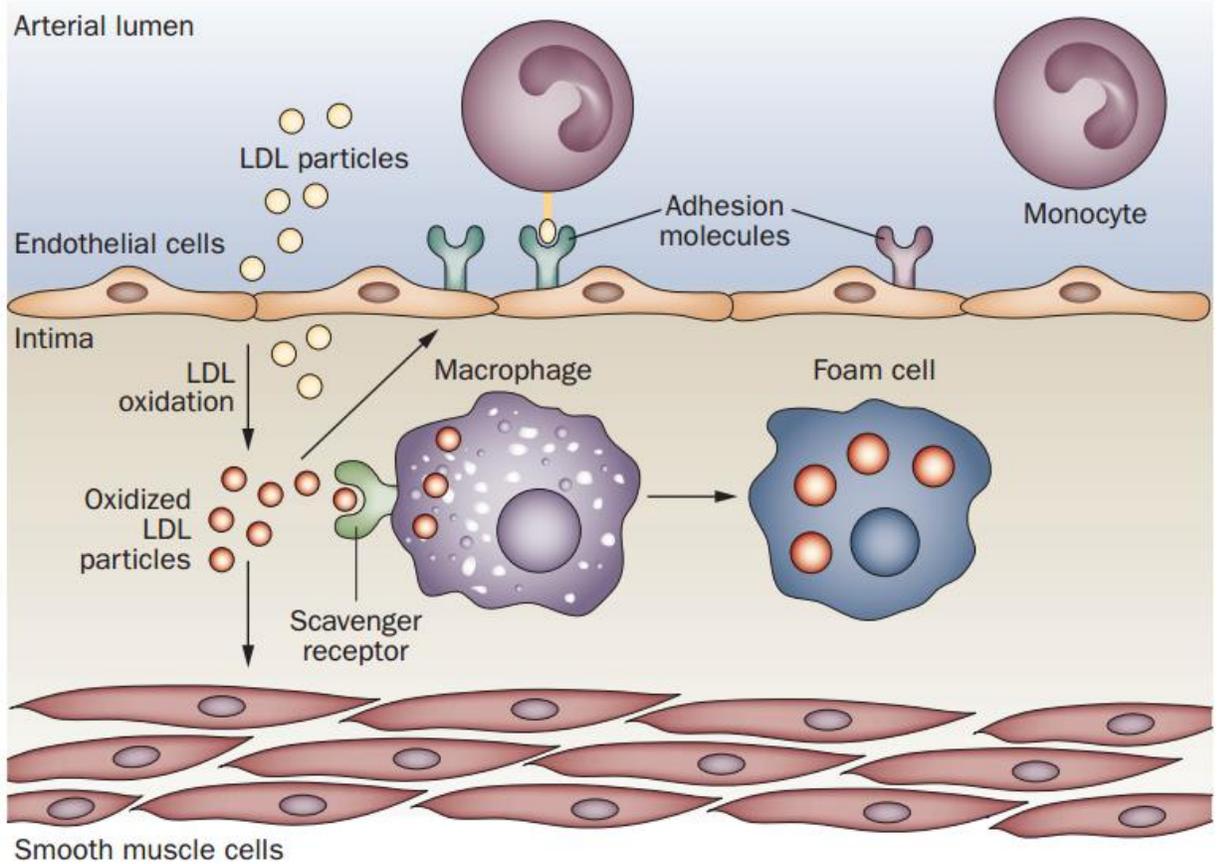
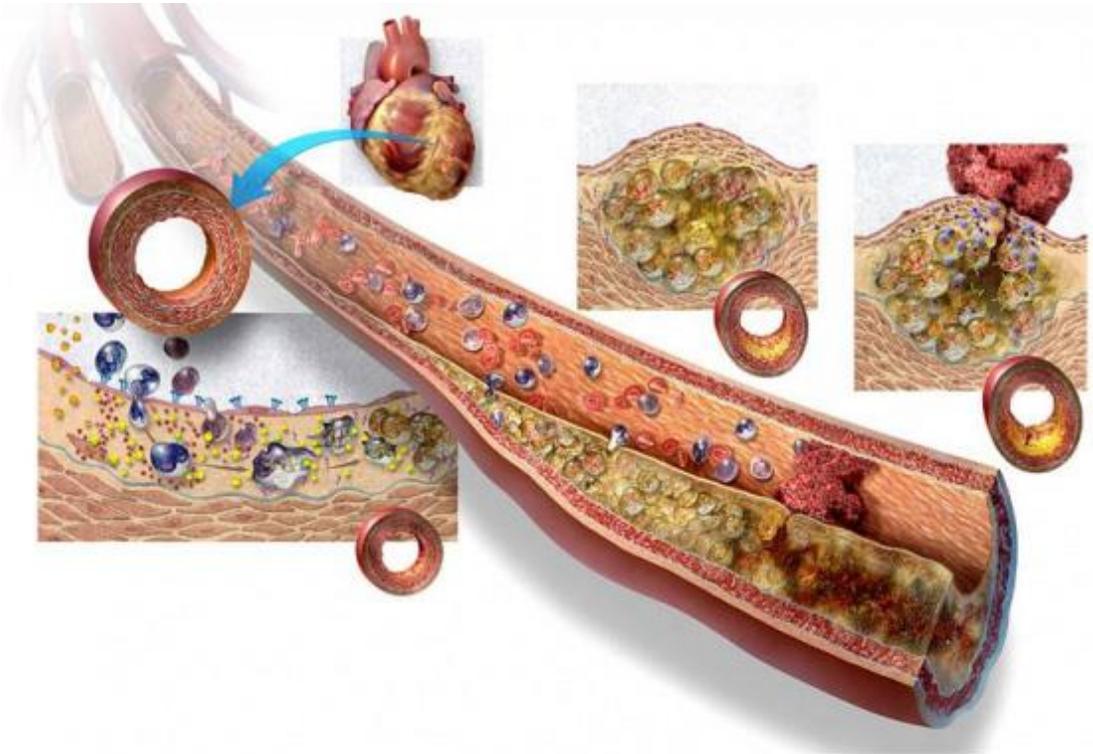


