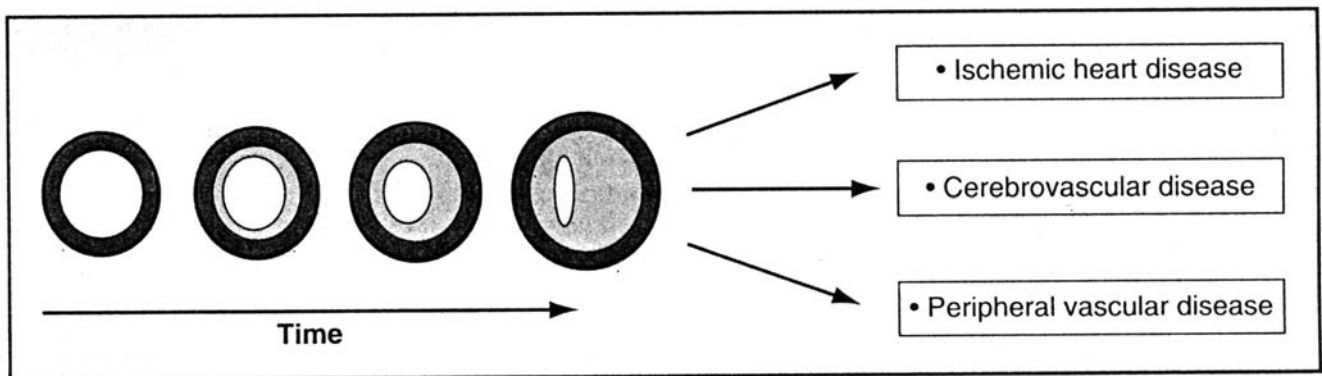


HYPOCHOLESTEROLEMIANTS



Aux USA, chaque année:

> 500 000 décès suite à des maladies cardiovasculaires

> 1 000 000 infarctus !

> 100 000 000: total cholestérol > 200 mg/dl

> 12 000 000 candidats à des médicaments hypocholestérolémiants
(70% prévention primaire - 30% prévention secondaire)

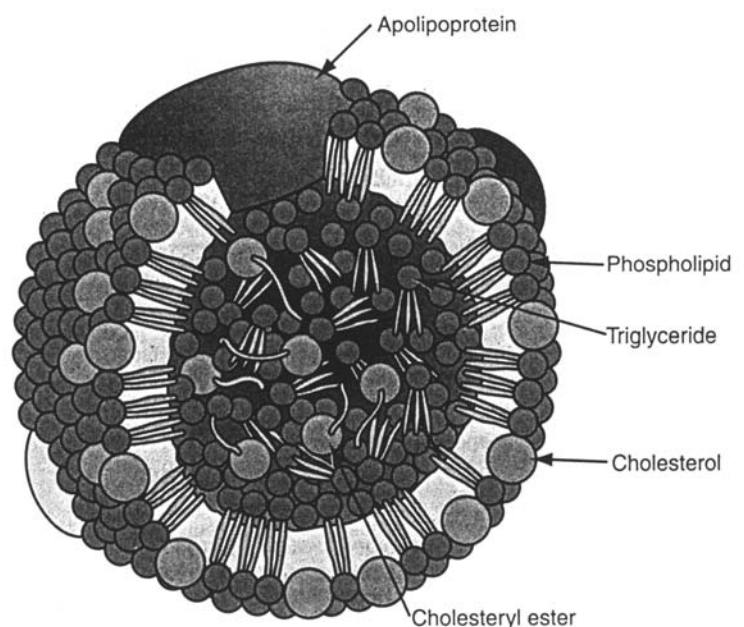
1

1. Métabolisme et transport des lipides:

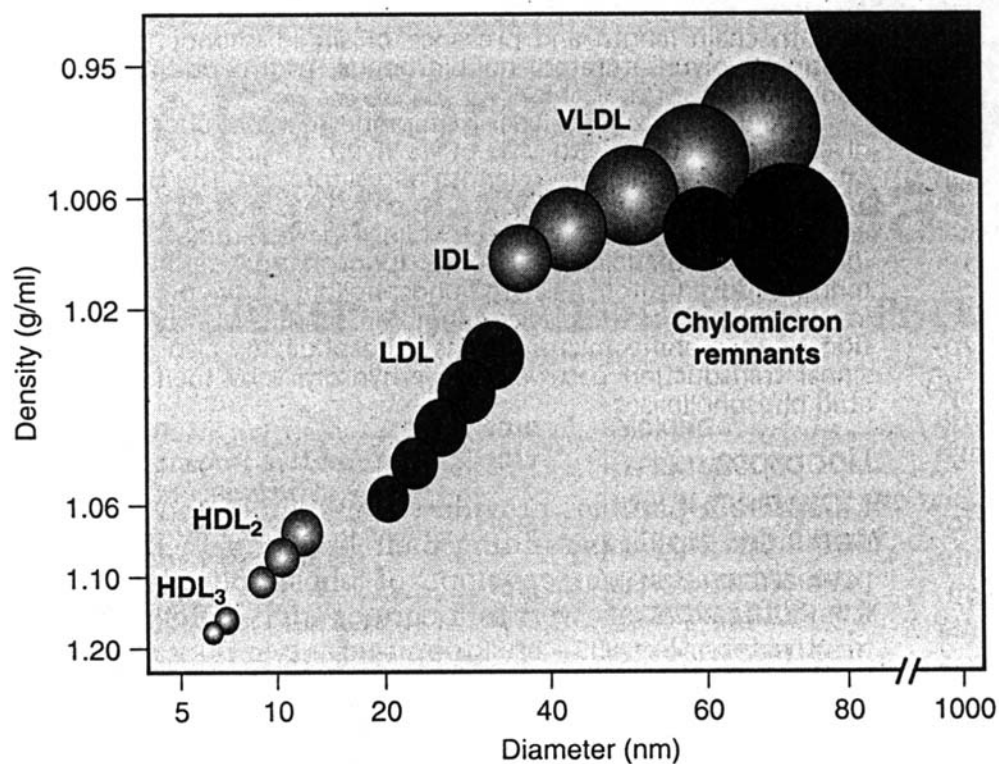
1.1. Niveau plasmatique :

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

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



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



3

Composition :

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

4

Transport des lipides:

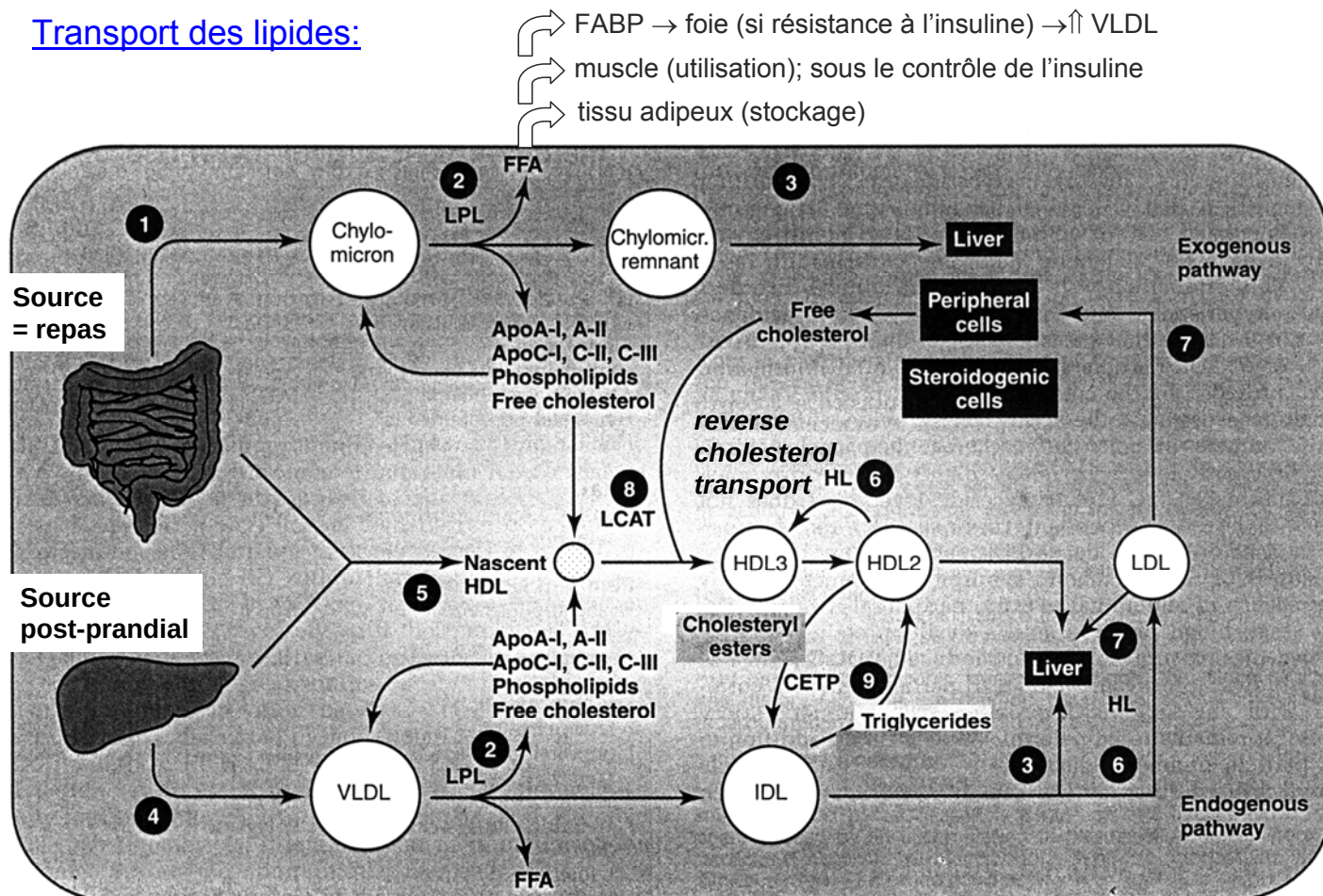
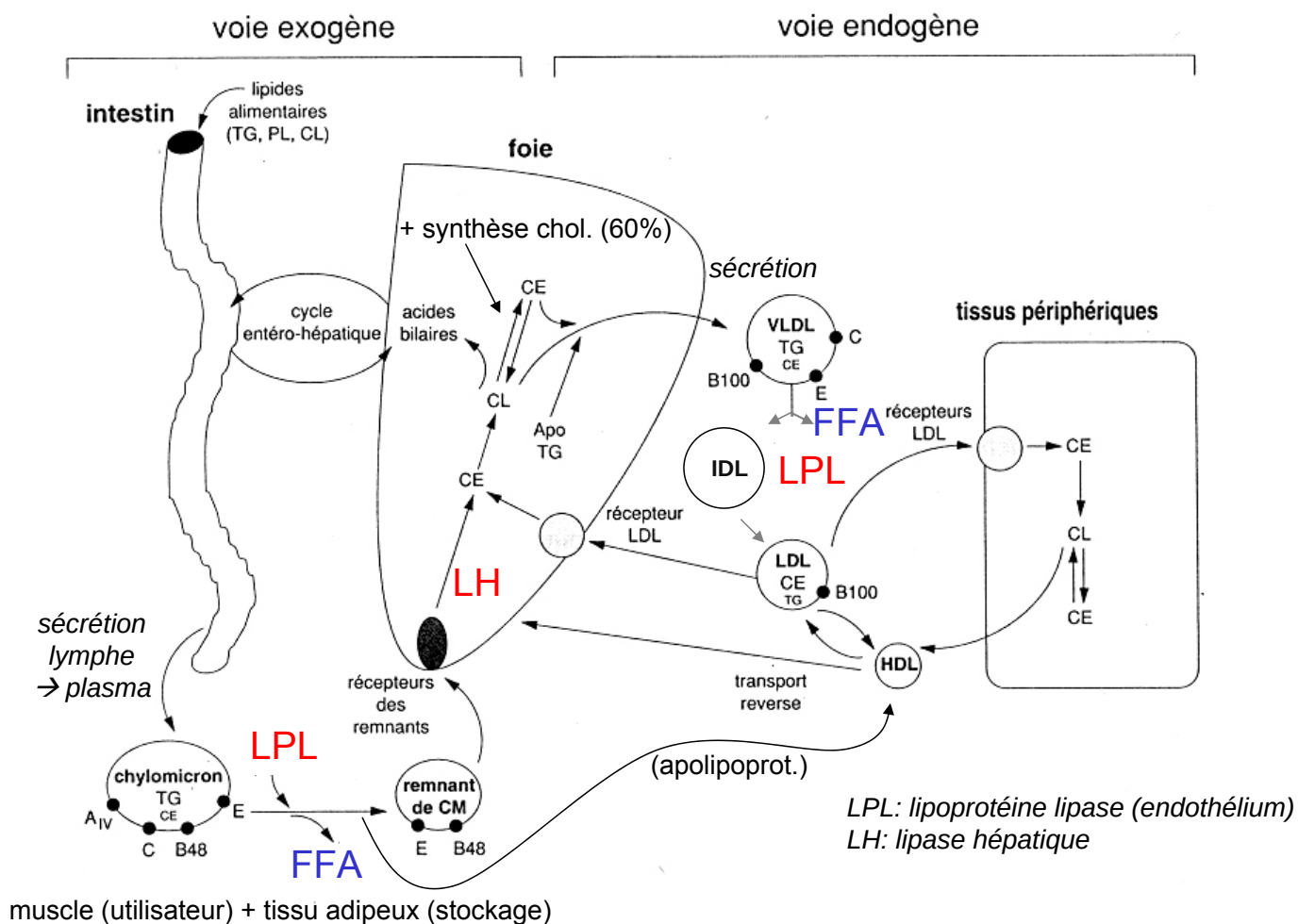


FIGURE 31-4. Schematic diagram of the lipid transport system. Apo = apolipoprotein; LPL = lipoprotein lipase; HL = hepatic lipase; CETP = cholesteryl ester transfer protein; LCAT = lecithin cholesterol acyl transferase; FFA = free fatty acids

Transport des lipides (another view!):



1.2. Niveau cellulaire :

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

2 types:

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

2 origines:

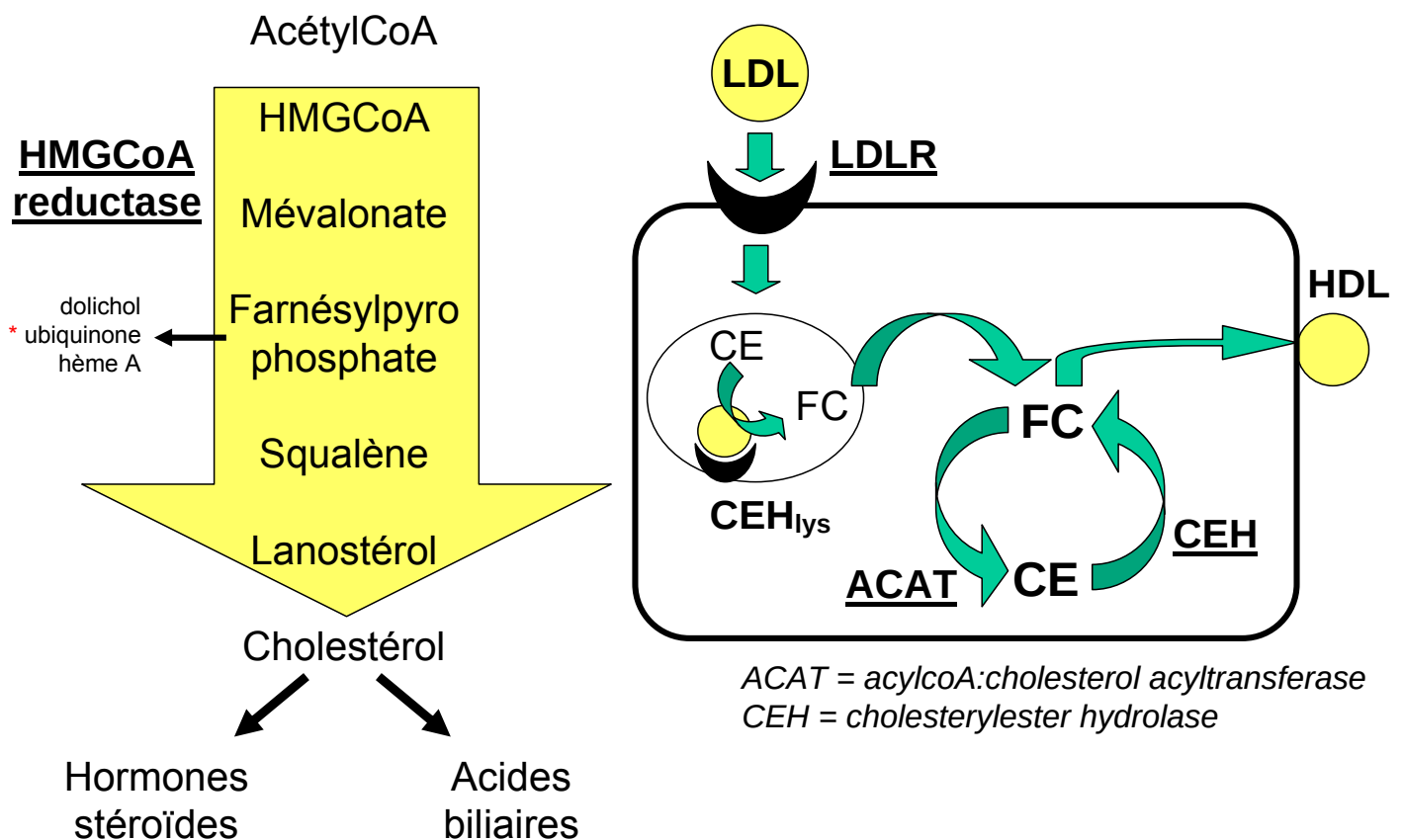
- synthèse *de novo* du cholestérol
- LDL-cholestérol recruté via récepteurs à apoB

5 niveaux de régulation:

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

7

Homéostasie cellulaire du cholestérol:

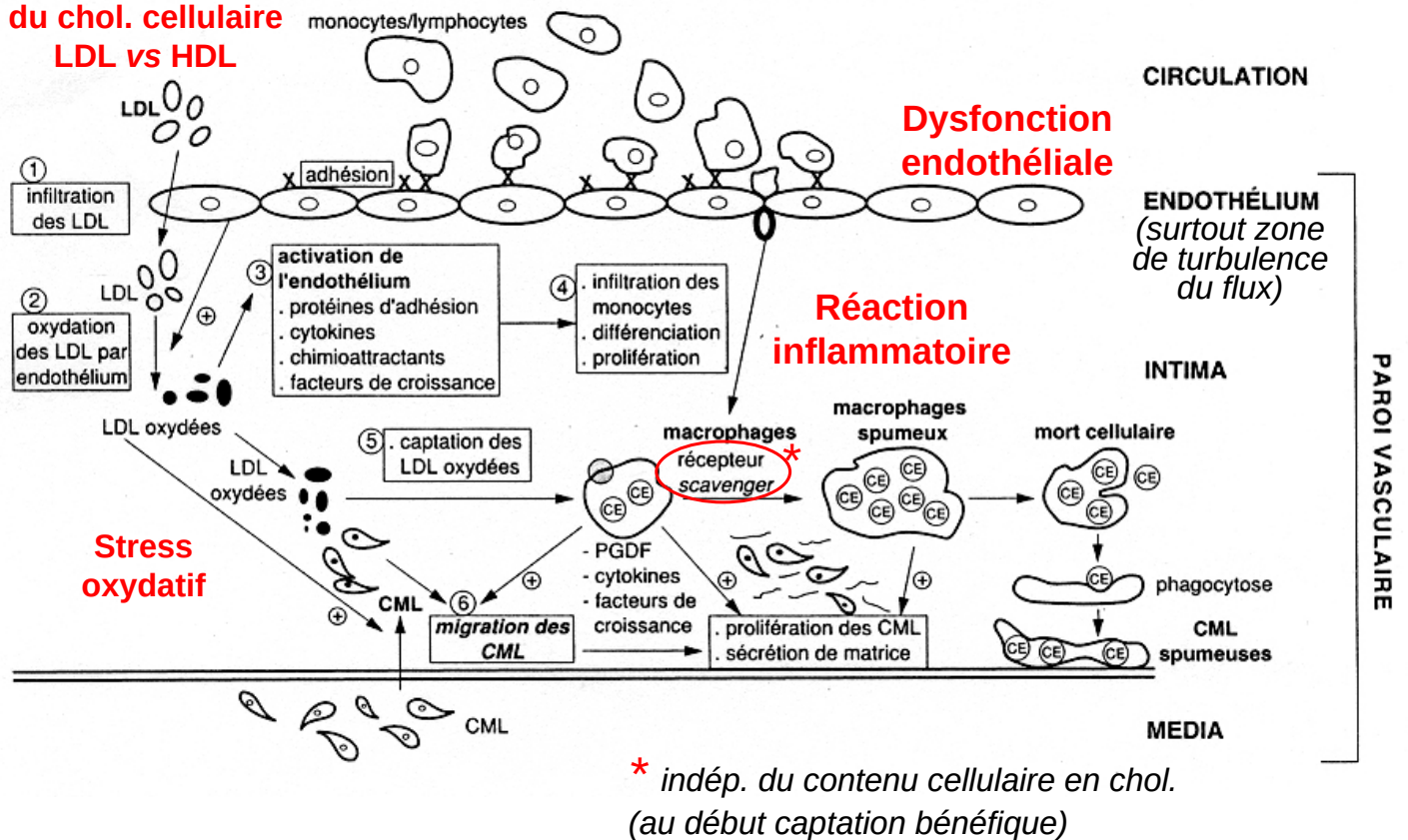


* Coenzyme Q10 (= electron carrier in mitochond. resp. chain): if ↓, deficit in ATP/energ ⇒ myopathy with exercise intolerance⁸
(rhabdomyolysis, myoglobinuria)

