

## NORMOLIPEMIANTS-HYPOLIPEMIANTS

- **Normolipémiants-hypolipémiants** = molécules qui permettent de réguler tout ce qui est lipides et cholestérol  
→ différentes classes de molécules : Résines chélatrices, acides biliaires, fibrates, inhibiteurs de l'HMG-CoA réductase (statines), inhibiteurs de l'absorption du cholestérol et acide nicotinique.
- Les corps gras à prendre en charge sont principalement : **VLDL et LDL** qui sont **athérogènes**
- Les dyslipoprotéïnémies sont pathologiques et entraînent des risques CV. Ces dysfonctionnements ont plusieurs sources :

**Facteurs primaires** : origine génétique (familles à risque)

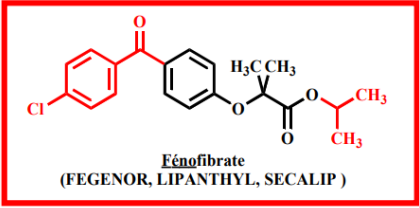
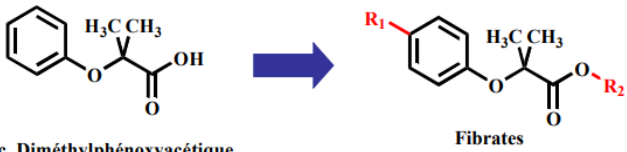
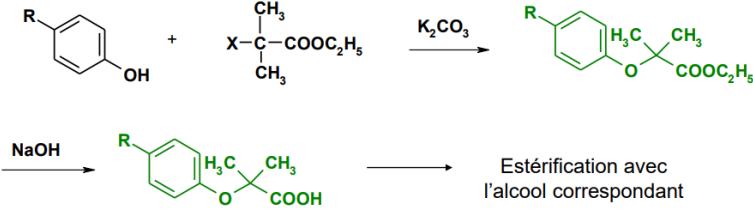
**Facteurs secondaires** : soit d'origine pathologique (diabète, goutte, hypothyroïdie primaire, cholestase, syndrome néphrotique, hypercorticisme). Soit d'origine médicamenteuse ( $\beta$ -bloquants, corticoïdes, rétinoïdes, œstrogènes, progestatifs)

/!\ Avant toute mise en place de traitement médicamenteux il faut suivre un régime alimentaire adapté

### RESINES CHELATRICES DES ACIDES BILIAIRES

|                                     |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     |  |
|-------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--|
| <b>Mécanisme d'action</b>           | <p>Les résines sont particulières car elles ciblent directement les acides biliaires qui sont des lipides et les chélatent directement, sans interagir sur les protéines.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Les acides biliaires ont une fonction <math>\text{COOH}</math> qui au pH physiologique est sous forme <math>\text{COO}^-</math>. La résine échangeuse d'anions va échanger son <math>\text{Cl}^-</math> contre le <math>\text{COO}^-</math> de l'acide biliaire, et c'est ainsi que l'acide biliaire va être fixé à la résine</li> <li>▪ Comme les résines sont des supports solides, elles ne sont pas absorbées, ce qui <math>\downarrow</math> le cycle entéro-hépatique et <math>\uparrow</math> l'élimination fécale des acides biliaires, et ce qui <math>\uparrow</math> indirectement le catabolisme du cholestérol.</li> </ul> <p>La colestyramine (Questran<sup>®</sup>) : résine chargée d'ions chlorure, médicament qui favorise l'élimination des acides biliaires. Elle relargue des chlorures dans l'organisme et prend en charge à la place le carboxylate des acides biliaires.</p> <p><i>NB : Il faut que la résine soit chargée + pour qu'elle puisse réagir avec des ions chlorures, ce sont des polymères d'ammonium qui réagissent avec les ions <math>\text{Cl}^-</math>, qui s'échangeront une fois dans l'organisme avec les carboxylates des A. biliaires.</i></p> |  |
| <b>Synthèse de la colestyramine</b> | <p>1- Polymérisation de p-Divinylbenzène<br/>2- Fixation des <math>\text{Cl}^-</math><br/>3- Substitution nucléophile par <math>\text{N}(\text{CH}_3)_3 \rightarrow</math> On obtient des polymères chargés + qui peuvent réagir avec les <math>\text{Cl}^-</math></p> <p>Vérification de la pureté de la molécule <math>\rightarrow</math> on regarde la partie finale de la voie de synthèse, la pureté signifie que tout ce qui a été formé avant ne doit pas se retrouver dans le produit final</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Statistiquement l'impureté qui risque le plus de se retrouver dans le produit final est l'avant dernière étape du composé.</li> </ul>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              |  |
| <b>Caractères physico-chimiques</b> | <ul style="list-style-type: none"> <li>- <b>Poudre blanche</b></li> <li>- <b>Insoluble dans l'eau</b> (le polymère est composé de cycles aromatiques = caractère hydrophobe)</li> <li>- <b>Hygroscopique</b> (les charges + de l'azote ont tendance à s'entourer d'eau)</li> </ul>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  |  |
| <b>Contrôles analytiques</b>        | <ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>Essais</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Poudre <math>\rightarrow</math> <b>perte à la dessiccation</b> (on vérifie si la molécule n'a pas absorbé d'eau)</li> <li>- <b>Teneur limite en amines dialysables</b> (vérifier qu'il n'y a pas de résidus de réaction, vérification de la pureté)<br/>Amines présentes : composé final impur, Absence d'amines : composé final pur</li> </ul> </li> <li>• <b>Dosage</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>- <b>Dosage des <math>\text{Cl}^-</math></b> : par corrélation on obtient la concentration de la molécule</li> <li>- <b>Mesure de la capacité d'échange du glycocholate de sodium</b> : on mélange du glycocholate de sodium avec une quantité précise de résine en solution, et en observant la <math>\searrow</math> de la concentration du glycocholate de sodium après centrifugation, on peut déduire le taux d'échange de glycocholate avec la résine.</li> </ul> </li> </ul>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                |  |
| <b>Interactions</b>                 | <ul style="list-style-type: none"> <li>✗ Comme les résines complexent les sels biliaires indispensables à la résorption des graisses, possibles <b>carences en vitamines liposolubles A, D, E et K</b> <math>\rightarrow</math> <b>retentissements sur la croissance et la coagulation</b></li> <li>✗ <b>Contre-indiqués chez l'enfant, la femme enceinte et le vieillard</b></li> </ul>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            |  |