# Pharmacologie de la sphère cardiaque

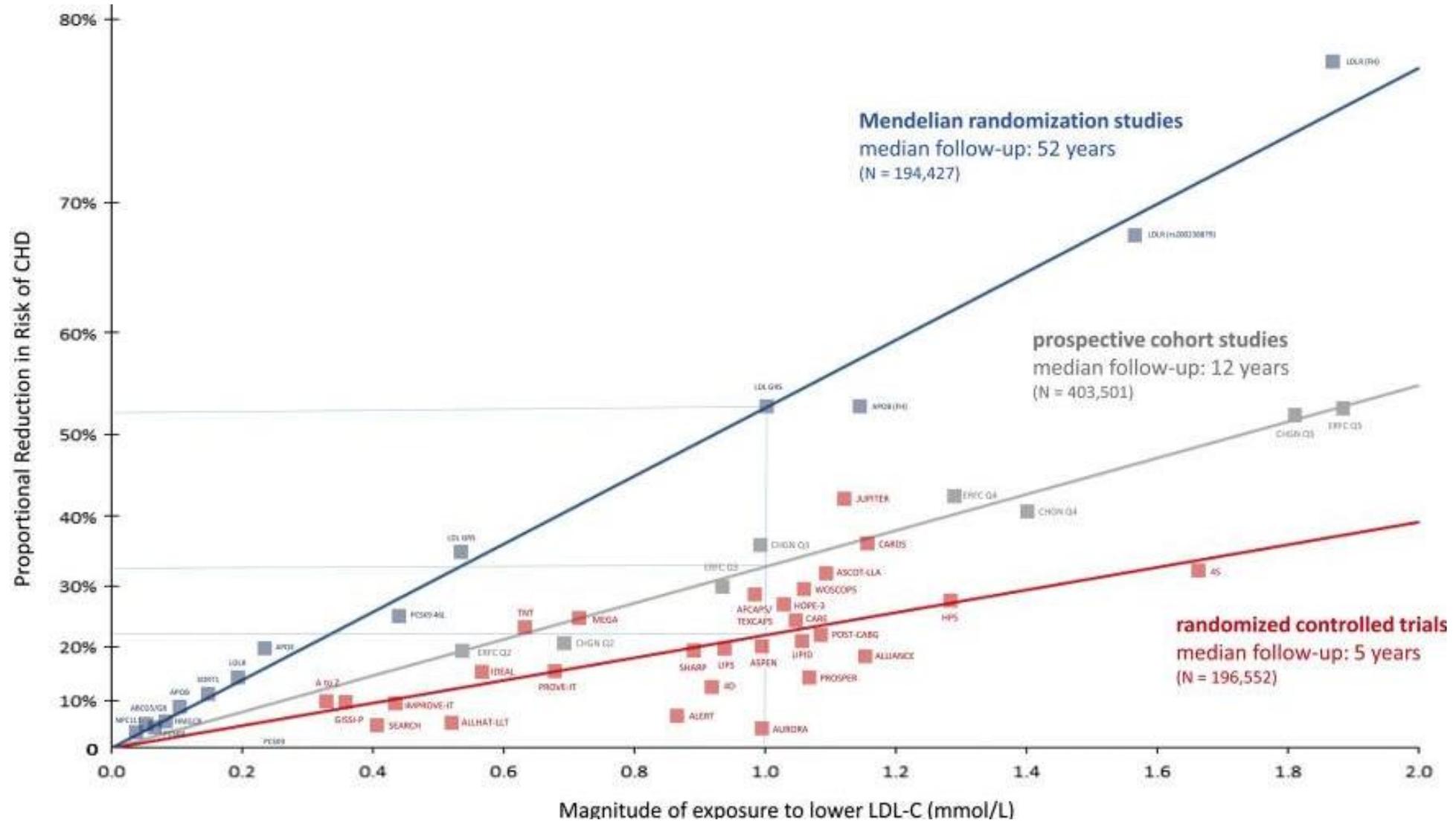
## Hypolipémiants

Dr Matthieu Roustit  
Pharmacologie Clinique  
Université Grenoble-Alpes

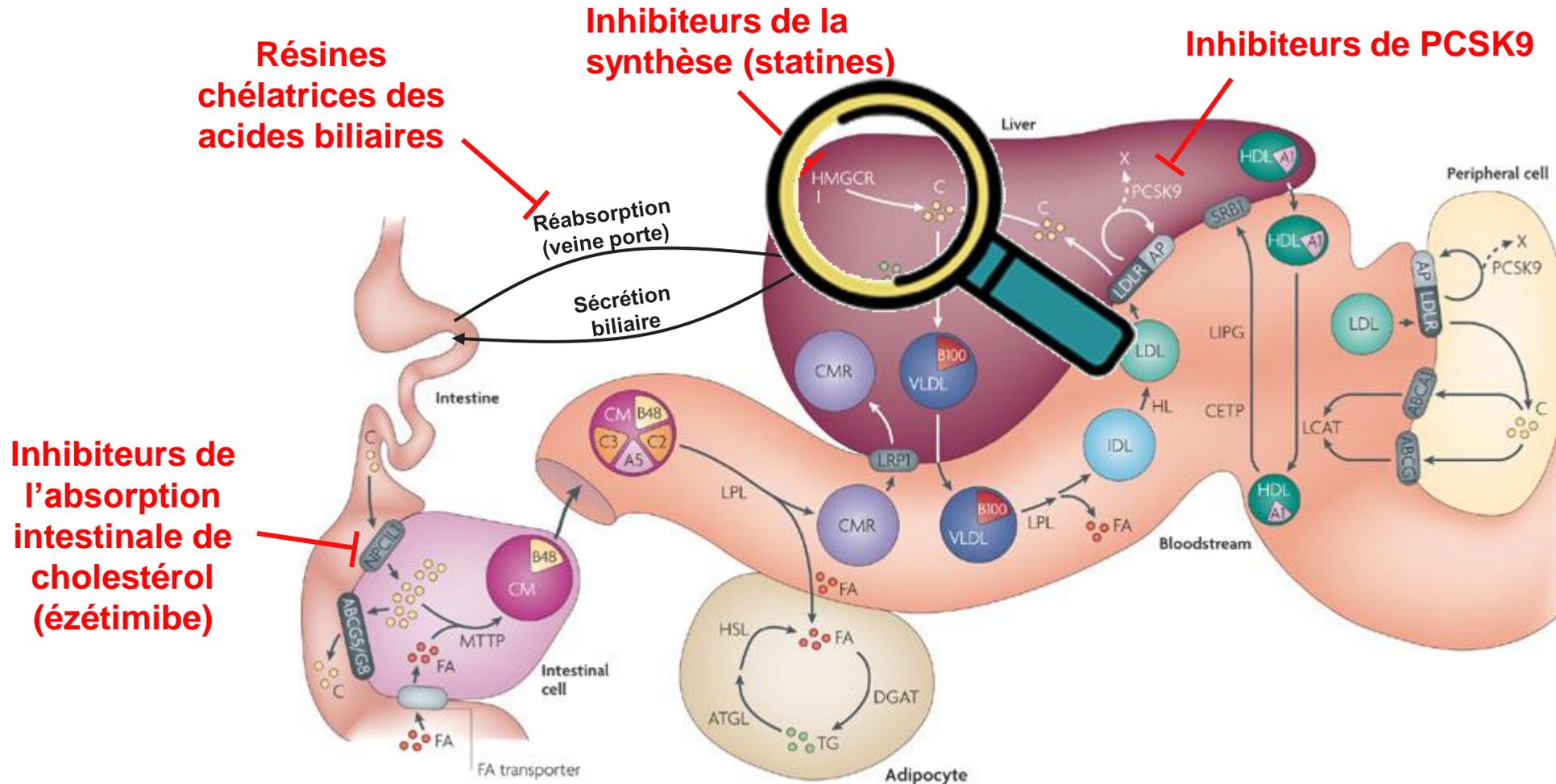
# Athérosclérose



# LDL-cholestérol et événements cardiovasculaires



# Les cibles thérapeutiques



# Effets pharmacologiques

- **↓ LDL**
  - ↓ synthèse hépatique
  - ↑ expression récepteur LDL hépatiques → ↑ LDL capté par le foie
- **↓ Triglycérides**  
(proportionnelle taux de base, jusqu'à 40-45%)
- **↑ HDL (très modeste)**