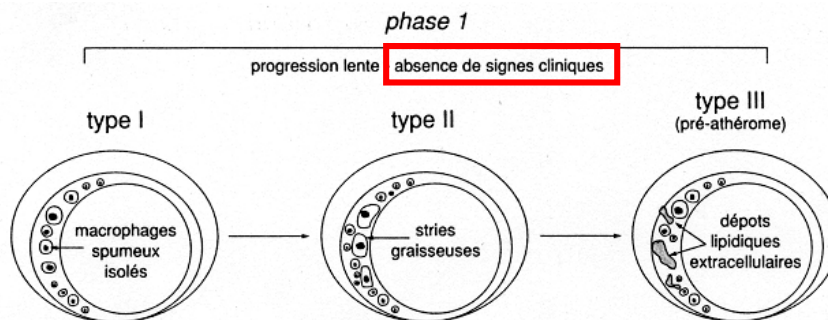
2. Athérogenèse :

Principaux évènements:

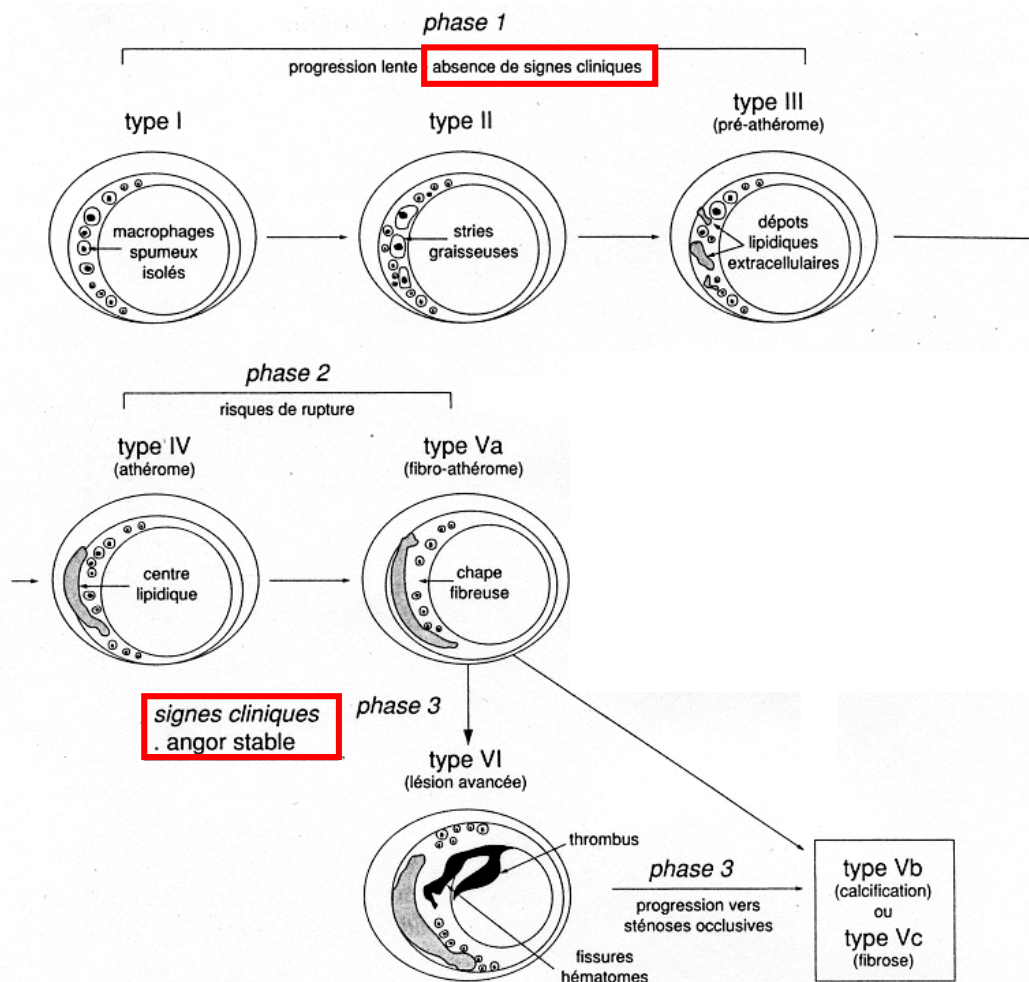
**Perturbation
de l'homéostasie
du chol. cellulaire
LDL vs HDL**



Mode de progression des lésion athéroscléreuse:

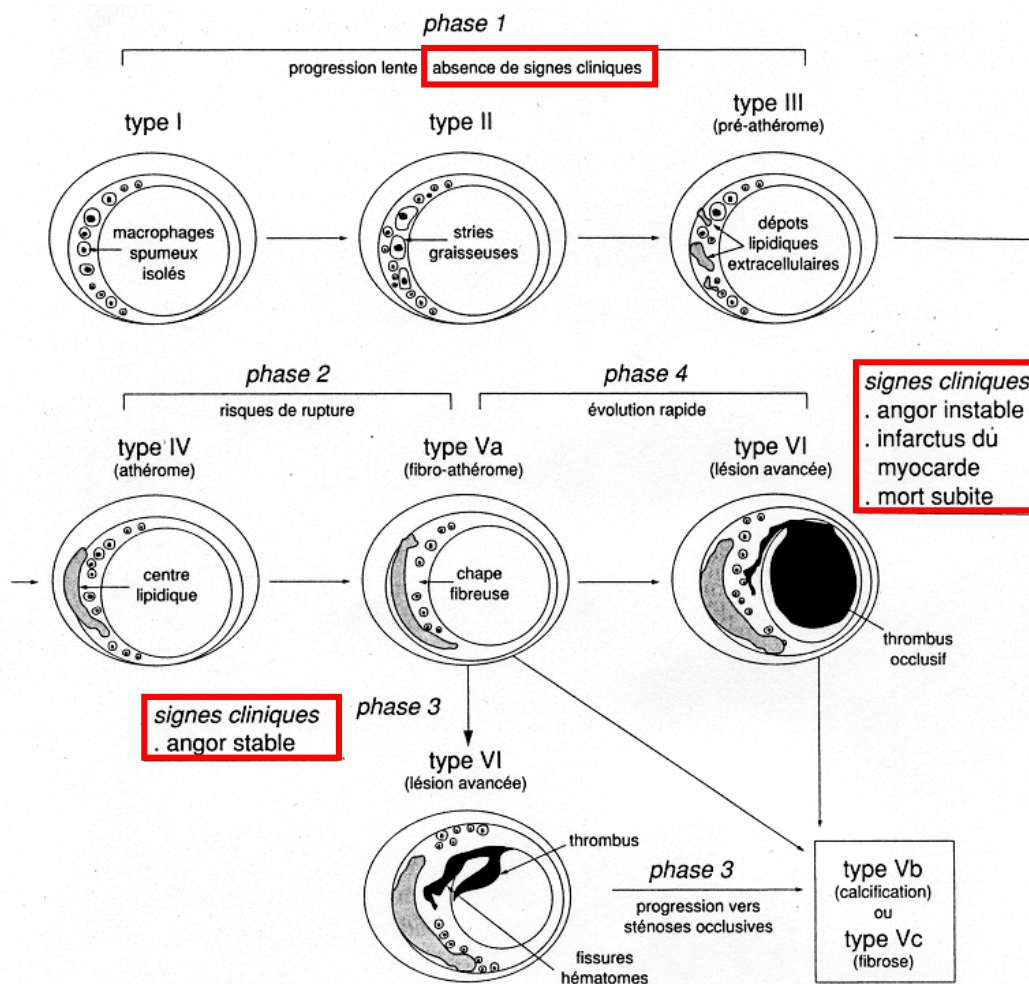


Mode de progression des lésion athéroscléreuses:



11

Mode de progression des lésion athéroscléreuses:



12

Classification histologique des lésions athéroscléreuses :

- Type I (macrophages spumeux isolés) :** macroscopiquement invisibles, inclusion de gouttelettes lipidiques
- Type II (stries graisseuses) :** inclusions lipidiques (macrophages et cellules musculaires lisses)
- Type III (pré-athérome) :** + dépôt lipidique extracellulaire
- Type IV (athérome) :** agrégat unique et massif formant un centre lipidique + macrophages/CML/lymphocytes
- Type V (fibro-athérome) :** + chape fibreuse, néo-capillaires
- Va : centre lipidique + chape fibreuse
- Vb (VII) : calcification
- Vc (VIII) : fibrose (pas de centre lipidique)
- Type VI (lésion avancée compliquée) :** rupture de la surface lésionnel, dépôt thrombotique, hémorragie, hématome

13

3. Dyslipidémies.

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

Classification des hyperlipoprotéinémies (Fredrickson-Levy-Lees):

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

14

TABLE 21-4. Lipoprotein Disorders

Lipid Phenotype	Plasma Lipid Levels, mmol/L (mg/dL)L	Lipoproteins		Clinical Signs
		Elevated	Phenotype	
Isolated				
Hypercholesterolemia				
Familial hypercholesterolemia	Heterozygotes TC = 7–13 (275–500)	LDL	IIa	Usually develop xanthomas in adulthood and vascular disease at 30–50 years of age
	Homozygotes TC > 13 (>500)	LDL	IIa	Usually develop xanthomas in adulthood and vascular disease in childhood
Familial defective apo B100	Heterozygotes TC = 7–13 (275–500)	LDL	IIa	
Polygenic hypercholesterolemia	TC = 6.5–9 (250–350)	LDL	IIa	Usually asymptomatic until vascular disease develops; no xanthomas
Isolated				
Hypertriglyceridemia				
Familial hypertriglyceridemia	TG = 2.8–8.5 (250–750)	VLDL	IV	Asymptomatic; may be associated with increased risk of vascular disease
Familial LPL deficiency	TG > 8.5 (750)	Chylomicrons, VLDL	I, V	May be asymptomatic; may be associated with pancreatitis, abdominal pain, hepatosplenomegaly
Familial apo CII deficiency	TG > 8.5 (>750)	Chylomicrons, VLDL	I, V	As above
Hypertriglyceridemia and Hypercholesterolemia				
Combined hyperlipidemia	TG = 2.8–8.5 (250–750); TC = 6.5–13 (250–500)	VLDL, LDL	IIb	Usually asymptomatic until vascular disease develops; familial form may also present as isolated high TG or an isolated high LDL cholesterol
Dysbetalipoproteinemia	TG = 2.8–8.5 (250–750); TC = 6.5–13 (250–500)	VLDL, IDL; LDL normal	III	Usually asymptomatic until vascular disease develops; may have palmar or tuberoeruptive xanthomas

IDL, intermediate-density lipoprotein; LDL, low-density lipoprotein; LPL, lipoprotein lipase; TC, total cholesterol; TG, triglycerides; VLDL, very-low-density lipoprotein.

▼ TABLE 31-4. GENETIC LIPOPROTEIN DISORDERS

	GENE	STEP SHOWN IN FIGURE 31-4
LDL Particles		
Familial hypercholesterolemia	LDL-R	7
Familial defective apo B-100	Apo B	7
Abetalipoproteinemia	MTP	
Hypobetalipoproteinemia	ApoB	
Familial phytosterolemia	?	
Lp(a)		
Familial Lp(a) hyperlipoproteinemia	Apo(a)	
Remnant Lipoproteins		
Dysbetalipoproteinemia type III	Apo E	3
Hepatic lipase deficiency	HL	6
Triglyceride-Rich Lipoproteins		
Lipoprotein lipase deficiency	LPL	2
Apo CII deficiency	Apo CII	2
Familial hypertriglyceridemia	Polygenic	
Chylomicron retention disease	?	
Familial combined hyperlipidemia	Polygenic	
HDL Particles		
Apo AI deficiency	Apo AI	
Familial HDL deficiency/Tangier disease	ABC1/CERP	
Familial LCAT deficiency syndromes	LCAT	8
CETP deficiency	CETP	9

▼ TABLE 31-5. SECONDARY CAUSES OF DYSLIPOPROTEINEMIAS

Metabolic Diabetes Lipodystrophy Glycogen storage disorders Renal Chronic renal failure Glomerulonephritis Nephrotic syndrome Liver Disease Obstructive liver disease Cirrhosis Hormonal Estrogens Progesterones Growth hormone Thyroid disorders (hypothyroidism) Lifestyle Physical inactivity Obesity Diet rich in fats, saturated fats Alcohol intake Medications Immunosuppressive agents Corticosteroids Retinoids Highly active antiretroviral therapy Thiazides Beta-adrenergic blockers
--

Facteurs de risque et cibles thérapeutiques:

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

Cibles thérapeutiques (mg/dl):

