Institutional Repository - Research Portal
Dépôt Institutionnel - Portail de la Recherche
researchportal.unamur.be
University of Namur

THESIS / THÈSE

MASTER EN SCIENCES BIOLOGIQUES

Les HDL restent-elles une cible thérapeutique pour traiter les maladies cardiovasculaires

Menanfouet, Corine

Award date:
2019

Awarding institution:
Universite de Namur

Link to publication

General rights
Copyright and moral rights for the publications made accessible in the public portal are retained by the authors and/or other copyright owners and it is a condition of accessing publications that users recognise and abide by the legal requirements associated with these rights.

- Users may download and print one copy of any publication from the public portal for the purpose of private study or research.
- You may not further distribute the material or use it for any profit-making activity or commercial gain
- You may freely distribute the URL identifying the publication in the public portal ?

Take down policy
If you believe that this document breaches copyright please contact us providing details, and we will remove access to the work immediately and investigate your claim.

Download date: 03. Jul. 2025

Faculté des Sciences

LES HDL RESTENT-ELLES UNE CIBLE THERAPEUTIQUE POUR TRAITER LES MALADIES CARDIOVASCULAIRES

Mémoire présenté pour l'obtention

du grade académique de master 60 en sciences biologiques

MENANFOUET CORINE

Juin 2019

Université de Namur
FACULTE DES SCIENCES
Secrétariat du Département de Biologie
Rue de Bruxelles 61 - 5000 NAMUR
Téléphone : + 32(0)81.72.44.18 - Téléfax : + 32(0)81.72.44.20
E-mail : joelle.jonet@unamur.be - http://www.unamur.be

Les HDL restent-elles une cible thérapeutique pour traiter les maladies cardiovasculaires

MENANFOUET Corine

Résumé

Depuis la moitié du 20éme siècle, mais aussi pour les 30 ans à venir, les maladies cardiovasculaires (MCV) sont considérées comme la première cause de décès aux Etats-Unis et dans les pays développés. Il existe plusieurs facteurs de risques liés aux MCV notamment le diabète, l'hypertension artérielle, les taux élevés de (mauvais) cholestérol, et le genre. Plusieurs études épidémiologiques ont été réalisées pour comprendre les liens qui existent entre les MCV et les facteurs de risque. Les résultats de ces études ont permis de conclure qu'il existait un lien inverse entre taux de HDL (High-Density Lipoprotein) et le risque de MCV. Mais depuis quelques années, sur base des essais cliniques, on constate qu'augmenter les HDL ne suffit pas nécessairement pour diminuer les événements cardiovasculaires. Ces données clinques semblent en désaccord avec les données épidémiologiques précédemment obtenues. On peut donc se demander si les HDL restent une cible thérapeutique pour le traitement des MCV. Dans ce travail, nous avons passé en revue les HDL, en abordant leur composition, leur hétérogénéité, leurs différentes fonctions, mais aussi leur altération éventuelle en HDL dites « dysfonctionnelles ». Nous avons ensuite fait une revue rapide des essais cliniques portant sur les traitements qui ont été utilisés pour abaisser les taux de LDL (Low-Density Lipoprotein) et ceux pour augmenter les taux de HDL, pour enfin décrire les traitements ciblant non plus la quantité des HDL, mais leur qualité, afin de dégager des réponses à la problématique actuelle sur les HDL comme cibles prometteuses pour lutter contre les MCV, avec des nouvelles approches thérapeutiques possibles complémentaires à celles utilisées aujourd'hui.

Mémoire de master 60 en sciences biologiques

Juin 2019

Promoteur : Martine RAES

Liste des abréviations

ABCA1 : « ATP-Binding Cassette Transporter A1 »

ABCG1/4 : « ATP-Binding Cassette Transporter G1/4 »

ACCELERATE : « Assessment of Clinical Effects of Cholesteryl Ester Transfer Protein Inhibition with Evacetrapid in Patients at a High Risk for Vascular Outcomes »

ALAT : Alanine AminoTransférase

ASAT : ASpartate AminoTransférase

ASTEROID : « A Study to Evaluate the Effect of Rosuvastatin on Intravascular Ultrasound-Derived Coronary Atheroma Burden »

AVC : Accident Vasculaire Cérébral

Apo : Apolipoprotéines

ASCVD : « Atherosclerotic CardioVascular Disease »

BRHS : « British Regional Study »

CE : Ester de Cholestérol

CETP : « Cholesteryl Ester Transfer Protein » ou Protéines de Transfert d'Esters de Cholestérol

CM : ChyloMicrons

CANHEART : « Cardiovascular Health in Ambulatory Care Research Team »

C-HDL OU HDL cholestérol : Fractions des HDL responsable du transport de cholestérol (ou bon cholestérol)

CL : Cholestérol Libre

CPPT: Coronary Primary Prevention Trial

CRP : Protéine C Réactive

CV : Cardiovasculaire

EMA : Agence Européenne des Médicaments

eNOS : oxyde nitrique synthase endothéliale ou NOS3

ERFC : « Emerging Risk Factors Collaboration »

FAMP : « Fukuoka University Apo-A-I Mimetic Peptide »

FDA : « Food and Drug Administration »

FC : « Free Cholesterol » ou cholestérol libre

FHS : Framingham Heart Study

HDL : High Density Lipoproteins

HDL-P : particules de HDL

HL : Lipase Hépatique

HMG-coA : Hydroxyméthyl – Glutaryl – coenzyme A

HoFH : Hypercholestérolémie Familiale à l'état Homozygote ou « Homozygous Familial hypercholesterolemia »

ICAM : « Intercellular Adhesion Molecule »

IDL : « Intermediate Density Lipoproteins »

IL : Interleukines

IDOL= « Inductible Degrader Of the LDL receptors»

IMA : Analyse de la Mobilité Ionique

IMPROVE-IT : « Improved Reduction of Outcomes : Vytorin Efficacy International Trial »

IMT : Intima-Media Thickness

LCAT : Lécithine Cholestérol AcylTransférase

LCRF : « Lipid Research Clinics Prevalence Mortality Follow-up Study »

LDL : « Low Density Lipoproteins »

LpA : HDL enrichie en Apo-A

LP(a) : lipoprotéine (a), son gène est LPA

LRX : Récepteurs nucléaires des oxystérols

MACE : « Major Adverse Cardiac Events » ou Evènement Cardiaques Adverses Majeurs

MCV : Maladie CardioVasculaire

MTTP : « Microsomal Triglycerid Transfer Protein »

MRFIT: « Multiple Risk Factor Intervention Trial »

NMR : Résonance Magnétique Nucléaire

NO : « Nitric Oxide » ou oxyde nitrique

OMS : Organisation Mondiale de la Santé

OSLER: «Open – Label Study of Long-term evaluation against LDL-C »

PCSK9 : Protéine Convertase de la famille des Subtilisines, protéases à sérine

PL : Phospholipides

PLTP : Protéines de Transfert des Phospholipides

RCT : « Reverse Cholesterol Transport » ou transport inverse du cholestérol

rHDL : HDL reconstituée

R-LDL : Récepteurs de LDL

ROS : « Reactive Oxygen Species »

SAA : Sérum Amyloïde A

SCA : Syndrome Coronarien Aigu

SHARP : « Study of Heart and Renal Protection »

SR-BI : « Scavenger Receptor class B type I » (récepteur principal de HDL)

SREBP-2 :« Strerol Regulatory Element-Binding Protein-2 »

TG : TriGlycérides

TNF-alpha : Facteur de Nécrose Tumorale alpha

VCAM : « Vascular Cell Adhesion Molecule »

VLDL : « Very Low Density Lipoproteins »

Tables des matières

1 Introduction 7
2 Données épidémiologiques 10
2.1 Les facteurs de risque 10
2.2 Les effets protecteurs des HDL 11
3 Les HDL 17
3.1 Production, caractéristiques biochimiques et structurales 17
3.2 Fonctions des HDL 22
3.3 Les HDL dysfonctionnelles 28
4 Traitements des MCV ciblant les LDL et effets sur les HDL 30
4.1 Les statines 30
4.2 Ezétimibe 31
4.3 Les anticorps anti-PCSK9 33
4.4 Mipomersen 36
4.5 Lomitapide 37
5 Les traitements des MCV ciblant les quantités de HDL 38
5.1 Niacine (acide nicotinique) 38
5.2 Fibrates 39
5.3 Les inhibiteurs de CETP 41
5.4 Bilan des essais cliniques 45
6 Les nouveaux traitements des MCV ciblant la qualité de HDL 47
6.1 HDL reconstituées 47
6.2 Peptides Mimétiques d'apoprotéines A-I 51
6.3 FAMP : un peptide Apo-AI mimétique particulier 52
7 Autres voies à l'étude envisagées pour lutter contre les MCV 55
8 Conclusion 56
9 Références 58
9.1 Références bibliographiques 58
9.2 Webographie 62
10 Figures et tableaux supplémentaires 63

1 Introduction

Les lipoprotéines sont une famille de composés constitués de lipides (phospholipides triglycérides, cholestérol et esters de cholestérol) et de protéines associées, permettant le transport des lipides dans le sang. Leur classification se fait en fonction de leurs propriétés physico-chimiques et de leur densité, ainsi que de leur composition. La classification la plus utilisée est celle faite en fonction de la densité, car elle est liée à la composition chimique des différents éléments constitutifs de la lipoprotéine. Ainsi on distingue : les CM (chylomicrons), les VLDL (Very Low Density Lipoproteins), les LDL (Low Density Lipoproteins), les IDL (Intermediate Density Lipoproteins) et les HDL (High Density Lipoproteins) (figure 1 et tableau 1). Les lipoprotéines peuvent également être classées en fonction des propriétés physico-chimiques qui leur confèrent une mobilité électrophorétique caractéristique. On distingue : les lipoprotéines de type α (HDL), pré-β (VLDL) et β (LDL) (Estrada-Luna *et al.,* 2018). Les lipoprotéines peuvent aussi être différenciées en fonction de la classe spécifique et de la quantité de protéines (Apo-B100, B48, AI, …) qu'elles contiennent. Par exemple un complexe de HDL est composé de 50 % de protéines alors que la LDL a un contenu protéinique de 25 % ; 90 % de la masse protéique des HDL sont constitués des Apo-AI et Apo-AII alors que les LDL ne contiennent qu'une seule protéine, l'ApoB-100 (figure 1) (pour une revue récente, Androulakis *et al.,* 2017).

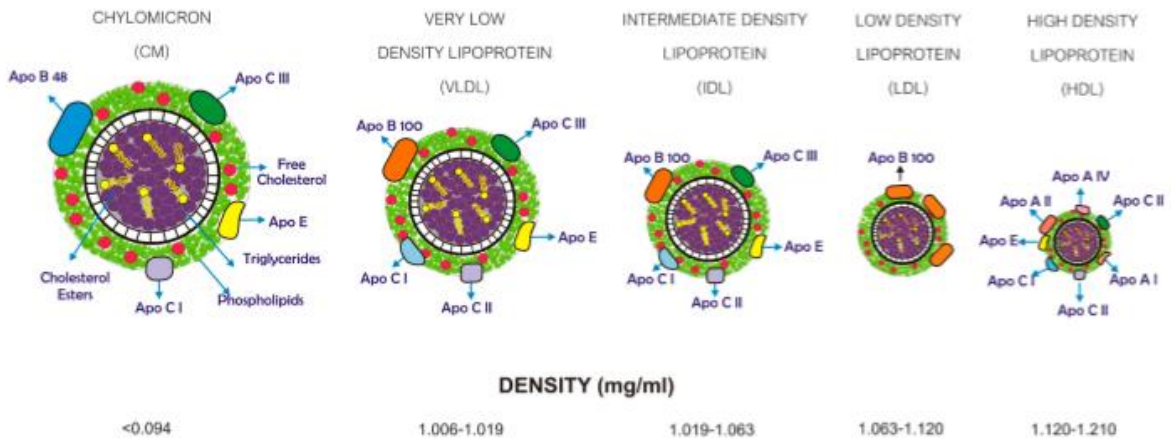

Figure 1 : Composition et classes des lipoprotéines. Toutes les lipoprotéines permettent le transport de lipides. Elles diffèrent par leur composition protéique. Apo (apolipoprotéine) ; CM (chylomicrons) composés principalement d'Apo-B48, -CI, -CIII et -E ; VLDL (Very Low Density Lipoproteins) composées d'Apo-B100, -CI, -CII, -CIII et -E ; LDL (Low Density Lipoproteins) composées d'Apo-B100 uniquement ; IDL (Intermediate Density Lipoproteins) composées de d'Apo B-100, -CI, -CII, - CIII et E et HDL (High Density Lipoprotein) composées entre autres d'Apo-AI, -AII, -AIV, -CI,-CII, -CIII et -E (Estrada-Luna *et al.,* 2018).

Tableau 1 : Les différentes classes de lipoprotéines avec leurs propriétés physico-chimiques (Rosenson *et al*., 2011).

Proposed term	Very large HDL (HDL-VL)	Large HDL (HDL-L)	Medium HDL (HDL-M)	Small HDL (HDL-S)	Very small HDL (HDL-VS)
Density range, g/mL	1.063–1.087	1.088–1.110	1.110–1.129	1.129–1.154	1.154–1.21
Size range, nm	12.9–9.7	9.7–8.8	8.8–8.2	8.2–7.8	7.8–7.2
Density gradient ultracentrifugation	HDL2b	HDL2a	HDL3a	HDL3b	HDL3c
Density range, g/mL	1.063–1.087	1.088–1.110	1.110–1.129	1.129–1.154	1.154–1.170
Gradient gel electrophoresis	HDL2b	HDL2a	HDL3a	HDL3b	HDL3c
Size range, nm	12.9–9.7	9.7–8.8	8.8–8.2	8.2–7.8	7.8–7.2
2-D gel electrophoresis	α-1	α-2	α-3	α-4	Pre-β-1 HDL
Size range, nm	11.2–10.8	9.4–9.0	8.5–7.5	7.5–7.0	6.0–5.0
NMR	Large HDL-P[b]	Medium HDL-P		Small HDL-P	
Size range, nm	12.9–9.7	9.7–8.8	8.8–8.2	8.2–7.8	7.8–7.2
Ion mobility	HDL2b	HDL2a and HDL3			
Size range, nm	14.5–10.5	10.5–7.65			

Les maladies cardiovasculaires (MCV) sont des maladies qui affectent le cœur et les vaisseaux sanguins. Les plus connues sont l'infarctus du myocarde, les anévrismes, les cardiomyopathies. Elles sont souvent causées par une accumulation de lipides dans la paroi des artères, communément appelée athérosclérose. En 1958, l'OMS a défini l'athérosclérose comme suit : "L'athérosclérose est une association variable de remaniements de l'intima des artères de gros et moyen calibre consistant en une accumulation locale de lipides, de glucides complexes, de sang et de produits sanguins, de tissus fibreux et de dépôts calcaires, le tout s'accompagnant de modifications de la média (OMS, 1958). Cette accumulation favorise l'obstruction des artères et donc une diminution du flux sanguin vers le cœur. L'athérosclérose entraîne donc des complications telles que l'infarctus du myocarde et les accidents cérébro-vasculaires (AVC).

Il existe plusieurs facteurs de risque qui peuvent contribuer au développement d'une MCV liée à l'athérosclérose. Les facteurs principaux sont : un taux élevé de cholestérol (hypercholestérolémie), l'obésité, le tabagisme (passif ou actif), le diabète, l'hypertension et le genre. Les LDL ou « mauvais cholestérol » sont un facteur de risque principal pour développer une MCV. En effet, il existe une association entre réduction de la concentration de LDL et réduction d'événements CV (pour une revue, voir Kühnast *et al*., 2015). L'athérosclérose est responsable de plus de la moitié du taux de mortalité annuel aux Etats-Unis d'Amérique avec plus de 500.000 décès par année (Sorci-Thomas et Thomas., 2013). L'accumulation des lipides qui conduit à l'athérosclérose est liée entre autres aux LDL. Un taux élevé de LDL, complexe macro-moléculaire impliqué dans le transport du cholestérol, accompagné d'un taux très faible de HDL favorise l'athérosclérose et constitue

donc un facteur de risque majeur de développer une MCV (pour une revue récente, voir Estrada-Luna *et al.,* 2018). Il est donc clair que l'une des voies thérapeutiques pour lutter contre et traiter les MCV est de s'intéresser au métabolisme des lipides, plus précisément à celui du cholestérol.

Le cholestérol est une molécule comprenant : d'une part quatre cycles carbonés, avec une chaine carbonée latérale, hydrophobe, et d'autre part une tête polaire avec une fonction hydroxyle qui constitue la partie hydrophile de la molécule. C'est un lipide de la famille des stérols, qui contribue à la stabilité et au maintien de la structure des membranes cellulaires en s'intercalant entre les phospholipides. Le cholestérol contribue également à la fluidité membranaire. En effet, il maintient les membranes cellulaires fluides à basse température et limite l'excès de la fluidité à haute température (Androulakis *et al.,* 2017). Le cholestérol est un élément contribuant à la formation des radeaux lipidiques, impliqués dans la signalisation cellulaire (pour une revue récente, voir Sorci-Thomas et Thomas, 2013). Le transport du cholestérol dans l'organisme se fait via les lipoprotéines citées ci-dessus. Les CM transportent le cholestérol, mais surtout les acides gras de l'intestin vers les autres tissus et en particulier vers le foie, les HDL transportent le cholestérol des artères et des tissus extra-hépatiques vers le foie et les LDL transportent le cholestérol vers le foie et les cellules de l'organisme (figure 2).

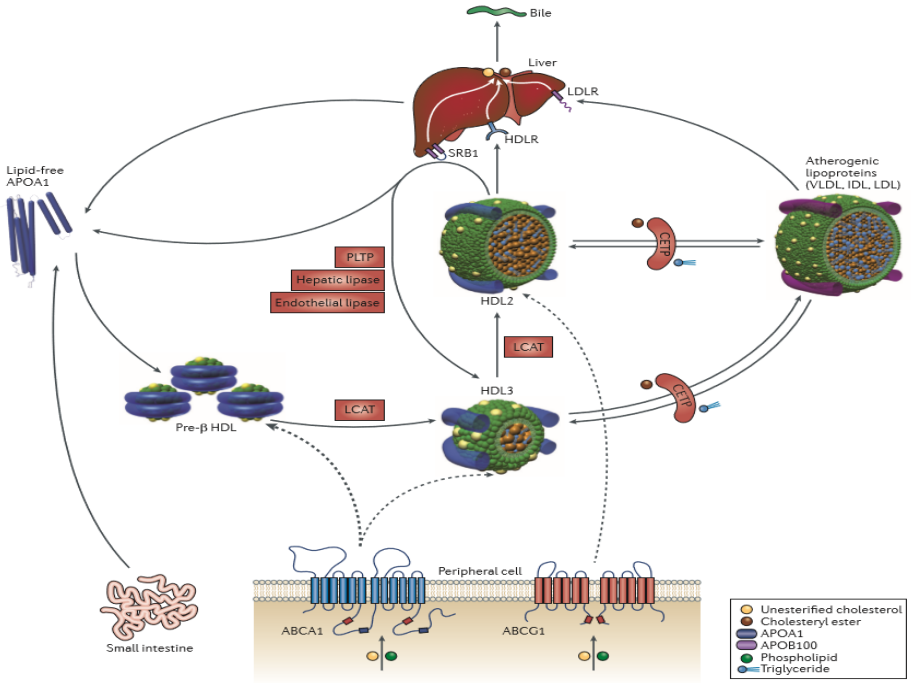

Figure 2 : Transport du cholestérol dans l'organisme. Les HDL transportent le cholestérol des artères et des tissus extra-hépatiques vers le foie et les LDL, VLDL, IDL transportent le cholestérol vers le foie et les cellules de l'organisme (Kingwell *et al*., 2014).

Parmi ces lipoprotéines, celles auxquelles nous allons nous intéresser dans ce travail sont les LDL, mais surtout les HDL. On sait depuis longtemps que des concentrations plasmatiques élevées en HDL diminuent le risque de MCV (pour une revue, voir Mahmood *et al.*, 2014 ; et Barter et Genest, 2019). En effet Toth *et al* (2013), sur base des études épidémiologiques observationnelles réalisées les décennies passées dans le monde entier, sans distinction de sexe, de race ou d'ethnie, ont confirmé une relation inverse entre les taux de HDL et les risques CV. Les HDL ont plusieurs fonctions dans l'organisme. Elles inhibent l'inflammation vasculaire, améliorent et favorisent la réparation endothéliale, possèdent des propriétés anti-oxydantes, anti-thrombotiques et anti-diabétiques (pour des revues récentes voir Valenti *et al*., 2018 ; Barter et Genest, 2019 ; Estrada-Luna *et al.,* 2018). Plus la concentration en HDL est élevée, plus on est donc protégé contre les MCV (Toth *et al*, 2013, Bater et Genest, 2019). Ce point sera plus développé dans ce travail au point 2.2. Les LDL, quant à elles, sont un facteur de risque principal pour développer une MCV.

Les approches thérapeutiques pour traiter les MCV visent donc, soit à diminuer les LDL, soit à augmenter les HDL. Les molécules qui ont été développées et qui ont eu du succès sont principalement les statines et l'Ezétimibe qui ciblent les LDL. Les statines sont des inhibiteurs de la HMG-CoA (hydroxyméthylglutaryl-CoA) réductase, qui est une enzyme clé dans la voie de biosynthèse du cholestérol. L'Ezétimibe baisse le taux de cholestérol en agissant au niveau de l'absorption intestinale (pour une revue récente, voir Androulakis *et al.,* 2017). Les fibrates et la niacine ont été utilisés pour augmenter les taux de HDL. Les essais cliniques ont montré des résultats positifs sur le taux de HDL sériques. Cependant, de nombreuses études récentes randomisées, qui ont été conçues pour tester les effets du HDL chez les patients, n'ont pas eu les résultats positifs escomptés. Ces derniers ont poussé les cliniciens à remettre en question le taux de HDL comme cible dans le traitement des MCV (Toth *et al*., 2013).

Le but de cette revue systématique est d'expliquer les raisons pour lesquelles les médicaments qui ont été conçus pour améliorer ou augmenter le taux de HDL, chez des patients à risque de développer ou qui ont déjà une MCV déclarée, se sont révélés décevants. Dans ce travail, Il sera expliqué de façon détaillée les raisons pour lesquelles les HDL sembleraient rester une cible thérapeutique pour combattre de façon efficace les MCV.

2 Données épidémiologiques

2.1 Les facteurs de risque

Plusieurs facteurs de risque sont associés au développement des MCV. Ces facteurs sont principalement l'hypertension, la dyslipidémie, l'hypercholestérolémie, le genre, l'obésité et la résistance à l'insuline (diabète). Il a été rapporté que dans la population américaine, les taux de cholestérol liés au HDL sont similaires (environ 1.4 mmol /l) chez les garçons et les filles avant la puberté. Mais durant l'adolescence, lorsque les jeunes garçons deviennent sexuellement matures et avec la production de la testostérone, leur taux de cholestérol lié

aux HDL chute entre 0.25-0.4 mmol/l par rapport à ceux des filles. L'œstrogène quant à elle n'a pas un grand impact sur les taux de cholestérol chez la femme (voir Godsland *et al.,* 1987).

Selon Barter (dans Barter et Genest (2019)) , une faible concentration en HDL est un facteur de risque majeur de développer une MCV. La concentration en HDL est fortement influencée par l'activité sportive, l'hygiène de vie et la région géographique. En effet, les personnes en bonne santé, ayant une hygiène de vie saine et qui boivent de l'alcool avec modération, ont une probabilité plus élevée d'avoir un taux de HDL élevé. Par contre, les personnes sédentaires, obèses, fumeuses de cigarettes, ayant un statut socio-économique inférieur, ont souvent des taux plasmatiques de triglycérides et de glucose élevés (Barter et Genest, 2019). De plus ces personnes sédentaires sont plus susceptibles d'avoir des affections inflammatoires chroniques.

L'athérosclérose est aussi considérée depuis plusieurs années comme une maladie inflammatoire (voir par exemple, Jialal et Vikram, 2018). Certains travaux ont d'ailleurs montré que l'IL-6 est un marqueur moléculaire fréquemment associé à l'athérosclérose et à sa progression, ainsi que la protéine C-réactive (CRP) et la protéine sérum amyloïde A (SAA), deux protéines dont la concentration augmente fortement en cas d'inflammation aigüe, le fibrinogène, un facteur de coagulation et les formes solubles de protéines d'adhérence (voir par exemple Tzoulaki et al, 2005, pour une revue, voir Cho*,* 2009).

Signalons d'ailleurs l'essai clinique CANTOS actuellement en cours qui évalue les effets d'anticorps anti-IL-1 sur la prévention d'événements CV chez des patients déclarés (pour une courte revue, Jialal et Vikram, 2018).