## FIBRATES

|                                                                                                                           |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <p><b>Généralités</b></p>                                                                                                 | <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Chef de file : le fénofibrate</li> </ul> <div style="border: 2px solid red; padding: 5px; margin: 10px 0;">  <p style="text-align: center;"><b>Fénofibrate</b><br/>(FEGENOR, LIPANTHYL, SECALIP)</p> <p style="color: red; font-size: small;">para-chlorophénone</p> </div> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Ces fibrates dérivent tous de l'<b>acide diméthylphénoxyacétique</b> : motif commun aux fibrates</li> </ul> <div style="display: flex; align-items: center; justify-content: center; margin: 10px 0;">  </div> <p style="text-align: center; margin: 0 100px;">Ac. Diméthylphénoxyacétique <span style="margin-left: 100px;">Fibrates</span></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Partie variable (rouge) : groupements <b>R1 et R2</b> :</li> </ul> <p><u>2 familles</u> : <b>acide</b> (Ciprofibrate, Bézafibrate) et <b>ester</b> (Clofibrate et Fénofibrate)</p> |
| <p>➤ Fonctions esters : prodrogues et donneront par métabolisme des acides</p> <p>➤ Fonctions acides</p>                  |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               |
| <p><b>Synthèse des fibrates</b></p> <p style="background-color: #ffe4b5; padding: 2px;"><b>Réaction de Williamson</b></p> | <p>1- Réaction d'un phénol avec un dérivé halogéné pour former l'éther en présence d'une base <math>K_2CO_3</math></p> <p>2- A partir de là, soit on garde cet ester, soit on fait une saponification pour arriver à un acide carboxylique</p> <p>3- A partir de l'acide carboxylique on peut faire une estérification pour faire un nouvel ester</p> <div style="text-align: center; margin: 20px 0;">  <p style="margin-top: 10px;">Estérification avec l'alcool correspondant</p> </div>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 |
| <p><b>Propriétés physico-chimiques</b></p>                                                                                | <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Poudres blanches, de saveur amère</li> <li>▪ <b>Acides</b> :             <ul style="list-style-type: none"> <li>- Hydrophobes</li> <li>- Insolubles dans l'eau</li> <li>- En milieu basique (<math>3 &lt; pK_a &lt; 4,5</math>) → formation de sels solubles</li> </ul> </li> <li>▪ <b>Esters</b> :             <ul style="list-style-type: none"> <li>- Totalement insolubles dans l'eau (beaucoup de cycles aromatiques)</li> <li>- Instables en milieu alcalin (saponification des esters)</li> </ul> </li> <li>▪ Caractère lipophile très marqué : de nombreux groupements lipophiles (cycles aromatiques, alkyles et halogènes)</li> </ul>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      |
| <p><b>Contrôle analytique</b></p>                                                                                         | <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ <b>Identification</b> : UV (absorption ou non)/ RMN (permet d'identifier la molécule)/IR (permet d'identifier certains composés et de confirmer la RMN)</li> <li>▪ <b>Dosage</b> : une méthode chimique (oxydo-réduction ou acido-basique) et une physico-chimique (séparation avec une détection, chromatographie (HPLC ou CPG) puis détection UV, car la molécule a des cycles aromatiques qui absorbent à ces longueurs d'ondes, parce que la molécule détecte en UV)</li> <li>▪ <b>Essais</b> : recherche d'impuretés de synthèse             <ul style="list-style-type: none"> <li>- Les réactifs de départ ,en particulier le phénol très toxique</li> <li>- Les composés intermédiaires (<b>TOUJOURS rechercher l'avant-dernier composé</b>)</li> </ul> </li> </ul>                                                                                                                                                                                                                                                                                          |
| <p><b>Propriétés Pharmacologiques</b></p>                                                                                 | <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Sous forme d'acides actifs</li> <li>▪ Sous forme de prodrogue : esters inactifs, transformés in vivo par saponification en acides carboxyliques actifs</li> </ul> <p>⇒ Fibrate sous forme d'ester : besoin d'une étape d'activation métabolique qui va donner l'acide correspondant, c'est cet acide qui va aller se fixer sur la cible.</p> <p>⇒ La cible des fibrates : <b>récepteurs PPAR</b> (Peroxisome Proliferator Activated Receptors), les fibrates sont des agonistes de ces récepteurs et en particulier de l'isoforme <math>\alpha</math></p> <p>⇒ Les récepteurs PPAR : récepteurs nucléaires capables de stimuler la transcription de gènes codant pour des molécules impliquées dans le métabolisme des lipides et lipoprotéines (en particulier on va augmenter les enzymes qui dégradent ces lipides et ces lipoprotéines).</p>                                                                                                                                                                                                                     |

