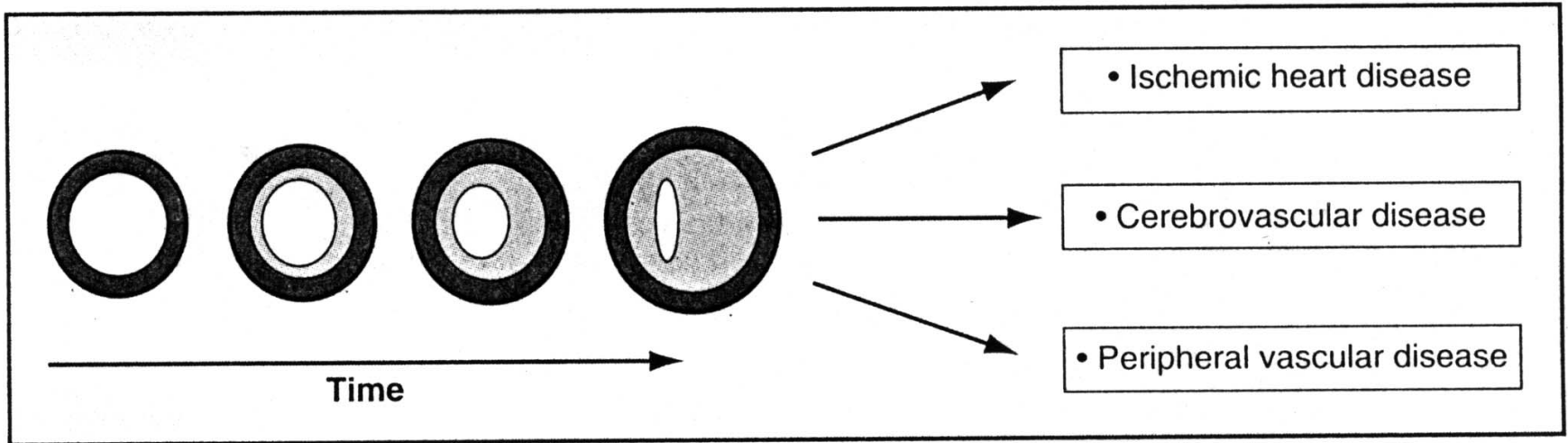


HYPOCHOLESTEROLEMIANTS



Aux USA, chaque année:

> 500 000 décès suite à des maladies cardiovasculaires

> 1 000 000 infarctus !

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

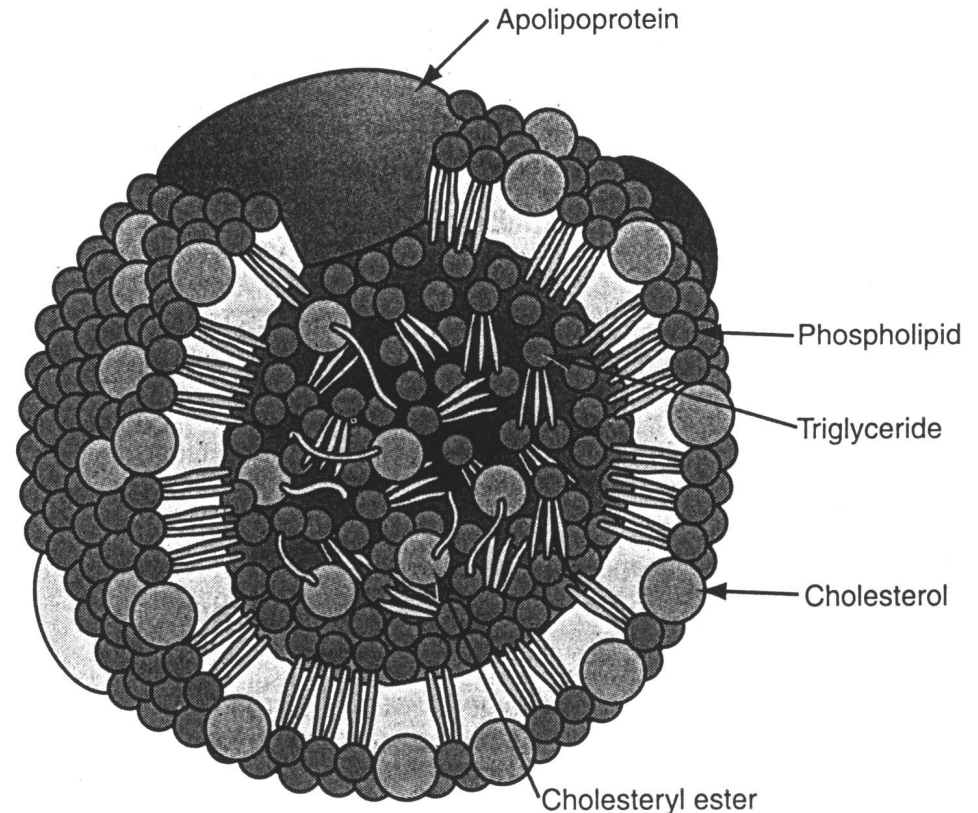
**> 12 000 000 candidats à des médicaments hypocholestérolémiants
(70% prévention primaire - 30% prévention secondaire)**