2.2 Les effets protecteurs des HDL

Dans les années 1940, les MCV étaient la première cause de mortalité chez les américains. Un décès sur deux était causé par une MCV. La prévention et les traitements étaient mal compris par les cliniciens. Cela a d'ailleurs valu la mort du président des Etats-Unis Franklin Delano Roosevelt (voir Kannel, 1990 et pour une revue récente voir Mahmood *et al*., 2014). En 1948, le nouveau président Harry Truman a alloué des fonds pour les études épidémiologiques sur les maladies liées au cœur et un centre de recherche, le « National Heart Institute », appelé de nos jours « National Heart, Lung and Blood Institute », a été créé (voir Mahmood *et al.*, 2014).

La « Framingham Heart Study » était la première étude épidémiologique d'observation à long terme, réalisée pour mieux comprendre les maladies CV. En 1957, les premiers résultats de l'étude ont été publiés (environ 10 ans après examen du premier participant). Définissant l'hypertension comme une pression systolique supérieure ou égale à 160/95 mm Hg, les résultats de cette étude ont révélé une incidence de maladie coronarienne de près de 4 fois supérieure chez les personnes hypertendues. Il a également été rapporté que l'AVC est une conséquence majeure de l'hypertension artérielle (voir Dawber *et al*., 1957 ; pour une revue récente voir Mahmood et al., 2014). En 1971, il a été montré pour la première fois que l'hypertension est le principal facteur de risque d'insuffisance cardiaque (voir Section 10 -

Figures et tableaux supplémentaires, figure S1, Mahmood *et al*., 2014). L'insuffisance cardiaque survenait dans 3 cas sur 4, après un diagnostic d'hypertension, alors qu'une coronaropathie précédait l'insuffisance cardiaque dans moins de 40 % des cas (voir McKee et al., 1971 et pour une revue récente voir Mahmood *et al*., 2014).

Quelques années après, les chercheurs ont décidé d'étudier le métabolisme des lipides, plus particulièrement le transport du cholestérol dans le sang. Pour ce faire plusieurs études ont été faite sur les transporteurs du cholestérol et le lien que ces transporteurs pourraient avoir dans les MCV.

Les résultats des études Tromso et Framingham ayant pour but de découvrir la relation qui existe entre les taux de HDL et les maladies coronariennes, ont confirmé qu'il existe une relation inverse entre les taux de HDL et l'incidence des maladies coronaires (tableau 2)(Heiss *et al*., 1980 et Gordon *et al*., 1989) (voir aussi Section 10 - Figures et tableaux supplémentaires, figure S2). Dans une analyse de l'incidence de l'infarctus du myocarde fatal et non fatal, il a été démontré qu'une augmentation de 0.026 mmol/l soit d'environ 2.5 % de HDL chez les hommes, favorisait une diminution de 2 à 3 % du risque de développer une MCV. Il a également été démontré dans la même étude que chaque augmentation de 0.026 mmol/l du taux de LDL était associée à une augmentation de 1 % du risque de développer une maladie coronarienne (pour une revue, voir Gordon et Rifkind, 1989).

Tableau 2 : Relation entre les taux de HDL, le taux de maladies coronariennes et le taux de mortalité non liée aux maladies CV dans 13 études épidémiologiques prospectives (Gordon et al., 1989)

Study	Coronary Heart Disease	Noncardiovascular Mortality
North America		
Framingham[6,32]	Significant inverse trend	No trend
Minnesota[33]	Inverse trend (P = 0.08)	Positive trend (P = 0.15)
Lipid Research Clinics Follow-up[32]	Significant inverse trend	No trend
Lipid Research Clinics Coronary Primary Prevention Trial[32,34]	Significant inverse trend	No trend
Multiple Risk Factor Intervention Trial[32,35]	Significant inverse trend	No trend
Great Britain		
British Regional Heart Study[36]	Inverse trend (P = 0.0004, but 0.21 after covariance adjustment)	Not reported
Scandinavia		
Tromsø[7]	Significant inverse trend	Not reported
Oslo[37]	Significant inverse trend	Not reported
Sweden[38]	No trend	Not reported
Finland[39]	Weak inverse trend (P = 0.27)	No trend
West Germany		
Prospective Cardiovascular Munster Trial[40]	Significant inverse trend	Not reported
U.S.S.R.		
Lipid Research Clinics Follow-up[41]	No trend	Significant positive trend
Israel		
Israeli Ischaemic Heart Disease Study[42]	Significant inverse trend	No trend

En 2009, 20 ans après l'analyse de l'équipe de Gordon, une preuve convaincante du taux de HDL comme prédicteur inverse, indépendant pour l'ASCVD (artherosclerotic cardiovascular disease) a été fournie par l'ERFC (Emerging Risk Factors Collaborations, un consortium impliqué dans plus de 130 études prospectives, provenant de 30 pays différents) en association avec d'autres chercheurs. Pour ce faire, ils ont utilisé des enregistrements individuels issus de 68 études prospectives à long terme. L'échantillon était constitué de 302.430 personnes ne présentant aucune maladie vasculaire manifeste au moment de leur inclusion dans l'étude. Ils ont enregistré 8.857 infarctus du myocarde non mortels, 3.928 décès par cardiopathie coronarienne, 2.534 accidents vasculaires cérébraux ischémiques, 513 accidents vasculaires cérébraux hémorragiques et 2536 accidents vasculaires cérébraux non classés. Les niveaux de triglycérides n'étaient pas associés au risque de coronaropathie après ajustement sur les HDL (figure 3), le cholestérol non associé aux HDL et les autres facteurs standards, tels que les triglycérides. Les niveaux de HDL et de cholestérol non associé aux HDL étaient tous deux fortement associés au risque de coronaropathie (figure 3). Ils ont conclu que la mesure des triglycérides ne fournit aucune information supplémentaire sur le risque cardiovasculaire autre que celle fournie par le cholestérol HDL et le cholestérol non HDL. Selon Walton et ses collaborateurs, il est plus intéressant de se focaliser sur la mesure du taux de cholestérol total et des HDL (estimé par le cholestérol HDL) dans le cadre des MCV (Walton et al., 2009). Les MCV seraient donc fortement liées au taux de cholestérol total et à la quantité de HDL présents dans l'organisme.

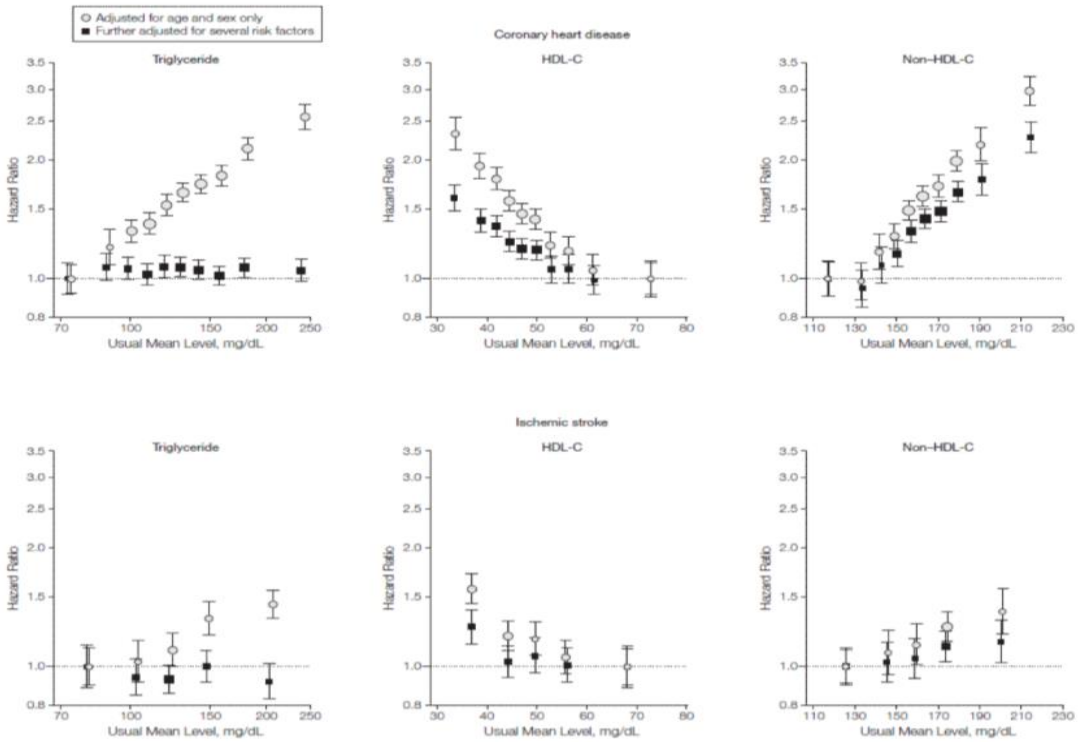

Figure 3 : **Lien entre les taux triglycérides, de cholestérol HDL et de cholestérol non-HDL et le risque de coronaropathie ou d'accident cérébral ischémique** (Walton *et al*., 2009).

Toth et al (2013) publient en 2013 une déclaration consensus de la « National Lipid Association » américaine. Dans cet article ils comparent les résultats de plusieurs études comme illustré à la figure 4, visant à déterminer l'incidence de la maladie coronarienne en fonction des taux plasmatiques de cholestérol HDL. Ils rapportent ainsi que pour chaque augmentation d'un taux de 1 mg/dl en HDL, y était associée une réduction de 3 à 4 % des taux de mortalité par MCV (figure 4) (Toth et al., 2013). Ces résultats suggèrent qu'une augmentation de la concentration en HDL, contribuerait non seulement à ralentir l'évolution des MCV mais aussi à réduire les taux de mortalité associés.

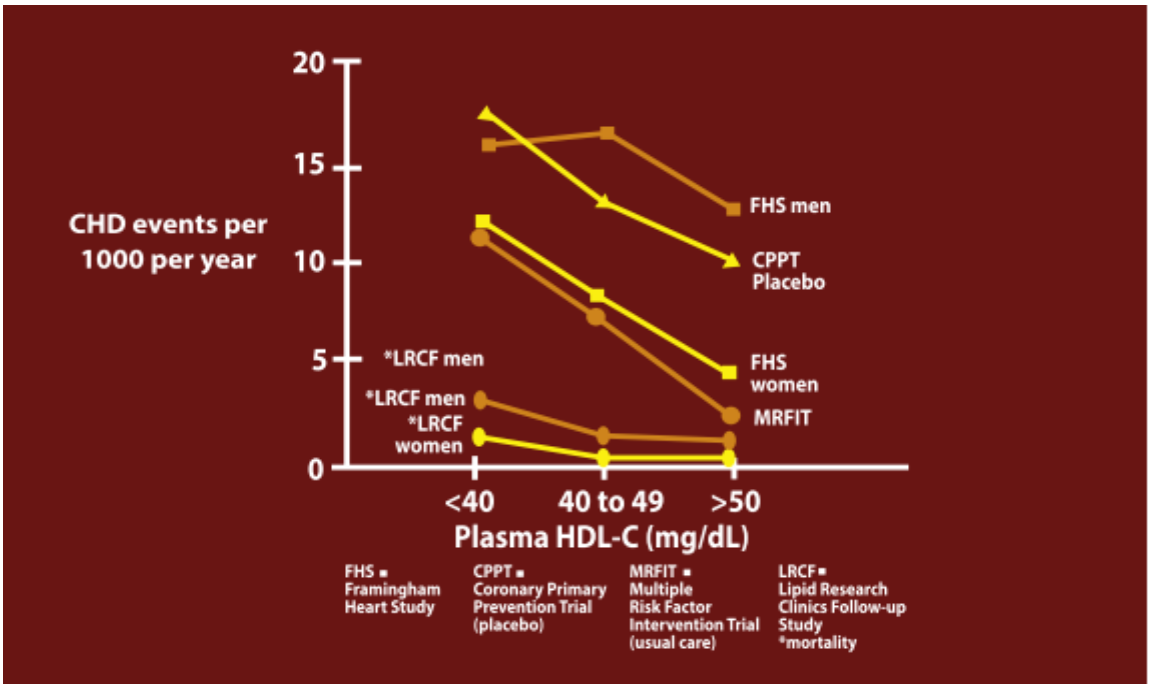

Figure 4 : Lien entre l'incidence de coronaropathie et les concentrations en cholestérol HDL dans plusieurs études (suivi d'homme dans la Framingham Heart Study (FSH), suivi par l'étude Lipid Research Clinics Follow-up study (LCRF), les essais de prévention primaire coronaires (CPPT) et les essais d'interventions sur des facteurs de risques multiples (MRFIT)) (Toth et al., 2013).

En 2016, une étude épidémiologique a été réalisée à partir des données de l'étude CANHEART (Cardiovascular Health in Ambulatory Care Research Team), provenant de 17 bases de données différentes (Shah, 2013 ; pour une revue récente voir Ko *et al*, 2016 et Hassan et Philip, 2016). Les patients ont été sélectionnés en fonction de leurs pays de résidence et de leur profil médical. Les personnes ayant déjà eu un cancer, une maladie vasculaire périphérique, un anévrisme de l'aorte abdominale, une démence et un thrombus veineux ont été exclues de l'étude. Leurs résultats révèlent 17.952 décès sur une période d'environ 5 ans dont 4.658 dus à une maladie cardiaque, 6.850 liés au cancer et 6.444 non liés au cancer, ni à des évènements cardiaques. Les données reprenant les taux de mortalité en fonction du taux de HDL et du sexe sont notées dans le Tableau 3 (pour une revue, voir Ko et al., 2016).

Ces auteurs ont constaté que le taux de mortalité due aux MCV variait en fonction de la concentration en HDL. En effet, le taux de mortalité des hommes avec une concentration en HDL inférieure ou égale à 30 mg/dl était de 4.0 % alors que ce taux était de 2.8 % pour les hommes avec une concentration en HDL supérieure à 90 mg/dl. Ils ont obtenu des données similaires chez les femmes (figure 5). Chez celles présentant une concentration en HDL inférieure à 30 mg/dl, le taux de mortalité était de 5.1 % alors que celles avec une concentration en HDL de 90 mg/dl avait un taux de mortalité de 1.6 % (tableau 3).

Selon Ko et ses collaborateurs, il existe une association complexe entre le style de vie, la mortalité, les conditions sociodémographiques et les taux de HDL (Ko *et al*., 2016).

Tableau 3 : Représentation des données d'une étude de cohorte réalisée montrant le rôle protecteur d'une augmentation des taux de HDL (Ko *et al*., 2016).

TABLE 2 Age-Standardized Cause-Specific Mortality*

		HDL-C (mg/dl)							
	Overall	≤30	31-40	41-50	51-60	61-70	71-80	81-90	>90
Men	281,973	10,025	66,121	96,645	62,887	28,838	10,987	4,037	2,433
All-cause mortality	8.1 (7.9-8.3)	14.7 (13.4-16.2)	9.3 (8.9-9.8)	7.5 (7.2-7.8)	7.2 (6.8-7.5)	7.2 (6.7-7.7)	8.0 (7.2-8.8)	9.2 (7.9-10.7)	12.1 (10.2-14.4)
Cardiovascular mortality	2.2 (2.2-2.3)	4.0 (3.3-4.8)	2.8 (2.5-3.0)	2.2 (2.0-2.3)	1.9 (1.8-2.1)	1.9 (1.6-2.2)	1.9 (1.5-2.4)	1.8 (1.2-2.5)	2.8 (1.9-4.0)
Cancer mortality	2.8 (2.7-2.9)	4.9 (4.1-5.7)	3.3 (3.0-3.5)	2.7 (2.5-2.8)	2.6 (2.4-2.8)	2.5 (2.2-2.8)	2.6 (2.2-3.0)	3.3 (2.6-4.2)	3.4 (2.5-4.6)
Other mortality	3.0 (2.9-3.1)	5.9 (5.1-6.8)	3.3 (3.0-3.6)	2.7 (2.5-2.9)	2.7 (2.5-2.9)	2.8 (2.5-3.2)	3.5 (3.0-4.1)	4.1 (3.3-5.2)	5.9 (4.5-7.5)
Women	349,789	2,517	25,811	74,398	92,958	73,207	43,472	21,915	15,511
All-cause mortality	6.6 (6.4-6.7)	19.1 (15.7-23.1)	9.0 (8.4-9.6)	7.5 (7.1-7.8)	6.2 (5.9-6.5)	5.6 (5.3-5.9)	5.8 (5.4-6.2)	5.8 (5.2-6.4)	6.8 (6.1-7.5)
Cardiovascular mortality	1.9 (1.8-1.9)	5.1 (3.3-7.5)	2.7 (2.3-3.1)	2.2 (2.0-2.4)	1.8 (1.6-2.0)	1.6 (1.4-1.8)	1.6 (1.3-1.8)	1.7 (1.4-2.0)	1.6 (1.3-2.0)
Cancer mortality	2.3 (2.2-2.3)	5.1 (3.6-7.0)	3.0 (2.7-3.4)	2.5 (2.3-2.7)	2.2 (2.0-2.3)	2.0 (1.8-2.2)	2.2 (2.0-2.4)	2.0 (1.7-2.3)	2.2 (1.8-2.6)
Other mortality	2.4 (2.3-2.5)	8.9 (6.6-11.8)	3.3 (2.9-3.7)	2.9 (2.6-3.1)	2.2 (2.1-2.4)	2.0 (1.9-2.2)	2.1 (1.9-2.4)	2.1 (1.8-2.5)	3.0 (2.5-3.5)

Values are n or incidence rate (95% confidence interval). *Age-standardized mortality rate per 1,000 person-years calculated using the 2006 Canadian population as the standard population.
HDL-C = high-density lipoprotein cholesterol.

A B

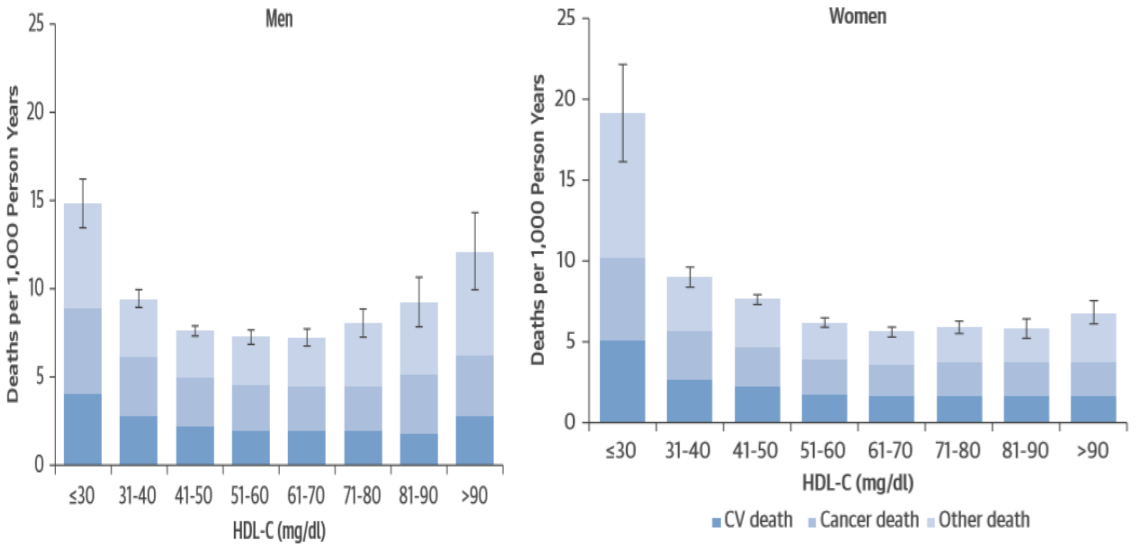

Figure 5 : **Représentation du nombre de décés chez les hommes (A) et femmes (B)** en fonction des différentes concentrations en HDL, avec les différentes causes (MCV, cancer et autres), (Ko *et al*., 2016)

En résumé, un taux élevé de HDL est protecteur contre les MCV et un faible taux de HDL est un indicateur d'un risque accru de problèmes CV, plus particulièrement chez des personnes sans antécédent d'évènements CV (März et al., 2017). Toutes les données épidémiologiques que nous avons énumérées ci-dessus, suggèrent qu'une intervention pharmacologique visant à augmenter les taux de HDL, permettrait de réduire les taux de risque de MCV (nous rediscuterons de ce point dans la partie 5 de ce travail). Cependant, des données controversées ont été obtenues chez des patients avec un risque CV élevé, malgré des taux de HDL normaux. De plus de nombreux autres paramètres peuvent biaiser ces données notamment la protéine C réactive, l'obésité, la résistance à l'insuline et les triglycérides (Hafiane et Genest, 2013). Il a également été rapporté que le style de vie et les exercices physiques, ont une grande influence au niveau des sous-fractions des HDL. Par exemple, une consommation modérée d'alcool contribue à accroitre les taux de HDL3. Dans le même ordre d'idée, l'exercice physique contribuerait à accroitre non seulement le taux de HDL total mais aussi des sous-fractions HDL2 et HDL 3 (pour une revue, voir Martin et al., 2014). Nous reviendrons sur cette question au point suivant. Notons également que ces résultats controversés pourraient aussi être causés par les HDL dysfonctionnelles, c'est-à-dire des HDL dont la structure, la composition et les fonctions ont été modifiées. Nous aborderons ce point au paragraphe 3.3 de ce travail, mais commençons d'abord par décrire les HDL et ses fonctions dans l'organisme

3 Les HDL

3.1 Production, caractéristiques biochimiques et structurales

Les HDL sont une famille de lipoprotéines hétérogènes et composées de plusieurs sous-classes, qui varient en termes de densité, charge, taille, forme et composition tant protéique que lipidique (tableau 4). La synthèse des HDL commence dans le foie et l'intestin grêle (voir Segrest *et al*., 2001 ; pour une revue récente, voir Estrada Luna *et al*., 2018). Une fois que l'Apo-AI est synthétisée (figure 6), elle est secrétée et interagit avec les cellules pour acquérir les phospholipides et du cholestérol libre (CL). Cette étape permet de générer des pré-β-HDL discoïdales (tableau 4). Ces particules néoformées interagissent avec les tissus périphériques, ce qui leur permet d'acquérir davantage le cholestérol libre, qui sera par la suite estérifié par la lécithine-cholestérol acyltransférase (LCAT) pour donner des esters hydrophobes de cholestérol (CE). Ces derniers vont se déplacer vers le centre des particules pour initier leur conversion en la principale sous-fraction de HDL, les α-HDL (lipoprotéines sphériques) (figure 6 et tableau 4). Les α-HDL peuvent continuer à s'agrandir en acquérant de plus en plus de CL des cellules périphériques (pour une revue, voir Pirillo *et al*., 2013).

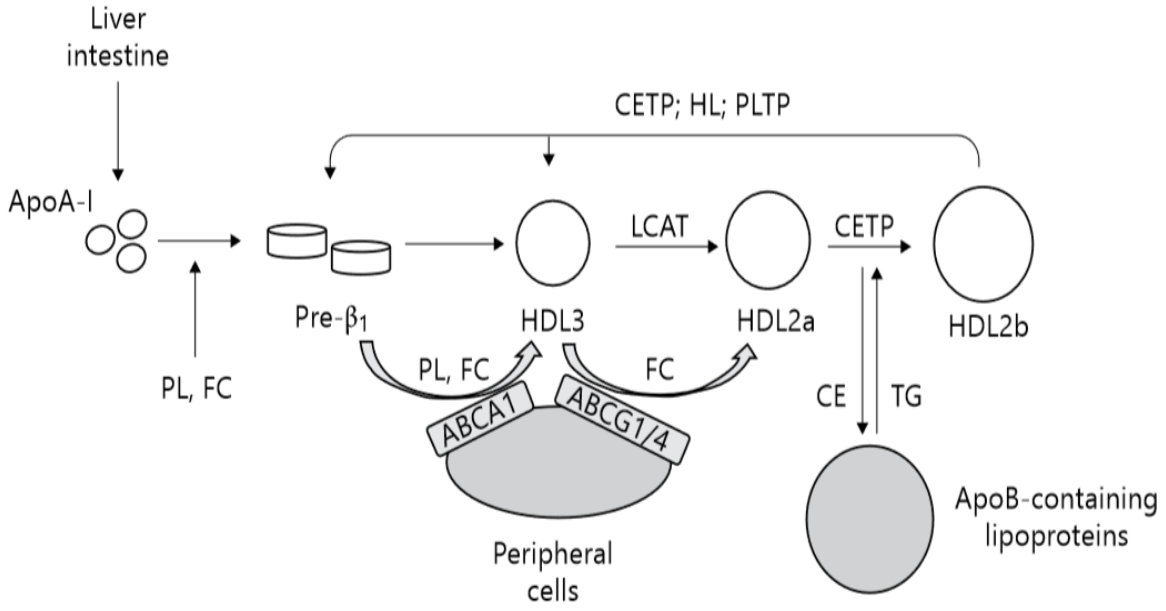

Figure 6 : **Les différentes phases de la biosynthèse des HDL**. Les Apo-AI sont produites dans le foie et l'intestin et sécrétées. Après l'ajout des PL (phospholipides) et de FC (cholestérol libre), il y a formation des HDL dites pré-ß1. Ces dernières sont converties en HDL3 après ajout de PL et FC sous l'action des ABCA1 ATPases (ATP-binding cassette transporter A1) des cellules périphériques ou des CETP (protéines de transfert d'esters de cholestérol), de la HL (lipase hépatique) et de la PLTP (protéine de transfert des phospholipides). Les HDL3 peuvent être converties en HDL2a sous l'action de la LCAT, les ABCG1/4 ATPases (ATP binding cassette transporter G1/4) et un ajout supplémentaire de FC. Les HDL2a peuvent être transformées en HDL2b par la CETP, qui permet le transfert de cholestérol estérifié aux IDL qui se convertissent progressivement en LDL (Pirillo *et al*., 2013).

