

Traitement hypolipémiant



DR.TALBI

Introduction



- Traiter une dyslipidémie revient le plus souvent à tenter de réduire le risque de maladies cardiovasculaires.
- Deux étapes sont à respecter :
 - ❑ établir le diagnostic précis de l'hyperlipidémie et
 - ❑ évaluer le risque cardiovasculaire global du patient, en tenant compte de l'existence d'autres facteurs de risque.
- De ces éléments dépendra la stratégie thérapeutique (abstention, diététique, traitement pharmacologique) et l'objectif à atteindre en terme de réduction de l'hyperlipidémie.



- Le risque d'athérosclérose et donc de complications cardiovasculaires est accru chez les patients dyslipidémiques.
- Le rôle d'une concentration sanguine élevée de cholestérol total et de LDL-cholestérol, ainsi que d'une concentration basse de HDL-cholestérol, sur le risque de maladie coronaire est clairement établi grâce à la cohorte de Framingham aux Etats-Unis. (1960)
- La prise en charge initiale des dyslipidémies est diététique. Quand un traitement médicamenteux est nécessaire, il existe actuellement 4 classes médicamenteuses disponibles :
 - ❑ inhibiteurs de l'HMG CoA réductases ou statines
 - ❑ agonistes du PPAR-alpha ou fibrates
 - ❑ un inhibiteur de l'absorption du cholestérol intestinal : l'ézétimibe
 - ❑ une résine échangeuse d'ions et chélatrice d'acides biliaires : la colestyramine

Statines



- Les statines ont une action hypocholestérolémiante, avec baisse du cholestérol total, du VLDL-C et du LDL-C.
- Elles augmentent modérément le HDL-C. Cinq statines sont commercialisées actuellement en France (**ALGERIE**).
- Toutes ces statines ont montré, chacune dans au moins une étude, un bénéfice clinique avec réduction des événements cardiovasculaires ou de la mortalité ou des deux, dans différentes populations de patients (prévention primaire, secondaire, haut risque cardiovasculaire).

.

Fibrates



- Les fibrates ont une action préférentielle sur l'hypertriglycéridémie et augmentent le HDL-C.
- Ils sont également hypocholestérolémiants mais dans une moindre mesure que les statines.
- Quatre fibrates sont actuellement commercialisés en France(Algerie).
- Seul le gemfibrozil a montré un bénéfice clinique avec réduction des événements coronariens.
- Aucun fibrate n'a montré de bénéfice sur le risque de mortalité toutes causes.

Ézétimibe et colestyramine



- L' ézétimibe a une action hypocholestérolémiante en inhibant l'absorption intestinale du cholestérol et des phytostérols apparentés.
- La colestyramine diminue les taux de cholestérol plasmatique.

Indications



Les indications des hypolipémiants sont fonction de:

- leurs effets différents sur le profil lipidique,
- du niveau de risque cardiovasculaire du patient et
- du niveau de preuve des différents médicaments.
 - Les statines sont indiquées dans les hypercholestérolémies pures ou les dyslipidémies mixtes, chez des patients à risque modéré ou élevé, et ont le niveau de preuve le plus élevé.
 - Les fibrates sont utiles dans les hypertriglycéridémies pures ou les dyslipidémies mixtes, surtout si le HDL est bas, mais leur niveau de preuve est faible.
 - L'ézetimibe est prescrit en association avec une statine chez des patients ayant une hypercholestérolémie primaire qui ne sont pas contrôlés de façon appropriée par une statine seule. La monothérapie doit être réservée aux patients pour lesquels un traitement par statine est inapproprié ou mal toléré.

Indications



- La colestyramine est indiquée dans l'hypercholestérolémie essentielle, de moins en moins utilisée cependant, avec un niveau de preuve modeste.
- Le traitement médicamenteux, une fois instauré, doit être poursuivi au long cours, et faire l'objet de réévaluations périodiques.