| INHIBITEURS DE L'HMG-CoA-REDUCTASE (STATINES) |               |
|-----------------------------------------------|---------------|
| Atorvastatine                                 | Atorvastatine |
| Fluvastatine                                  | Fluvastatine  |
| Pravastatine                                  | Pravastatine  |
| Rosuvastatine                                 | Rosuvastatine |
| Simvastatine                                  | Simvastatine  |
| Torvastatine                                  | Torvastatine  |

**Inhiber la biosynthèse du Cholestérol**

- La première étape du métabolisme du cholestérol est la production de **mevalonate** à partir de 3-Hydroxy-3-Méthyl-Glutaryl-CoA grâce à l'HMG CoA-Réductase
  - Ce sont des médicaments qui agissent sur une enzyme
  - L'HMG CoA est le produit de départ de la réaction. Lors d'une réaction enzymatique si l'on veut inhiber notre enzyme :
    - On utilise des analogues de substrat (bonne affinité pour l'enzyme et le modifier de manière qu'il ne soit pas transformé en produit actif)
    - Ou des analogues du produit (peu d'affinité pour l'enzyme et le modifier afin d'augmenter l'affinité de ce dernier pour l'enzyme)
- Il y a une différence entre les 2 : le fonctionnement de toute enzyme se base sur la fixation du substrat puis sa transformation en produit.**
- En enzymologie, la diminution d'affinité par la transformation du substrat en produit permet le détachement de l'enzyme : ainsi, si on veut inhiber l'enzyme, il faudra que les inhibiteurs obtenus aient plus d'affinité pour l'enzyme que le substrat de départ, afin de bloquer le site actif
- Ici on va modifier le produit de réaction qui est le mévalonate afin d'augmenter son affinité pour l'enzyme**
- Les différents types de statines :
- Dérivés de l'hexahydronaphtalène et Dérivés d'un hétérocycle azoté mono ou bicyclique

- En enzymologie, la diminution d'affinité par la transformation du substrat en produit permet le détachement de l'enzyme : ainsi, si on veut inhiber l'enzyme, il faudra que les inhibiteurs obtenus aient plus d'affinité pour l'enzyme que le substrat de départ, afin de bloquer le site actif

**Ici on va modifier le produit de réaction qui est le mévalonate afin d'augmenter son affinité pour l'enzyme**

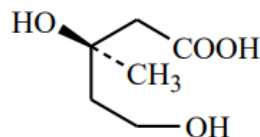
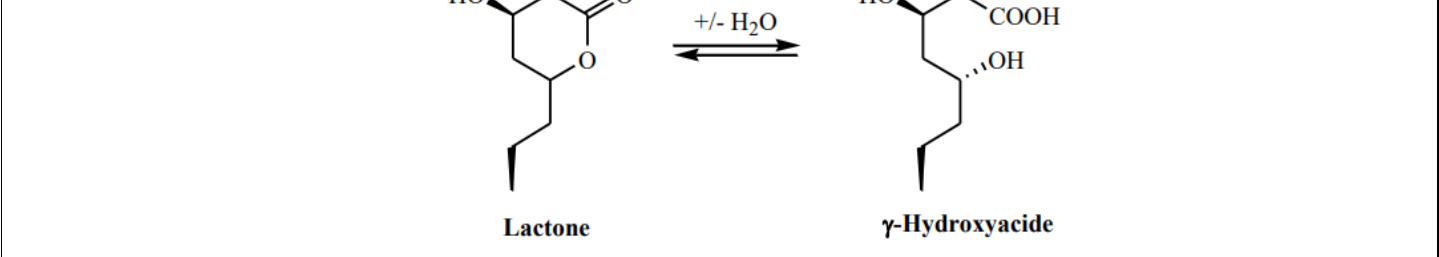
Les différents types de statines :

Dérivés de l'hexahydronaphtalène et Dérivés d'un hétérocycle azoté mono ou bicyclique

Les différents types de statines :  
Dérivés de l'hexahydronaphtalène et Dérivés d'un hétérocycle azoté mono ou bicyclique

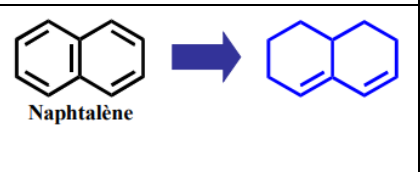
Dérivés de l'hexahydronaphtalène et Dérivés d'un hétérocycle azoté mono ou bicyclique

mévalonate :