L'estérification du CL induite par la LCAT contribue à générer de grandes particules sphériques, appelées HDL2 contenant un noyau lipidique composé de CE et de triglycérides. Le remodelage des HDL est ensuite fait par les protéines de transfert des phospholipides (PLTP) et les protéines de transfert d'esters de cholestérol (CETP) (figure 6). Les HDL sphériques quant à elles, sont remodelées par des lipases ce qui entraine une grande réduction de la taille des HDL, à la libération d'Apo-AI sans les lipides et à la formation des particules HDL pauvres en lipides (pour une revue, voir Pirillo *et al*., 2013).

Tableau 4 : Les différentes sous-populations des HDL (Pirillo *et al*., 2013)

- Shape
  - Discoidal
  - Spherical
- Density (ultracentrifugation)
  - HDL2
  - HDL3
- Size (non-denaturing gel electrophoresis)
  - HDL2b
  - HDL2a
  - HDL3a
  - HDL3b
  - HDL3c
- Charge (2-dimensional electrophoresis)
  - Pre-β-particles:
    - Pre-β_1 (HDL3, LpA-I)
    - Pre-β_2 (LpA-I)
    - Pre-β_3 (LpA-I)
    - Pre-β_4 (LpA-I)
  - α-Particles:
    - Very small discoidal α-4 (HDL3, LpA-I)
    - Small spherical α_3 (HDL3, LpA-I:A-II)
    - Medium spherical α_2 (HDL3, LpA-I:A-II)
    - Large spherical α_1 (HDL2, LpA-I)
  - Pre-α particles:
    - Pre-α_1 (LpA-I)
    - Pre-α_2 (LpA-I)
    - Pre-α_3 (LpA-I)
    - Pre-α_4 (LpA-I)
- Composition (immunoaffinity)
  - LpA-I (prominent components of both HDL2 and HDL3)
    - Large LpA-I
    - Medium LpA-I
    - Small LpA-I
  - LpA-I
    - A-II (most found in HDL3)

La séparation des HDL en différentes sous-fractions peut se faire sur base des diverses techniques de séparation utilisées (tableau 5). La distribution des sous-classes des HDL a été décrite pour la première fois dans les années 1950, par Gofman en utilisant

l'ultracentrifugation (voir Gofman *et al*., 1966 ; pour une revue récente voir Toth *et al*., 2013). Cette technique leur a permis de séparer les HDL en fonction de leur taille et de leur densité en deux sous-classes : les HDL 2 (la forme riche en lipides ayant une densité d'environ 1.063-1.125 g/mL) et les HDL3 (la forme plus dense avec une densité variant de 1.122-1.21 g/ml (pour une revue récente, voir Toth et al 2013).

Tableau 5 : Différentes sous-fractions des HDL en fonction des techniques de séparation utilisées (Kontush et al., 2015).

Density (ultracentrifugation)
HDL2 (1.063–1.125 g/mL)
HDL3 (1.125–1.21 g/mL)
Size (GGE)
HDL2b (9.7–12.0 nm)
HDL2a (8.8–9.7 nm)
HDL3a (8.2–8.8 nm)
HDL3b (7.8–8.2 nm)
HDL3c (7.2–7.8 nm)
Size (NMR)
Large HDL (8.8–13.0 nm)
Medium HDL (8.2–8.8 nm)
Small HDL (7.3–8.2 nm)
Shape and charge (agarose gel)
α-HDL (spherical)
Preβ-HDL (discoidal)
Charge and size (2D electrophoresis)
Preβ-HDL (preβ_1 and preβ_2)
α-HDL (α_1, α_2, α_3 and α_4)
Preα-HDL (preα_1, preα_2, preα_3)
Protein composition (electroimmunodiffusion)
LpA-I
LpA-I:A-II

Les deux sous-classes de HDL (HDL2 et HDL3), peuvent également être séparées en sous-fractions présentant des mobilités électrophorétiques différentes. En 1981, Nichols et ses collaborateurs pour séparer les HDL en différentes sous-fractions, ont fractionné les HDL du plasma par ultracentrifugation à une densité de 1.21 g/ml, puis ils ont soumis les HDL à une électrophorèse dans un gel non dénaturant avec un gradient de 4 à 20 % (voir figure 7A). Cette technique leur a permis de mettre en évidence 5 sous-classes de HDL, de taille décroissante comme illustré à la figure 7A : HDL2b, HDL2a HDL3a, HDL3b et HDL3c (voir Nichols et al., 1981 ; pour une revue récente, voir Rosenson *et al*., 2011).

A B

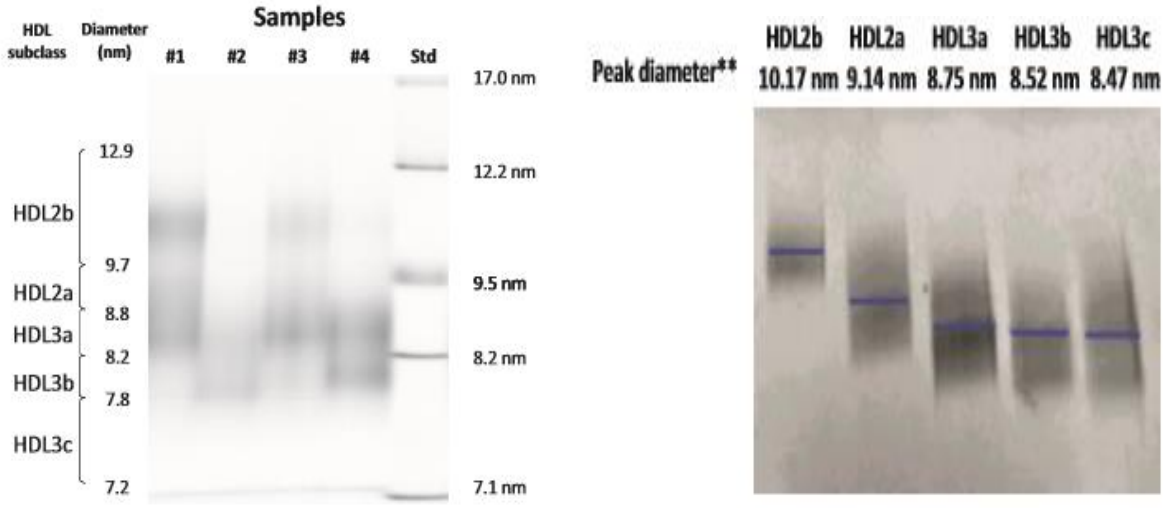

Figure 7. Séparation des HDL en différentes sous-fractions avec, en (A) une électrophorèse en gel en conditions non dénaturantes, avec un gradient de 4 à 30 % (avec en ordonnée les différentes sous-fractions et leur diamètre estimé en nm) et en (B) l'électrophorèse (en conditions non dénaturantes, en gradient de polyacrylamide de 4 à 20 % sur des fractions obtenues après centrifugation en gradient de densité (au-dessus sont notées les différentes sous-fractions et leur diamètre en nm) (d'après Rosenson *et al*., 2011).

Une autre approche consiste à séparer les HDL en sous-fractions en les soumettant à une ultracentrifugation avec un gradient de densité. Ces différentes fractions ont ensuite été soumises à une électrophorèse comme illustré à la figure 7B.

La détermination des différentes sous-factions des HDL a été également faite en utilisant une électrophorèse bidimensionnelle sur gel 2D. Ainsi, l'on distingue les préβ-HDL (préβ1 et préβ2 (plus grandes que les préβ1), les α-HDL (α1, α2, α3 et α4 (dont la taille décroit de α1 à α4) et les préα-HDL (préα1, préα2, préα3) (pour une revue récente, voir He *et al*., 2018). De plus, il est possible de faire un immunoblot sur les gels 2D en utilisant un anticorps ciblant l'Apo-AI. (figures 8 et 9) (Rosenson *et al*., 2011). Les sous-fractions de HDL peuvent aussi être quantifiées en utilisant deux techniques principalement : la NMR ou résonance magnétique nucléaire et l'IMA, basée sur l'analyse de la mobilité ionique, ayant permis de classer les HDL en grandes, moyennes et petites sous-fractions (tableaux 4 et 5) (pour une revue, voir He *et al*., 2018).

Les résultats obtenus pour séparer et caractériser les différentes sous-fractions de HDL illustrent donc bien l'hétérogénéité des HDL sur base de leurs propriétés physico-chimiques (figure 10). Cette hétérogénéité s'explique aussi par la composition des HDL, complexe comme le révèle les méthodes analytiques plus récentes (pour une revue, Annema et Von Eckardstein, 2013). Nous verrons que cette hétérogénéité a aussi un impact sur les fonctions des HDL.

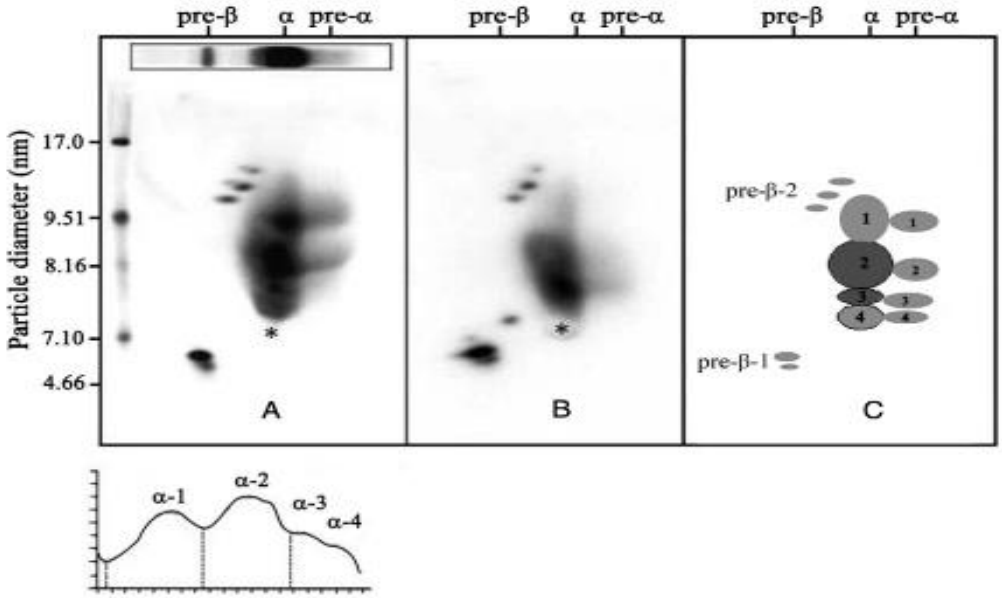

Figure 8 : Gel d'electrophorèse 2D pour séparer les HDL en différentes sous-populations. Avec en A, le profil de HDL d'un patient atteint d'une maladie coronarienne, en B un témoin en bonne santé et en C un diagramme schématique de toutes les particules HDL contenant de l'Apo-AI (Rosenson *et al*., 2011).

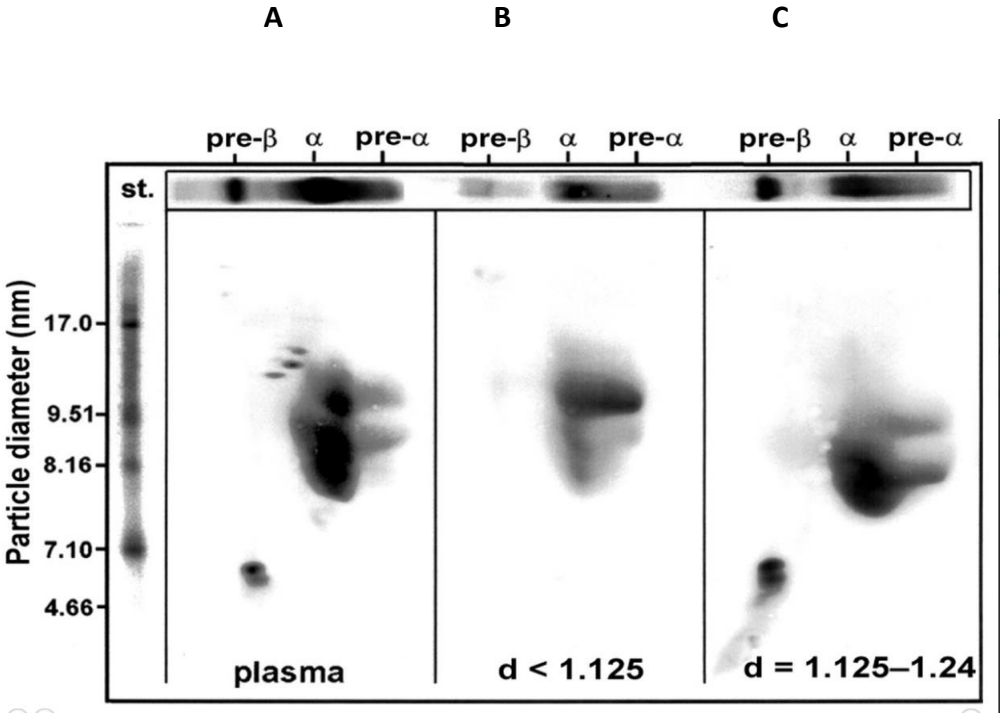

Figure 9 : Gel d'électrophorèse 2D après immunoblot de l'Apo AI. Il s'agit du schéma eletrophorétique observé pour le plasma entier (A), pour des lipoprotéines de densité inférieure à 1.125 g/ml (B) et pour des lipoprotéines de densité comprise entre 1.125 et 1.24 g/ml (Rosenson *et al*., 2011).

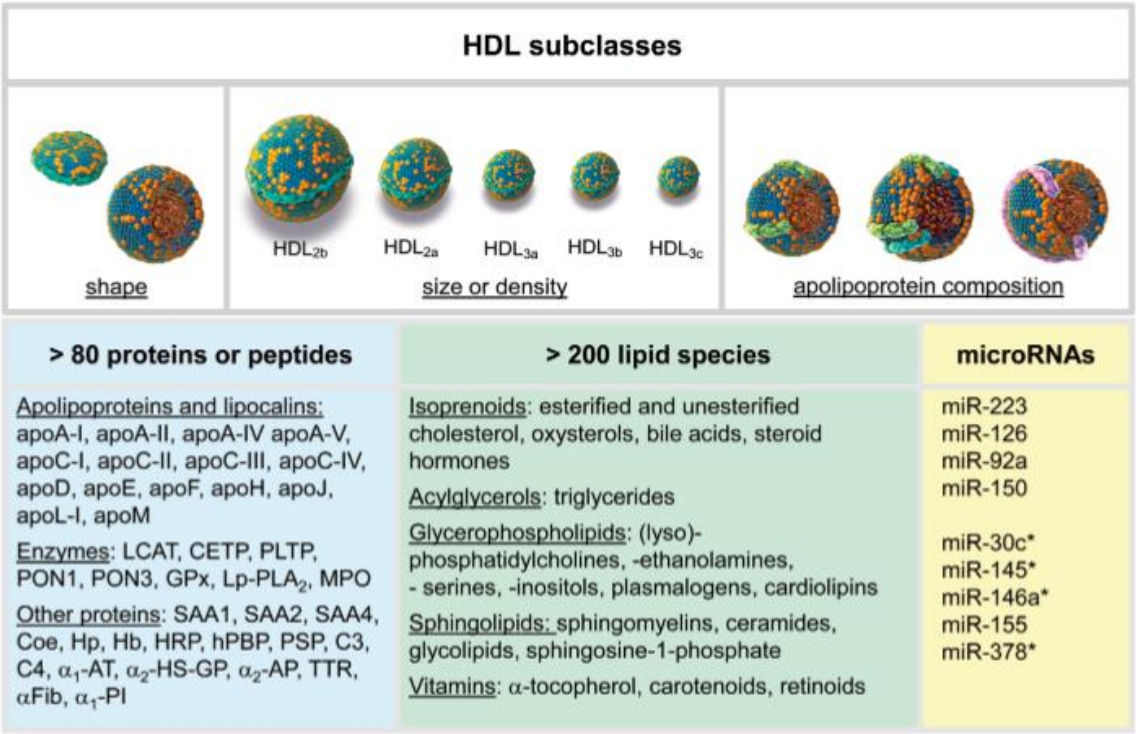

Figure 10 : Complexité de la composition biochimique des HDL. Les HDL forment des complexes supra-moléculaires de plus de 80 protéines et peptides, plus de 200 espèces lipidiques et plusieurs microARN. Cette complexité est à l'origine de la formation des sous classes de HDL qui diffèrent par la taille, la forme, la charge et la densité. C3/4 : facteurs du complément 3 et 4, Coe= céruloplasmine, Fib= fibrinogène, GPx= glutathion peroxydase, HRP= protéine liée à l'haptoglobine, HP= haptoglobine, Hb= hémoglobine, hPBP= protéine de liaison à la phosphatidyléthanolamine humaine, LCAT= lécithtine: cholestérol acyltransférase; Lp-PLA2, phospholipase A2 associée aux lipoprotéines; MPO, myéloperoxydase, PI= inhibiteur de protéinase, PLTP= protéine de transfert de phospholipides, PON= paraoxonase, PSP= protéine sécrétoire de la parotide, SAA= protéine sérum amyloïde A et TTR= transthyrétine (Annema et von Eckardstein 2013).

3.2 Fonctions des HDL

Les HDL ont plusieurs fonctions qui contribuent à des effets globalement protecteurs contre le développement de l'athérosclérose et des MCV associées. Comme signalé dans l'introduction, il est clairement établi de nos jours que l'athérosclérose peut être considérée comme un trouble inflammatoire chronique caractérisé par : une accumulation de macrophages et de lymphocytes T dans la paroi des artères, une augmentation de la concentration plasmatique de plusieurs marqueurs inflammatoires telles que les interleukines (IL-1 beta et IL-6), le facteur de nécrose tumorale alpha (TNF-alpha) et une augmentation de la concentration plasmique des formes solubles des molécules d'adhérence cellulaire, dont

certaines VCAM (molécules d'adhérence cellulaire et vasculaire) et ICAM-1 (molécules d'adhérence intercellulaires) (Tzoulaki et al, 2005 ; Cho *et al*., 2009).

Les HDL sont décrites pour exercer plusieurs fonctions protectrices comme repris dans la figure 11. Nous allons décrire plus en détails certaines d'entre elles.

Tout d'abord, **les HDL favorisent le RCT ou « Reverse cholesterol transport »,** c'est-à-dire l'efflux du cholestérol des tissus périphériques et des macrophages présents dans la paroi des artères et son transport vers le foie pour l'éliminer via les sels biliaires (pour une revue récente, voir Estrada Luna *et al*., 2018) (figure 11A). Le RTC est un processus au cours duquel le cholestérol est extrait des tissus périphériques par les HDL, transporté dans le plasma via les LDL et éliminé dans le foie. Les HDL 'nues' se forment dans la circulation lors de l'ajout de phospholipides aux Apo-AI et Apo-AII et du cholestérol libre (figures 6 et 11A) (Rader, 2006). Dans les tissus vasculaires, les HDL naissantes se lient à l'ABCA-1 ATPase exprimée en membrane plasmique des macrophages chargés en lipides. Cette liaison déclenche l'activation de l'ester de cholestérol hydrolase, qui hydrolyse les CE (ester de cholestérol) intracellulaires, provoque la libération de FC (cholestérol libre) et son transfert à la surface de la particule HDL naissante. Une fois à la surface des particules HDL, le FC est réestérifié par la LCAT, ce qui permet de faciliter le stockage du cholestérol dans le noyau des HDL et transforme les HDL3 pauvres en lipides en HDL2 riches en ester de cholestérol qui est libéré par la suite dans la circulation. Les HDL capturent aussi une grande quantité de cholestérol provenant d'autres types cellulaires notamment les adipocytes, les cellules du muscles squelettiques et les fibroblastes de la peau (voir Navab et al., 2009 ; pour une revue récente voir Varizi, 2016). Une fois arrivées dans le foie, les HDL2, riches en ester de cholestérol se lient aux récepteurs SRB1, les esters de cholestérol des HDL sont métabolisés et les triglycérides et phospholipides hydrolysés par la lipase hépatique. La particule HDL pauvre en lipides est libérée dans la circulation et le cycle recommence (voir Acton *et al*., 1996). Les HDL transfèrent également des esters de cholestérol aux IDL, via la CETP, contribuant ainsi à la formation des LDL, qui ramènent aussi ces esters de cholestérol au foie. Via l'endocytose des LDL, ces dernières sont dégradées dans les lysosomes (pour une revue, voir Cho, 2009) (figure 11A).

Les **HDL améliorent la fonction endothéliale**, favorisent la réparation endothéliale et contribuent à l'augmentation de l'angiogenèse. Les HDL ont la capacité d'induire la phosphorylation de l'oxyde nitrique synthase endothéliale (eNOS) et de stimuler la production de l'oxyde nitrique (NO). Ces activités se font via l'interaction des HDL avec les récepteurs SR-BI et S1P3 (récepteur aux lysophospholipides), ce qui conduit à l'activation de la PI3K (phosphatidylinositol 3-kinase). Une fois la PI3K activée, elle induit la phosphorylation de la eNOS via l'activation d'Akt (une kinase présente dans sa voie de transduction). Cette cascade de signalisation entraine également une augmentation significative l'expression de la eNOS dans les cellules endothéliales (voir figure 11B) voir Yuhanna et al., 2001; pour une revue récente ; Annema et von Eckardstein, 2015 et Varizi, 2016). De plus, les HDL facilitent la réparation, la migration et la prolifération des cellules endothéliales tout en augmentant le nombre de cellules progénitrices endothéliales en circulation, essentielles pour la réparation

vasculaire et la prévention de la formation des plaques (pour une revue récente voir Varizi, 2016).

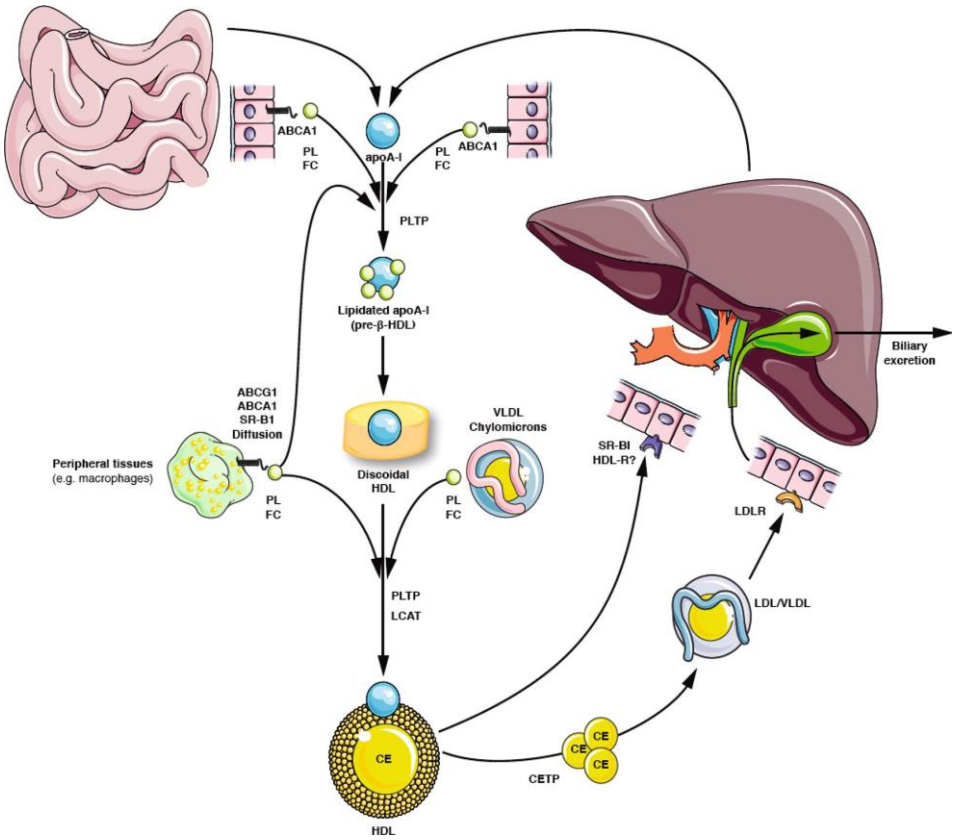

Figure 11 : **Les différentes fonctions des HDL**.

A. **Fonctions liées au RCT**. Les HDL favorisent la prise en charge de cholestérol excédentaire des tissus périphériques, pour le ramener au foie, soit via le récepteur SR-B1, soit via les LDL, où il peut être dégradé (d'après März *et al*., 2009).