Effets indésirables

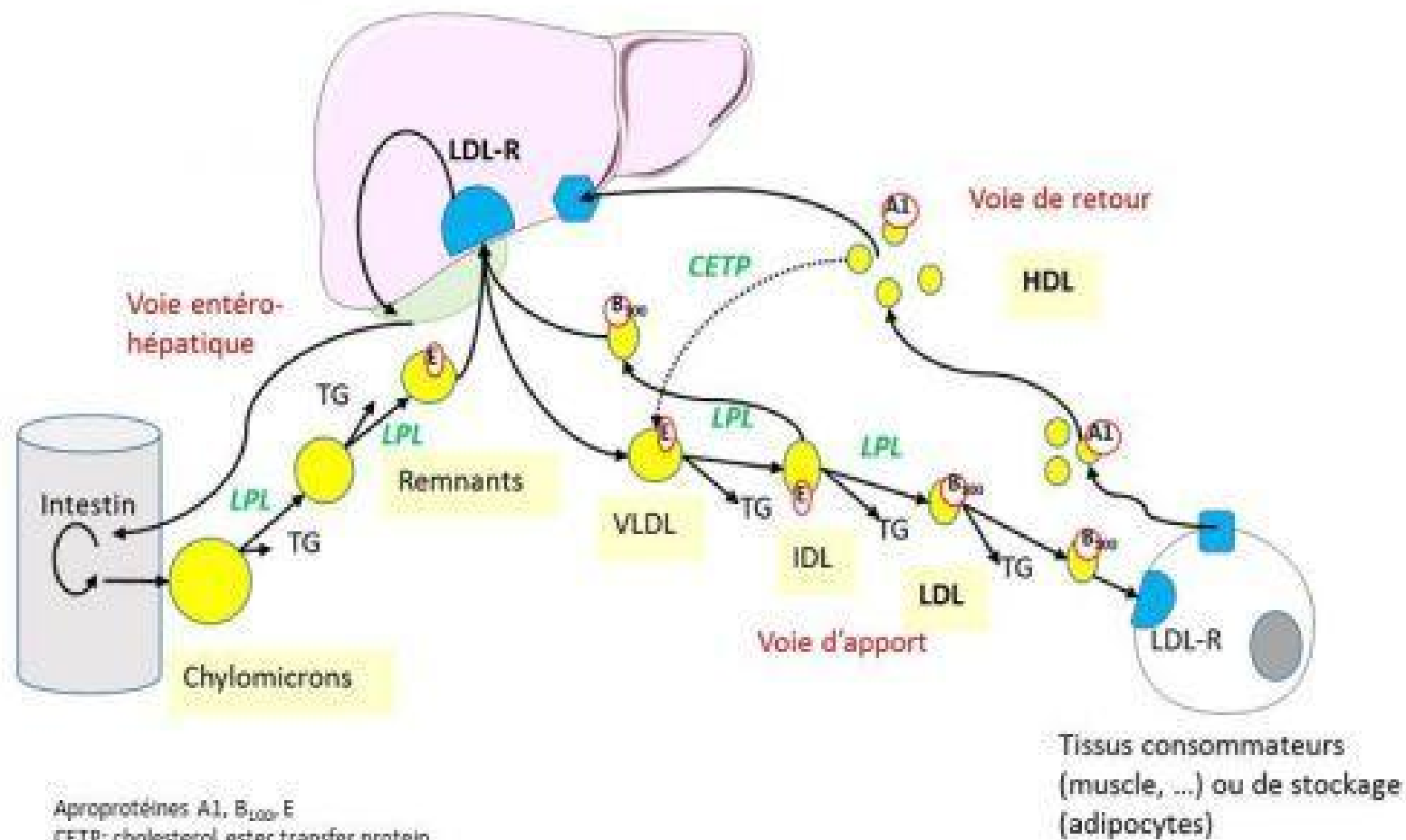


- La colestyramine expose à des effets indésirables digestifs.
- Les fibrates et les statines sont globalement bien tolérés mais ils exposent parfois à des effets secondaires hépatiques et musculaires, pouvant rarement être sévères.
- La complication à redouter est la survenue d'une rhabdomyolyse liée à l'accumulation sérique de médicament.
- Cette accumulation peut être liée à une interaction médicamenteuse pharmacocinétique avec des médicaments inhibiteurs du CYP 450, ou à un défaut d'élimination lors d'insuffisance rénale ou hépatique sévères.
- Le profil de sécurité et les précautions d'emploi de l'ézétimibe sont très proches de ceux des statines car co-prescrits.