CC(O)(C(=O)O)CCO
$$\text{HO} \begin{array}{c} \diagup \quad \diagdown \\ \text{C} \end{array} \text{O} \quad \text{HO} \begin{array}{c} \diagup \quad \diagdown \\ \text{C} \end{array}$$


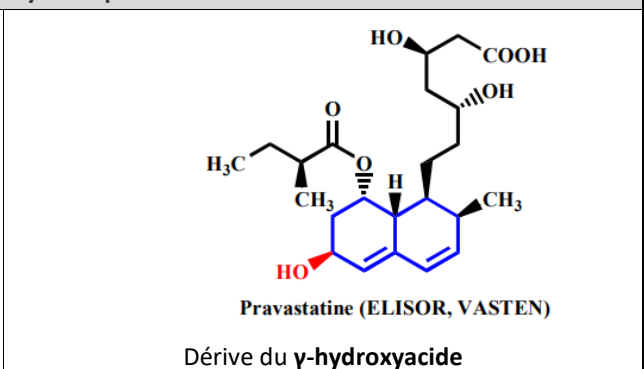
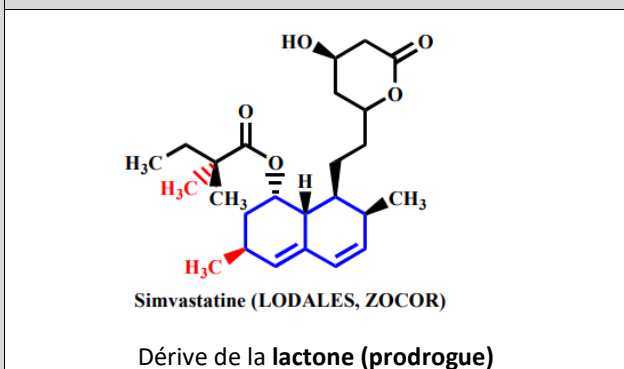
**Augmenter  
son affinité  
pour  
l'enzyme**

- Le Mévalonate va être greffé sur un cycle (type Hexahydronaphtalène) qui jouera le rôle de **répartiteur chimique** :  
*Cycle sur lequel on va pouvoir greffer non seulement notre composé d'intérêt mais sur les autres emplacements du cycle, d'autres groupements orientés dans l'espace afin d'augmenter l'affinité pour l'enzyme*



|  |                                  |
|--|----------------------------------|
|  | Dérivés de l'hexahydronaphtalène |
|--|----------------------------------|

## Examples



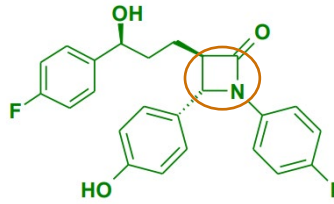
- Dérivé du mévalonate soit sous forme ouverte (directement actif, COOH,  $\gamma$ -hydroxyacide)
- Dérivé du mévalonate sous forme fermée (prodrogue, ester, lactone) fixé sur un cycle sur lequel on fixe plusieurs groupements qui vont aller chercher, créer, augmenter les interactions avec l'enzyme.

|               |
|---------------|
| <b>Dosage</b> |
|---------------|

- Ces molécules absorbent dans l'UV (les doubles liaisons des cycles) ,utilisation des techniques de chromatographie et de spectrophotométrie UV
- Dosage chimique : en milieu aqueux on peut utiliser la soude qui réagira sur l'acide carboxylique