1. Métabolisme et transport des lipides:

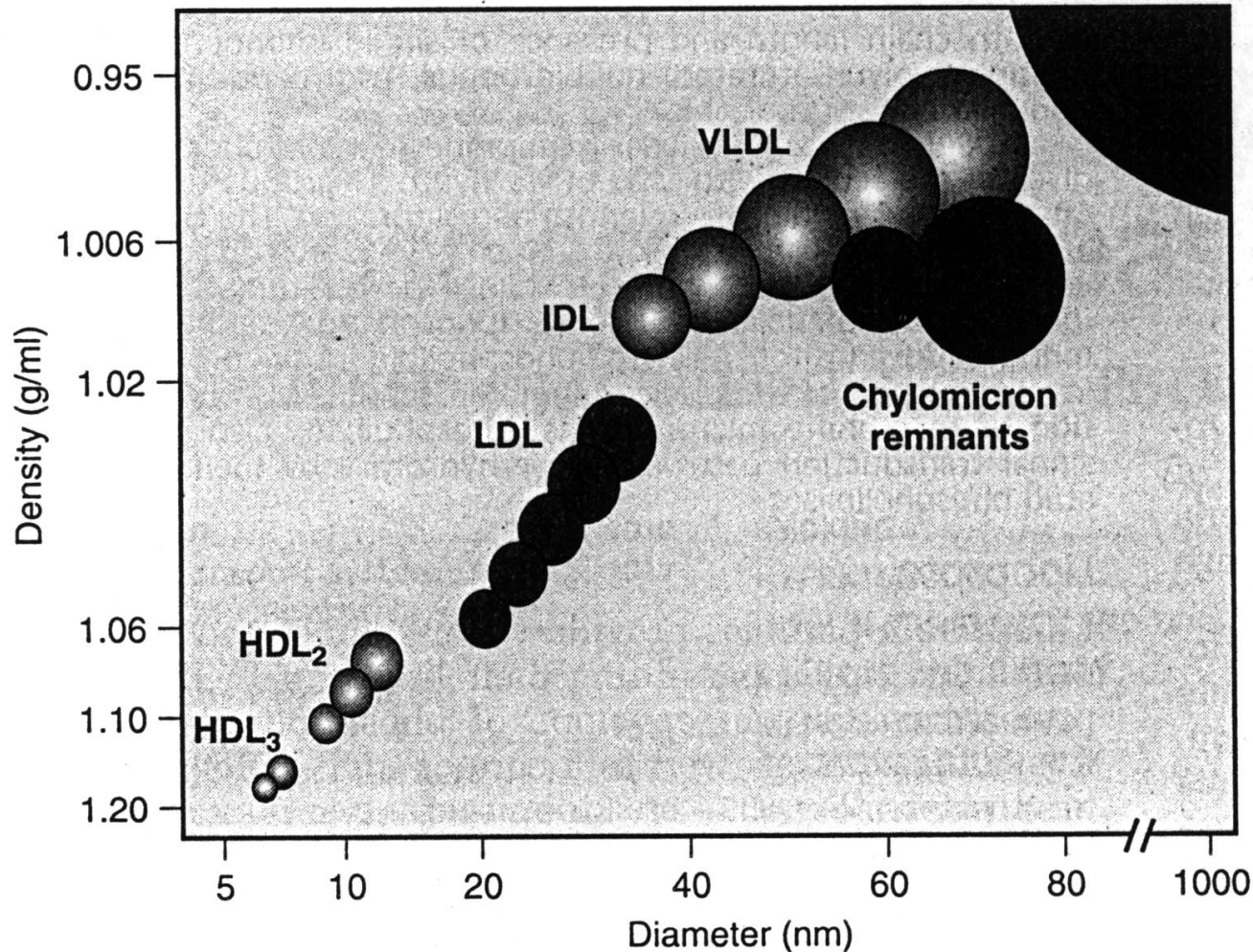
1.1. Niveau plasmatique :

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



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

Transport des lipides:

FABP → foie (si résistance à l'insuline) → ↑ VLDL
 muscle (utilisation); sous le contrôle de l'insuline
 tissu adipeux (stockage)

