

- traiter d'abord l'hypertriglycéridémie
 - Fibrates
 - Statines

Actifs à la fois sur les triglycérides et les LDL

En fonction de 3 critères

- efficacité moyenne de chaque hypolipémiant
- pourcentage de LDL à obtenir
- effets indésirables potentiels

Choix vers un médicament

- à efficacité moyenne (égale ou supérieure à l'efficacité nécessaire)
- à effet indésirable potentiel => absence d'aggravation pathologie présente

En fonction des effets indésirables attendus

- sujet à transaminases spontanément légèrement élevées (anomalies hépatique minimales) => préférence colestyramines
- sujet à tendance constipation, éviter colestyramines

En fonction des interactions médicamenteuses

- fibrate + AVK (diminution des AVK est vérifiée paramètres biologiques)

Evaluation du traitement <= efficacité et tolérance

Efficacité

- fibrates prescrits à dose maximale d'emblée
- statines et colestyramines à dose initiales modérées