|                              |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              |
|------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| RSA                          | <p>Relation structure/activité : ce qui est nécessaire à l'activité de la molécule :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>○ <b>Activité</b> : famille des inhibiteurs de l'HMG CoA réductase</li> <li>○ <b>Structure</b> : partie mimant le mévalonate, fixée sur un cycle ou un hétérocycle qui lui-même porte différents composés augmentant l'affinité de l'inhibiteur pour l'enzyme</li> <li>○ <b>Forme</b> : seule la forme ouverte sera active, si fermé, ce sera une prodrogue</li> <li>○ <b>Stéréochimie</b></li> <li>○ Les cycles conditionnent l'activité de l'enzyme car ce sont sur eux qu'on fixera les groupements additionnels qui augmenteront l'affinité de l'inhibiteur</li> </ul>                                                                                                                                                                                                                                                                                                   |
| Caractères physico-chimiques | <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Poudre blanche hygroscopique (sels, formes hydroxyacides ont tendance à capter de l'eau par liaison hydrogène).</li> <li>▪ Attention : Toutes ces molécules comportent des cycles donc elles sont hydrophobes (insolubles dans l'eau) en revanche il y a deux cas : <ul style="list-style-type: none"> <li>- Forme ester hydrophobe donc insoluble (lactone : simvastatine)</li> <li>- Forme acide → sel → molécule soluble (pas énormément)</li> </ul> </li> </ul> <p><i>Pourquoi très souvent les principes actifs sont sous forme de sel ?</i><br/> <i>Afin d'augmenter la solubilité en milieu AQUEUX (si le solvant est le dichlorométhane ça n'augmentera pas du tout la solubilité)</i></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Ce sont des molécules lipophiles, la forme ester le sera plus que la forme acide.</li> </ul>                                                                                                                            |
| Dosage                       | <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Les doubles liaisons des cycles absorbent à l'UV : dosage par méthode chromatographique avec une détection UV</li> <li>▪ Attention : du fait de la présence obligatoire du composé dérivé du mévalonate dans toutes les molécules, il y a obligatoirement présence de <b>carbone asymétrique</b> → vérifier leur pouvoir rotatoire (réflexe à prendre)</li> </ul>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   |
| Le type d'inhibition         | <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Inhibiteur compétitif (réversible) qui se fixe au niveau du site actif de l'enzyme, spécifique du fait qu'on soit parti du produit de réaction dont on a augmenté l'affinité comme vu précédemment.</li> <li>▪ Interactions en 3 dimensions, il faut prendre en compte la géométrie de la molécule.</li> <li>▪ Chaque molécule va s'adapter au maximum au site actif de l'enzyme. On a par exemple ici la simvastatine avec la partie mévalonate qui interagit avec le site actif de l'enzyme et une chaîne latérale additionnelle fixée sur le répartiteur chimique qui va remplir une poche non remplie par le dérivé mévalonate afin de maximiser les interactions.</li> <li>▪ <u>Au niveau interactionnel</u> : <ul style="list-style-type: none"> <li>- interactions carboxyle(-)/Guanidinium (+) de type ionique (la plus forte)</li> <li>- interactions de type hydrogène (en pointillés)</li> </ul> </li> </ul> <div data-bbox="491 1238 1217 1619"> </div> |
| Indications                  | <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ <b>Hypercholestérolémie</b> en complément du régime, lorsque la réponse au régime et aux autres traitements non pharmacologiques (exercice, perte de poids) s'avère insuffisante.</li> <li>▪ <b>Prévention cardiovasculaire</b> chez les patients présentant une pathologie cardiovasculaire avérée d'origine artérioscléreuse ou un diabète</li> </ul>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             |
| Effets secondaires           | <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ <b>Relativement fréquent</b> : <b>atteintes musculaires</b> (douleurs, sensibilité ou faiblesse musculaire) avec augmentation de la CPK (Créatine phosphokinase).</li> <li>▪ <b>Rarement</b> : évolution des atteintes musculaires en <b>rhabdomyolyse</b> (lyse musculaire) libérant de la myoglobine passant dans la circulation générale et provoquant une insuffisance rénale secondaire donc à cette rhabdomyolyse (cas d'urgence, bilan biologique avec dosage de la CPK sanguine et si trop élevée = arrêt immédiat du traitement).</li> <li>▪ <b>Extrêmement rare</b> : myopathie nécrosante immunomédiée : le corps se met à produire des Ac anti HMG-CoA réductase qui ne diminueront pas avec l'arrêt du traitement, il faudra par conséquent mettre le patient sous immunosuppresseurs.</li> </ul>                                                                                                                                                      |

|                                                                                              |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             |                              |
|----------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------|
| <b>Métabolisme</b>                                                                           | <ul style="list-style-type: none"> <li>Métabolisation par le <b>Cytochrome P450</b> et notamment par sa forme 3A4 +++</li> <li>Or les statines traitent des pathologies chroniques, il y a des interactions médicamenteuses possibles en cas de prise de médicaments utilisant la même voie métabolique.</li> <li>Cependant cela dépend des statines utilisées :</li> </ul> |                              |
|                                                                                              | <b>Métabolisation par CYP3A4</b>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            | <b>Statines</b>              |
|                                                                                              | Majeur                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      | Simvastatine                 |
|                                                                                              | Modéré                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      | Cérivastatine, atorvastatine |
|                                                                                              | Quasi nulle                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 | Fluvastatine, pravastatine   |
| <b>Il faut donc savoir moduler les traitements selon la prise médicamenteuse du patient.</b> |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             |                              |

| INHIBITEURS DE L'ABSORPTION DU CHOLESTÉROL                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 |                                                                                                                      |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <ul style="list-style-type: none"> <li>Azétidinone</li> <li>Inhibe le transport du cholestérol au niveau de l'entérocyte</li> </ul> <p><b>Répartiteur chimique</b> : noyau central hétéro-aromatique sur lequel on greffe plusieurs groupements cela permet d'orienter correctement les groupements afin qu'ils puissent interagir avec leur cible → <b>protéine Niemann-Pick C1-Like 1 (NPC1L1)</b>, facteur clé de l'absorption du cholestérol</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>En association avec une statine pour abaisser plus efficacement les LDL: ézétimibe (10 mg) + simvastatine (20-40 mg) : <b>Inegy®</b> (attention aux rhabdomyolyses)</li> </ul> | <p><b>ÉZÉTIMIBE Ézétrol®</b></p>  |

| ANTICORPS ANTI PCSK9                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <ul style="list-style-type: none"> <li>Anti PCSK9 empêche PCSK9 de se lier au récepteur des LDL (à la surface des hépatocytes) empêchant la dégradation du LDLR induite par la PCSK9 = <math>\nearrow</math> des taux de LDLR hépatiques = <math>\searrow</math> du LDL cholestérol sérique (LDL-C)</li> <li>Actuellement 2 anticorps indiqués : evolocumab (Repatha®) et alirocumab (Praluent®)</li> </ul> |