Contre indications



- Les contre-indications des fibrates sont l'insuffisance hépatique ou rénale sévères.
- Les statines et l'ézétimibe sont contre-indiquées en cas de myopathie, d'affection hépatique évolutive et/ou d'élévation prolongée des transaminases et d'insuffisance rénale sévère (pravastatine).
- La colestyramine est contre-indiquée en cas d'insuffisance hépatique, en particulier en cas d'obstruction complète des voies biliaires



Apoprotéines A1, B₁₀₀, E
 CETP: cholesterol ester transfer protein
 LDL-R: récepteur au LDL
 LPL: lipoprotéine lipase
 TG: triglycérides



- Dans le plasma, les lipides sont transportés associés à des protéines spécifiques sous forme de lipoprotéines.
- Les principales lipoprotéines sont les chylomicrons et VLDL (very-low-density-lipoproteins) riches en triglycérides, les LDL (low-density-lipoproteins) principalement constituées de cholestérol et les HDL (high-density-lipoproteins).
- Les lipides alimentaires émulsionnés et hydrolysés dans le tube digestif sont absorbés sous forme de cholestérol, acides gras et glycérol.
- Dans l'entérocyte, les acides gras estérifiés en triglycérides s'associent au cholestérol estérifié pour former les chylomicrons ensuite excrétés par exocytose.



- Dans les vaisseaux, la lipoprotéine lipase détache certains acides gras des chylomicrons, puis les restes, riches en cholestérol subissent une captation hépatique.
- Le foie synthétise les VLDL qui transportent les triglycérides vers les tissus consommateurs.
- Les VLDL se transforment sous l'influence de la lipoprotéine lipase en LDL, riches en cholestérol, et captées par des récepteurs hépatiques et extra-hépatiques.
- Les tissus extra-hépatiques qui fixent les LDL retiennent une partie du cholestérol et excrètent le reste sous forme de HDL. Ces protéines d'efflux captent les lipides excédentaires au sein des tissus. Le cholestérol libre qu'elles contiennent est estérifié par la LCAT plasmatique pour les transformer en LDL capté par le foie.

Classification des dyslipidémies



Les 3 principaux types de dyslipidémie rencontrés en médecine courante sont:

- Les hypercholestérolémies pures avec augmentation du LDL-C (type II de Frederikson)
- Les hypertriglycéridémies pures (type IV ou endogène la plus fréquente)
- Les hyperlipidémies mixtes (type IIb et type III)

Les patients dyslipidémiques ont un risque accru de développer une athérosclérose responsable de complications vasculaires, dont la principale localisation est coronaire (cardiopathies ischémiques).

- Même si l'athérosclérose est une pathologie multifactorielle, la responsabilité de l'élévation des concentrations sanguines de cholestérol total, du LDL-C et de la baisse du HDL-C sur l'évolution de la maladie coronaire est clairement établie.



- La première étude à avoir montré cette relation a été la cohorte de Framingham.
- Cette cohorte, initiée en 1948, a montré dès les années 1960 qu'il existait une relation entre l'élévation du cholestérol sanguin et la cardiopathie ischémique.
- Ainsi, l'objectif du traitement hypolipémiant est avant tout celui de diminuer le risque de survenue d'une complication cardiovasculaire : cardiopathie ischémique (infarctus du myocarde,...), artériopathie périphérique, accident vasculaire cérébral, complications rénales, ...