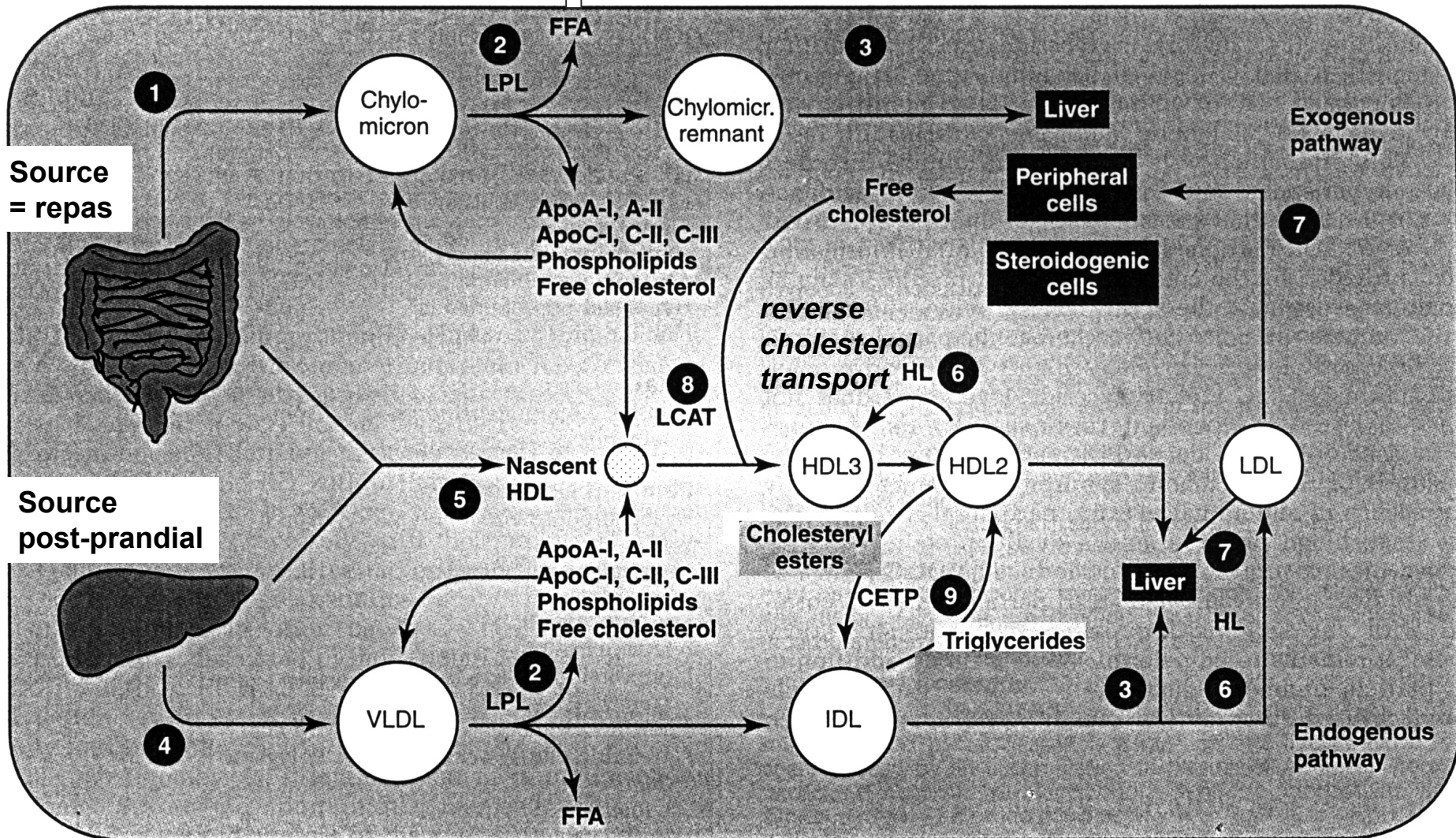
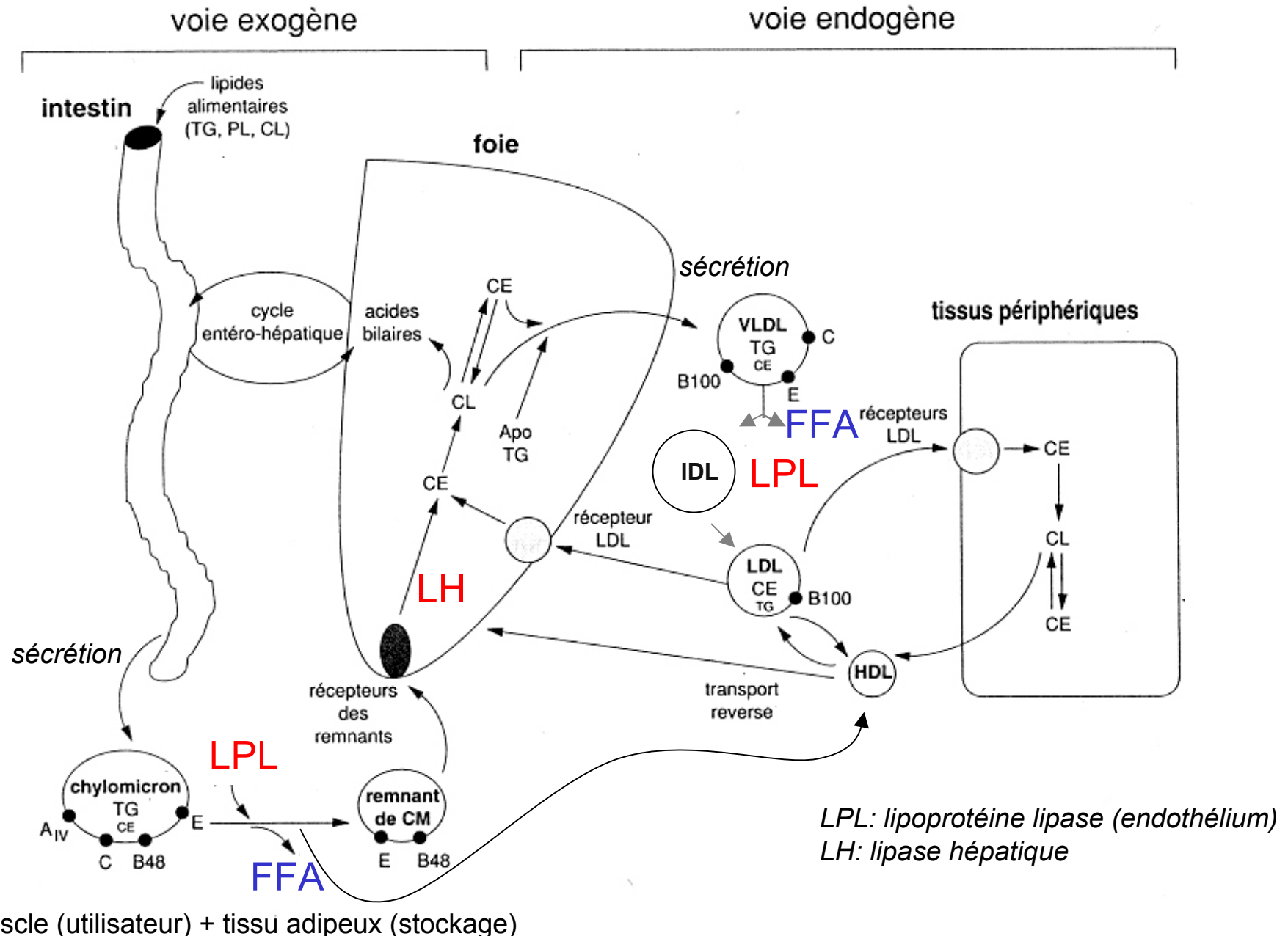


FIGURE 31-4. Schematic diagram of the lipid transport system. Apo = apolipoprotein; LPL = lipoprotein lipase; HL = hepatic lipase; CETP = cholesteryl ester transfer protein; LCAT = lecithin cholesterol acyl transferase; FFA = free fatty acids

Transport des lipides (another view!):



1.2. Niveau cellulaire :

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

2 types:

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

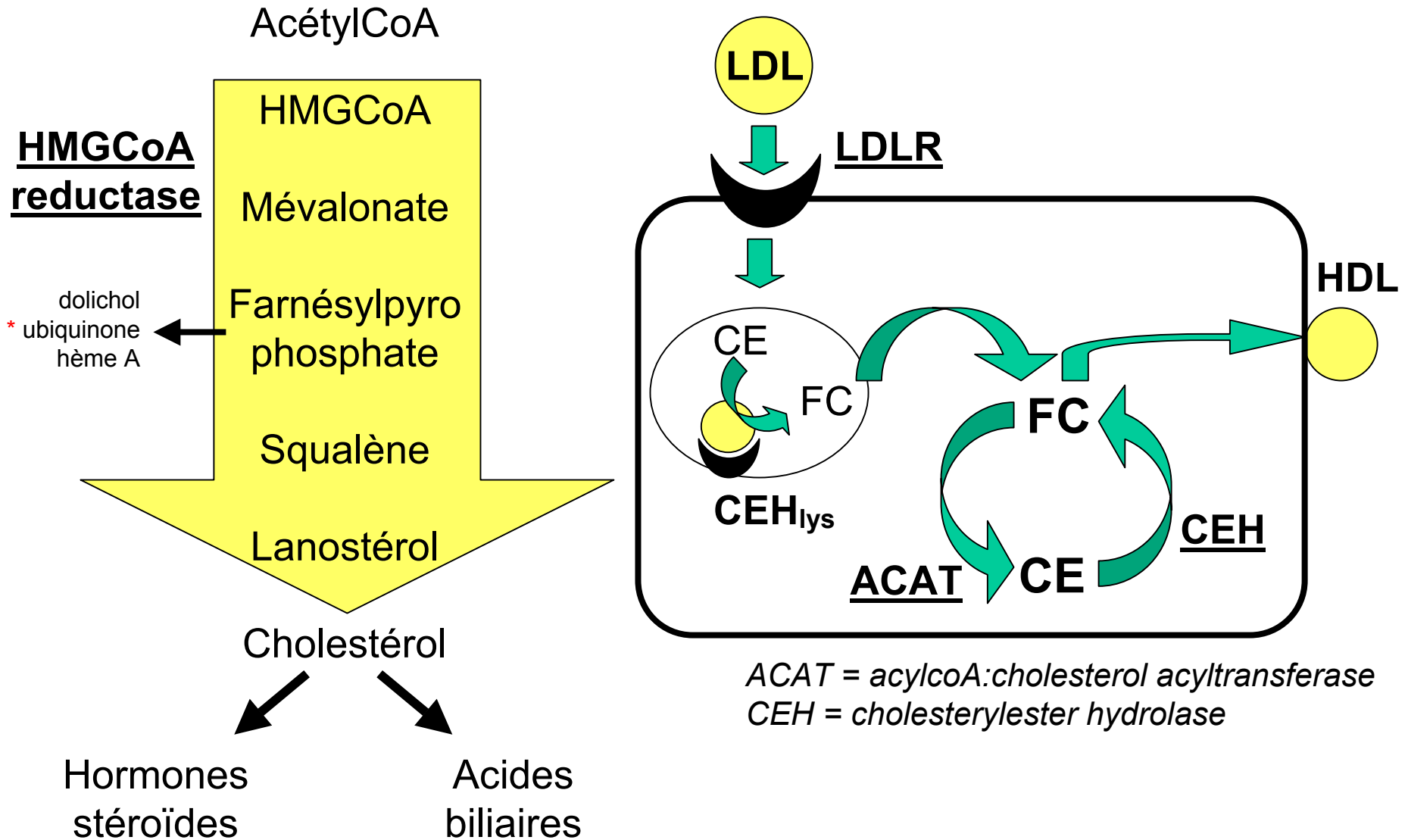
2 origines:

- 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

Homéostasie cellulaire du cholestérol:

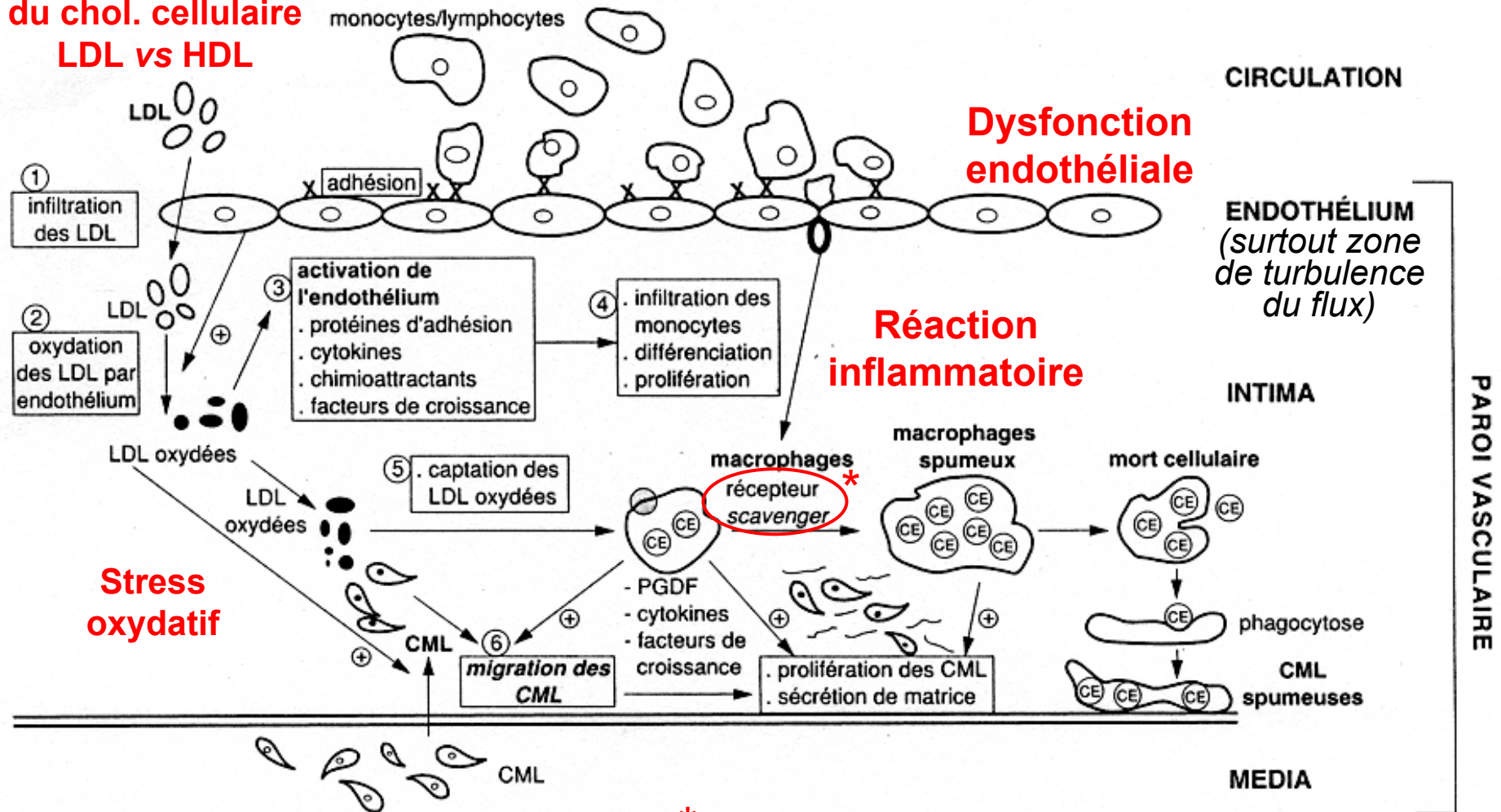


* Coenzyme Q10 (= electron carrier in mitoch. resp. chain): if ↓↓, deficit in ATP/energ ⇒ myopathy with exercise intolerance⁸
(rhabdomyolysis, myoglobinuria)