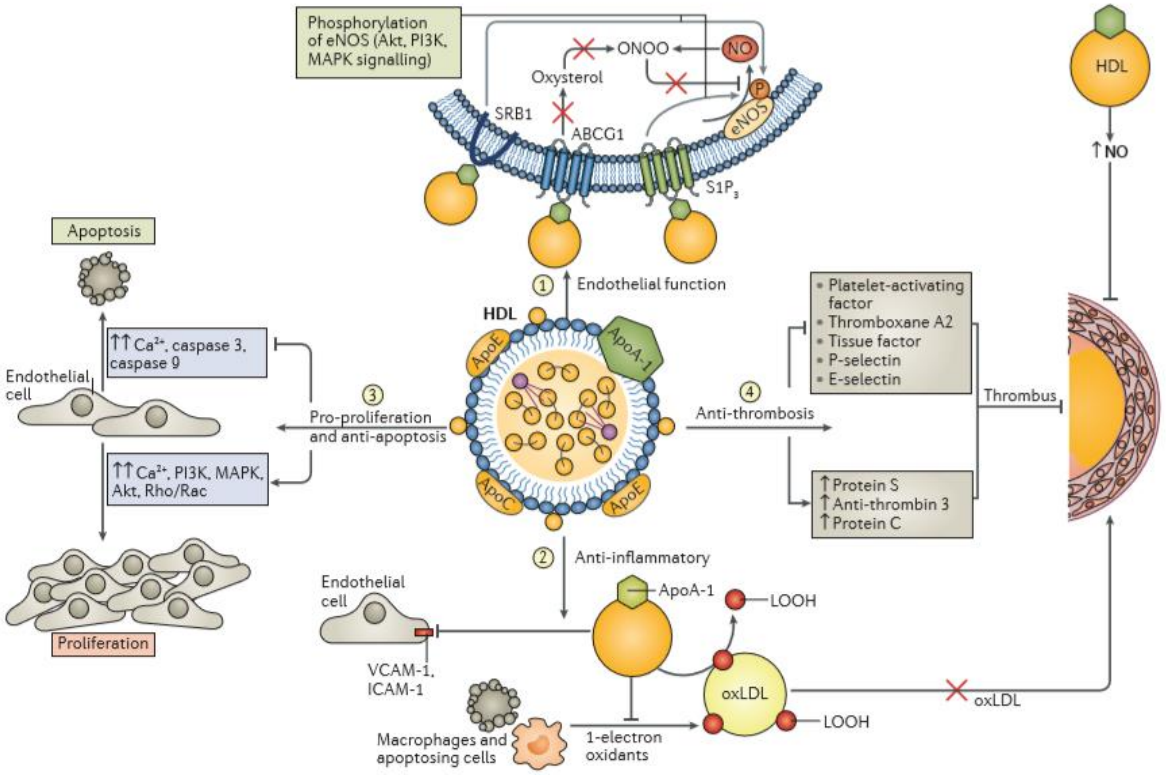

Figure 11 : **Les différentes fonctions des HDL**.

B. **Fonctions non liées au RCT**. (1) Les HDL renforcent la fonction endothéliale médiée par eNOS (oxyde nitrique synthase endothéliale) et favorisent la production de NO (oxyde nitrique) ; (2) les HDL ont des effets anti-inflammatoires médiés entre autres par leur capacité à éliminer des acides gras des LDL et VLDL oxydées et en limitant l'expression de protéines pro-inflammatoires (dont certaines protéines d'adhérence); (3), les HDL favorisent la croissance et la réparation des cellules endothéliales, tout en prévenant leur apoptose ; (4) les HDL ont des effets anti-thrombotiques, en diminuant l'expression de plusieurs protéines pro-thrombotiques (facteur tissulaire, sélectines, …), en en favorisant l'expression de plusieurs protéines anti-thrombotiques (protéine C, anti-thrombine 3, eNOS, …) (Varizi, 2016).

Notons aussi que les **HDL ont un effet bénéfique sur le système vasculaire**, en favorisant la survie des cellules endothéliales. Elles suppriment l'apoptose induite par les stimuli notamment les LDL oxydées, le facteur de nécrose tumorale α (TNF- α) dans les cellules endothéliales. Il a aussi été rapporté que les HDL peuvent maintenir l'intégrité de la membrane mitochondriale, empêchant ainsi la libération du cytochrome *c* qui est à l'origine de l'initiation de la cascade des caspases dans l'apoptose. Il est également rapporté que les HDL sont des régulateurs négatifs de la protéine effectrice pro-apoptotique Bid et modulent positivement l'expression de la protéine anti-apoptotique Bcl-xl. Cette fonction anti-apoptotique des HDL a été attribuée à l'Apo-AI ainsi qu'aux lysophospholipides portés par les HDL (pour une revue, voir Annema et von Eckardstein., 2015).

Les **HDL peuvent également contribuer à la réduction de la production et/ou la mobilisation des monocytes et des neutrophiles** à partir de la moelle osseuse. Cette réduction de la production se fait par l'inhibition de la fixation des monocytes aux cellules endothéliales en inhibant l'expression des molécules d'adhérences telles que VCAM-1 et ICAM-1 sur les cellules endothéliales (Cockerill et al., 1995, pour une revue récente voir Varizi, 2016).

Les **HDL auraient des propriétés anti-inflammatoires et antioxydantes**. L'activité anti-oxydante de la HDL s'explique entre autres par le fait que lorsque les HDL se lient aux ABCG1 ATPases, elles protègent la eNOS contre son découplage et empêchent l'inactivation du NO, en évitant au NO d'interagir avec les ROS (reactive oxygen species) (figure 11B) (pour une revue récente, voir Varizi, 2016). Il a également été rapporté que le rôle protecteur des HDL contre le stress oxydatif s'explique via l'action des enzymes anti-oxydantes associées aux HDL, notamment la paraoxonase (plus particulièrement PON1), la LCAT, et la glutathion peroxydase (pour une revue récente voir Rosenson *et al*., 2013 et Varizi, 2016). PON1 est une estérase associée aux HDL, qui inhibe la formation de peroxydes lipidiques dans les LDL et les HDL. Il a été rapporté que chez les patients atteints de coronaropathie, l'activité des PON1 est réduite comparativement aux individus sains. Cette donnée suggère que PON1 contribuerait à protéger les individus sains contre le risque de survenue d'une maladie coronarienne. L'Apo-AI aussi aurait à elle seule des propriétés anti-oxydantes (pour une revue, März *et al*., 2017).

Les **HDL atténuent l'inflammation systémique** en éliminant les phospholipides et les acides gras des LDL oxydées, VLDL et IDL. Cette élimination permet de limiter ou réduire la formation de phospholipides oxydés et d'éliminer les endotoxines et la protéine sérum amyloïde A circulantes (voir Birjmohun *et al*., 2007 ; Weichhart *et al*., 2012 ; pour une revue récente voir Varizi, 2016). On note également comme autres propriétés anti-inflammatoires des HDL, leur capacité à réduire la production de cytokines inflammatoires des macrophages et l'expression des molécules d'adhérences (VCAM-I et ICAM-I) des cellules endothéliales qui favorisent l'entrée des monocytes et des neutrophiles dans les artères (pour une revue, voir Rosenson *et al*., 2013).

Les HDL ont également des propriétés anti-thrombotiques (figure 11B). Lorsque les cellules endothéliales sont activées, il y'a stimulation de l'expression de facteurs pro-thrombotiques tels que les P- et E-sélectines. Ces facteurs initient une cascade de signalisation aboutissant à la coagulation et favorisent l'activation et l'adhérence des plaquettes. Dans ce cas, les HDL exercent des effets anti-thrombotiques en inhibant la production du thromboxane A2 (éicosanoïde à effet vasoconstricteur, qui augmente la pression artérielle) et du PAF ou facteur d'activation des plaquettes. Elles inhibent aussi l'expression de protéines pro-thrombotiques citées précédemment (P- et E-sélectines) et favorisent l'expression de l'antithrombine-3 (inhibiteur de la coagulation) et de la protéine C (voir Mineo *et al*., 2006 ; pour une revue récente, voir Varizi, 2016).

Ces propriétés protectrices permettent d'expliquer les résultats positifs des études épidémiologiques décrites précédemment.

A ce stade, il est clair qu'un taux élevé en HDL confère des propriétés protectrices contre les MCV. Mais cette dernière décennie les données obtenues lors des essais cliniques sont plus mitigées (voir Point 5.4). Il semblerait que, certains patients bien qu'ayant un taux élevé en HDL, décèdent des suites d'un évènements CV. L'on note également que les sous-populations de HDL présentes chez un individu varient en fonction des facteurs de risque et des conditions pathologiques (tableau 6). Par exemple, dans la coronaropathie, les taux de HDL2, plus particulièrement la sous-fraction HDL2b, sont inférieurs chez les patients atteints par rapport aux sujets sains, et inversement liés à la gravité de la maladie et à la progression des lésions coronaires De même, chez les patients atteints de dyslipidémies, on observe une réduction significative des HDL2b et une augmentation des pré-béta-1 HDL par rapport aux personnes présentant des taux de lipides plasmatiques souhaitables (tableau 6) (Pirillo et al., 2013).

Plusieurs médicaments ont été mis au point dans le but d'abaisser les taux de LDL et/ou d'élever les taux de HDL pour lutter contre les MCV. Avant d'aborder les traitements ciblant les taux de LDL, nous dirons d'abord quelques mots sur les « HDL dysfonctionnelles », de plus en plus caractérisées ces dernières années, car elles pourraient expliquer certains résultats mitigés des essais cliniques visant à augmenter les HDL.

Tableau 6 : Les sous-populations des HDL et associations avec les MCV (Pirollo *et al*., 2013).

HDL subclasses	Reference
HDL2, HDL3	
↓HDL2 in CAD patients	[9]
HDL2 negatively correlate with disease severity and lesion progression	[10]
Small HDL particles associate with adverse cardiometabolic risk profile	[77]
↓HDL2 in dyslipidemic subjects	[12]
Women with CAD: ↓average HDL particle size	[13]
↑HDL3 and ↓HDL2b levels in subjects with acute ischemic stroke	[14]
HDL2b: myocardial infarction survivors < controls	[15]
↓HDL2b levels in non-obese type 2 patients	[16]
↓HDL2 and ↑HDL3 in overweight and obese patients	[17–19]
↑HDL3 and ↓HDL2 in subjects with metabolic syndrome	[20]
↑HDL3 and ↓HDL2 in CHD subjects with diabetes compared to CHD subjects without diabetes	[21]
Pre-β-HDL	
CAD patients > controls	[27]
Unstable angina pectoris > stable CAD	
Ischemic heart disease patients > no ischemic heart disease	[23]
Positive association with CHD and myocardial infarction	[22]
Positive correlation with intima media thickness in type 2 diabetic patients	[28]
Postmenopausal CAD women > postmenopausal women without CAD	[29]
Positive correlation with total cholesterol levels	[78]
Higher levels in overweight and obese patients	[19]
α-HDL	
↓α_1 and pre-α and ↑α_3 particles in CHD patients	[31, 33]
Negative correlation between α_1 levels and coronary stenosis	[30]
Low α_1-particles predict recurrence of cardiovascular events	[32]
↑1 mg/dl α_1-particle reduced odds of CHD by 26%	[31]
↑1 mg/dl HDL-C reduced odds of CHD by 2%	
LpA-I, LpA-I:A-II	
↓LpA-I and LpA-I:A-II in patients with established CAD	[34]
↓LpA-I and LpA-I:A-II in patients with incident CHD	[35]
↓Large LpA-I in subjects with symptomatic CAD	[36]

3.3 Les HDL dysfonctionnelles

L'étude « Framingham Heart Study » a été l'une des premières à clairement établir que les taux de HDL inférieurs à 35 mg/dl sont un facteur de risque pouvant conduire à la survenue d'un événement cardiovasculaire. Cette étude a également établi que les taux de HDL supérieurs à 60 mg/dl sont plutôt protecteurs (pour une revue, Estrada-Luna *et al*., 2018). Mais ces dernières années, on constate une controverse sur les rôles protecteurs des HDL en prévention des MCV, avec même dans certains cas une augmentation du taux de mortalité liée à des MCV associées à des taux très élevés de HDL (Barter et Genest, 2019). De plus, comme nous le verrons au paragraphe 5, les essais cliniques testant les molécules qui induisent une augmentation des taux de HDL, se sont avérés décevants. De plus, ce qui est généralement mesuré, c'est le cholestérol-HDL, or celui ne reflète pas toutes les HDL, ni toutes les fonctions des HDL.

Enfin, à côté des HDL fonctionnelles, on a accordé de plus en plus d'intérêt aux HDL dites dysfonctionnelles.

Dans les multiples conditions pathologiques telles que la polyarthrite rhumatoïde l'hyperuricémie, le diabète sucré, le syndrome coronarien aigu, une dyslipidémie, un stress oxydatif, une inflammation chronique et l'athérosclérose, les particules des HDL peuvent subir des modifications enzymatiques et non enzymatiques. Par exemple, l'enzyme myéloperoxydase est une enzyme pro-inflammatoire qui induit à la fois une modification par une nitrosylation et une oxydation de résidus spécifiques de l'Apo-AI. Elle produit des HDL dysfonctionnelles, qui affectent l'activité des ABCA1 ATPases des macrophages, activent des voies inflammatoires et augmentent le risque de maladie coronarienne (pour une revue, voir Estrada-Luna *et al*., 2018).

Dans les maladies inflammatoires chroniques dont l'athérosclérose, les HDL peuvent aussi s'enrichir en protéines inflammatoires, dont la SAA, ce qui altère l'efflux de cholestérol cellulaire et les propriétés anti-inflammatoires des HDL (pour une revue récente, voir Estrada-Luna *et al*., 2018).

Chez les patients atteints du syndrome métabolique, l'on observe une altération des propriétés anti-athérogènes des HDL dues à des modifications des enzymes (PLTP) qui leur sont associées. Ces modifications peuvent induire des changements structurels et fonctionnels des lipides et des apolipoprotéines de la HDL, altérant ainsi son rôle dans la protection des artères. Il s'agit donc d'altérations conduisant à un état de dysfonctionnement indépendant de la concentration sérique en HDL, ces HDL dysfonctionnelles devenant pro-inflammatoires et favorisant le développement de l'athérosclérose. Par exemple, les patients ayant subi un événement coronarien présentent des particules HDL dysfonctionnelles, et cela, malgré les taux élevés de HDL. Chez ces patients, le transport du cholestérol vers le foie est réduit, les effets anti-oxydants altérés et la capacité à inhiber l'expression des molécules d'adhérence cellulaires endothéliales est réduite (pour une revue, voir Pirillo *et al*., 2013 ; Estrada-Luna *et al*., 2018).

Chez les sujets atteints d'hypercholestérolémie familiale (FH), les HDL 2 et HDL3 montrent une capacité réduite à gérer l'efflux de cholestérol par rapport aux lipoprotéines des personnes normales. Dans le même ordre d'idée, les HDL3 (riches en triglycérides) provenant des patients atteints de FH, présentent une activité anti-inflammatoire et une capacité à favoriser le RCT réduites par rapport aux patients ayant un faible taux de triglycérides sériques. Cela suggère que l'enrichissement des particules de HDL en triglycérides leur confère des propriétés pro-athérogènes (pour une revue, voir Pirillo *et al*., 2013). Chez les patients atteints du diabète de type II, les HDL3 présentent une activité anti-oxydante significativement réduite en raison de la modification de la composition de cette fraction liée au stress oxydatif, à la glycémie et à l'hypertriglycéridémie.
Ces données permettent de confirmer le fait que les fonctions des HDL dépendent essentiellement de leur structure, de leur composition biochimique et donc aussi du sous-type de HDL, altérées ou non. Ce sont donc surtout les HDL dysfonctionnelles qui semblent associées aux MCV (tableau 6 et figure 12).

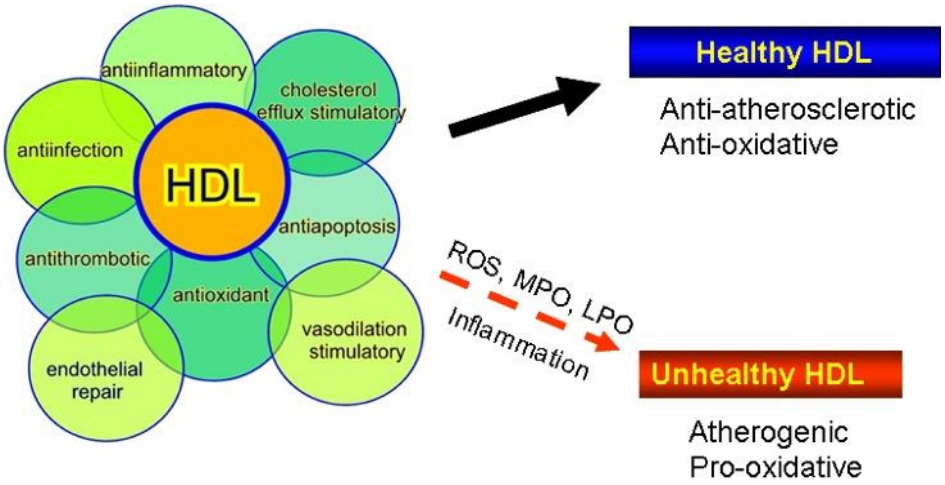

Figure 12 : **Distinction entre HDL fonctionnelles protectrices et HDL dysfonctionnelles athérogènes et pro-oxydantes (Cho, 2009)**.

4 Traitements des MCV ciblant les LDL et effets sur les HDL

Avant d'aborder les traitements ciblant les HDL, nous repasserons rapidement en revue les principaux traitements ciblant les LDL, mais en abordant aussi les effets éventuels de ces traitements sur les HDL.

4.1 Les statines

Plusieurs études ont été faites sur des molécules capables d'agir sur le métabolisme des lipoprotéines parmi lesquelles les statines. Il s'agit de molécules qui inhibent la HMG-CoA réductase (hydroxyméthyl – glutaryl – coenzyme A réductase), enzyme impliquée dans la voie de biosynthèse du cholestérol et qui catalyse la conversion du HMG-CoA en mévalonate. L'inhibition de la HMG-CoA réductase conduit à la réduction de la biosynthèse du cholestérol, mais aussi à la modification de l'abondance de plusieurs métabolites en aval du HMG-CoA ou de dérivés de cette voie (tels que l'ubiquinone, les scléroprotéines, le dolichol, l'hème A, le farnésyl-pyrophosphate et le géranyl-géranyl-pyrophosphate) et à une réduction du taux de LDL (de 20 à 60 %). Les statines abaissent aussi les taux de triglycérides et augmentent légèrement les taux de HDL (pour une revue récente, voir März *et al*., 2017 ; Li *et al.,* 2017). Cette diminution du taux de triglycérides peut varier de 7 à 30 % en fonction du patient et de la dose du traitement qu'il suit. L'augmentation du taux de HDL après la prise d'un traitement à la statine est très faible (environ 5 à 15 %). Il est peu probable que l'augmentation du taux de HDL lié à un traitement à la statine contribue de manière substantielle à la réduction de la survenue des événements CV (pour une revue, voir März *et al*., 2017).

Dans le cadre d'une étude appelée ASTEROID (« A Study to Evaluate the Effect of Rosuvastatin on Intravascular Ultrasound-Derived Coronary Atheroma Burden »), Zupančič et ses collaborateurs ont testé l'effet de la Rosuvastatine sur l'évolution des plaques coronaires. Leurs résultats ont montré que les doses fortes de cette statine étaient capables de conduire à la régression des plaques dans 64 à 78 % des cas suivant les critères IVUS (échographie vasculaire endo-coronaire) retenus (Zupančič *et al*., 2017). Pour pouvoir mesurer l'efficacité des traitements avec des statines contre les MCV, des chercheurs ont réalisé des comparaisons entre un traitement standard et un traitement intensif. Par exemple, dans un groupe de patients atteints de syndrome coronarien aigu, un sous-groupe recevait un traitement standard de Provastatine de 40 mg/jour et l'autre sous-groupe 80 mg d'Atorvastatine par jour. Les patients ont été suivis durant 24 mois. Dans le sous-groupe ayant reçu le traitement intensif c'est-à-dire celui avec l'Avorstatine à 80 mg/jour, on a observé une diminution de l'incidence composite, toutes les causes de mortalité confondues, mais aussi de l'infarctus du myocarde ou de l'angine de poitrine, comparativement au sous-groupe ayant reçu un traitement faiblement dosé.

De même, dans un essai appelé A à Z, on a montré que l'intensification du traitement chez les patients atteints de syndrome coronarien aigu, c'est-à-dire un traitement de 40 mg/jour pendant un mois, suivi d'un traitement de 80 mg/jour de Simvastatine, contribuait à une

diminution de l'incidence des évènements CV par rapport à un traitement standard (placebo pendant 4 mois suivi de 20 mg de Simvastatine /jour) (pour une revue, voir Androulakis *et al*., 2017).

Toutes ces études citées ci-dessus étaient en accord avec le fait que la réduction de LDL diminue considérablement le risque des MCV. Néanmoins, dans une autre étude appelée REVERSAL, ayant pour but de suivre l'évolution des plaques coronariennes, dans laquelle 502 patients atteints du syndrome coronarien ont été suivis pendant 18 mois, les auteurs ont montré que le traitement intensif avec l'Atorvastatine (80 mg/jour) était capable d'arrêter la progression des lésions coronariennes alors que le traitement à une dose plus basse (40 mg/jour) contribuait plutôt à l'évolution des lésions, ce qui favorisait l'augmentation des plaques en termes de volume total d'athérome et de pourcentage d'obstruction. Ces données ont permis aux auteurs de conclure que cette statine est efficace à forte concentration, mais elle ne confère pas une protection totale contre les MCV car, à certaines concentrations, il s'agit plutôt d'un agent activateur de la formation des plaques (Zupančič *et al*., 2017).

Les fortes doses de statines ont donc amélioré les résultats des traitements des MCV, mais malgré ces fortes doses, certains patients à haut risque n'atteignent pas les niveaux cibles de LDL (pour une revue Androulakis *et al*., 2017). Zupančič et ses collaborateurs, mentionnent qu'environ deux patients sur trois ayant une crise cardiaque ont un taux normal de LDL. De plus, chez certains patients, on observe une intolérance aux statines. La plupart du temps, il s'agit d'une incapacité à continuer le traitement en raison de l'apparition des effets secondaires notamment les douleurs musculaires, les insuffisances rénales ou en raison de la présence des marqueurs sanguins anormaux tels que l'ALAT (alanine aminotransférase) et l'ASAT (aspartate aminotransférase) produites par le foie, et qui se retrouvent en concentration élevée dans le sang. Ces effets pourraient ne pas permettre l'intensification du traitement, et être à l'origine d'une augmentation du taux de mortalité (Androulakis *et al*., 2017).

Vu les problèmes liés aux statines, les chercheurs ont essayé de développer d'autres médicaments, en complément aux statines.

4.2 Ezétimibe

L'Ezétimibe est un médicament hypolipémiant, agissant en inhibant l'absorption du cholestérol dans l'intestin, et ce en se liant directement à la protéine NPC1L1 exprimée par les entérocytes (Li *et al*., 2017). Dans de nombreuses études sur des patients atteints de syndrome coronarien aigu, il a été rapporté que l'ajout de l'Ezétimibe à un traitement préalable avec une statine permet d'augmenter le nombre de patients qui atteignent les niveaux cibles de LDL (pour une revue, voir Androulakis *et al*., 2017). De même, selon Li et ses collaborateurs, une prise quotidienne de 10 mg d'Ezétimibe en monothérapie, entraine une réduction moyenne du taux de LDL de 15 à 23 % et une réduction supplémentaire de 15 à 23% en association avec les statines. Les effets de l'Ezétimibe sur les taux de triglycérides et de HDL sont cependant négligeables (pour une revue, Li *et al*., 2017).

Pour pouvoir mesurer l'efficacité de l'Ezétimibe comme traitement des MCV, plusieurs études ont été faites. Dans un essai randomisé ayant pour population cible des patients atteints d'un infarctus du myocarde aigu, il a été noté que 45 % des patients traités par un schéma thérapeutique comprenant une association de 10 mg d'Ezétimibe et 40 mg de Simvastatine, présentaient une concentration de LDL inférieure à 70 mg/dl déjà après quatre jours de traitement. Par contre dans le groupe qui recevait la Simvastatine (40 mg) en monothérapie, seuls 5 % de patients avaient pu atteindre une concentration de LDL inférieure à 70 mg/dl. On a également observé que chez les patients qui présentaient un infarctus récent, une administration commune de statine et d'Ezétimibe n'a aucun effet sur le taux de mortalité par rapport à une monothérapie standard à la statine. Toutefois, une intensification du traitement à la statine chez ces derniers a réduit le taux de mortalité significativement durant une période de 3.2 années de suivi (pour une revue, voir Androulakis *et al*., 2017).