Classe médicamenteuse

DCI (Nom comercial)

Résines échangeuses d'ions

Colestyramine (Questran®)

Fibrates

Bézafibrate (Béfizal®)

Ciprofibrate (Lipanor® et génériques)

Fénofibrate (Lipanthyl®, Fegenor®, Secalip®, et génériques)

Gemfibrozil (Lipur®)

Inhibiteurs de l'HMG CoA-réductase

Atorvastatine (Tahor®)

Fluvastatine (Fractal®, Lescol® et génériques)

Pravastatine (Elisor®, Vasten® et génériques)

Simvastatine (Zocor®, Lodalès® et génériques)

Rosuvastatine (Crestor®)

Inhibiteurs de l'absorption du cholestérol

Ezetimibe (Ezetrol®)

Ezetimibe + simvastatine (Inegy®)

Huiles de poisson

Oméga 3 Polyinsaturés (Omacor®)

Divers

Tiadénol (Fonlipol®)

Les statines

Mécanisme d'action



- Ce sont des inhibiteurs de l'HMG CoA réductase (3-hydroxy 3-méthyl-glutaryl coenzyme A réductase), enzyme clé de la synthèse endogène du cholestérol au niveau cellulaire.
- L'action prédomine au niveau des hépatocytes.
- La diminution de la synthèse de cholestérol stimule l'expression du gène des récepteurs au LDL par la levée du rétrocontrôle négatif exercé par le cholestérol intracellulaire.
- L'augmentation de la synthèse des récepteurs aux LDL entraîne une augmentation de la captation des LDL plasmatiques et de leur catabolisme par les cellules, et donc une diminution du taux de LDL circulantes.

Effets sur le bilan lipidique



- Un traitement par statine entraîne une nette diminution du cholestérol total portant sur le LDLcholestérol (cholestérol contenu dans les LDL, athérogène), une augmentation modérée de la concentration de HDL-cholestérol (protecteur vis-à-vis de l'athérosclérose), et une diminution du taux de triglycérides.
- Ces effets sont dépendants de la dose.
- Le LDL-cholestérol est abaissé de 30 à 50%, Le HDL cholestérol augmente d'environ 5 à 10%, les triglycérides diminuent de 15 à 35%, selon la molécule et surtout la dose employée.

Les statines

Effets cliniques



- Le lien entre risque coronaire, et plus largement vasculaire, et hypercholestérolémie par élévation du LDL-cholestérol est largement démontré.
- Il est également acquis qu'une diminution de la concentration de LDL-cholestérol s'accompagne d'une réduction du risque d'événements cardiovasculaires.
- Plusieurs grandes études ont mis en évidence l'efficacité des statines en terme de réduction des événements coronaires et de la mortalité globale, tant en prévention primaire (absence de maladie coronaire) que secondaire (maladie coronaire avérée).
- La réduction de la morbi-mortalité obtenue, de l'ordre de 30% par rapport au placebo, apparaît précocement, et est intimement corrélée à l'abaissement du taux de LDL-cholestérol.

Les statines

Effets cliniques



- L'efficacité des statines est bien sûr en rapport avec leur action sur le LDL-cholestérol entraînant une stabilisation de la plaque d'athérome,
- mais également avec des effets pléiotropes (mécanismes d'actions différents, indépendants de l'effet hypocholestérolémiant : amélioration de la fonction endothéliale, effet anti-inflammatoire, antiagrégant plaquettaire et antioxydant), dont l'importance clinique reste difficile à déterminer.