# Inhibiteurs de l'HMG-CoA-reductase

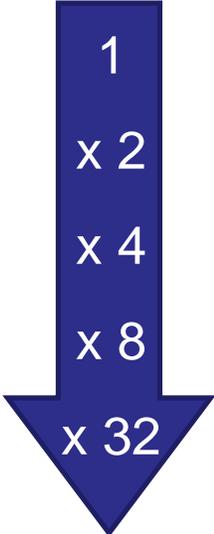
- Suffixe DCI: *-vastatine*
  - Fluvastatine Génériques, Fractal®, Lescol®
  - Pravastatine Génériques, Elisor®, Vasten®
  - Simvastatine Génériques, Lodales®, Zocor®
  - Atorvastatine Génériques, Tahor®
  - Rosuvastatine Génériques, Crestor®
- Associations
  - Atorvastatine + amlodipine Caduet®
  - Simvastatine + Ezetimibe Génériques, Inegy®
  - Atorvastatine + Ezetimibe Liptruzet®
  - Rosuvastatine + Ezetimibe Liporosa®

# Indications

- Hypercholestérolémies familiales
- Prévention des événements cardiovasculaires chez les patients à risque
  - Prévention primaire (patients avec hypercholestérolémie à haut risque de premier événement)
  - Prévention secondaire (antécédents de maladie coronaire, d'AVC, etc), avec cholestérol élevé ou normal
- Réduction des hyperlipidémies post-transplantation (pravastatine)

# Effet dose-dépendant

- Doses (mg) nécessaires pour atteindre une réduction des LDL-C de :



	20-25%	26-30%	31-35%	36-40%	41-50%	51-55%
Fluvastatine	20	40	80			
Pravastatine	10	20	40			
Simvastatine		10	20	40	80	
Atorvastatine			10	20	40	80
Rosuvastatine				5	10	20