L'étude SHARP (« Study of Heart and Renal Protection »), quant à elle, a porté sur une population de 9270 patients atteints de maladie rénale chronique ou de néphropathie chronique (trouble fonctionnel des reins provenant d'une pathologie métabolique). Dans cette étude, le traitement comportant 20 mg de Simvastatine combinée à 10 mg d'Ezétimibe a été évalué par rapport au placebo. Le traitement par Simvastatine et Ezétimibe a entrainé une réduction de 17 % du nombre d'événements CV par rapport au placebo (pour une revue, Li *et al*., 2017). Dans l'étude IMPROVE-IT (« Improved Reduction of Outcomes : Vytorin Efficacy International Trial »), 18.144 patients atteints de syndrome coronarien aigu ont été randomisés pour recevoir les traitements suivants : soit 40 mg de Simvastatine plus 10 mg d'Ezétimibe, soit 40 mg de Simvastatine en monothérapie ou le placebo. Cette étude visait à clarifier l'impact de la co-administration de l'Ezétimibe sur les patients durant un suivi d'environ 6 années. Il a été rapporté que la Simvastatine en association avec l'Ezétimibe réduit les taux de la mortalité CV, des AVC non mortels et des événements CV comparativement à la monothérapie de statine. Les données de cette étude ont également suggéré une réduction supplémentaire du taux de LDL comparé aux traitements avec les statines (pour une revue, Li *et al*., 2017 et Androulaskis *et al*., 2017).

Une analyse récente du même essai (IMPROVE-IT) a montré que l'ajout d'Ezétimibe pouvait conduire non seulement à une réduction des premiers événements CV non désirables, mais aussi à une réduction significative de ceux pouvant éventuellement apparaitre ultérieurement. En effet, la prise en compte des événements ultérieurs a permis de démontrer que l'Ezétimibe peut réduire le nombre total d'événements CV de 9 %. Cette diminution est liée aux nombres d'AVC non fatals. De plus, une méta-analyse récente a montré que l'Ezétimibe est le seul traitement en combinaison aux statines, apportant un bénéfice clinique. Dans cette méta-analyse, on a également montré que l'ajout d'Ezétimibe pouvait réduire le risque d'infarctus du myocarde de 13.5 % et le risque d'AVC DE 16 %, même si le taux de mortalité, toutes causes confondues et les taux de décès CV ne sont pas affectés (pour une revue, voir Androulakis *et al*., 2017).

Dans une autre méta-analyse réalisée par Battagia et collaborateurs (pour une revue, voir Androulakis *et al*., 2017), il a été rapporté que l'administration combinée de l'Ezétimibe et de la Simvastatine comparée à la monothérapie avec la statine, augmente le taux de mortalité toutes causes confondues de décès (événements CV, événements non CV, AVC et infarctus du

myocarde). Ces données sont contradictoires aux résultats des études et des analyses citées précédemment.

Selon Li et ses collaborateurs, des études d'innocuité, sur un an, de la combinaison des traitements, n'a montré aucune différence significative au niveau du taux d'événements indésirables par rapport à une prise de chaque traitement individuellement en monothérapie. Par contre, l'Ezétimibe est contre-indiqué chez les femmes enceintes ou allaitantes (pour une revue, Li *et al*., 2017).

Cela voudrait dire que, malgré tous les résultats favorables à la combinaison des deux traitements (Ezétimibe et statine), le risque de MCV reste présent. Il était donc important de trouver d'autres traitements capables de pallier ce problème.

4.3 Les anticorps anti-PCSK9

PCSK9 est une protéine convertase de la famille des subtilisines, des protéases à sérine, fortement exprimée dans le foie et sécrétée dans le plasma. Elle se lie au complexe formé par la LDL et son récepteur, le R-LDL, et empêche le recyclage de ce dernier à la surface de la cellule (figure 13). Une fois le complexe LDL/R-LDL formé, le récepteur et la LDL sont endocytés et ensuite détruits dans les lysosomes. C'est cette absence de recyclage qui favorise la réduction du nombre de R-LDL à la surface cellulaire et réduit donc la capture des LDL circulantes (Hirayama *et al*., 2014). On a donc essayé de réduire l'activité de la PCSK9. Des anticorps anti-PCSK9 ont été produits dans ce but et ils sont utilisés comme médicament. Ils réduisent la destruction des récepteurs des LDL et augmentent leur recyclage à la surface du foie, ce qui entraîne une diminution de la concentration en LDL plasmatique (Li *et al.,* 2017).

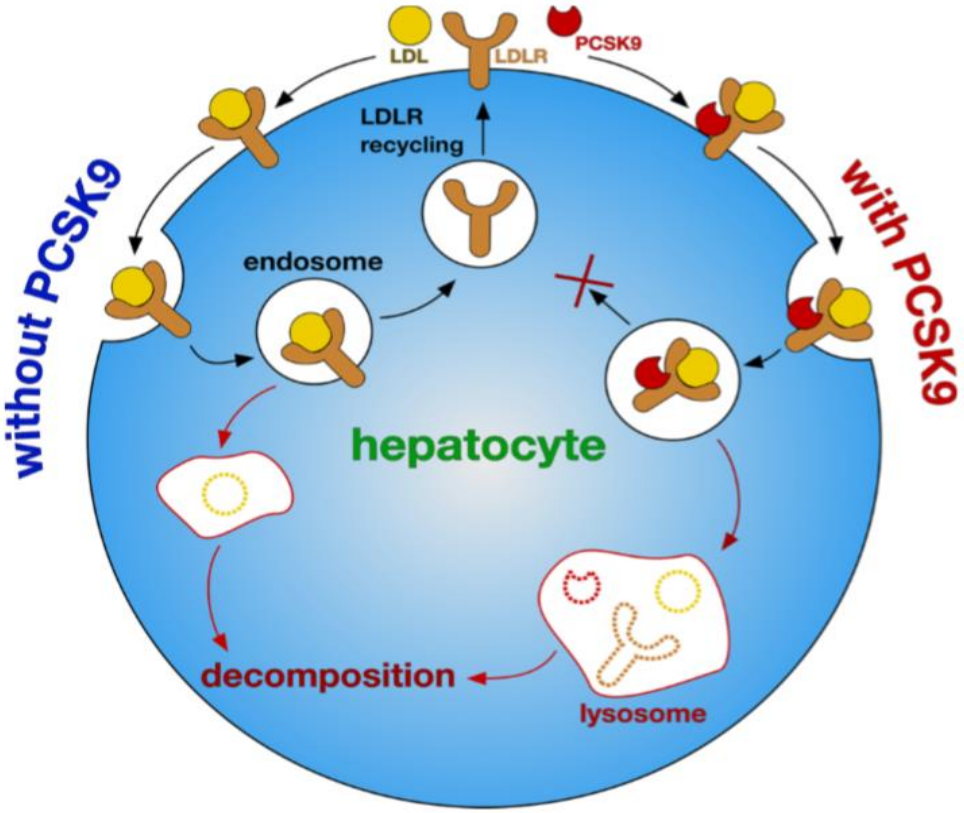

Figure 13 : Rôle de la PCSK9 dans les hépatocytes. En l'absence de PCSK9, le complexe LDL-R-LDL est endocyté dans l'hépatocyte, le R-LDL est recyclé et la LDL est digérée. En présence de PCSK9, le R-LDL n'est pas recyclé et le complexe LDL-R-LDL est décomposé dans le lysosome. Une interaction PCSK9-R-LDL favorise la diminution du nombre de R-LDL en membrane et diminue l'absorption des LDL par le foie (Taechalertpaisarn et al, 2018).

L'Evolocumab (AMG 145) est l'un des premiers anticorps anti-PCSK9 à avoir montré son efficacité au niveau de la réduction des concentrations plasmatiques en LDL. Dans un essai appelé MENDEL, avec pour population d'étude des patients hypercholestérolémiques, il a été montré qu'une monothérapie avec l'Evolocumab à différentes doses diminuait d'environ 50 % les concentrations plasmatiques en LDL. Lors de l'étude en phase 2 de l'Evolocumab, les patients sélectionnés devaient suivre un traitement (statine) durant au minimum 4 semaines avant la mesure du taux de LDL-C. Plusieurs groupes ont été formés : ceux qui recevaient l'anticorps toutes les 2 semaines à différentes concentrations (70 ou 140 mg) et un second groupe qui le recevaient tous les mois (280 ou 420 mg). Toutes les 2 semaines, les taux de LDL présents dans chaque groupe de patients étaient mesurés comme illustré à la figure 14. Les résultats ont montré que l'Evolocumab entraine des réductions significatives des taux de LDL-C et d'autres lipides. Mais la réduction la plus importante est observée dans les groupes des patients ayant reçu la dose la plus élevée pour chaque groupe et les patients ont atteint la cible lipidique recommandée (Hirayama *et al*., 2014).

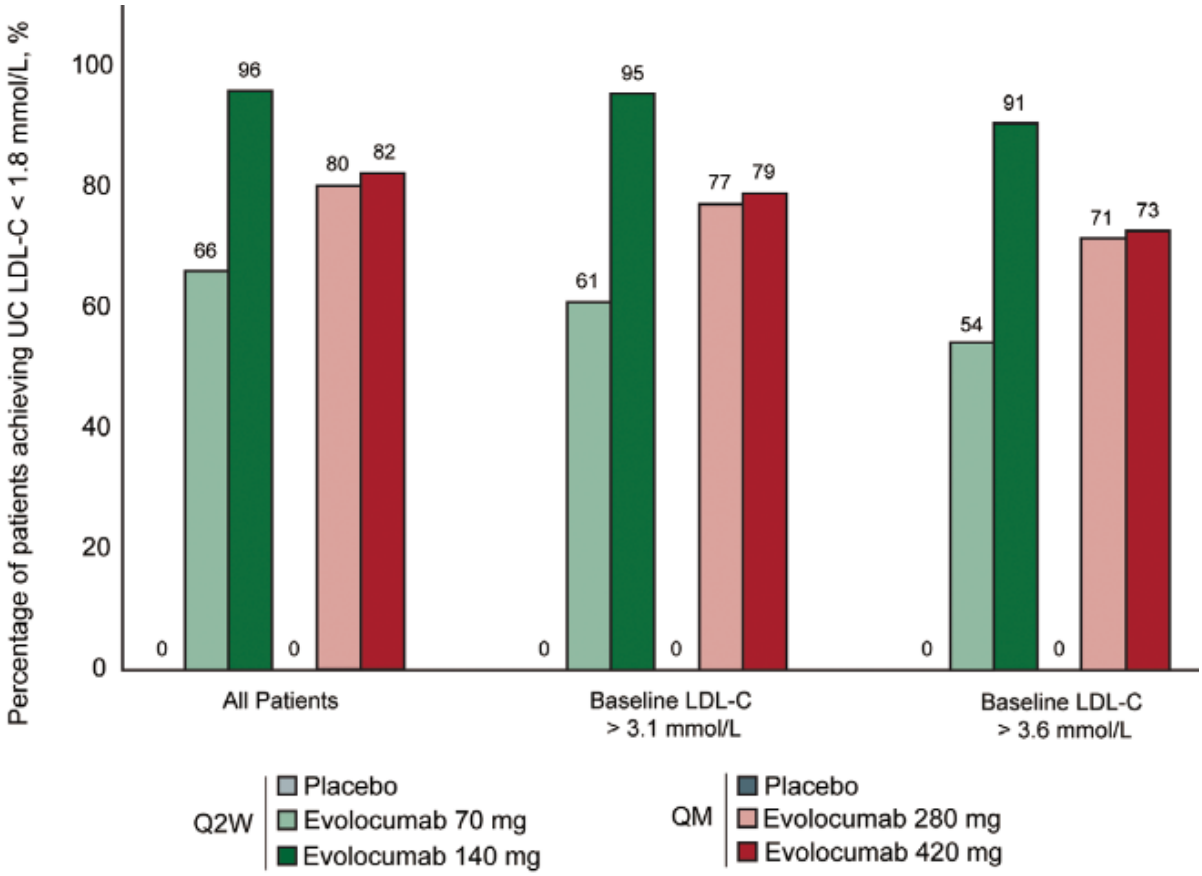

Figure 14 : **Résultats obtenus dans l'étude MENDEL portant sur le traitement à l'Evolocumab, en termes de patients atteignant la cible recommandée.** Les pourcentages notés sont en fonction du nombre de patients présents dans chaque sous-groupe (Hirayama *et al*., 2014).

Une autre étude appelée LAPLACE-TIMI, portait sur l'étude de l'efficacité du traitement à l'Evolocumab, incluant des patients ayant reçu un traitement intensif aux statines et présentant des taux plasmatiques de LDL supérieurs à 70 mg/dl (voir Section 10 - Figures et tableaux supplémentaires, tableau S1). Il a été rapporté que 90 % des patients qui recevaient le traitement à l'Evolocumab avaient atteint l'objectif, c'est-à-dire présenter une concentration en LDL plasmatique inférieure à 70 mg/dl après un suivi de 12 semaines, alors que seulement 30 % des patients qui recevaient la statine en monothérapie avaient pu atteindre cet objectif (pour une revue, voir Androulakis *et al*., 2017 et Li *et al.,* 2017). Ces données ont été confirmées une fois de plus, par un autre essai ultérieur en phase 3, dans lequel les chercheurs ont montré que l'Evolocumab diminuait les taux de LDL de 55 à 57 % par rapport au placebo et de 38 à 40 % par rapport à l'Ezétimibe (voir Section 10 - Figures et tableaux supplémentaires, tableau S1). Ils ont également montré que l'Evolocumab diminuait les taux d'Apo-B, et de triglycérides alors qu'il augmente la concentration des HDL (pour une revue, voir Androulakis *et al*., 2017).

Au vu de son efficacité dans l'abaissement des taux de LDL plasmatiques, la tolérance à l'Evolocumab chez les patients qui ne tolèrent pas les statines a été testée. Plusieurs essais ont été faits pour évaluer l'efficacité et la capacité de tolérance du schéma thérapeutique.

Signalons par exemple l'étude OSLER ("Open – Label Study of long-term evaluation against LDL-C"). Dans cet essai, les auteurs ont montré que l'effet bénéfique de l'Evolocumab persistait après une année d'administration et que le traitement était toléré par les patients atteints de MCV, et même chez ceux intolérants aux statines. En 2015, la FDA (Food and Drug Administration) et la EMA (Agence Européenne des Médicaments) ont approuvé l'utilisation de l'Evolocumab comme traitement contre les MCV (pour une revue, voir Li et al., 2017).

Il existe un autre anticorps capable d'inhiber l'activité de la PSCK9, l'Alirocumab, tout comme pour l'Evolocumab, utilisé pour abaisser le taux de LDL plasmatique. Une étude a été faite sur les effets de l'administration d'Alirocumab à des patients atteints d'hypercholestérolémie et ayant au préalable suivi un traitement de fond à l'Atorvastatine. Les résultats suggèrent que l'Alirocumab permet une réduction de 40 à 72 % du taux de LDL en fonction de l'état pathologique des patients. Il a également été montré que 90 % des patients dyslipidémiques traités à l'Alirocumab, étaient capables d'atteindre l'objectif en termes de concentration en LDL, c'est-à-dire un taux inférieur à 70 mg/dl ; en revanche, uniquement 17 % des patients traités avec la statine en monothérapie ont pu atteindre cet objectif (voir Section 10 - Figures et tableaux supplémentaires, tableaux S1 et S2). De plus, pour des patients à haut risque de MCV, avec des taux en LDL élevés, malgré leur traitement avec une statine, il a été montré que l'inclusion de l'Alirocumab dans leur traitement a conduit à une diminution de leur concentration en LDL de 50.6 % après un suivi de 24 semaines (pour une revue, voir Androulakis et al., 2017).

L'Alirocumab a également été approuvé par les deux agences citées ci-dessus, et cela, la même année. Ces médicaments sont réservés aux patients qui ne parviennent pas à obtenir un contrôle lipidique acceptable malgré un traitement optimalisé aux statines, aux patients atteints d'une hypercholestérolémie familiale à l'état homozygote et aux patients intolérants aux statines (Li et al., 2017). Bien que ces médicaments soient commercialisés, ils coûtent extrêmement cher (en 2015, 14 000 dollars/an par patient aux USA pour l'Evolocumab et 14600 dollars/an pour l'Alirocumab). Le remboursement de ces soins par les sociétés d'assurances santé reste un sujet polémique. Ces médicaments sont certes efficaces, mais le coût reste trop élevé pour les patients. Signalons qu'il existe des travaux récents qui essayent de mettre au point l'inhibition de la PCSK9 avec de petites molécules, moins coûteuses à produire, et non plus des anticorps (voir par exemple Taechalertpaisarn et al, 2018).

4.4 Mipomersen

Le Mipomersen est un oligonucléotide antisens, dirigé contre l'ARNm de l'Apo-B100 (principal ligand des R-LDL). Cette dernière est la principale protéine des VLDL et des LDL, elle est essentielle à la production et au catabolisme des VLDL et LDL. Le Mipomersen réduit la traduction de l'ARNm de l'Apo-B, ce qui entraine une réduction de la sécrétion de VLDL. Il est indiqué chez les patients atteints d'hypercholestérolémie familiale à l'état homozygote (HoFH

ou homozygous familial hypercholesterolemia ») comme médicament hypolipidémiant, combiné à un régime strict, pour la réduction du taux de cholestérol total, de LDL et d'Apo-B (pour une revue, Li et al., 2017). Ce médicament est capable d'induire une diminution allant jusqu'à 50 % des taux de LDL. Dans un essai portant sur 124 patients HoFH et atteints de coronaropathies, il a été rapporté que ce médicament peut induire une réduction supplémentaire de 28 % du taux de LDL en 4 semaines chez des patients déjà traités avec des doses de statine maximales tolérées. Il a été aussi rapporté que, chez les patients présentant une hypercholestérolémie sévère ou un risque élevé de coronaropathie qui recevaient également un traitement maximal à la statine, on observait une réduction de 36.9 % du taux de LDL après 28 semaines de traitements. De même, chez les patients à haut risque et intolérants aux statines, la prise du Mipomersen en monothérapie pouvait induire une réduction de d'environ 47 % du taux de LDL (pour une revue, Androulakis *et al*., 2017) (voir Section 10 - Figures et tableaux supplémentaires, tableau S2).

Bien que toutes ces données s'avèrent être positives en ce qui concerne l'abaissement du taux de LDL plasmatiques, ce médicament a plusieurs effets indésirables. Les effets non désirables les plus fréquemment rencontrés et rapportés à nos jours sont entre autres les réactions au site d'injection, l'élévation des taux d'alanine amino-transaminase, et des réactions grippales. Il a également été rapporté que ce médicament contribue à une augmentation de la graisse hépatique chez environ 9.6 % des patients, par rapport à 0.02 % pour les patients traités avec le placebo (pour une revue, Li et al., 2017). Ces données suggèrent que le Mipomersen est efficace, mais ne convient que pour un profil de patient typique, susceptible de recevoir ce traitement, car il présente un risque d'hépatotoxicité non négligeable. Ce traitement n'est d'ailleurs disponible actuellement qu'aux USA.

4.5 Lomitapide

Le Lomitapide est un inhibiteur de la MTTP (microsomal triglyceride transfer protein), qui est une protéine de transfert des lipides intracellulaires située dans la lumière du réticulum endoplasmique. Une mutation avec perte de fonction dans le gène qui code pour la MTTP, conduit à une maladie génétique rare appelée : l'abétalipoprotéinémie. La MTTP est un médiateur clé de l'assemblage et la sécrétion des lipoprotéines qui contiennent l'Apo-B (VLDL et chylomicrons). Cette inhibition entraine donc une réduction de la production de l'Apo-B pouvant conduire à une diminution du taux de LDL allant jusqu'à 50.9 %, chez les patients atteints de HoFH (pour une revue, voir Androulakis et al., 2017) (voir Section 10 - Figures et tableaux supplémentaires, tableau S2).

Ce médicament est approuvé à Taiwan, aux Etats-Unis et en Europe, en tant que complément d'un régime alimentaire faible en graisses et d'autres traitements hypolipidémiants afin de réduire le taux de cholestérol total, de LDL et d'Apo-B chez les patients atteints de d'hypercholestérolémie familiale à l'état homozygote. Tout comme le Mipomersen, le Lomitapide a des effets indésirables. Les effets les plus rapportés sont de nature gastro-intestinale et se manifestent généralement par des nausées, des diarrhées, des vomissements, une dyspepsie, une accumulation de la graisse dans le foie et une élévation des transaminases hépatiques. L'accumulation de la graisse semble être réversible après l'arrêt du traitement, mais si elle continue, il existe un facteur de risque que le patient développe une stéato-hépatite (maladie chronique du foie qui se caractérise par un infiltrat de nature inflammatoire et une fibrose, avec accumulation de graisses au niveau du foie) ou une cirrhose. L'on note également des taux élevés de transaminases, supérieurs ou égaux à 3 fois la limite supérieure de la normale chez environ 19 % des patients. Ce traitement est généralement bien toléré chez les patients atteints de d'hypercholestérolémie familiale à l'état homozygote (pour une revue, voir Li *et al*., 2017).

5 Les traitements des MCV ciblant les quantités de HDL

Dans ce chapitre, nous passerons en revue les traitements ciblant la quantité des HDL, tout en faisant une revue brève des essais cliniques qui ont été faits pour ces traitements. Nous aborderons des effets indésirables liés à certains de ces médicaments ciblant la quantité des HDL.

5.1 Niacine (acide nicotinique)

L'acide nicotinique est un médicament utilisé pour augmenter les concentrations de HDL plasmatiques. Son mécanisme d'action est complexe, mais il semblerait qu'il agisse en général en inhibant le relargage des acides gras libres au niveau des tissus adipeux avec pour conséquence une diminution de l'afflux au niveau hépatique et donc une diminution du substrat de synthèse des triglycérides (Bruckert *et al*., 2011). La niacine, associée à la vitamine B3 a été utilisée durant des années pour augmenter le taux de HDL. Dans une étude nommée « Coronary drug projet », il a été démontré que la niacine est capable de réduire le taux d'infarctus du myocarde récurrent non fatal et elle réduit aussi la mortalité de 11 % sur 15 ans. Il a également été démontré que le traitement à la niacine pendant 3 ans réduisait de manière significative le risque d'événements CV. Par contre, il a été rapporté que ce traitement induisait des modifications défavorables de la glycémie (Androulakis et al., 2017).

Dans l'optique d'étude de la persistance des effets de la niacine après l'administration d'une statine, l'essai ARBITER a évalué l'effet de la niacine à libération prolongée chez des patients atteints de coronaropathie ayant été préalablement traités par une statine. Le traitement à la niacine a significativement diminué le taux de progression de l'épaisseur de l'IMT (Intima-Media Thickhness) carotidienne chez des patients insulino-non résistants. L'IMT est un marqueur de l'athérosclérose subclinique, évalué chez tous les patients asymptomatiques ou hypertendus présentant des risques de MCV. Mais la réduction du taux ultérieur des évènements coronariens était non significative. Dans une analyse de méta-régression, il a été montré que le traitement par la niacine réduit tous les évènements CV et tous les évènements coronaires. Mais selon certains auteurs, ces effets bénéfiques sont liés à la réduction des taux de cholestérol total, de taux de cholestérol non associé aux HDL et de triglycérides, et non, à une amélioration du taux de HDL (pour une revue, voir Androulakis et al., 2017).

La niacine a longtemps été utilisée pour augmenter les taux de HDL. Mais les données controversées, quant à sa capacité à modifier le risque des MCV s'accumulent de plus en plus ces dernières années. Une étude récente (HPS2-THRIVE) a montré que l'ajout de la niacine à un traitement hypocholestérolémiant à base de statines ne réduit pas le risque d'événements CV, mais augmente la fréquence des effets indésirables notamment les saignements, les complications gastro-intestinales, une incidence élevée de diabète (pour une revue, voir Nessler *et al*., 2018). De plus, l'utilisation de la niacine en clinique a plusieurs effets secondaires. L'effet le plus répertorié est le phénomène de « flush » (Bruckert *et al*., 2011). Il s'agit d'un phénomène vasomoteur dont l'apparition est médiée par le récepteur de l'acide nicotinique et la production des prostaglandines (PGD2 et PGE2) par les cellules immunitaires au niveau de la peau. De nos jours, il existe des alternatives pour essayer de réduire ce phénomène. Les plus connues sont : une prescription à dose progressive, car il existe une diminution de l'effet avec le temps, l'utilisation de la forme à libération prolongée de l'acide nicotinique qui permet une réduction modeste du « flush », et une prescription d'aspirine pour réduire la production des prostaglandines, principalement impliquées. Ces effets non désirables sont la raison de la privation d'une partie importante des patients à haut risque d'une protection supplémentaire contre les MCV via la niacine (Bruckert *et al*., 2011).