2. Athérogenèse :

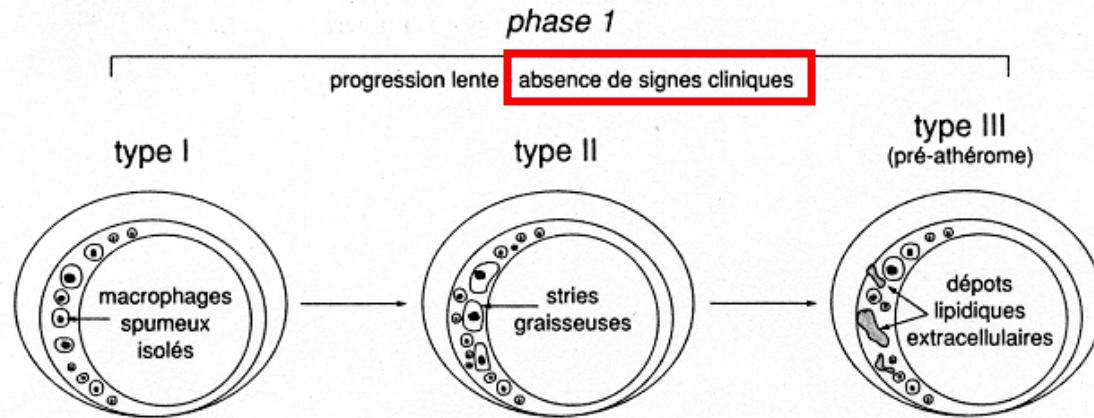
Principaux évènements:

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

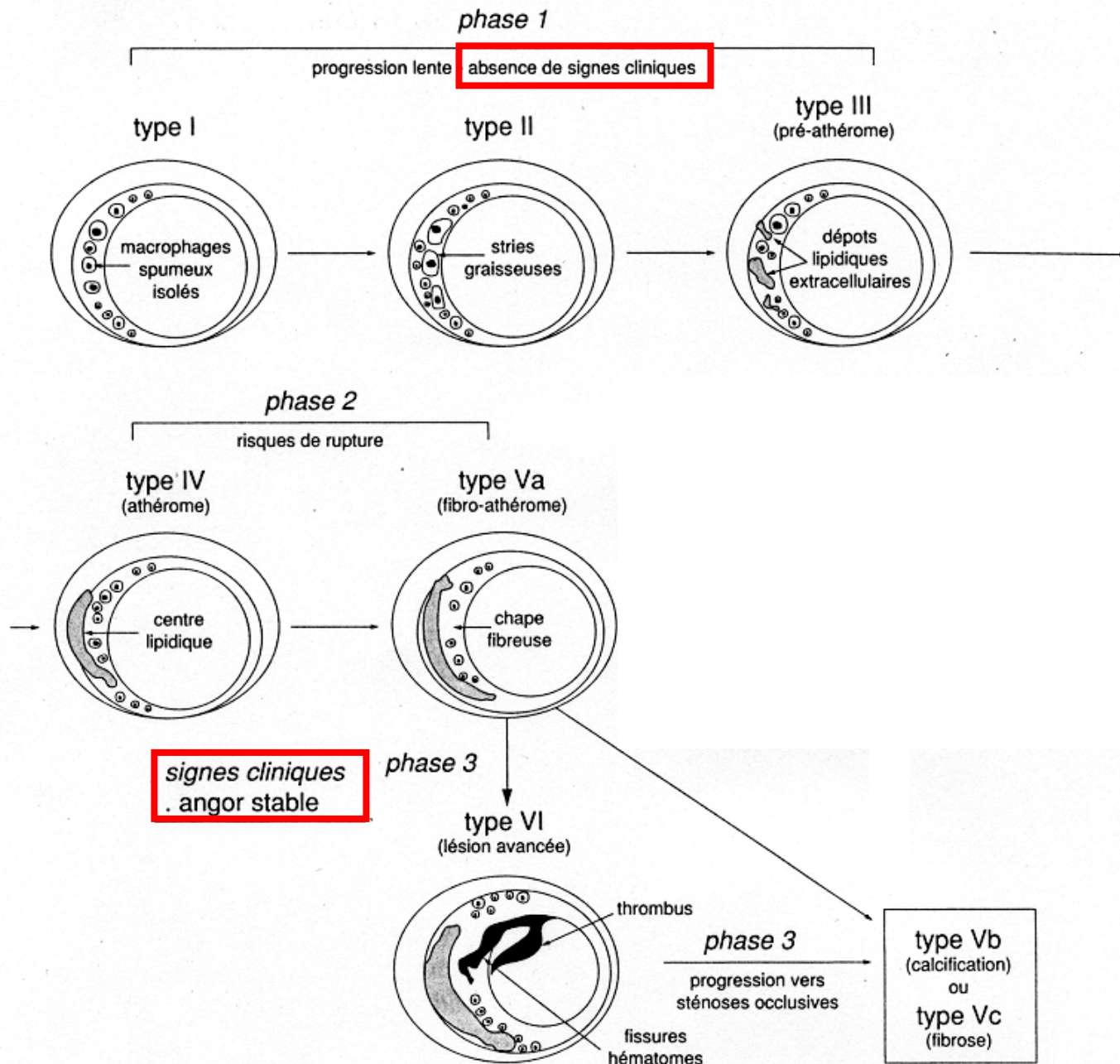


* indép. du contenu cellulaire en chol.
(au début captation bénéfique)