Les statines

Indications



- Hypercholestérolémies pures (type IIa) ou mixtes (type IIb) en complément du régime.
- Chez le coronarien avéré hyper- ou normocholestérolémique (LDL-cholestérol > 3,20 mmol/L) pour la pravastatine.
- En prévention primaire (absence de coronaropathie avérée) si le cholestérol total est supérieur à 7,7mmol/L (3 g/l) après régime, ou supérieur à 6,4mmol/L (2,5 g/l) après régime et en présence d'un risque cardiovasculaire élevé pour la pravastatine.
- En fait, on se base actuellement sur le taux de LDL-cholestérol et sur le risque cardiovasculaire pour décider de l'indication d'un traitement pharmacologique
- Chez le transplanté cardiaque quel que soit le taux de cholestérol pour la pravastatine.
- Hypercholestérolémie familiale homozygote en addition à d'autres thérapeutiques hypolipémiantes (LDL-aphérèses) pour l'atorvastatine et la rosuvastatine.

Les statines

Contre-indications



- **Absolues :**

- ❖ insuffisance hépatique, affection hépatique évolutive, élévation prolongées des transaminases, myopathie, femme en âge de procréer sans contraception, hypersensibilité à l'un des constituants, traitement par la ciclosporine.
- ❖ Une attention particulière doit être portée aux patients qui présentent une insuffisance rénale modérée (cl créat < 60 mL/min), une hypothyroïdie, des antécédents personnels ou familiaux de maladie musculaires génétiques, aux patients d'origine asiatique (augmentation de l'exposition systémique) et lorsque les traitements sont associés aux fibrates.

- **Relatives :**

- ❖ insuffisance rénale sévère, selon les molécules. Myopathie. Femme enceinte ou qui allaite (en pratique, pas de traitement hypolipidémiant durant la grossesse, sauf en cas d'hypertriglycémie majeure).
- ❖ *Association avec un fibrate*, qui majore de façon importante le risque de rhabdomyolyse.
- ❖ Cette association, très efficace dans les dyslipidémies graves, doit être réservée au spécialiste et donner lieu à une surveillance stricte.

Les statines

Effets indésirables



- Ils sont le plus souvent modérés et transitoires. La tolérance est habituellement excellente.
- La fréquence des atteintes musculaires et hépatiques est dose dépendante.

-Cliniques :

- atteinte musculaire (1% des patients) : myalgies, crampes, rhabdomyolyse.
- L'atteinte musculaire est favorisée par l'hypothyroïdie et l'existence d'une myopathie.
- Troubles digestifs, insomnies, céphalées, asthénie. Plus rarement : manifestation d'hypersensibilité (angio-oedème, urticaire).
- Paresthésies, neuropathie périphérique. Pancréatite, ictère cholestatique, hépatite, anorexie, vomissements.
- Réactions cutanées, prurit, rash, photosensibilisation, alopécies.
- Impuissance.

- Biologiques :

- élévation des transaminases (1% des patients), des enzymes musculaires.
- Plus rarement : hyper- ou hypoglycémie, thrombopénie.

Les statines

Surveillance biologique du traitement



- Dosage des transaminases avant et un mois après l'instauration du traitement, puis tous les 3 mois durant la première année.
- Arrêt du traitement devant une augmentation persistante à plus de 3 fois la normale.
- Concernant le risque d'atteinte musculaire, le dosage régulier des enzymes musculaires n'apparaît pas explicitement dans les mentions légales des différentes statines, néanmoins il doit être réalisé en cas de symptomatologie musculaire, et peut être systématiquement chez les patients fragiles ou recevant plusieurs traitements.
- Le traitement doit être interrompu en cas d'élévation des CPK à plus de 5 fois la normale.

Les statines

Interactions médicamenteuses



- -fibrates : majoration du risque de rhabdomyolyse à forte dose.
- -AVK : augmentation de l'effet des anticoagulants par déplacement de leur liaison aux protéines plasmatiques.
- Certaines statines (simvastatine, atorvastatine) sont métabolisées par le cytochrome P450 3A4 (CYP 3A4).
- Par conséquent, l'association de ces statines avec des médicaments susceptibles d'inhiber cet isoforme du cytochrome P450 est contre-indiquée ou déconseillée

Les statines

Interactions médicamenteuses



- ciclosporine, itraconazol, kétoconazol antiprotéases, diltiazem, vérapamil, érythromycine, clarithromycine, et jus de pamplemousse en grande quantité.
- La pravastatine et la fluvastatine, n'étant pas métabolisées par le CYP 3A4, ne présentent pas ce risque d'interaction. De même, la rosuvastatine, peu métabolisée par le CYP 3A4, présente un risque moindre d'interaction.