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

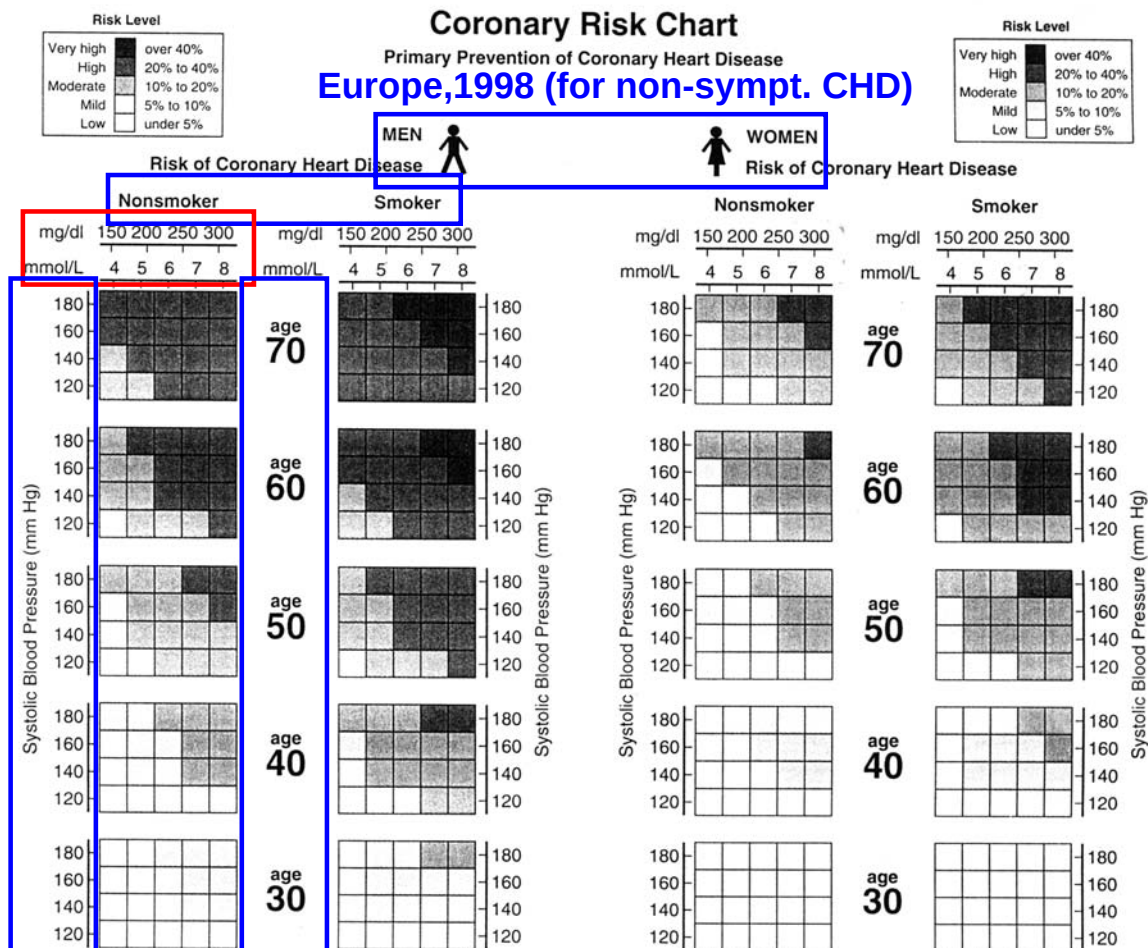
BMI = poids(kg) / taille(m)²

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

Syndrome métabolique

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

17



Risk +++ if diabetes, low HDL, high TG, family history of CD

Tables d'évaluation du risque cardiovasculaire fatal à 10 ans.

Femmes

		Non fumeuses				Fumeuses				Age
Pression artérielle systolique (mmHg)	≥170	8	10	13	16	16	20	24	30	↑ 68 ans
	≥150	6	7	9	11	12	14	18	22	
	≥130	4	5	6	8	8	10	13	15	↑ 63 ans
	<130	3	3	4	5	6	7	9	11	
	≥170	5	6	8	9	10	12	15	18	↑ 62 ans
	≥150	3	4	5	7	7	8	10	13	
	≥130	2	3	4	5	5	6	7	9	↑ 58 ans
	<130	2	2	3	3	3	4	5	6	
≥170	3	4	4	6	6	7	9	11	↑ 57 ans	
≥150	2	2	3	4	4	5	6	8		
≥130	1	2	2	3	3	3	4	5	↑ 53 ans	
<130	1	1	1	2	2	2	3	4		
≥170	2	2	3	3	3	4	5	7	↑ 52 ans	
≥150	1	1	2	2	2	3	4	5		
≥130	1	1	1	2	2	2	3	3	↑ 45 ans	
<130	1	1	1	1	1	1	2	2		
≥170	1	1	2	2	2	2	3	4	↑ 45 ans	
≥150	1	1	1	1	1	2	2	3		
≥130	0	1	1	1	1	1	2	2	↓	
<130	0	0	1	1	1	1	1	1		
≥170	0	0	1	1	1	1	1	1	↓	
≥150	0	0	0	0	1	1	1	1		
≥130	0	0	0	0	0	0	1	1	↓	
<130	0	0	0	0	0	0	0	0		
		<175	≥175	≥225	≥275	<175	≥175	≥225	≥275	

si diabète

Cholestérol total (mg/dl)

si diabète
risque X2 (hôte)
et x4 (femme)

Cholestérol total (mg/dl)

SCORE BELGIQUE
Risque cardio-vasculaire mortel
dans les 10 années à venir

 ≥ 10%
 5-9%
 2-4%
 < 2%

Tableau 20 : Table de Framingham

FEMMES

Risque de maladie coronarienne

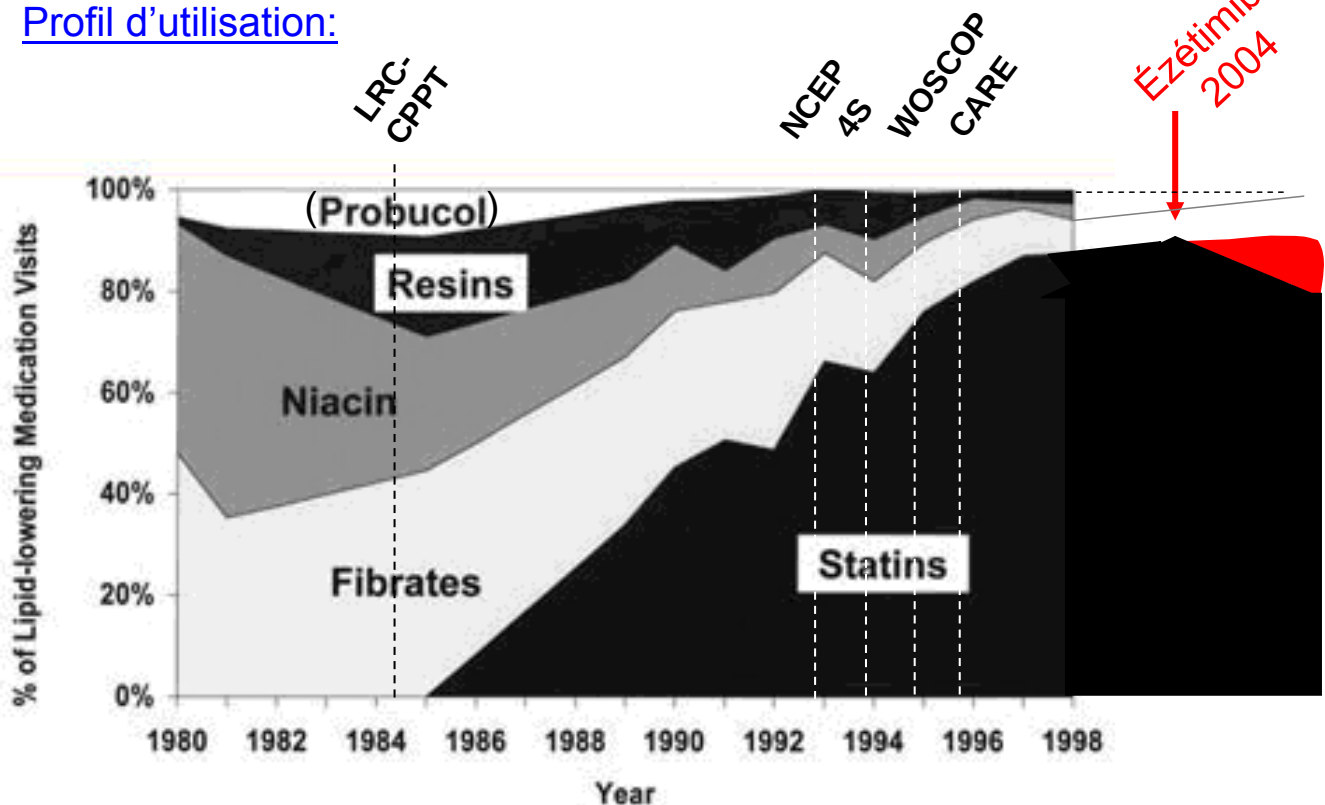
Sans diabète				Avec diabète			
NON-FUMEUR		FUMEURS		NON-FUMEUR		FUMEURS	
mg/dl 150 200 250 300		mg/dl 150 200 250 300		mg/dl 150 200 250 300		mg/dl 150 200 250 300	
mmol/l 4 5 6 7 8		mmol/l 4 5 6 7 8		mmol/l 4 5 6 7 8		mmol/l 4 5 6 7 8	
Age 70		Age 70		Age 70		Age 70	
Age 60		Age 60		Age 60		Age 60	
Age 50		Age 50		Age 50		Age 50	
Age 40		Age 40		Age 40		Age 40	
Age 30		Age 30		Age 30		Age 30	
mg/dl 150 200 250 300		mg/dl 150 200 250 300		mg/dl 150 200 250 300		mg/dl 150 200 250 300	
mmol/l 4 5 6 7 8		mmol/l 4 5 6 7 8		mmol/l 4 5 6 7 8		mmol/l 4 5 6 7 8	
Cholestérol		Cholestérol		Cholestérol		Cholestérol	