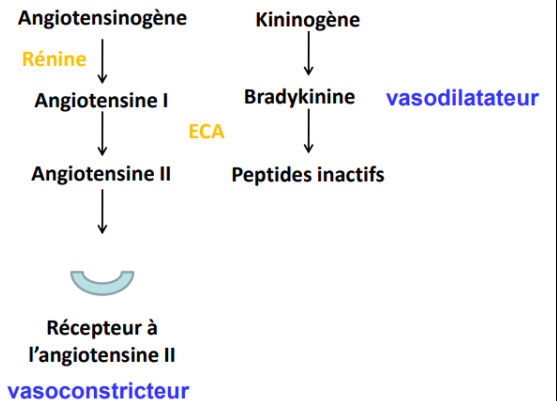
| STRATEGIE THERAPEUTIQUE DYSLIPIDEMIE ET SUIVI DU PATIENT SOUS STATINES ET FIBRATES                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             |                                                                                                                                    |                                |               |                        |                                        |                                                                                                                                    |                                         |                                                                                                                                                                                          |                                                                      |  |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------|---------------|------------------------|----------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------|--|
| <p>EAL : Perturbation du bilan lipidique</p> <p>Evaluation FR cardio-vasculaire + règles hygiéno-diététiques (RHD) pdt au moins 3 mois*<br/>+ correction des pathologies associées</p> <p>Cible atteinte?</p> <p>OUI: Maintien des RHD + surveillance</p> <p>NON:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>TG <math>\uparrow</math>: Fibrate</li> <li>LDL <math>\uparrow</math>: Statine</li> <li>LDL+ TG <math>\uparrow</math>: Statine</li> </ul> <p>Après 4 sem de ttt, cible atteinte?</p> <p>NON: 1. Optimisation des doses<br/>2. ou <b>statine + acide nicotinique</b><br/>3. voire exceptionnellement <b>statine+fénofibrate</b></p> <p>OUI: Poursuite du ttt</p> <p>NON: 1. Optimisation des doses de statines<br/>2. <b>rosuvastatine</b> si intolérance ou efficacité insuffisante<br/>3. <b>association à la colestyramine</b><br/>4. <b>association à l'ézétimibe</b><br/>5. exceptionnellement + fénofibrate</p> <p><small>* Pour les patients à haut risque cardio-vasculaire, instaurer le traitement médicamenteux immédiatement</small></p> | <table border="1"> <thead> <tr> <th></th><th>À l'instauration du traitement</th><th>Au long cours</th></tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Surveillance hépatique</td><td>Dans les 3 mois suivant l'instauration</td><td>-tous les ans si transaminases normales<br/>-Si ALAT ou ASAT &gt; 3x VN lors de 2 dosages à 1 mois d'intervalle =&gt; Arrêt du traitement</td></tr> <tr> <td>Surveillance de la créatine kinase (CK)</td><td>Dosage des CK si:<br/>-IR<br/>-hypothyroïdie<br/>-ATCD de maladie musculaire génétique<br/>-ATCD d'effet indésirable musculaire avec un fibrate ou une statine<br/>-Abus d'alcool<br/>-&gt;70 ans</td><td>Pas de surveillance systématique sauf en cas de douleurs musculaires</td></tr> </tbody> </table> |                                                                                                                                    | À l'instauration du traitement | Au long cours | Surveillance hépatique | Dans les 3 mois suivant l'instauration | -tous les ans si transaminases normales<br>-Si ALAT ou ASAT > 3x VN lors de 2 dosages à 1 mois d'intervalle => Arrêt du traitement | Surveillance de la créatine kinase (CK) | Dosage des CK si:<br>-IR<br>-hypothyroïdie<br>-ATCD de maladie musculaire génétique<br>-ATCD d'effet indésirable musculaire avec un fibrate ou une statine<br>-Abus d'alcool<br>->70 ans | Pas de surveillance systématique sauf en cas de douleurs musculaires |  |
|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 | À l'instauration du traitement                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              | Au long cours                                                                                                                      |                                |               |                        |                                        |                                                                                                                                    |                                         |                                                                                                                                                                                          |                                                                      |  |
| Surveillance hépatique                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          | Dans les 3 mois suivant l'instauration                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      | -tous les ans si transaminases normales<br>-Si ALAT ou ASAT > 3x VN lors de 2 dosages à 1 mois d'intervalle => Arrêt du traitement |                                |               |                        |                                        |                                                                                                                                    |                                         |                                                                                                                                                                                          |                                                                      |  |
| Surveillance de la créatine kinase (CK)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         | Dosage des CK si:<br>-IR<br>-hypothyroïdie<br>-ATCD de maladie musculaire génétique<br>-ATCD d'effet indésirable musculaire avec un fibrate ou une statine<br>-Abus d'alcool<br>->70 ans                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    | Pas de surveillance systématique sauf en cas de douleurs musculaires                                                               |                                |               |                        |                                        |                                                                                                                                    |                                         |                                                                                                                                                                                          |                                                                      |  |