Remarque concernant la rosuvastatine

- le gemfibrozil inhibe les enzymes impliquées dans le métabolisme de la rosuvastatine.
- Une augmentation de la concentration maximale et de l'aire sous la courbe (AUC) (X 2) peut se produire.
- associée à une contraception orale ou à un traitement hormonal substitutif, la rosuvastatine augmente l'AUC de ces médicaments.
- associée à l'érythromycine, une diminution de 20 % de l'AUC et de 30 % de concentration plasmatique maximale de la rosuvastatine est observée (augmentation de la motilité intestinale)

Les statines / Pharmacocinétique



- Absorption rapide, faible biodisponibilité, importante liaison aux protéines plasmatiques, métabolisme essentiellement hépatique et élimination par voie biliaire principalement.

Conduite du traitement



- Le traitement par statine est débuté chez un patient hypercholestérolémique lorsque la réduction du LDL-cholestérol obtenu par le régime seul est insuffisante, en fonction du risque cardiovasculaire.
- Il est utile de disposer d'un bilan biologique hépatique de référence avant la prescription.
- On débute habituellement par une faible dose, qui sera progressivement majorée (sans dépasser la posologie maximale conseillée) jusqu'à obtention de l'objectif en terme de LDL-cholestérol.
- Le contrôle du bilan lipidique est effectué tous les 2 mois, puis, une fois l'objectif atteint, tous les 6 à 12 mois.

Conduite du traitement



- L'indication d'un traitement par statine dépend non seulement du taux de LDL-cholestérol, mais également du risque cardiovasculaire du patient.
- Le seuil d'intervention (valeur du LDL-cholestérol pour laquelle un traitement est indiqué) sera d'autant plus bas que le risque cardiovasculaire est élevé, et l'objectif thérapeutique (valeur cible) également
- Le rythme de la surveillance des transaminases n'est pas codifié, mais il semble souhaitable de pratiquer un premier contrôle à un mois, puis tous les trois mois durant la première année, et plus fréquemment en cas d'élévation de celles-ci. Une augmentation persistante supérieure à 3 fois la normale nécessite un arrêt du traitement.
- Les CPK seront dosées en cas d'apparition de symptômes musculaires, et éventuellement systématiquement chez les patients à risque (insuffisants rénaux ou hépatiques, associations médicamenteuses...).

Les statines commercialisées



- Simvastatine (Zocor®), Lodales®), pravastatine (Elisor®, Vasten®), atorvastatine (Tahor®),
- fluvastatine (Lescol®, Fractal®), rosuvastatine (Crestor®)

Tableau 1 : prise en charge thérapeutique des hypercholestérolémies en fonction du risque cardiovasculaire.

Catégorie de patients ayant une élévation du LDL-cholestérol	Valeur d'instauration du traitement diététique (g/L)	Valeur d'instauration du traitement médicamenteux (g/L)	Valeurs cibles (g/L)
Prévention primaire, hommes < 45 ans ou femmes < 55 ans (ou non ménopausées) n'ayant aucun autre FDR (facteur de risque)	$\geq 1,60$ (4,1mmol/L)	$\geq 2,20$ (5,7mmol/L)	< 1,60 (4,1mmol/L)
Prévention primaire, 1 autre FDR	$\geq 1,60$ (4,1mmol/L)	$\geq 1,90$ (4,9mmol/L)	< 1,60 (4,1mmol/L)
Prévention primaire, 2 autres FDR	$\geq 1,60$ (4,1mmol/L)	$\geq 1,60$ (4,1mmol/L)	< 1,60 (4,1mmol/L)
Prévention primaire, plus de 2 autres FDR	$\geq 1,30$ (3,4mmol/L)	$\geq 1,30$ (3,4mmol/L)	< 1,30 (3,4mmol/L)
Prévention secondaire : maladie coronaire patente	$\geq 1,30$ (3,4mmol/L)	$\geq 1,30$ (3,4mmol/L)	< 1,30 (3,4mmol/L)