Niveau de risque

Très élevé	plus de 40%
Elevé	20-40%
Moderé	10-20%
Léger	5-10%
Faible	moins de 5%

4. Médicaments hypocholestérolémiants:

Profil d'utilisation:



4.1. Résines échangeuses d'anions:

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

- ⇒ ↓ absorption du cholestérol exogène
- ⇒ ↑ synthèse hépatique des acides biliaires → ↑ catabolisme LDL
 - ⇒ ↓ cholestérol hépatique → ↑ synthèse réc. LDL → ↑ catabolisme LDL ++
 - **MAIS** stimulation de l'HMGCoA réductase → ↓ efficacité
- ⇒ ↑ Triglycérides (compensation) → limitation ⇒ association avec hypoTGémiants

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

Posologie: 4-5 g, 3-6X/jour, avant ou pendant les repas (↑ progressive de la dose)

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

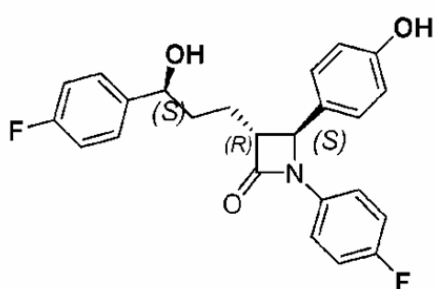
Précautions: ↓ absorption d'autres médicaments (incl. statines et fibrates)
→ administration 1h avant ou 4h après la résine;
!! idem pour vitamines liposolubles, acide folique, fer.

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

21

4.2. Ezétimibe:

Inhibition spécifique de l'absorption intestinale du cholestérol



Ezetrol

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

- Issu d'un programme de recherche d'un inhibiteur de l'ACAT mais agit en amont, vraisemblablement sur la protéine NPC1L1 (Niemann-Pick C1 Like1) présente à la surface des entérocytes

- en association avec les statines, permet de réduire la posologie et de potentialiser les effets (réduction **supplémentaire** LDL 25%)

- en monothérapie si intolérance aux statines

- à ce jour: prise conseillée de 10mg/jour sans aucune adaptation posologique en fct de l'âge ou de l'état pathologique du malade (car peu résorbé) et effets indésirables minimes (cas de myalgies rapportés, donc attention si usage avec statines)

22

ORLISTAT

≠ Hypocholestérolémiant

= traitement de l'obésité

Inhibe les lipases gastro-intestinales, et diminue ainsi la résorption des graisses.

Alli (GSK): sans ordonnance (60 mg)

Xenical (Roche): sur ordonnance (120 mg)

Effets indésirables principaux

Pertes graisseuses, flatulence, diarrhée, hypoglycémie.
Céphalées.

Interactions principales

Diminution de la résorption des vitamines liposolubles.

Diminution de la résorption d'autres médicaments, p. ex. la ciclosporine.

Echec possible des contraceptifs.

23

4.3. Dérivé de l'acide nicotinique :

Activation de la LPL + Diminution de la mobilisation des AG

à partir du tissu adipeux (et donc ↓ synthèse lipoprot. hépatiques)

- ↓ production de triglycérides et ↓ sécrétion de VLDL (LDL)
- ⇒ effets modestes: ↓ LDL et ↑ HDL

Molécule: acipimox (Olbetam®)

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

→ mauvaise tolérance

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

et plus rare: rash cutané, réaction anaphylactique

C.I.: ulcère gastro-duodénal

24

4.4. Fibrates:

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

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

$\downarrow$ TG

Molécules:

bézafibrate

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

ciprofibrate (100 mg/j)

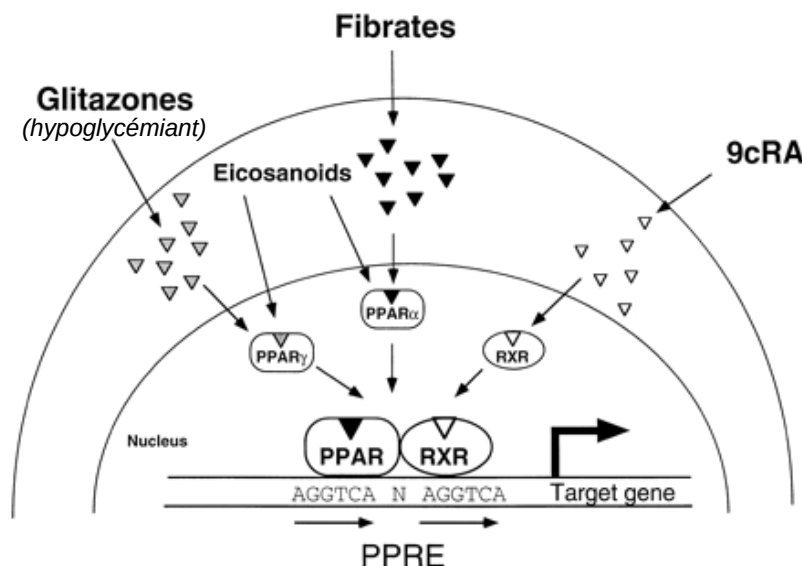
fénofibrate (200 mg en 1 prise)

Effets secondaires:

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

Cl: grossesse

25



4.5. Inhibiteurs de l'HMGC α réductase (Statines):

Inhibition de la synthèse du cholestérol

$\Rightarrow$ $\uparrow$ synthèse hépatique des récepteurs aux LDL $\rightarrow$ $\uparrow$ catabolisme LDL (-25-60%);
peu d'effets sur les TG ($\downarrow$) et HDL ($\uparrow$)

Molécules: fluvastatine (Lescol[®]), atorvastatine (Lipitor[®]), pravastatine (Prareduct[®], Pravasine[®]), simvastatine (Zocor[®] et génériques), rosuvastatine (Crestor[®])

Prise en soirée recommandée (la synthèse de cholestérol ayant lieu la nuit)

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

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

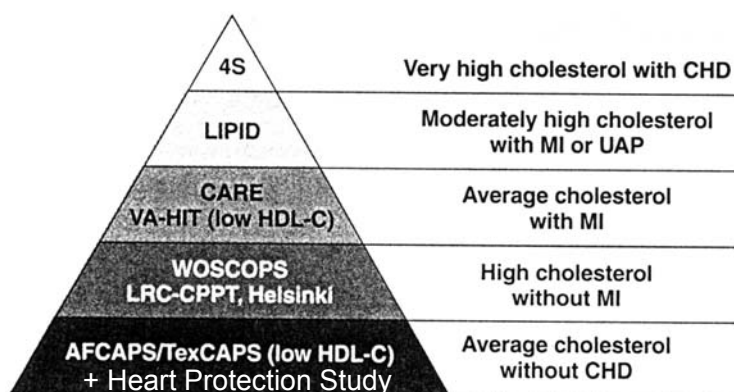
* exception: fluvastatine métabolisée par le cyt. 2A9 et pravastatine (pas metab.cyt.)

26

Drug Class	Agents and Daily Doses	Lipid/Lipoprotein Effects	Side Effects	Contraindications - grossesse -
HMG CoA reductase inhibitors (statins)	Lovastatin (20-80 mg) Pravastatin (20-40 mg) Simvastatin (20-80 mg) Fluvastatin (20-80 mg) Atorvastatin (10-80 mg) Cerivastatin (0.4-0.8 mg)	LDL ↓18-55% HDL ↑5-15% TG ↓7-30% +++ avec ézetimibe	Myopathy Increased liver enzymes	Absolute: • Active or chronic liver disease Relative: • Concomitant use of certain drugs*
Bile acid sequestrants	Cholestyramine (4-16 g) Colestipol (5-20 g) Colesevelam (2.6-3.8 g)	LDL ↓15-30% HDL ↑3-5% TG No change or increase	Gastrointestinal distress Constipation Decreased absorption of other drugs	Absolute: • dysbeta-lipoproteinemia • TG >400 mg/dL Relative: • TG >200 mg/dL
Nicotinic acid	Immediate release (crystalline) nicotinic acid (1.5-3 gm), extended release nicotinic acid (Niaspan®) (1-2 g), sustained release nicotinic acid (1-2 g)	LDL ↓5-25% HDL ↑15-35% TG ↓20-50%	Flushing Hyperglycemia Hyperuricemia (or gout) Upper GI distress Hepatotoxicity	Absolute: • Chronic liver disease • Severe gout Relative: • Diabetes • Hyperuricemia • Peptic ulcer disease
Fibric acids	Gemfibrozil (600 mg BID) Fenofibrate (200 mg) Clofibrate (1000 mg BID)	LDL ↓5-20% (may be increased in patients with high TG) HDL ↑10-20% TG ↓20-50%	Dyspepsia Gallstones Myopathy	Absolute: • Severe renal disease • Severe hepatic disease

Propriétés pharmacologiques des statines:

Characteristic	Pravastatin (Pravachol)	Simvastatin (Zocor)	Fluvastatin (Lescol)	Atorvastatin (Lipitor)
Usual starting dose (mg/d)	10-20 mg 1×	20 mg 1×	20-40 mg 1×	10 mg 1×
Expected LDL fall, this dose	32% (20 mg)	38%	25% (40 mg)	39%
Elderly starting dose	10 mg start	20 mg or less	→	→
Timing of dose	Bedtime	Evening	Bedtime	Any time
Maximum daily dose	40 mg	80 mg	80 mg	80 mg
LDL reduction, max dose	34%	47%	36%	60%
HDL increase, max dose	12%	8%	5-6%	5%
Mortality reduction in trials	Yes	Yes	(Yes)	Yes
CV end-point ↓	Yes	Yes		
Stroke reduction	Yes	Yes		
Elimination route, chief	Hepatic and biliary	Hepatic and biliary	Hepatic and biliary	Hepatic and biliary
Renal excretion of absorbed dose†	20%	13%	<6%	<2%
Dose in severe renal failure	10 mg	5 mg	→	→
Dose with cyclosporine	10 mg	5 mg	→	? Reduce
Digoxin effect	None	Small ↑	Small ↑	↑ 20%
Mechanism of hepatic metabolism†	Not by P-450, sulfation	Cyto P-450 3A4	Cyto P-450 2C9	Cyto P-450 3A4



	PRIMARY PREVENTION	SECONDARY PREVENTION
LDL-C ↑	WOSCOPS 31% risk reduction nonfatal MI and CHD death	4S 34% risk reduction nonfatal coronary events
	AFCAPS/ TexCAPS 40% risk reduction nonfatal and fatal MI	CARE 24% risk reduction nonfatal MI and CHD death LIPID 24% risk reduction nonfatal MI and CHD death

Hypolipémiants	Indications	Effets indésirables	Contre-Indications
Hypolipémiants majeurs clofibrate et dérivés	Hyper TGémie Hyperlipidémie mixte	Troubles gastro-intestinaux (nausées, diarrhées, etc.). Myalgies et augmentation de la CPK. Augmentation des transaminases. Démangeaisons et réactions cutanées (urticaire). Troubles sexuels. Augmentation de la lithogénicité biliaire. (étofibrate: Flush par formation métabolique d'acide nicotinique)	Grossesse Enfants Insuff. hép/rén grave
acide nicotinique et dérivés	Hyper TGémie Hyperlipidémie mixte	Troubles gastro-intestinaux (nausées, vomissements, gastralgies, ulcères gastriques, diarrhées). Augmentation des transaminases, hyperuricémie. Diminution de la tolérance au glucose. Flush, palpitations, tachycardies. Démangeaisons et réactions cutanées (urticaire, pigmentation).	Ulcère gastro-duodéal
échangeurs d'anions	Hypercholestérolémie Prurit (ictère cholestat.) Diarrhée (malabs. sels bil.)	Troubles gastro-intestinaux (constipation, nausées). En cas d'application prolongée: déficience en vitamines K et D. Acidose hyperchlorémique (surtout chez les enfants!).	HyperTGémie pure
inhibiteurs de la HMG CoA-réductase + ézitimibe	Hypercholestérolémie Hyperlipidémie mixte -prévention 1° chez le patient à risque élevé et surtout prév. 2°-	Rarement, troubles gastro-intestinaux, nausées. Elévation des enzymes hépatiques, atteinte musculaire, avec élévation de la CPK.	Grossesse Affections hép.