## MÉDICAMENT DE L'HYPERTENSION

### Rappels sur l'hypertension

- HTA caractérisée par: PAS >140 mmHg, PAD > 90 mmHg.
- Problème majeur de santé publique : concerne 15% des adultes dans les pays industrialisés (50 % des plus de 50 ans !) = risque principal cardiovasculaire
- Très souvent (90 % des cas), HTA essentielle : cause non connue → traitement symptomatique au long cours, donc traitement par voie orale
- Différentes classes d'anti-hypertenseurs : **inhibiteurs de l'enzyme de conversion, antagonistes des récepteurs ATI et les inhibiteurs de la rénine**, diurétiques et antihypertenseurs centraux

- SRAA : vasoconstricteur
- Système bradykinine : vasodilatateur
- ⇒ Pour jouer sur la tension on agit sur les vaisseaux ou au niveau cardiaque ou les 2
- ⇒ La rénine et l'ECA sont des carboxypeptidases hautement spécifiques :
  - Carboxypeptidases : dégradent les peptides par C-ter
  - Aminopeptidases : dégradent les peptides par N-ter
  - Endopeptidases : clivent les peptides au milieu

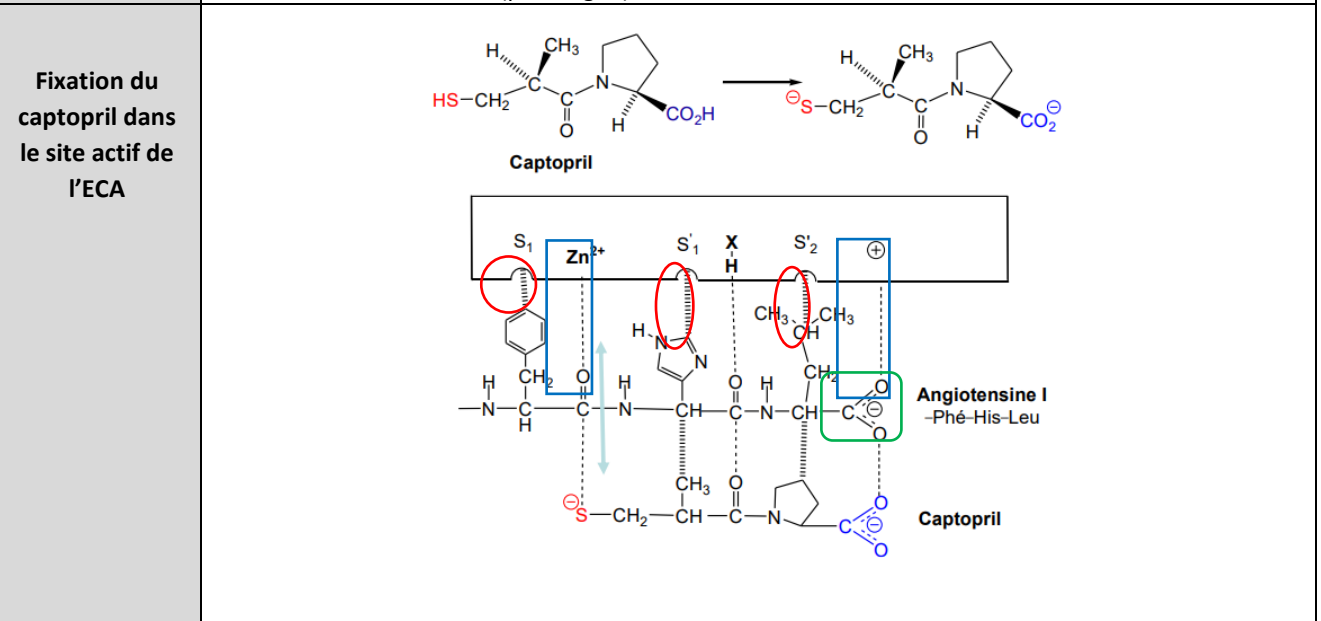


### Médicaments agissant sur le système rénine angiotensine

|                                            |                                                                                                                                                                                                                                                        |
|--------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Inhibiteurs de la rénine                   | <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Inhibition de la rénine : système vasoconstricteur bloqué, aucun impact sur le système bradykinine :<br/>⇒ <b>Vasodilatation</b></li> </ul>                                                                   |
| IEC                                        | <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Inhibition de l'ECA : SRAA bloqué et parallèlement on empêche la dégradation de la bradykinine en peptides inactifs ainsi il y aura une accumulation de bradykinine :<br/>⇒ <b>Vasodilatation</b></li> </ul>  |
| Antagoniste des rc AT1 de l'AGII (sartans) | <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Blocage des rc à l'AGII : suppression de l'effet vasoconstricteur et augmentation de l'aldostérone, des effets sur le remodelage vasculaire et des effets cardiaques :<br/>⇒ <b>Vasodilatation</b></li> </ul> |