5.2 Fibrates

Les fibrates sont des molécules médicamenteuses (ligands synthétiques) qui agissent via le PPAR alpha (« peroxisome proliferator-activated receptor), récepteur nucléaire activé naturellement par de nombreux lipides, outre les fibrates, et qui agit comme facteur de transcription de nombreux gènes cibles impliqués dans le métabolisme lipidique, dont le gène codant l'Apo-AI, critique pour la formation de HDL. L'activation de PPAR-alpha par les fibrates permet une augmentation de la lipolyse médiée par la lipoprotéine lipase, la béta-oxydation, l'expression des Apo-AI/II, l'efflux de cholestérol des macrophages et la clairance des VLDL (Kühnast *et al*., 2015). Les fibrates diminuent la synthèse hépatique des VLDL (lipoprotéines qui assurent le transport des triglycérides dans le plasma et favorisent leur catabolisme, mais

aussi précurseurs des LDL). Ils contribuent à une augmentation de la concentration sanguine de HDL variant de 5 à 15 % selon les patients et sont particulièrement efficaces pour baisser la concentration des taux sanguins de l'ordre de 40 % des triglycérides (pour une revue, voir Bruckert *et al*., 2011). Il a été démontré que les fibrates réduisent de façon systématique certains événements CV, mais, cela, uniquement chez les patients présentant des taux de triglycérides sériques élevés et un faible taux de HDL (pour une revue, voir Nessler *et al*., 2018).

Le premier fibrate qui a été conçu est le Clofibrate et une série d'essais ont étudié son bénéfice potentiel sur les événements CV. Dans ces essais, il a été rapporté que l'impact de l'administration de Clofibrate sur le taux de mortalité était indépendant de son effet modificateur des lipides. Il a également été rapporté que le taux de mortalité et l'incidence d'infarctus du myocarde non fatal étaient significativement réduits chez les patients atteints de cardiopathie ischémique traités par le Clofibrate, mais cette réduction était encore plus importante pour les patients ayant des antécédents de syndrome coronarien aigu.

L'effet bénéfique du Clofibrate sur le taux de mortalité proviendrait sans doute surtout de sa capacité à réduire les taux de triglycérides (pour une revue, voir Androulakis et al., 2017).

Par la suite, plusieurs autres molécules de la famille des fibrates ont été développées pour lutter contre les MCV notamment : le Gemfibrozil, le Bézafibrate, le Fénofibrate. Le Gemfibrozil est un inhibiteur du cytochrome P450 de type CYP2P8 et CY2P9. Il est utilisé dans le traitement des hypertriglycéridémies et dyslipidémies. Dans l'étude appelée « Helsinki Heart Study », il a été montré que le Gemfibrozil permettait de réduire l'incidence des « end point » cardiaques » chez les hommes dyslipidémiques asymptomatiques d'âge moyen, mais cela n'affectait pas le taux de mortalité totale. Une étude portant sur des hommes atteints de coronaropathie clinique a révélé que le risque combiné de mortalité CV, d'infarctus du myocarde et d'AVC pouvait diminuer de 24 % avec un traitement au Gemfibrozil. Il est à noter que les taux de LDL entre le groupe d'intervention (groupe recevant le traitement) et le groupe placebo étaient similaires, que les taux de triglycérides diminuaient de 31 % dans le groupe d'intervention et que le taux de HDL augmentait de 6 % dans le groupe d'intervention (pour une revue, voir Androulakis et al., 2017).

Le Bézafibrate est un médicament hypolipémiant, utilisé généralement pour traiter des patients atteints d'hypertriglycéridémie. Il augmente le taux d'Apo-AI et est responsable de la diminution de l'activité de la CETP (cholesteryl ester transfer protein). Dans une étude portant sur la prévention de l'infarctus du myocarde ou de l'angine de poitrine, il a été montré que l'administration du Bézafibrate a tendance à réduire le risque d'infarctus du myocarde fatal. Une étude récente sur les patients diabétiques et atteints de syndrome coronarien aigu, a montré que l'administration du Bézafibrate combiné à une statine diminuait l'incidence de d'événements cardiaques adverses majeurs (MACE ou Major Adverse Cardiac Events) à 30 jours. Un taux similaire de réduction de cet indice a été également observé chez les patients fumeurs atteints de syndrome coronarien aigu, après association des deux médicaments (pour une revue, voir Androulakis et al., 2017).

Le Fénofibrate quant à lui, fait baisser les taux de triglycérides et de cholestérol sanguins, mais ne montre pas d'efficacité au niveau de la réduction des MCV. Dans un essai portant sur les patients diabétiques ayant reçu la Simvastatine durant l'étude d'admission appelé ACCORD, les auteurs ont montré que l'ajout du Fénofibrate n'apportait pas d'avantage clinique supplémentaire à celui des statines. Dans une autre étude portant sur une population atteinte de diabète, dans laquelle moins du tiers des participants étaient atteints d'une MCV préétablie, les résultats ont montré que le Fénofibrate ne réduisait pas le nombre d'événements coronaires majeurs, mais plutôt le nombre d'évènements CV totaux en réduisant le nombre d'infarctus du myocarde non mortels et la revascularisation coronaire (pour une revue, voir Androulakis *et al*., 2017).

Selon certains auteurs, cliniquement parlant, il semble que ce soit surtout les patients, dont le taux de triglycérides est supérieur à 200 mg/dl, qui bénéficient d'un traitement aux fibrates, montrent des effets positifs et une réduction des évènements CV (Androulakis *et al*., 2017). Donc, pour pouvoir optimiser un traitement aux fibrates, il est préférable de faire une analyse du profil lipidique du patient et de voir si le patient entre dans les critères de sélection adéquat avant toute prescription.

5.3 Les inhibiteurs de CETP

La protéine de transfert d'esters de cholestérol (CETP, cholesteryl ester transfer protein) est un facteur plasmatique qui joue un rôle important dans le métabolisme des lipides en facilitant l'échange du cholestérol estérifié des HDL aux VLDL et LDL (voir figure 15) (pour une revue récente, voir Di Bartolo et Nicholls, 2017 et Armitage *et al.*, 2019). Plusieurs molécules inhibitrices de CETP ont été développées pour lutter contre les MCV notamment : le Torcetrapid, le Dalcetrapid, l'Evacetrapid et l'Anacétrapid.

Le Torcetrapid est le premier inhibiteur de CETP qui a atteint un stade avancé dans les essais cliniques. Les premières études réalisées, démontraient que le Torcetrapid pouvait entrainer une augmentation de 70 % du taux de HDL, de manière dose-dépendante et une réduction de 20 % des LDL, en monothérapie. Mais dans une étude comprenant 15.000 patients, appelée ILLUMINATE (tableau 7), le traitement des patients a été interrompu prématurément, en raison d'une observation de l'augmentation de 58 % du taux de mortalité. Plusieurs rapports ont signalé que le Torcetrapid a des effets indésirables qui pouvaient expliquer cette observation, notamment : une élévation de la tension artérielle, une augmentation de la synthèse surrénale de cortisol et d'aldostérone et une surexpression de l'endothéline de la paroi aortique (pour une revue, voir Nicholls, 2018).

Encore connu sous le nom de JTT-705, le Dalcetrapid est un inhibiteur compétitif qui se lie de façon irréversible à la CETP via la formation d'un pont disulfure (pour une revue, voir Armitage *et al*., 2019). Ce médicament a été développé après l'échec du Torcetrapid. Après plusieurs études, aucun effet indésirable n'a été révélé suite à l'utilisation de ce médicament. Durant une étude randomisée (Dal-OUTCOMES) réalisée sur la période 2008-2010 (tableau 7), sur 15.871 patients (suivi 12 semaines après l'apparition d'un syndrome coronarien aigu),

l' «endpoint » primaire composite, incluant entre autres les décès par cardiopathie coronarienne, les AVC, les arrêts cardiaques et infarctus du myocarde. Après un suivi d'environ 31 mois, l'essai a été arrêté pour cause de futilité (le traitement ou l'essai n'ayant pas obtenu de résultats utiles) (pour une revue récente, voir Nicholls, 2018 et Armitage *et al*., 2019). Une analyse pharmacologique ultérieure a révélé que les patients présentant un polymorphisme de l'adénylate cyclase 9, présentaient une réduction du nombre d'événements CV liée au Dalcetrapid, associée à des effets favorables sur l'efflux de cholestérol et les marqueurs inflammatoires systémiques (pour une revue récente, voir Nicholls, 2018). Des études supplémentaires doivent donc être faites sur des patients ayant ce génotype.

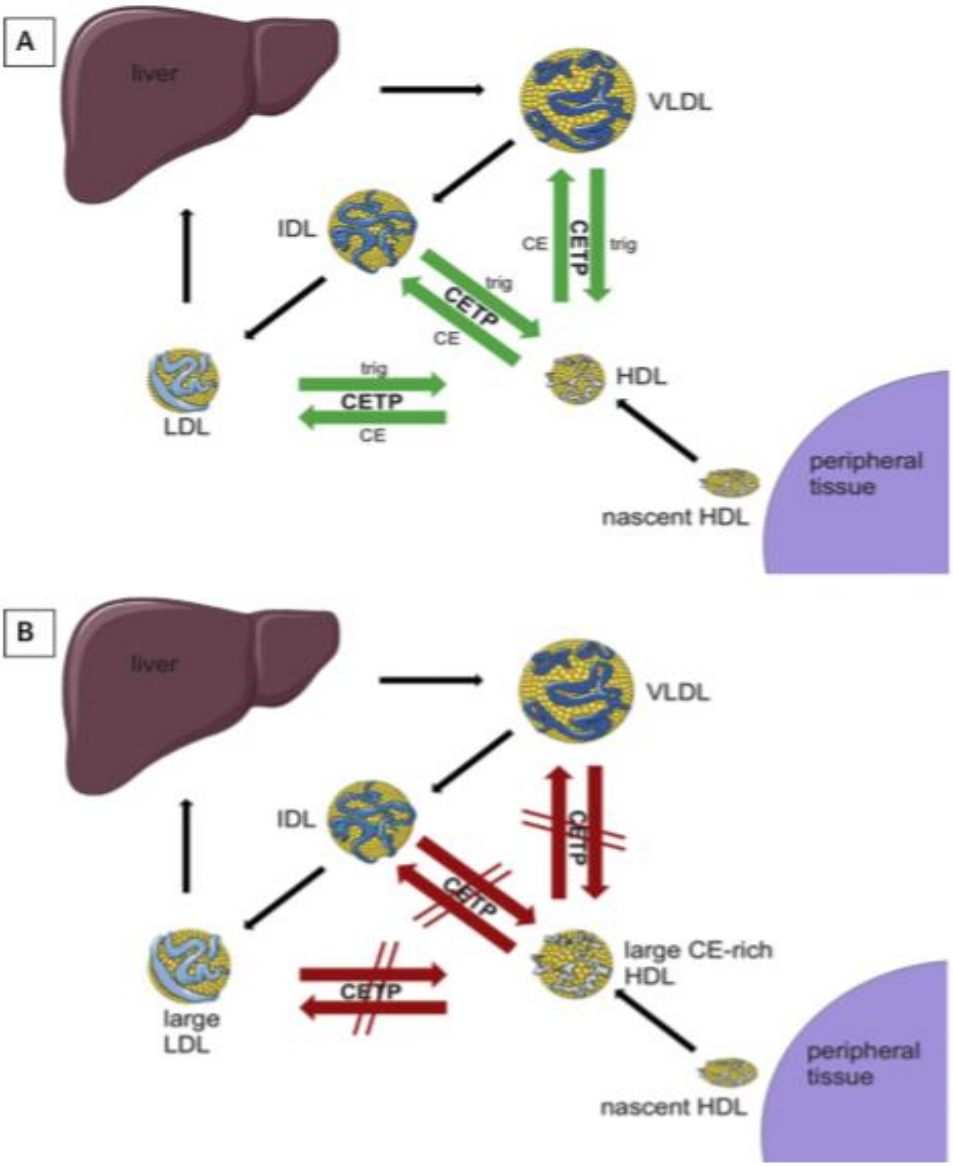

Figure 15 : **Rôle de la CETP dans le métabolisme des lipides et effet de l'inhibition des CETP sur les lipoprotéines en circulation**. En A, dans le métabolisme des lipides, la CETP favorise les échanges entre les VLDL et les HDL, IDL et HDL, LDL et HDL. En B, tous les échanges entre les différentes lipoprotéines sont inhibés. CE= ester de cholestérol (Armitage *et al*., 2019).

Tableau 7: les études Clinique en phase III des différents médicaments qui inhibent les CETP (Armitage *et al*., 2018).

Drug	Phase 3 Outcome Trial (Ref. #)	Type of Patient	Follow-Up (months)	Number Randomized	Baseline LDL-C (mg/dl)	Baseline HDL-C (mg/dl)	Change in LDL-C (%)*	Change in apo-B100 (%)	Change in HDL-C (%)	Change in SBP (mm Hg)	Change in hsCRP (%)	Primary Outcome Events on Active Therapy (%)	Primary Outcome Events on Placebo Therapy (%)	HR (95% CI)
Torcetrapib†	ILLUMINATE (20)	Stable CVD	18	15,067	80	49	−28	−15	+70	+5.4	+3	6.2	5.0	1.25 (1.09-1.44)
Dalcetrapib‡	Dal-OUTCOMES (25)	ACS	31	15,871	76	42	0	0	+27	+0.6	+18	8.3	8.0	1.04 (0.93-1.16)
Evacetrapib§	ACCELERATE (29)	ACS, or stable CVD	26	12,092	81	45	−37	−19	+132	+1.2	+9	12.9	12.8	1.01 (0.91-1.11)
Anacetrapib‖	REVEAL (36)	Stable CVD	49	30,449	61	40	−41	−18	+104	+0.7	–	10.8	11.8	0.91 (0.85-0.97)

L'Evacétrapid est un inhibiteur sélectif et réversible des CETP. Il a été rapporté que chez l'homme, son effet est dose dépendant et qu'il peut entrainer en monothérapie, une augmentation de 130 % du taux de HDL et une réduction du taux de LDL d'environ 40 %. Il a été également été montré que ce médicament en association à une statine peut entrainer une augmentation supplémentaire de 90 % des taux de HDL et une réduction supplémentaire de 14 % des LDL (pour une revue, voir Armitage et al., 2019). Contrairement au Torcetrapid, les premières études cliniques n'ont pas mis en évidence des effets indésirables. L'essai ACCELERATE (Assessment of clinical effects of cholesteryl ester transfer protein inhibition with Evacetrapid in patients at a high risk for vascular outcomes) (tableau 7), a randomisé 12.092 patients atteints d'une maladie vasculaire entre 2012 et 2013. Les patients avaient les antécédents suivants : maladie artérielle périphérique, diabète avec une maladie coronarienne, syndrome coronarien aigu ou maladie cérébro-vasculaire. Le traitement a été évalué en termes d'effets sur les décès par MCV, les infarctus du myocarde, les AVC, les hospitalisations pour angor instable ou les revascularisations coronariennes. Après 3 mois de traitement, les taux de LDL avaient été réduits de 37 % par rapport au placebo, les taux de HDL avaient augmenté de 132 % par rapport au placebo.

Après 28 mois de traitement, les données obtenues étaient surprenantes. L'on a noté une réduction de 12.9 % de réduction du nombre d'événements CV dans le groupe recevant le traitement et 12.8 % dans le placebo. L'essai a donc été arrêté pour cause de futilité parce qu'après environ 28 mois de suivi, il n'y avait pas de bénéfice clinique (pour une revue, voir Armitage et al., 2019 et Nicholls *et al*., 2018).

L'Anacétrapid entraine une forte augmentation des taux de HDL et une réduction des taux de LDL, d'Apo-B et de Lp(a) (lipoprotéine a) (tableau 7) (Di Bartolo et al., 2017). Les mécanismes par lesquels l'Anacétrapid induit la réduction des LDL ne sont pas encore décrits. Mais selon Flippatos et collaborateurs, ces mécanismes pourraient être les suivants (figure 16) : une réduction du transfert du cholestérol des HDL aux LDL ; un catabolisme accru des LDL dû à des modifications de la composition des lipoprotéines après la prise du médicament, avec un enrichissement en triglycérides ; une diminution de l'abondance des PCSK9 entrainant une diminution de la dégradation des R-LDL (telle que décrite au Point 4.3 ci-dessus) ; une diminution de la concentration intracellulaire de cholestérol cellulaire dans le foie entrainant ainsi l'activation de SREBP-2 (« strerol regulatory element-binding protein-2 », impliqué dans la régulation du métabolisme du cholestérol) et donc une synthèse accrue de R-LDL ; une expression réduite des IDOL ("Inductible degrader of the LDL receptors", molécule qui favorise la dégradation des R-LDL) en raison de la diminution des oxystérols hépatiques, entrainant une réduction de l'activation des LRX. La diminution de l'expression des IDOL favorise l'activité des R-LDL (Filippatos *et al*., 2017). Ces mécanismes et les différentes protéines impliquées restent hypothétiques et pour pouvoir les confirmer, des études supplémentaires doivent encore être faites.

Dans le but d'évaluer l'efficacité et l'innocuité de l'Anacétrapid, un essai randomisé avec un contrôle placebo (REVEAL) (tableau 7) chez 30.449 patients atteints de maladie vasculaire athéroscléreuse sous traitement intensif à l'Atorvastatine, a été réalisé. Pour ce faire, 100 mg d'Anacétrapid ont été administrés aux patients durant une période d'environ 4.1 ans. On a constaté que cette administration était associée à une réduction significative de 9 % d'un événement coronarien majeur. Le traitement a été bien toléré et aucune différence significative entre le risque de décès, de cancer ou d'autres évènements indésirables graves entre les groupes n'a été observée (pour une revue, voir Barter et Genest, 2019). Cela a permis de confirmer que l'administration d'un inhibiteur de la CETP pouvait réduire les évènements CV chez les patients à risque élevé.

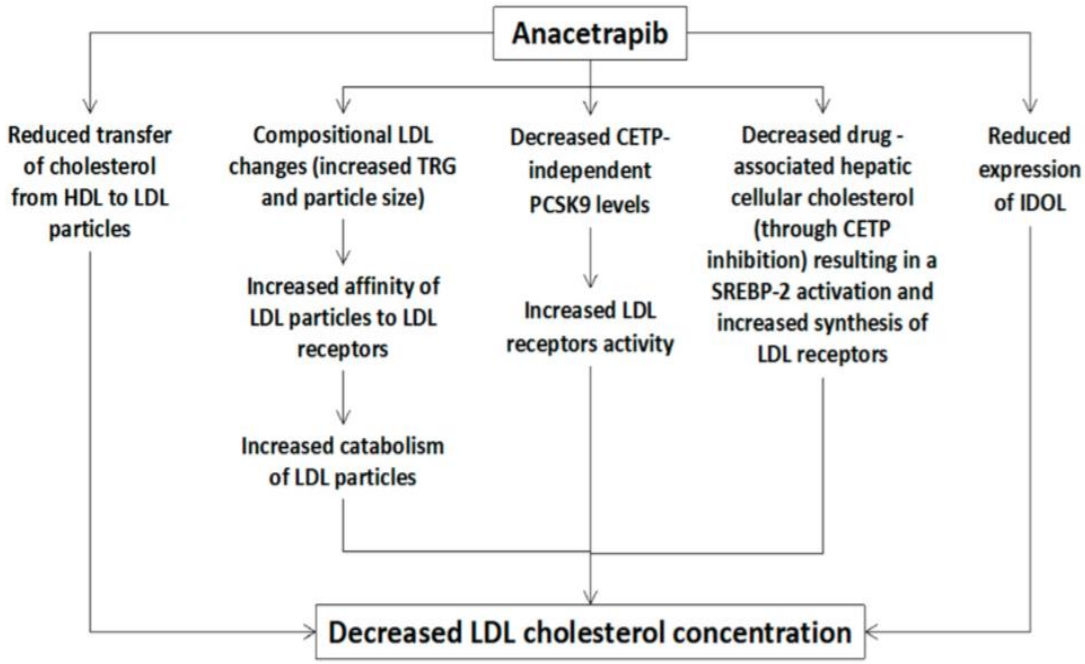

Figure 16 : **Résumé des différents mécanismes probablement impliqués dans la baisse de la concentration des LDL circulant induite par l'Anacétrapid**. L'Anacétrapid contribue à la diminution du taux de LDL en : réduisant le transfert du cholestérol des HDL vers les LDL, changeant la composition des LDL, utilisant une voie dépendante du CETP et du PCSK9 et en diminuant l'expression d'une molécule qui favorise la dégradation des RLDL (IDOL). IDOL= "Inductible degrader of the LDL receptors" (Filippatos et al., 2017).

5.4 Bilan des essais cliniques

Les études épidémiologiques que nous avons décrites dans la première partie de notre travail suggéraient que les taux élevés de LDL sont un important facteur de risque de développer les MCV alors que les taux élevés de HDL semblent être protecteurs. Nous avons par la suite passé en revue les différents médicaments qui ont été utilisés durant des années pour lutter contre les MCV. Nous avons commencé par les médicaments utilisés pour réduire les taux de LDL (les statines, l'Ezétimibe, les anticorps anti-PCSK9, le Mipomersen et le Lomitapide), ensuite les médicaments utilisés pour augmenter la quantité des HDL dans le but de lutter efficacement contre les MCV (niacines ou acide nicotinique, fibrates et inhibiteurs de CETP).

Au regard des études épidémiologiques, on espérait que tous ces traitements allaient être efficaces pour lutter contre les MCV, mais les données cliniques montrent des résultats décevants. Par exemple, les statines réduisent considérablement les taux de LDL mais le risque résiduel de MCV reste élevé. De plus plusieurs patients ont développé des effets secondaires qui se sont révélés être plus difficile à supporter que la maladie en elle-même (pour une revue, voir Wang et al., 2018). L'Ezétimibe a lui aussi été étudié, les résultats

montrent que l'Ezétimibe en monothérapie entraine une faible réduction de la concentration en LDL. On a longtemps pensé que la combinaison à un autre traitement, généralement une statine, entraine une diminution significative des taux des LDL. Mais les données récentes ont révélé que l'administration combinée de l'Ezétimibe et d'une statine n'entraine pas nécessairement de différence significative au niveau du taux de mortalité comparative à une monothérapie de statine, encore moins au niveau des événements indésirables. De plus, ce traitement est contre indiqué chez certains patients tels que les femmes enceintes et les femmes qui allaitent (Li *et al*., 2017). Il a été démontré que les anticorps anti-PCSK9 entrainent une diminution significative des taux de LDL, et cela même chez des patients pour lesquels un traitement sensé optimal avec une statine en monothérapie n'entrainait aucun changement. L'inconvénient de ce traitement est qu'il coûte très cher et pose donc la question de l'accessibilité des patients à ce traitement à long terme. Le Mipomersen et le Lomitapide sont des traitements utilisés dans les cas de patients souffrant d'hypercholestérolémie familiale à l'état homozygote (HoFH). Ils sont efficaces uniquement chez des patients ayant un profil lipidique particulier. De plus, ces traitements ne sont pas disponibles dans tous les pays. Il est donc clair que tous les traitements ciblant les LDL mis sur le marché ont des limites dans leur efficacité.

Les traitements ciblant les HDL n'ont pas non plus donné les résultats escomptés dans les études cliniques. Il a été montré ces dernières années que la niacine combinée à une statine, ne réduit pas le risque d'événements CV, mais contribue plutôt à l'apparition de nombreux effets indésirables cités ci-dessus. Dans les études cliniques, les fibrates ont montré des effets positifs, mais ce, uniquement chez des patients ayant un profil lipidique particulier (taux de triglycérides supérieur à 200 mg/dl). Quant aux inhibiteurs des CETP, les études cliniques pour la majorité ont dû être arrêtés. Les études ont pu être poursuivies uniquement pour l'Anacétrapid, médicament pour lequel peu d'effets non désirables ont été rapportés.

Dans toutes les études cliniques ciblant les HDL citées ci-dessus, les résultats semblent donc souvent en contradiction avec les données épidémiologiques. En effet, les traitements sont, pour la plus plupart, inefficaces et/ou entrainent plusieurs effets secondaires. L'échec de tous ces médicaments pourrait s'expliquer par le fait qu'on n'a pas tenu compte de points importants que nous avons développés plus haut : la qualité des HDL, mais aussi leur complexité et les sous-populations de HDL. Les modifications qui se produisent au sein du complexe supra-moléculaire que constitue une HDL, peuvent entrainer une modification de leurs fonctions. En effet, la fonctionnalité du HDL dépend de l'ensemble des molécules qui la composent (Sorci-Thomas et Thomas, 2013) ; or nous avons vu plus haut que les sous-fractions des HDL sont capables de s'interconvertir entre elles. Selon Pirollo et ses collaborateurs, les sous-fractions de HDL présentes chez un patient, varient en fonction des différentes maladies (tableau 6). Par exemple, chez les patients atteints de coronaropathie, les taux de HDL2 sont plus faibles que chez les personnes saines (Pirollo *et al*., 2013). Il est donc fort probable qu'un traitement visant à augmenter spécifiquement les taux de la sous-fraction HDL2, aiderait à traiter les patients atteints de coronaropathie, plus qu'un traitement augmentant globalement les HDL. Il est donc évident, que les études antérieures se sont sans doute trop focalisées sur l'amélioration des quantités de HDL alors que la solution se trouverait peut-être dans l'amélioration de la qualité des HDL.