Rq : effet proportionnel au taux de base

# Effets indésirables

- **Toxicité hépatique**
  - ↑ transaminases (>3N) chez 1-3% patients
  - Normalisation à l'arrêt du traitement
- **Toxicité musculaire**
  - Myalgie, élévation CPK (fréquent)
  - Rhabdomyolyse, potentiellement mortelle (1/10<sup>6</sup>)
  - **> 50 % des cas : interaction médicamenteuse**
- Augmentation du risque de diabète

# Pharmacocinétique

**TABLE 2. Clinical Pharmacokinetics of HMG-CoA Reductase Inhibitors**

Parameter	Atorvastatin	Fluvastatin	Fluvastatin XL	Pravastatin	Rosuvastatin	Simvastatin
T <sub>max</sub> (h)	2–3	0.5–1	4	0.9–1.6	3	1.3–2.4
C <sub>max</sub> (ng/mL)	27–66	448	55	45–55	37	10–34
Bioavailability (%)	12	19–29	6	18	20	5
Lipophilicity	Yes	Yes	Yes	No	No	Yes
Protein binding (%)	80–90	>99	>99	43–55	88	94–98
Metabolism	CYP3A4	CYP2C9	CYP2C9	Sulfation	CYP2C9, 2C19 (minor)	CYP3A4
Metabolites	Active	Inactive	Inactive	Inactive	Active (minor)	Active
Transporter protein substrates	Yes	No	No	Yes/No	Yes	Yes
T <sub>1/2</sub> (h)	15–30	0.5–2.3	4.7	1.3–2.8	20.8	2–3
Urinary excretion (%)	2	6	6	20	10	13
Fecal excretion (%)	70	90	90	71	90	58

Based on a 40-mg oral dose, with the exception of fluvastatin XL (80 mg).

Adapted from data in Corsini A, et al. *Pharmacol Ther.* 1999;84:413–428, and White CM. *J Clin Pharmacol.* 2002;42:963–970.

# Interactions

- Pharmacocinétiques
  - **Atorvastatine et simvastatine** : +++
    - Inhibiteurs puissants du CYP3A contre-indiqués (macrolides, IP, azolés)
    - Inhibiteurs modérés : diminuer les doses
  - Fluvastatine et rosuvastatine : +
  - **Pravastatine** : peu d'interactions
- Pharmacodynamiques
  - Toxicités musculaires additives

# Grossesse et allaitement

- Grossesse

- Programmée : suspendre le tt
- Découverte grossesse sous tt : rassurer
  - Non tératogène chez l'animal
  - Données rassurantes chez les femmes exposées (limitées pour fluvastatine et rosuvastatine)

- Allaitement

- Données uniquement pour la pravastatine
- Passage lait <0,5 % de la dose maternelle
- Si indispensable : privilégier la pravastatine

## Les statines, en conclusion

- Hypolipémifiants très utilisés
- Diminuent la concentration plasmatique de LDL-C
- Réduisent le risque d'événements cardiovasculaires
  
- Surveillance
  - transaminases : en début de tt, puis tous les 2 à 4 mois (1 an) ;  
arrêt si  $> 3N$
  - Musculaire : si douleur, dosage de CPK (informer les patients)
  
- Attention aux interactions

L'ensemble de ce document relève des législations française et internationale sur le droit d'auteur et la propriété intellectuelle. Tous les droits de reproduction de tout ou partie sont réservés pour les textes ainsi que pour l'ensemble des documents iconographiques, photographiques, vidéos et sonores.

Ce document est interdit à la vente ou à la location. Sa diffusion, duplication, mise à disposition du public (sous quelque forme ou support que ce soit), mise en réseau, partielles ou totales, sont strictement réservées aux Instituts de Formation en Soins Infirmiers de la région Auvergne Rhône-Alpes.

L'utilisation de ce document est strictement réservée à l'usage privé des étudiants inscrits dans les Instituts de Formation en Soins Infirmiers de la région Auvergne Rhône-Alpes, et non destinée à une utilisation collective, gratuite ou payante.