### Les inhibiteurs de l'enzyme de conversion

|              |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      |
|--------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Mécanisme    | <ul style="list-style-type: none"> <li>• Classe la plus ancienne et contient le plus de molécules</li> <li>• Induisent une augmentation de Bradykinine qui va provoquer une toux (effet secondaire)</li> <li>L'AGI va être coupée au niveau de la phénylalanine et de l'histidine pour donner l'AGII qui va agir sur ces récepteurs spécifiques et induire une vasoconstriction → HTA. Comme tout peptide, l'AGII peut être clivé en peptide inactif par l'angiotensinase</li> </ul> |
| Nomenclature | <ul style="list-style-type: none"> <li>• IEC ont une DCI ayant un suffixe en -pril ou -prilate (molécule directement active)</li> <li>• Suffixe en -ate : ester (prologue)</li> </ul>                                                                                                                                                                                                                                                                                                |



|                           |  |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          |
|---------------------------|--|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|                           |  | <b>Captopril</b>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         |
|                           |  | <ul style="list-style-type: none"> <li>l'inhibiteur de l'ECA (captopril) doit prendre la place du substrat (angiotensine I)</li> <li>L'AGI comporte des liaisons amides tout comme le captopril, liaisons amides fréquentes chez les IEC</li> <li>Le captopril a une proline (cycle avec l'amide), un thiol (pKa proche de 7), absence d'amine en bout de chaîne donc pas d'acides aminés</li> </ul>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     |
|                           |  | <b>ECA</b>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               |
|                           |  | <ul style="list-style-type: none"> <li>l'enzyme est un métal aux peptides à Zn d'où le <math>Zn^{2+}</math> sur l'enzyme</li> <li>Présence de poches de reconnaissance au niveau des chaînes latérales des acides aminés : <math>S_1</math>, <math>S'_1</math>, <math>S'_2</math></li> </ul>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             |
|                           |  | <b>Fixation de l'AGI sur l'enzyme</b>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    |
|                           |  | <ul style="list-style-type: none"> <li>Interaction des chaînes latérales des acides aminés avec les poches : <ul style="list-style-type: none"> <li>Leucine avec <math>S'_2</math></li> <li>Histidine avec <math>S'_1</math></li> <li>Phénylalanine avec <math>S_1</math></li> </ul> </li> <li>X : un acide aminé de l'enzyme</li> <li>➤ Phénylalanine et Histidine : aromatiques</li> <li>➤ Leucine : aliphatique polycarboné donc les poches sont hydrophobes → interactions hydrophobes (cercle rouge)</li> <li>➤ 2 liaisons hydrogènes avec les C=O (rectangles bleus)</li> <li>➤ Une liaison ionique avec <math>CO_2^-</math> : interaction la plus forte (rectangle vert)</li> </ul>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               |
|                           |  | <b>Clivage de l'AGI par l'enzyme</b>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     |
| Optimisation du captopril |  | <ul style="list-style-type: none"> <li>L'enzyme de conversion va cliver l'AGI sur une liaison amide, une peptidase va hydrolyser une liaison amide</li> <li>Si on met une protéine dans l'eau, l'eau n'est pas assez nucléophile pour attaquer la liaison amide cependant l'enzyme va catalyser l'attaque de l'eau sur le peptide</li> <li>Le <math>Zn^{2+}</math> métal de transition toujours avec un ligand, ici C=O (donneur de doublet) : Complexation de l'oxygène et du Zn → liaison de coordination (liaison forte similaire à une liaison ionique)</li> <li><b>Rôles du Zn :</b> <ol style="list-style-type: none"> <li>participe au bon positionnement du substrat</li> <li>active la liaison amide : <ul style="list-style-type: none"> <li>Le carbone est <math>\delta^+</math> : peu électrophile</li> <li><math>Zn^{2+}</math> est chargé positivement donc attire les <math>e^-</math> : ↗ caractère déficitaire en électrons du carbone → l'attaque du carbone par l'<math>H_2O</math> pourra se faire beaucoup plus facilement<br/>↳ Réaction d'hydrolyse (rupture de liaison amide)</li> </ul> </li> </ol> </li> </ul> |
|                           |  | <p>Le diagramme illustre la catalyse par le zinc. Le <math>Zn^{2+}</math> est coordonné à l'oxygène du groupement carbonyle (<math>C=O</math>) et au soufre d'un groupement thiolate (<math>S^-CH_2^-</math>). Une flèche bleue indique l'attaque nucléophile de l'eau (<math>H_2O</math>) sur le carbone du groupement amide (<math>C-N</math>).</p>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    |
|                           |  | <b>Interaction captopril-enzyme</b>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      |
| Optimisation du captopril |  | <ul style="list-style-type: none"> <li>Conservation de : liaison ionique, un résidu type proline (interaction hydrophobe en <math>S'_2</math>), <math>CH_3</math> avec la poche <math>S'_1</math> et un thiolate (très bon complexant à <math>Zn^{2+}</math>)</li> <li>Zn a une activité catalytique essentielle → nécessité de le bloquer</li> </ul>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    |
|                           |  | <ul style="list-style-type: none"> <li><b>REPRENDRE ICI RONEO 11 COURS 34 et 35</b></li> </ul>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           |