L'on note également que la mesure du taux de HDL, le cholestérol-HDL ne cible qu'une partie des HDL (environ 20 % de la masse totales de HDL). Idéalement, il serait mieux de connaitre le nombre réel de particules de HDL (HDL-P) circulant dans le plasma et pas seulement les HDL transportant le cholestérol (voir Shah *et al*., 2013 ; pour une revue, voir Davidson *et al*., 2014). Chaque particule de LDL contient une seule copie de l'Apo-B, ce qui favorise la mesure du nombre de particules LDL présentes dans le plasma car il suffit juste de déterminer les concentrations en Apo-B. Quant aux HDL, la mesure des HDL-P s'avère être plus complexe, parce comme décrit précédemment au point 3.1 de ce travail, une HDL peut contenir une combinaison de 80 protéines différentes. Bien qu'une grande partie de sa masse protéique proviennent de l'Apo-AI, il est possible de trouver 1 à 5 copies différentes d'Apo-AI sur une HDL-P donnée. Plusieurs techniques ont été utilisées pour pouvoir mesurer les HDL-P notamment : la RMN (résonance magnétique nucléaire du proton), l'IM (spectrométrie de mobilité ionique) et la CIM (mobilité ionique calibrée). La robustesse de ces techniques réside dans leur capacité à suivre le nombre de particules de HDL, tout en suivant les changements de taille de leurs sous-populations en réponse à la maladie. Mais malgré le succès de ces techniques, l'exactitude des données globales obtenues reste incertaine (voir Davidson *et al*., 2014). Il serait donc intéressant que les praticiens puissent élaborer des méthodes alternatives permettant de mieux cerner les HDL du patient, tant du point de vue quantitatif que du point de vue qualitatif.

6 Les nouveaux traitements des MCV ciblant la qualité de HDL

Vu que les traitements ciblant les HDL n'ont pas donné des résultats escomptés dans les études cliniques, des recherches sont en cours pour développer des traitements ayant pour objectif d'améliorer la qualité des HDL. Les différentes approches envisagées sont reprises dans la figure 17 et le tableau 8. Nous passerons en revue quelques-unes d'entre elles.

6.1 HDL reconstituées

Les HDL reconstituées (rHDL), qui combinent une ApoAI et des phospholipides qui s'assemblent en HDL artificielles discoïdes, ont été conçues pour favoriser les interactions entre les HDL avec les transporteurs ABCA1 et donc le RCT (figure 17). On distingue plusieurs types de rHDL selon le type d'Apo-AI utilisée (voir tableau 8) (pour une revue, voir März *et al,* 2017, Valanti *et al*., 2018). Il peut s'agir d'ApoAI sauvage recombinante ou purifiée à partir de plasma humain ou encore d'une forme mutée d'Apo-AI, la forme Milano. L'Apo-AI Milano est une forme mutante d'Apo-AI humaine, générée par une mutation ponctuelle, une arginine en position 173 étant remplacée par une cystéine (pour une revue, voir Uehara *et al*., 2015). L'utilisation thérapeutique de l'Apo-AI Milano, vient d'observations faites chez des patients porteurs de cette mutation : ils présentent des faibles taux de HDL, sans augmentation de l'athérosclérose.

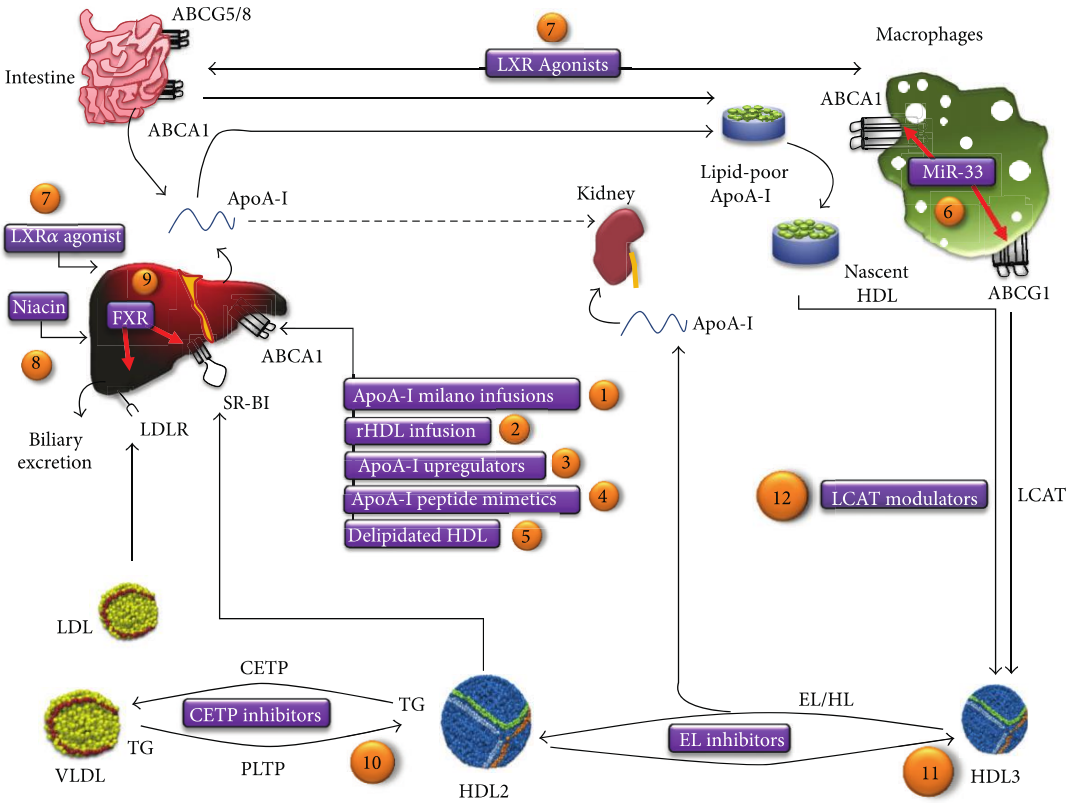

Figure 17 : **Voie métabolique des HDL et nouveaux traitements en cours de développement ciblant les HDL.** Les traitements ciblant la qualité des HDL sont en particulier l'Apo-AI milano, rHDL, et les peptides mimétiques d'Apo-AI. Les numéros dans la figure sont explicités dans le tableau 8 (Hafiana et Genest, 2013).

L'utilisation des rHDL vise à élever les taux plasmatiques d'Apo-AI et des particules pré-béta HDL discoïdales. La perfusion des rHDL (telle qu'illustrée à la figure 17) permet d'augmenter le nombre de particules HDL sphériques matures, ce qui devrait favoriser le renforcement des fonctions athéro-protectrices des HDL (pour une revue, voir Valanti *et al*., 2018). Plusieurs de ces formulations ont montré des résultats encourageants dans les tests pré-cliniques en particulier chez les lapins. Chez l'homme, on observe bien une augmentation de l'Apo-AI, mais sans réduction de la plaque d'athérome. De plus, les doses les plus élevées de CSL-111 ont provoqué une augmentation des taux plasmatiques des enzymes hépatiques, ce qui a conduit à l'arrêt des essais (tableau 9) (pour une revue, voir Androulakis *et al*., 2017). Malgré les résultats positifs observés lors des études précliniques, les rHDL CSL-111 et MDCO-216 (Apo-AI Milano) n'ont pas montré de résultats favorables au niveau de la régression de l'athérosclérose coronarienne dans les études cliniques. Leur développement clinique a donc été interrompu en raison des coûts de production prohibitifs, étant donné l'absence d'effets

bénéfiques au niveau clinique et des effets indésirables (pour une revue, voir Valanti *et al*., 2018).

Tableau 8 : Liste des principales stratégies en cours de développement pour augmenter les taux de Apo-AI/HDL (Hafiana et Genest, 2013).

Pharmacotherapeutic Strategy	Drug	Aim	Figure 1
Recombinant apoA-I Milano/phospholipids	ETC-216	Directly augmenting apoA-I/HDL pool	1
Purified native apoA-I/phospholipids	CSL-111 CSL-112	Directly augmenting apoA-I/HDL pool	2
Upregulators of endogenous apoA-I production	RVX-208	Directly augmenting apoA-I/HDL pool	3
ApoA-I mimetic peptides	D-4F L-4F 6F, 5A ATI-5261	Mimicking apoA-I functionality	4
Autologous Delipidated HDL	Selective HDL delipidated	Directly augmenting apoA-I/HDL pool	5
Gene therapy	miR-33	Modulating HDL levels and cholesterol efflux expression	6
Liver X receptor agonists	LXRα/β agonists LxR-623 T0901317, GW3965 ATI-111	Enhancing RCT & Macrophage cholesterol efflux	7
Niacin receptor agonists	ARI-3037MO	Indirectly augmenting apoA-I and HDL-cholesterol	8
Farnesoid X receptor	FxR-450	Modulate HDL levels	9
Cholesteryl ester transfer inhibitors	Anacetrapib MK-0859Evacetrapib LY248595	Indirectly augmenting apoA-I and HDL-cholesterol	10
Endothelial lipase inhibition	Boronic acid inhibitors Selective sulfonylfuran urea	Increasing HDL-cholesterol	11
LCAT activators	rLCAT ETC-642	Enhancing RCT	12

Tableau 9 : Différents traitements ciblant les HDL, avec leur statut en termes de développement clinique (Kingwell *et al*., 2014).

Table 1 | HDL-targeted therapeutics that have reached clinical trials

Drug (developer)	Properties	Development status
Anacetrapib (Merck)	A potent CETP inhibitor	In Phase III trials (see TABLE 2)
Evacetrapib (Eli Lilly)	A potent CETP inhibitor	In Phase III trials (see TABLE 2)
Dalcetrapib (Hoffman La Roche)	A CETP inhibitor	Failed in a Phase III trial owing to lack of efficacy
Torcetrapib (Pfizer)	A CETP inhibitor	Failed in a Phase III trial owing to excess all-cause mortality in the treatment group
RVX-208 (Resverlogix)	An oral APOA1 transcriptional upregulator	Phase IIb trials completed
CER-001 (Cerenis)	A HDL mimetic made from recombinant APOA1 and produced in mammalian cell expression systems complexed with phospholipids	In a Phase II trial
CSL111 (CSL Behring)	A HDL mimetic manufactured from purified, authentic human plasma APOA1 reconstituted with phospholipids	This formulation has been discontinued
CSL112 (CSL Behring)	A HDL mimetic manufactured from purified, authentic human plasma APOA1 reconstituted with phospholipids	This formulation supersedes CSL111
Recombinant APOA1 Milano; ETC-216, now MDCO-216 (The Medicines Company)	A naturally occurring mutated variant of the APOA1 protein, which is associated with a low frequency of cardiovascular disease	No current development reported
APP018 (Bruin Pharma; licenced to Novartis in 2005)	An oral APOA1 mimetic peptide, also known as D-4F	No current development reported
Delipidated HDL	Lipid-poor HDL produced by selective delipidation of HDL; this preparation can then be used for autologous reinfusion (apheresis)	No current development reported
ACP-501 (AlphaCore Pharma; recently acquired by MedImmune)	Recombinant human LCAT	Has been tested in a Phase I trial

APOA1, apolipoprotein A1; CETP, cholesteryl ester transfer protein; HDL, high-density lipoprotein; LCAT, lecithin–cholesterol acyltransferase.

CSL-112 est une autre formulation de rHDL. Il s'agit d'une Apo-AI humaine purifiée, associée à la phosphatidylcholine et dans laquelle le rapport lipides/Apo-AI est réduit par rapport au CSL-111 (tableau 9). Des essais cliniques en phase I et II chez les personnes volontaires saines, chez les patients atteints de maladies coronariennes stables ou ayant eu un infarctus du myocarde aigu récemment, ont montré que le CSL-112 augmentait les niveaux d'Apo-AI et de pré-béta-HDL, induisait une augmentation marquée de la capacité de l'efflux de cholestérol, est bien toléré et ne présentait aucun signe de toxicité hépatique. En dépit de ces données cliniques favorables, le potentiel de CSL-112 dans la réduction des évènements CV majeurs chez les patients atteints de syndrome coronarien aigu à haut risque reste à déterminer. Cela se fera dans le cadre de l'étude AEGISII, étude clinique de phase de III de CSL-112, qui se terminera en 2022 (Valenti *et al.,* 2018).

Enfin, une nouvelle formulation à base d'Apo-AI recombinante, le CER-001 (tableau 9), qui a été conçue après, présentait un meilleur profil. Dans une étude, 507 patients atteints de

syndrome coronarien aigu ont été recrutés dans le but d'étudier l'impact de différentes doses de CER-001 en évaluant les effets par ultrasonographie intravasculaire et par angiographie coronarienne quantitative. Aucune différence significative n'a été rapportée, et l'incidence des événements CV n'a pas non plus été significativement affectée. De même, il a été montré que cette rHDL ne permet pas d'améliorer la fonction vasculaire chez les patients atteints de syndrome coronarien aigu, malgré l'impact favorable du profil lipidique. C'est la seule étude qui a été réalisée jusqu'à présent sur l'impact des rHDL, chez les patients atteints de syndrome coronarien aigu (pour une revue, voir Androulakis et al., 2017). La perfusion du CER-001 chez les patients HoFH et atteints d'hypoalphalipoprotéinémie familiale a entrainé une régression de l'athérome (essai clinique de phase III) pour une revue, voir Valanti *et al*., 2018). D'autres approches ont donc été tentées.

6.2 Peptides Mimétiques d'apoprotéines A-I

Les peptides mimétiques d'Apo-AI, sont des petits peptides amphipatiques qui ressemblent à l'Apo-AI de par leur structure et leur activité biologique. Ces peptides ont un impact bénéfique sur le métabolisme et les activités biologiques des HDL, ce qui favorisent l'activation des principales étapes du RTC et une réduction de l'athérosclérose (figure 17 et tableau 8) (pour une revue, voir Kingwell *et al*., 2014 et Remaley *et al*., 2014). Ces peptides synthétiques, ont été développés pour la première fois, en tant que sondes structurelles d'apolipoprotéines. Il a été démontré par la suite que ces peptides pouvaient avoir des propriétés biologiques similaires à celle de l'Apo-AI complète et pouvaient également favoriser l'efflux de cholestérol (pour une revue, voir Remaley *et al*., 2014). L'infusion des peptides mimétiques de l'Apo-AI dans les modèles animaux, sous forme de peptides libres ou complexés avec des phopholipides s'est révélée être capable de mobiliser le cholestérol des tissus périphériques et de réduire l'athérosclérose de manière similaire à l'Apo-AI complète (pour une revue, voir Remaley *et al.,* 2014).

Chez les lapins NZW (New zealand White), les peptides mimétiques d'Apo-AI (D4L et L4F), ont diminué la zone de lésion, avec une valeur prédictive des marqueurs de l'inflammation, contrairement aux HDL. Chez les lapins WHHL, la perfusion du complexe peptide mimétique Apo-AI/phospholipides a inhibé la progression de l'athérosclérose en raison de la modification de la charge en LDL et de la conversion des LDL de petites tailles et denses en LDL de plus grande taille et moins denses (pour une revue, voir Kuhnast *et al*., 2015).

Le premier peptide mimétique d'Apo-AI qui a été testé au cours d'un essai clinique, était la peptide D4F. Il a été synthétisé à partir d'acides aminés de la série D et contient 4 phénylalanines. Dans une étude clinique en phase I, le traitement avec le D4F administré par voie orale n'a pas eu d'effet significatif sur les taux de HDL, mais il semblerait qu'il a amélioré de façon très modeste les propriétés anti-inflammatoires des HDL. Vu que dans les données issues de cet essai, les concentrations plasmatiques de ce peptide étaient relativement faibles, un essai clinique impliquant la perfusion intraveineuse du même peptide fabriqué avec les acides aminés L (L4F) a été réalisé. Mais étonnamment, le L4F n'a pas eu d'effet significatif sur

la quantité de HDL, encore moins sur ses fonctions. Il a été suggéré que bon nombre des effets bénéfiques potentiels des peptides D4F et L4F sur l'athérosclérose et les maladies animales liées à l'inflammation, sont peut-être dus à leur capacité à modifier l'absorption et/ou la formation des lipides oxydés à partir de l'intestin (pour une revue, voir Remaley *et al.,* 2014). Enfin ces peptides (D4L et L4F) présentent une faible biodisponibilité et une courte demi-vie (pour une revue, Kingwell *et al.*, 2014). Ayant une forte affinité pour les lipides et augmenteraient l'efflux de cholestérol de manière non spécifique.

6.3 FAMP : un peptide Apo-AI mimétique particulier

Le peptide FAMP (Fukuoka University Apo-A-I Mimetic Peptide) est un peptide mimétique d'Apo-I qui ne forme pas de complexes avec les phospholipides. FAMP correspond à la région d'acides aminés couvrant les positions 196-219 de l'Apo-AI humaine, avec une conformation d'hélice alpha typique et plutôt amphipatique (pour une revue, voir Uehara *et al*., 2015). La différence entre FAMP et les autres peptides mimétiques est qu'il interagit spécifiquement avec le transporteur ABCA1 humain sans engager la voie d'efflux passive non spécifique. Par conséquent, il fonctionne de manière similaire à l'Apo-AI humaine (voir figure 18) (pour une revue, voir Uehara *et al*., 2015).

Dans une étude chez les souris Apo-E knock-out nourries avec un régime riche en graisses et traitées 3 fois par semaines durant 16 semaines, il a été démontré que FAMP réduit la formation de plaques athéromateuses de 48.2 %, sans qu'il n'y ait d'augmentation des HDL, (voir figure 19) (pour une revue, voir Uehara *et al*., 2015). Ces résultats laissent supposer que FAMP agit de manière similaire à l'Apo-AI, surtout sur les fonctions des HDL.

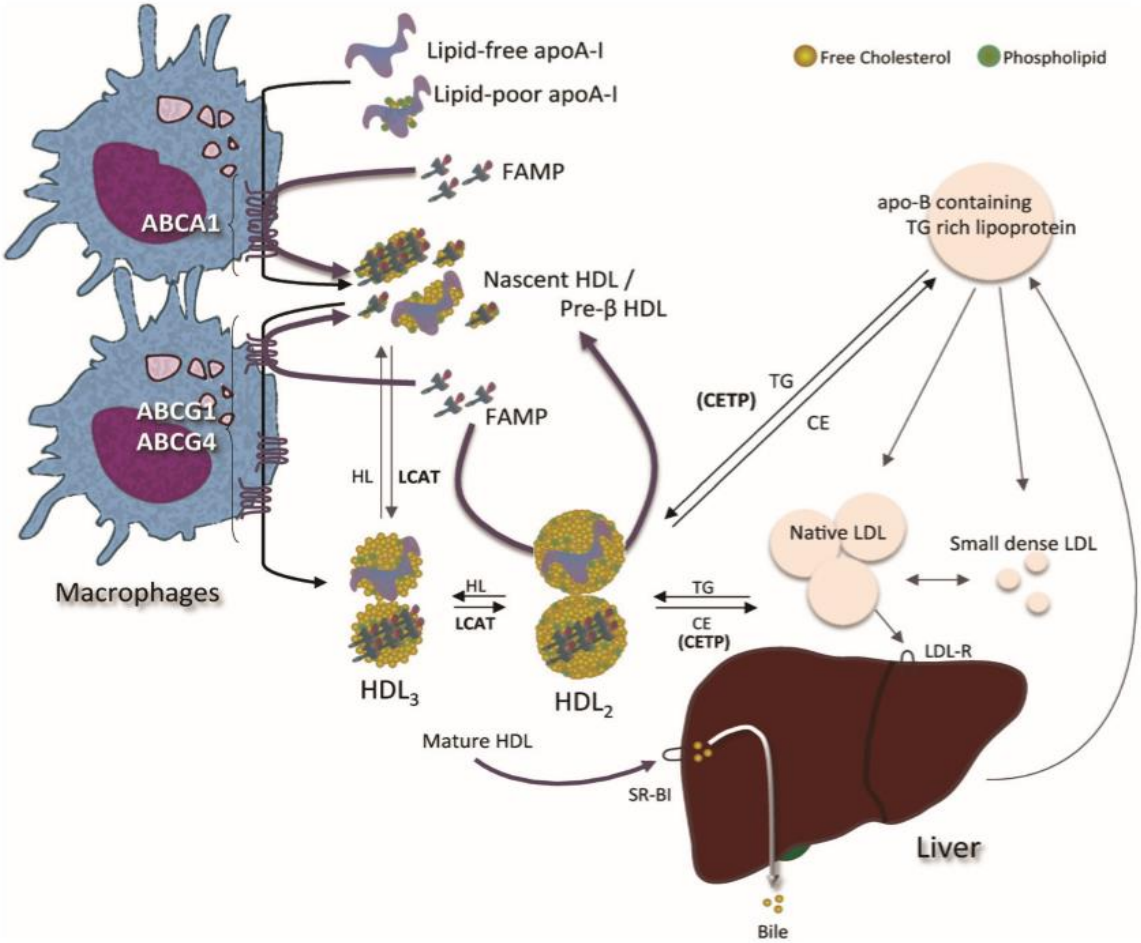

Figure 18 : Illustration de la fonction des Apo-AI et du FAMP. HDL= high density lipoprotein, LDL= low density lipoprotein, ABC= ATP-binding cassette, TG= triglycérides, CE= cholesteryl ester, Apo= apolipoprotein, CETP= cholesteryl ester transfer protein, LCAT= lecithin cholesterol acyltransferase, HL= hepattc lipase, SR-BI= scavenger receptor class B type I (Ikenaga *et al*., 2016).

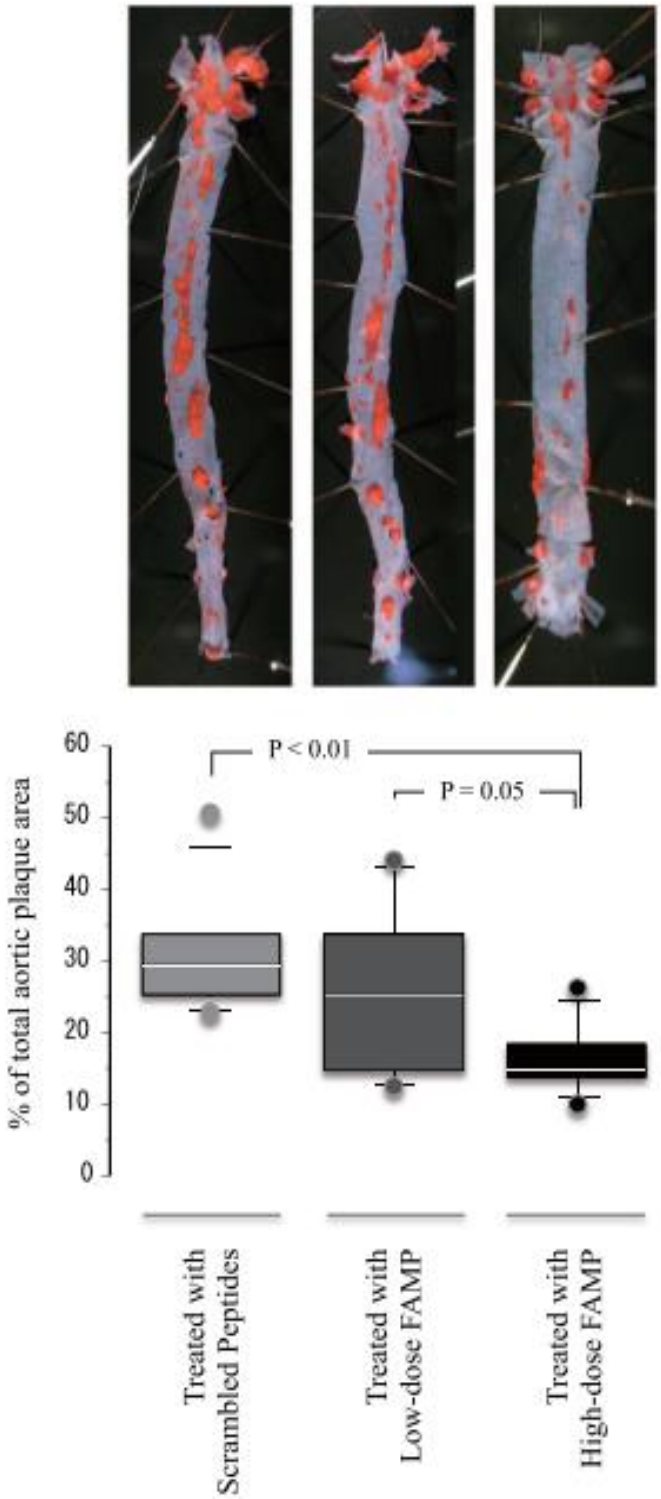

Figure 19 : **Effet de FAMP sur la formation des plaques d'athéromes dans les souris Apo-E knock-out.** En ordonné le pourcentage de la surface totale de la plaque, et en abscisse les différents traitements administrés (Ikenaga *et al*., 2016).

FAMP semble jouer aux moins deux rôles distincts dans le métabolisme des HDL : d'une part il améliore l'efflux de cholestérol par des mécanismes dépendants d'ABCA1 et partiellement indépendants de l'ABCA1, générant ainsi des particules pré-béta-HDL naissantes (figure 18) ; d'autre part, l'incubation de HDL ou de plasma humain avec du FAMP, induit la formation de petites particules de HDL et de particules chargées riches en Apo-AI proches de pré-ß-HDL. Le FAMP contribue donc à améliorer les fonctions des HDL, sans modifier leur abondance (pour une revue, voir Uehara *et al*., 2015 et Ikenaga *et al*., 2016).