2. Les fibrates/Mode d'action :



- Les fibrates diminuent principalement les triglycérides par l'activation de protéines nucléaires les PPAR alpha (peroxysome proliferator activate receptor alpha) qui stimulent le gène de la lipoprotéine lipase.
- Il y a alors diminution de la concentration des lipoprotéines de très faible densité (VLDL) et augmentation du transport inverse du cholestérol.
- Les fibrates stimulent également via les PPAR alpha l'expression des gènes des Apo A1 et A2, constituants essentiels des lipoprotéines HDL dont la synthèse est alors favorisée.
- L'expression des gènes des récepteurs aux Apo A1 et A2 est également augmentée.
- Ces médicaments corrigent la structure des LDL, qui sont anormales chez les patients dyslipidémiques (plus denses et plus athérogènes).

2. Les fibrates/Effet sur le bilan lipidique



- Les fibrates entraînent une diminution du taux de triglycérides de 30 à 50% et une augmentation de la concentration de HDL-cholestérol de 10 à 15%, soit supérieure à celle obtenue avec les statines.
- Ils entraînent également une baisse modérée du cholestérol total (- 20%) et du LDL-cholestérol (15-25%).

2. Les fibrates/Efficacité clinique :



- Elle est moins bien établie que pour les statines, bien que plusieurs essais cliniques récents aient démontré un effet favorable chez le coronarien en prévention secondaire, en particulier lorsque le LDL-cholestérol est normal et le HDL-cholestérol bas (études VA-HIT et DAIS).

Fibrates/Indications :



- hypercholestérolémies pures (type IIa) : bien que les statines soient plus efficaces, les fibrates restent indiqués, surtout en cas d'intolérance aux statines.
- -dyslipidémies mixtes (type IIb et III) : en particulier lorsque l'anomalie prédominante est une hypertriglycéridémie ou une hypoHDLémie.
- Hypertriglycéridémies endogènes (type IV) : associant souvent un HDL-cholestérol bas à
- l'hypertriglycéridémie.
- C'est l'indication préférentielle des fibrates.

Fibrates/Contre-indications :



- Insuffisance rénale, insuffisance hépatique.
Fénofibrate : antécédent de phototoxicité avec le fénofibrate ou le kétoprofène.
- Les fibrates ne sont pas indiqués durant la grossesse, en dehors de hypertriglycéridémies majeures > à 11,3mmol/L (soit > 10 g/l).

Fibrates/Effets indésirables



- Atteintes musculaires : myalgies, faiblesse musculaire, élévation des enzymes musculaires, rhabdomyolyse.
- Ce risque est majoré en cas d'association avec une statine.
- Elévation des transaminases, le plus souvent transitoires, nécessitant l'arrêt du traitement si les TGO ou TGP sont supérieures à 3 fois la normale.
- Il est nécessaire de surveiller le taux de transaminases tous les 3 mois pendant la première année de traitement.
- Troubles digestifs, allergies cutanées, photosensibilisation (fénofibrate).

Fibrates/Interactions médicamenteuses



- Statines : risque accru de rhabdomyolyse. Association actuellement déconseillée (malgré un gain d'efficacité), et même contre indiquée pour le gemfibrozil (Lipur®).
- AVK : augmentation de l'effet anticoagulant par déplacement de leur liaison aux protéines plasmatiques.

Fibrates disponibles



Ciprofibrate (Lipantor®), fénofibrate (Lipanthyl®, Sécalip®), gemfibrozil (Lipur®), bézafibrate (Béfizal®).