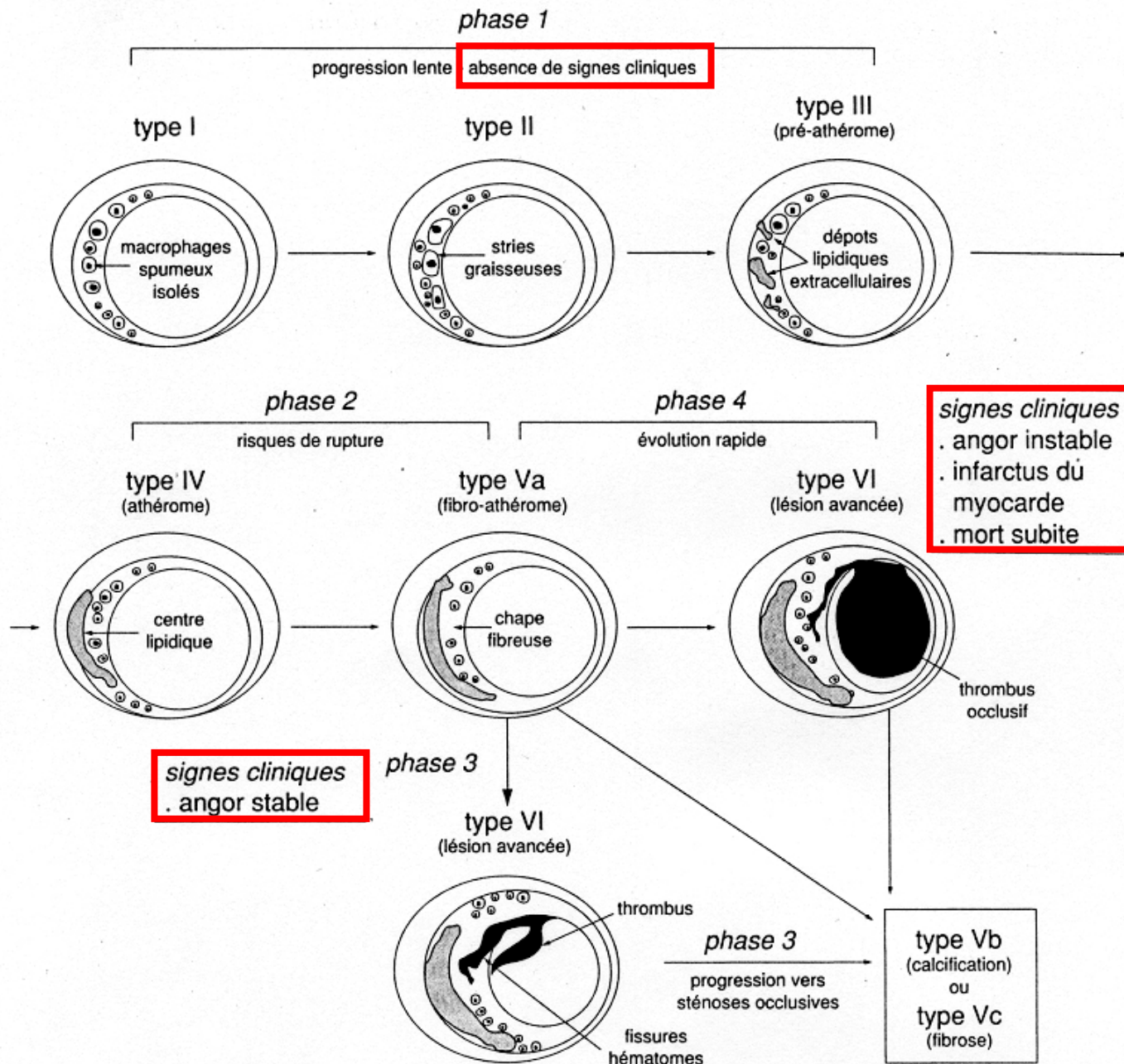
Mode de progression des lésion athéroscléreuses:



Mode de progression des lésion athéroscléreuses:



Mode de progression des lésion athéroscléreuses:



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 6 (lésion avancée compliquée) : rupture de la surface lésionnel, dépôt thrombotique, hémorragie, hématome

3. Dyslipidémies.

Classification des hyperlipoprotéinémies (Fredrickson-Levy-Lees):

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

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 tuberous 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:

NATIONAL CHOLESTEROL EDUCATION PROGRAM (NCEP): ADULT TREATMENT PANEL III

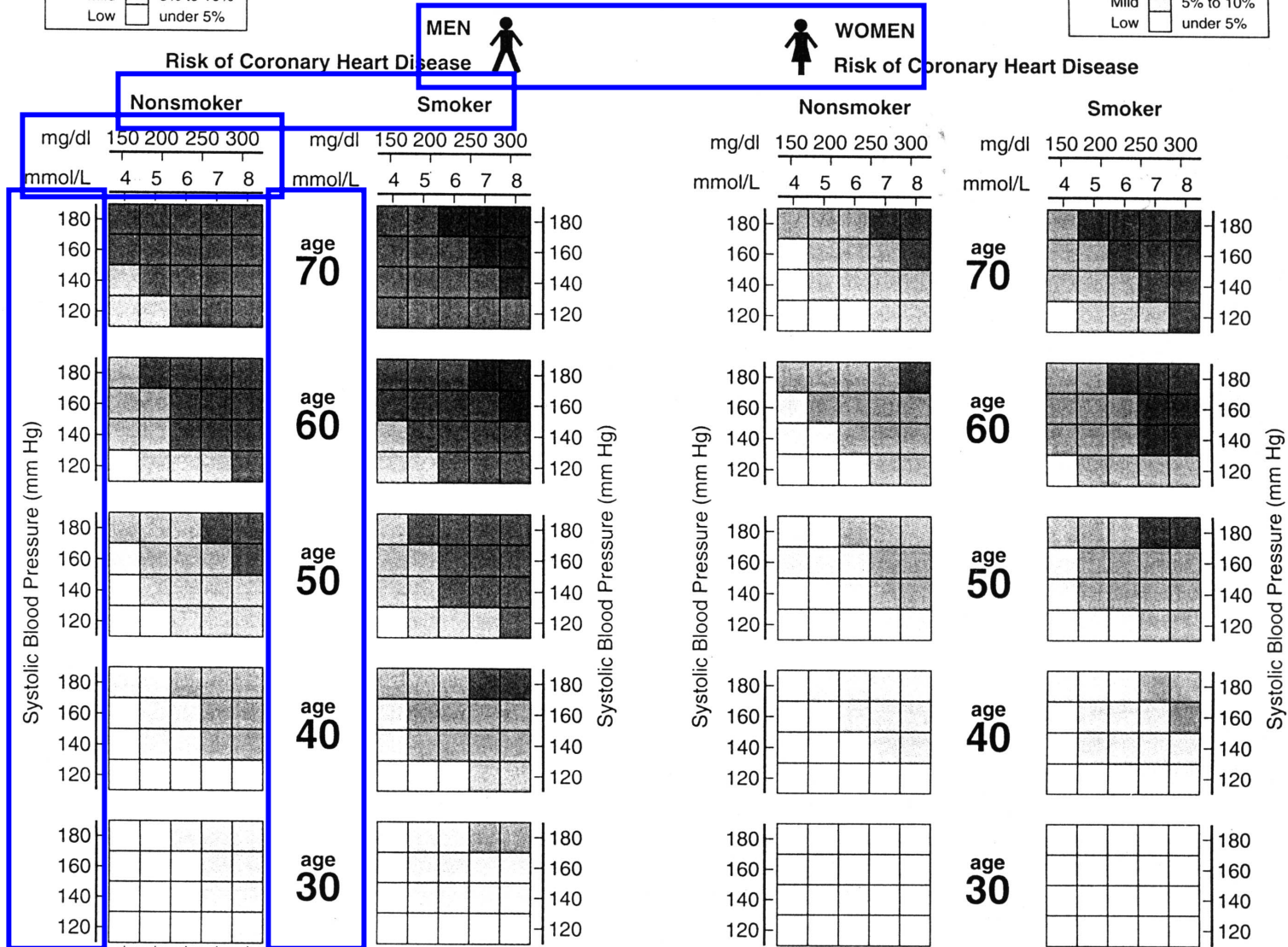
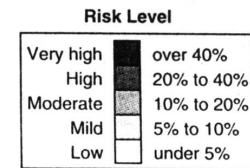
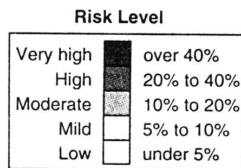
- GUIDELINES 2001
- 10-year RISK PREDICTION

<http://www.nhlbi.nih.gov/guidelines/cholesterol/>

Coronary Risk Chart

Primary Prevention of Coronary Heart Disease

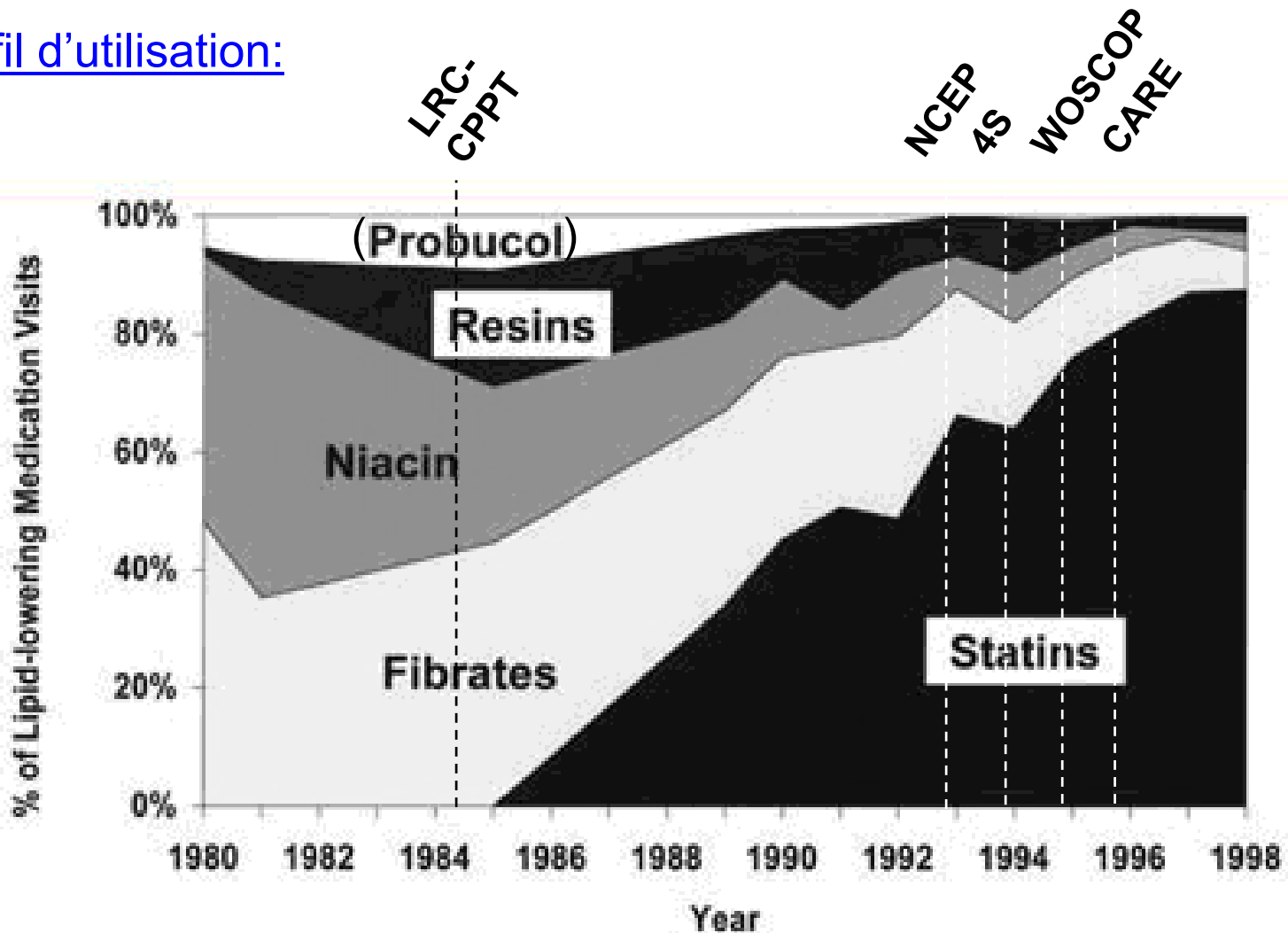
Europe, 1998 (for non-sympt. CHD)



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

4. Médicaments hypocholestérolémiants:

Profil d'utilisation:



Résines échangeuses d'anions:

⇓ réabsorption intestinale des acides biliaires (+ cholestérol)
→ interruption du cycle entéro-hépatique

- ⇒ ↑ synthèse hépatique des acides biliaires → ↑ catabolisme LDL
- ⇒ ⇓ cholestérol hépatique → ↑ synthèse réc. LDL → ↑ catabolisme LDL ++
→ stimulation de l'HMGCoA réductase → ⇓ efficacité
- ⇒ ↑ Triglycérides → 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 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

Acide nicotinique:

- ↓ production de triglycérides et VLDL (LDL)
- ↑ HDL (suite à ↓ catabolisme)

Molécule: acipimox (Obletam®)

!!! Effets secondaires: flush, prurit, troubles GI (début de traitement);
céphalées (↑ Pg, éliminé par aspirine)
plus rare: rash cutané, réaction anaphylactique

Fibrates:

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

- $\downarrow$ production hépatique de triglycérides et des VLDL
 - activation de la lipoprotéine lipase (LPL) $\rightarrow$ $\uparrow$ catabolisme VLDL
- $\Rightarrow$ $\uparrow$ HDL

Molécules: bézafibrate (Cedur[®], Eulitop[®]), ciprofibrate (Hyperlipen[®]),
fénofibrate (Fenogal[®], Lipanthyl[®])

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

Inhibiteurs de l'HMGCoA réductase (Statines):

Inhibition de la synthèse du cholestérol

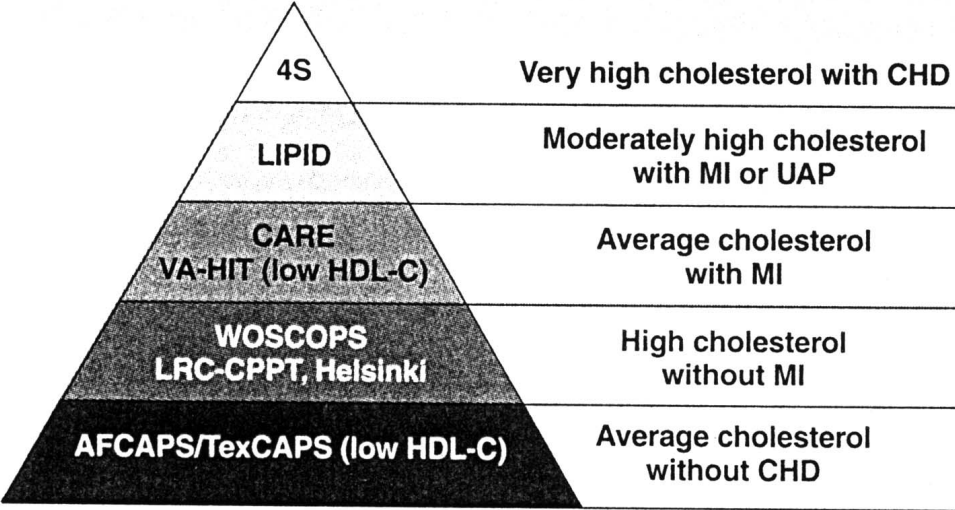
⇒ ↑ synthèse hépatique des récepteurs aux LDL → ↑ catabolisme LDL (-25-60%)
(peu d'effets sur les TG et HDL)

Molécules: fluvastatine (Lescol®), atorvastatine (Lipitor®), pravastatine (Prareduct®, Pravasine®), simvastatine (Zocor®), *rosuvastatine (Crestor®)*

Effets secondaires: myalgies, ↑ transaminases, ↑ CK, voire rhabdomyolyse; risque accru par inhibition du cyt. P450 (3A4) (incl. Fibrates!)

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	ND	ND
CV end-point ↓	Yes	Yes	ND	Probable
Stroke reduction	Yes	Yes	ND	ND
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	Modes d'action	Effets indésirables	Particularités/ Interactions médicamenteuses
Hypolipémiants majeurs			
clofibrate et dérivés	Accélération du catabolisme des VLDL par activation de la lipoprotéine-lipase. Réduction de la synthèse des triglycérides par inhibition de l'acétyl-CoA. Réduction de la synthèse du cholestérol par inhibition de la HMG CoA-réductase.	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)	Renforcent l'effet des anticoagulants du type coumarine. Accumulation en cas d'insuffisance rénale.
acide nicotinique et dérivés	Réduction de la synthèse hépatique des VLDL. Augmentation de l'élimination de stérols par voie fécale.	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).	Chutes de pression possibles en cas de combinaison avec des ganglioplégiques. Augmentation progressive de la posologie.
échangeurs d'anions	Augmentation de l'élimination de stérols par voie fécale (adsorption d'acides biliaires).	Troubles gastro-intestinaux (constipation, nausées). En cas d'application prolongée: déficience en vitamines K et D. Acidose hyperchlorémique (surtout chez les enfants!).	Peuvent diminuer l'absorption d'autres médicaments (hydrochlorothiazide, digitoxine, phénobarbital, phénylbutazone, etc.).
inhibiteurs de la HMG CoA-réductase	Réduction de la synthèse cellulaire de cholestérol par inhibition de la HMG CoA-réductase. Activation du catabolisme du LDL par augmentation du niveau d'activité des récepteurs LDL.	Rarement, troubles gastro-intestinaux, nausées. Elévation des enzymes hépatiques, atteinte musculaire, avec élévation de la CPK.	Renforcement de l'effet des anticoagulants de type coumarine. Interactions dangereuses avec les dérivés de l'acide nicotinique et la ciclosporine (myopathie). A prendre également en compte lors d'association avec les fibrates (cf. section 5).