Outre son efficacité thérapeutique, FAMP présente des propriétés intéressantes qui peuvent être appliquées dans l'analyse des plaques d'athérosclérose. Les Apo-AI et ses mimétiques, doivent pénétrer lors des traitements dans les athéromes pour éliminer le cholestérol. Cette caractéristique peut être exploitée pour détecter les plaques (pour une revue, voir Uehara *et al*., 2015 et Ikenaga *et al*., 2016). Ainsi, FAMP peut être utilisé comme traceur pour la tomographie par émission de positron (PET : technique d'imagerie médicale qui consiste à injecter les traceurs dont on connait les propriétés biologiques pour obtenir l'image du fonctionnement d'un organe), pour imager spécifiquement des plaques athéromateuses (pour une revue, voir Ikenaga *et al*., 2016). FAMP présente un potentiel athéro-protecteur énorme et représente un nouvel outil thérapeutique pour le traitement des MCV. C'est donc un peptide prometteur pour la suppression de la formation des plaques artérielles chez les êtres humains (pour une revue, voir Ikenaga *et al*., 2016).

7 Autres voies à l'étude envisagées pour lutter contre les MCV

Outre les médicaments passés en revue dans les paragraphes précédents, des travaux essaient d'identifier d'autres cibles thérapeutiques, dans l'espoir de développer de nouveaux médicaments complémentaires par rapport aux médicaments classiquement utilisés aujourd'hui pour le traitement des MCV.

Les LXR sont des récepteurs nucléaires présents dans le foie, activés par les oxystérols. Les **agonistes synthétiques et naturels des LXR** induisent la transcription des gènes cibles de LXR, ce qui favorise une augmentation du catabolisme du cholestérol et réduit l'athérosclérose (Estrada-Luna *et al*., 2018) (figure 17). Ces agonistes facilitent aussi le transport inverse du cholestérol et augmentent les taux de HDL (Androulakis *et al*., 2017).

Ces données n'ont été démontrées que chez les animaux. Par contre, chez les espèces exprimant la CETP, l'Homme y compris, les effets antiathérogènes ne sont pas reproduits. L'on observe tout au contraire une augmentation du taux de triglycérides, de LDL et d'acides gras, ce qui entraine des stéatoses hépatiques (pour une revue, voir Estrada-Luna *et al*., 2018).

Les miRNA sont des petites molécules d'ARN non codant, qui peuvent réguler l'expression des gènes après la transcription. Ils ont aussi été utilisés pour essayer de contrôler l'homéostasie du cholestérol. Le miRNA-33 cible entre autres l'ABC-A1 ATPase, or celle-ci joue un rôle clef dans la biosynthèse des HDL (figures 2 et 6). Chez les rongeurs le miRNA-33 affecterait le

développement de l'athérosclérose, cependant les résultats ne sont pas toujours cohérents. En utilisant les souris knock-out pour le R-LDL, il a été montré que l'application durant 4 semaines d'anti-miRNA-33 entraine une augmentation des concentrations de HDL et un transport inverse du cholestérol, ce qui a entrainé une régression de l'athérosclérose (pour une revue, voir Novak et al., 2014). Par contre dans une autre étude, il a été montré chez les souris knock-out pour le R-LDL, pendant 14 semaines avec l'anti-miRNA-33, présentaient une légère augmentation des HDL au cours des deux premières semaines uniquement (voir Marquart *et al*., 2013, ou pour une revue, voir Novak *et al*., 2014). De plus, les concentrations en triglycérides étaient plus élevées dans ces souris à la fin de l'étude (pour une revue, voir Novak et al., 2014). Tout comme pour les agonistes des LXR, les effets observés chez les animaux, ne sont pas les mêmes retrouvés en clinique (pour une revue, voir Estrada-Luna *et al*., 2018).

PON (ou paraoxonase) est une protéine synthétisée dans le foie des mammifères, elle circule dans le sang en se liant à l'Apo-AI. Elle joue un rôle dans la préservation de l'intégrité des lipoprotéines et a une activité anti-oxydante protectrice des HDL (pour une revue, voir Estrada-luna *et al*., 2018). Selon des études, une forte activité de PON1 est associée à une réduction de l'athérosclérose et les faibles taux de PON1 sont considérés comme facteur de risque indépendant des événements coronariens et autres maladies métaboliques. Il neutralise le peroxyde d'hydrogène et les lipides peroxydés libres des lésions athéroscléreuses. L'expression de PON1 est inhibée dans des conditions pro-athérogènes et est modifiée par des facteurs environnementaux. Dans les conditions de stress oxydatif, l'activité de PON1 diminue considérablement. Cette diminution peut être compensée par des interventions diététiques spécifiques. Les aliments, plus particulièrement les fruits, peuvent avoir une teneur élevée en polyphénols. Ces derniers agissent comme anti-oxydants. Une consommation régulière de polyphénols augmente l'expression des ARNm de PON1 dans les hépatocytes. Par exemple, lors d'une étude sur des souris soumises à un régime athérogène c'est-à-dire riche en graisse, on a observé une augmentation de l'expression et de l'activité de PON1, ainsi qu'une augmentation de la concentration des taux plasmatiques de HDL, suite à une consommation quotidienne du jus de grenade (riche en polyphénols) (pour une revue, voir Estrada-luna *et al*., 2018).

8 Conclusion

Les traitements standards liés aux LDL telles les statines, réduisent les risques de survenue des MCV. Cependant, ils ne présentent aucun avantage pour la prévention ou l'atténuation des événements cardiovasculaires indésirables vécus par de nombreux patients. Les recherches cliniques se sont donc dirigées vers les traitements ciblant la quantité des HDL. Les données cliniques ont été contradictoires par rapport aux données épidémiologiques, parce que tous ces traitements visaient à augmenter le taux de HDL total sans tenir compte du paramètre de l'inter-convertibilité des sous-populations des HDL et des fonctions de ces populations des HDL. De plus, la plupart des études ne mesurent que le HDL-C, ce qui ne représente qu'une

partie des HDL. Selon Androulakis et al., il est devenu évident, au cours de cette dernière décennie que les propriétés anti-athérosclérotiques des HDL reposent davantage sur la qualité que sur leurs niveaux absolus (Androulakis *et al*., 2017). Dans certaines conditions pathologiques, les HDL semblent perdre leurs qualités protectrices en se transformant en HDL dysfonctionnelles (Pirillo et al., 2023). Ainsi, des études ont été faites sur les médicaments ciblant plus la qualité des HDL. Les inconvénients majeurs de ces traitements sont leur coût élevé et les effets indésirables rencontrés chez les patients. Toutefois, l'on observe une grande efficacité de certains peptides mimétiques de l'Apo-AI, plus particulièrement le FAMP, qui se révèle être un médicament prometteur pour non seulement suivre les plaques athéromateuses par imagerie, mais aussi pour lutter efficacement contre les MCV. Il existe d'autres médicaments à l'étude pour lutter contre les MCV, qui montrent des effets favorables en modèles animaux, mais les essais cliniques du passé ont déjà montré que la transposition chez l'homme se révélait souvent décevante.

Le but de ce travail était de faire une revue bibliographique et pour faire une analyse critique sur l'hypothèse que les HDL restent bien une cible thérapeutique pour lutter contre les MCV. Nous avons donc passé en revue les études épidémiologiques, fait un bilan des études cliniques portant sur les différents types de médicaments notamment : ceux ciblant les taux de LDL, et ceux ciblant les quantités des HDL. Nous pouvons dire au regard de toutes les données que nous avons décrites dans ce travail et des résultats des traitements ciblant la qualité des HDL, que les HDL restent une cible thérapeutiques prometteuse pour lutter efficacement contre les MCV. Mais comme souligné par Pirillo et collaborateurs, puisque les sous-fractions des HDL varient en fonction des pathologies (diabète, obésité, hyperlipidémie, maladies inflammatoires chroniques, …), dans les années à venir il faudra plus tenir compte du profil des sous-fractions de HDL présentes chez les patients présentant des MCV pour ajuster au mieux leur traitement.

9 Références

9.1 Références bibliographiques

- Acton S, Rigotti A, Landschulz KT, Xu S, Hobbs HH, and Krieger M (1996). Identification of scavenger receptor SR-BI as a high density lipoprotein receptor. Science. 271 : 518–520.

- Androulakis E, Zacharia E, Papageorgiou N, Lioudaki E, Bertsias D, Charakida M, Siasos G and Tousoulis D (2017). High-density lipoprotein and low-density lipoprotein: therapeutic approaches in acute coronary syndromes. Current cardiology reviews. 13(3):168-182.

- Armitage J, Holmes MV and Preiss D. (2019). Cholesteryl ester transfer protein inhibition for preventing cardiovascular events. Journal of the american college of cardiology. 73(4): 477–487.

- Barter P and Genest J (2019). HDL cholesterol and ASCVD risk stratification: a debate. Atherosclerosis. 283: 7-12.

- Birjmohun RS, van Leuven SI, Levels JH, van 't Veer C, Kuivenhoven JA, Meijers JC, Levi M, Kastelein JJ, van der Poll T, and Stroes ES. (2007). High-density lipoprotein attenuates inflammation and coagulation response on endotoxin challenge in humans. Arteriosclerosis, thrombosis and vascular biology. 27: 1153–1158.

- Bruckert E, Ferrières J, and Farnier M (2011). HDL-cholestérol et approche thérapeutique. Archives of cardiovascular diseases supplements. 3(4): 273–279.

- Cho KH. (2009). Biomedicinal implications of high-density lipoprotein: Its composition, structure, functions, and clinical applications. BMB reports. 42(7): 393–400.

- Cockerill G W, Rye KA, Gamble JR, Vadas MA, and Barter PJ (1995). High-density lipoproteins inhibit cytokine-induced expression of endothelial cell adhesion molecules. Arteriosclerosis, thrombosis, and vascular biology. 15: 1987–1994.

- Dawber TR, Moore FE and Mann GV (1957). Coronary heart disease in the framingham study. American journal of public health and nation's health. 47 : 4–24.

- Di Bartolo BA and Nicholls SJ (2017). Anacetrapib as a potential cardioprotective strategy. Drug design, development and therapy. *11*: 3497–3502.

- Emerging risk factors collaborations, Di Angelantonio E, Sarwar N, Perry P, Kaptoge S, Ray KK, Thompson A, Wood AM, Lewington S, Sattar N, Packard CJ, Collins R, Thompson SG, and Danesh J (2009). Major lipids, apolipoproteins, and risk of vascular disease. Journal of the American medical association. 302(18): 1-15.

- Enger SC, Hjermann I, Foss OP, Hegeland A, holme I, Leren P and Norum KR (1979). High density lipoprotein cholesterol and myocardial infarction or sudden coronary death: a prospective case-control study in middle-aged men of the olso study. Artery. 5(2): 170-181.

- Estrada-Luna D, Ortiz-Rodriguez MA, Medina-Briseño L, Carreón-Torres E, Izquierdo-Vega JA, Sharma A, Cancino-Díaz JC, Pérez-Méndez O, Belefant-Miller H and Betanzos-Cabrera G (2018). Current therapies focused on high-density lipoproteins associated with cardiovascular disease. Molecules. 23(11): 1-21.

- Filippatos TD, Kei A, and Elisaf MS (2017). Anacetrapib, a new CETP Inhibitor: the new tool for the management of dyslipidemias? Diseases. 5(21): 1-8

- Gordon DJ, Knoke J, Probstfield JL, Superko R and Tyroler HA (1986). High-density lipoprotein cholesterol and coronary heart disease in hypercholesterolemic men: the lipid research clinics coronary primary prevention trial. Circulation. 74(6): 1217-1225.

- Gordon DJ, Probstfield JL, Garrison RJ, Neaton JD, castelli WP, Knoke JD, Jacobs DR, Bangdiwala S and Tyroler HA (1989). High-density lipoprotein cholesterol and cardiovascular disease. Four prospective american studies. Circulation. 79(1): 8-15.

- Gordon DJ and Rifkind BM (1989). High-density lipoprotein - the clinical implications of recent studies. New England journal of medicine, 321(19) : 1311–1316.

- Gofman JW, Young W and Tandy R (1966). Ischemic heart disease, atherosclerosis, and longevity. Circulation. 34: 679–697.

-Godsland IF, Wynn V, Crook D and Miller NE (1987). Sex, plasma lipoproteins, and artherosclerosis: prevailing assumptions and outstanding questions. American heart journal. 114: 1467-1503.

- Giugliano R P, and Sabatine M. S. (2015). Are PCSK9 Inhibitors the next breakthrough in the cardiovascular field? Journal of the American college of cardiology. 65(24): 2638–2651.

- Hafiane A, and Genest J. (2013). HDL, atherosclerosis, and emerging therapies. Cholesterol. 1-18.

- Hassan M and Philip P (2016). CANHEART: is HDL cholesterol a cardiovascular specifc risk factor? Global cardiology science and practice. 34: 1-8

- He Y, Kothari V and Bornfeldt (2018). HDL function in cardiovascular disease and diabetes. Arteriosclerosis, thrombosis and vascular biology. 38(2): 1-14.

- Heiss G, Johnson NJ, Reiland S, Davis CE, Tyroler HA (1980). The epidemiology of plasma high-density lipoprotein cholesterol levels: the lipid research clinics program prevalence study: summary. Circulation. 62: supll IV: IV-116-IV-136.

- Hirayama A, Honarpour N, Yoshida M, Yamashita S, Huang F, Wasserman SC, and Teramoto T (2014). Effects of evolocumab (AMG 145), a monoclonal antibody to PCSK9, in hypercholesterolemic, statin-treated japanese patients at high cardiovascular risk. Circulation Journal. 78: 1073 – 1082.

-Jialal I and Vikram NK (2018). Inflammation and atherosclerosis: fulfilling koch’s postulates. Therapeutic advances in cardiovascular disease. 12(1): 5-6.

-Ikenaga M, Higaki Y, Saku K, and Uehara Y (2016). High-Density Lipoprotein Mimetics: a Therapeutic Tool for Atherosclerotic Diseases. Journal of atherosclerosis and thrombosis. 23(4): 385–394.

- Iveta PS, Andrea D, Elena P, Grazia RM, David S, Walter FR, Tiziano M, and Marco M (2017). Inhibitors of PCSK9. Revue médicale Suisse. 13 (558): 821-825.

- Kannel WB (1990). Contribution of the framingham study to preventive cardiology. Journal of the American college of cardiology. 15 : 206–11.

- Kingwell BA, Chapman MJ, Kontush A and Miller NE (2014). HDL-targeted therapies: progress, failures and future. Nature reviews drug discovery.1-20.

- Ko DT, Alter DA, Guo H, Koh M, Lau G, Austin PC, Booth GL, Hogg W, Jackevicius CA, Lee DS, Wijeysundera HC, Wilkins JT and Tu JV (2016). High-density lipoprotein cholesterol and cause-specific mortality in individuals without previous cardiovascular condition. Journal of the American college of cardiology. 68(19): 2073-2073.

- Kontush A, Lindahl M, Lhomme M, Calabresi L, Chapman MJ, and Davidson WS (2015). Structure of HDL: particle subclasses and molecular components. High density lipoproteins, handbook of experimental pharmacology. 224: 3-51.

- Kühnast S, Fiocodo M, Van Der Hoorn JWA, Princen HMG and Jukema JW (2015). Innovative pharmaceutical interventions in cardiovascular disease: focusing on the contribution of non-HDL-C/LDL-C-lowering versus HDL-C raising. European journal of pharmacology. 763: 48-63.

- Li YH, Ueng KC, Jeng JS, Charng MJ, Lin TH, Chien K L, Wang CY, Chao TH, Liu PY, Su CH, Chien SC, Liou CW, Tang SC, Lee CC, Yu TY, Chen JW, Wu CC, and Yeh HI (2017). 2017 Taiwan lipid guidelines for high risk patients. Journal of the formosan medical association. 116(4) : 217–248.

- Mahmood SS, Levy D, Vasan RS and Wang TJ (2014). The framingham heart study and epidemiology of cardiovascular diseases: a historical perspective. Lancet. 383(9921) :999-1008.

- Marquart TJ, Wu J, Lusis AJ and Baldan A (2013). Anti-miR-33 therapy does not alter the progression of atherosclerosis in low density lipoprotein receptor-deficient mice. Arteriosclerosis, thrombosis, and vascular biology. 33: 455–458.

- Marti SS, Jones SR and Toth PP (2014). High-density lipoprotein subfraction: current views and clinical applications. Trends in endocrinology and metabolism. 25 (7): 329-336.

- März W, Kleber ME, Scharnagl H, Speer T, Zewinger S, Ritsch A, Parhofer KG, Eckardstein AV, Landmesser U and Laufs U (2017). HDL cholesterol: reappraisal of its clinical relevance. Clinical research in cardiology. 106: 663-675.

- McKee PA, Castelli WP, McNamara PM and Kannel WB (1971). The natural history of congestive heart failure : the Framingham study. The new England journal of medicine. 285 : 1441– 1446.

- Mineo C, Deguchi H, Griffin JH and Shaul PW (2006). Endothelial and antithrombotic actions of HDL. Circulation research. 98: 1352–1364.

- Navab M, Anantharamaiah GM, Reddy ST, Van Lenten BJ and Fogelman AM (2009). HDL as a biomarker, potential therapeutic target, and therapy. Diabetes. 58: 2711–2717.

- Nichols AV, Forte TM, Blanche PJ and Gong EL (1981). Characterization of human high-density lipoproteins by gradient gel electrophoresis. Biochimica and biophysica acta. 665: 408-419.

- Nicholls SJ (2018). CETP-inhibition and HDL-cholesterol: a story of CV risk or CV Benefit, or both. Clinical pharmacology and therapeutics. 104(2) : 297-300.

-Nessler K, Windak A, Grzybczak R, Nessler MB, Siniarski A, Gajos G (2018). High-density lipoprotein (HDL) cholesterol – more complicated than we think? Annals of agricultural and environmental medicine. 25(3): 517–526.

- Novák J, Bienertová-Vašků J, Kára T, and Novák M. (2014). MicroRNAs involved in the lipid metabolism and their possible implications for atherosclerosis development and treatment. Mediators of inflammation. 1–14.

- Pirillo A, Danilo Norata GD and Catapano AL. High-density lipoprotein subfractions – what the clinicians need to know. Cardiology. 124: 116–125.

- Rader DJ (2006). Molecular regulation of HDL metabolism and function: implications for novel therapies. Journal of clinical investigation. 116: 3090–3100.

- Remaley AT, Norata GD, and Catapano AL (2014). Novel concepts in HDL pharmacology. Cardiovascular research. 103(3): 423–428.

- Rosenson RS, Brewer HB, Chapman MJ, Fazio S, Hussain MM, Kontush A, Krauss RM, Otvos JD, Remaley AT, and Schaefer E J (2011). HDL measures, particle heterogeneity, proposed nomenclature, and relation to atherosclerotic cardiovascular events. Clinical chemistry. 57(3): 392–410.

- Rosenson RS, Brewer HB, Ansell B, Barter P, Chapman MJ, Heinecke JW, Kontush A, Tall RA, and Webb NR. (2018). Translation of high-density lipoprotein function into clinical practice. Circulation. 128(11) : 1256–1267.

- Segrest JP, Jones MK, DeLoof H and Dashti N (2001). Structure of apolipoprotein B-100 in low density lipoproteins. Journal of lipid research. 42: 1346–1367.

- Shah AS, Tan L, Long JL and Davidson WS (2013). Proteomic diversity of high-density lipoproteins: our emerging understanding of its importance in lipid transport and beyond. Journal of lipid research .54: 2575–2585.

- Shah PK (2013). Jekyll and hyde of HDL : a lipoprotein with a split personality. European heart Journal. 34(46) : 3531–3534.

- Sorci-Thomas MG and Thomas MJ (2013). Why targeting HDL should work as a therapeutic tool, but has not. Journal of cardiovascular pharmacology. 62(3) :239-246.

- Taechalertpaisarn J, ZhaoB, LiangX, and Burgess K. (2018). Small molecule inhibitors of the PCSK9-LDLR interaction. Journal of the American chemical society. 140(9) : 3242–3249.

- Toth PP, Barter PJ, Rosenson RS, Boden WE, Chapman M J, Cuchel M, D'Agostino RB, Davidson MH, Davidson SW, Heinecke JW, Karas RH, Kontush A, Krauss RM, and Rader, D. J. (2013). High-density lipoproteins: A consensus statement from the National Lipid Association. Journal of clinical lipidology. 7(5) : 484–525.

- Tzoulaki I, Murray GD, LeeA J, Rumley A, Lowe GD and Fowkes FG (2005). C-reactive protein, inter- leukin-6, and soluble adhesion molecules as predictors of progressive peripheral atherosclerosis in the general population. Circulation. 112 : 976-983

- Uehara Y, Chiesa G, and Saku K. (2015). High-Density Lipoprotein-Targeted Therapy and apolipoprotein A-I mimetic peptides. Circulation journal. 79(12) : 2523–2528.

- Valanti EK, Dalakoura-Karagkouni K and Sanoudou D (2018). Current and emerging reconstituted HDL-apoA-I and HDL-apoE approaches to treat atherosclerosis. Journal personalized medecine. 8(34): 1-12.

- Vaziri ND. (2016). HDL abnormalities in nephrotic syndrome and chronic kidney disease. Nature reviews nephrology. 12(1) : 37–47.

- Walton ME. (2009). Major lipids, apolipoproteins, and risk of vascular disease. Journal of the american medical associations. 302 :1993–2000.

- Wang X, Li W, Hao L, Xie H, Hao C, Liu C, LI W, Xiong X and Zhao D. (2018). The therapeutic potential of CETP inhibitors: a patent review. Expert opinion on therapeutic patents. 28(4): 331–340.

- Weichhart T, Kopecky C, Kubicek M, Haidinger M, Döller D, Katholnig K, Suarna C, Eller P, Tölle M, Gerner C, Zlabinger GJ, van der Giet M, Hörl WH, Stocker R, and Säemann MD (2012). Serum amyloid A in uremic HDL promotes inflammation. Journal of the american society of nephrology. 23 : 934–947.

- Yuhanna IS, Zhu Y, Cox BE, Hahner LD, Osborne-Lawrence S, Lu P, Marcel YL, Anderson RG, Mendelsohn ME, Hobbs HH, and Shaul PW (2001). High-density lipoprotein binding to scavenger receptor-BI activates endothelial nitric oxide synthase. Nature medecine. 7 : 853–857.

- Zupančič E, Fayad ZA, and Mulder JMW (2017). Cardiovascular immunotherapy and the role of imaging. Arteriosclerosis, thrombosis and vascular biology. 37 : 167-171.

9.2 Webographie

-OMS, Groupe d'études de la classification des lésions d'athérosclérose, Rapport (1958).

ww.who.int/iris/bitstream/10665/146492/1/EB21_43_fre.pdf

10 Figures et tableaux supplémentaires

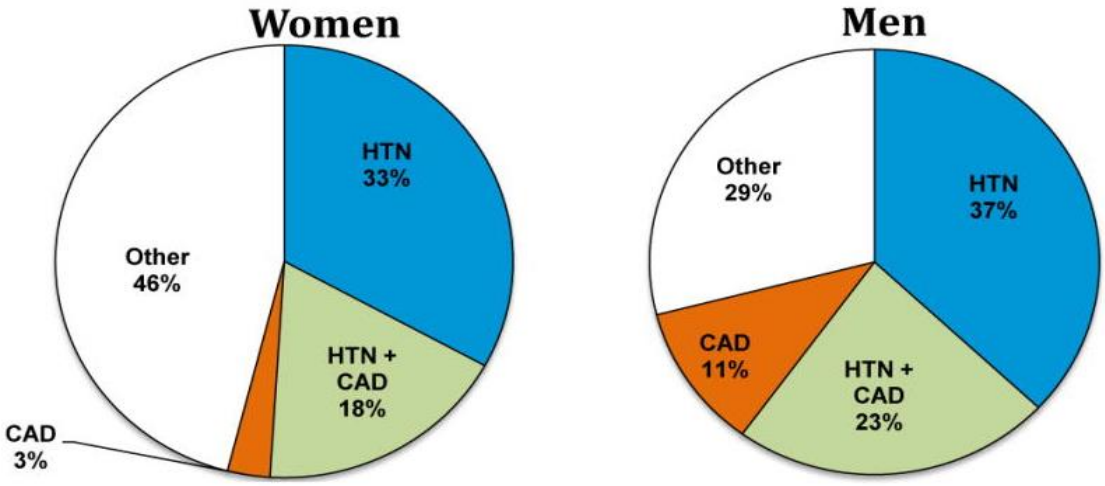

Figure S1 : L'hypertension comme facteur dominant de l'insuffisance cardiaque. HTN= MCV hypertensive, CAD= maladie coronarienne (Mahmood *et al*. 2014).

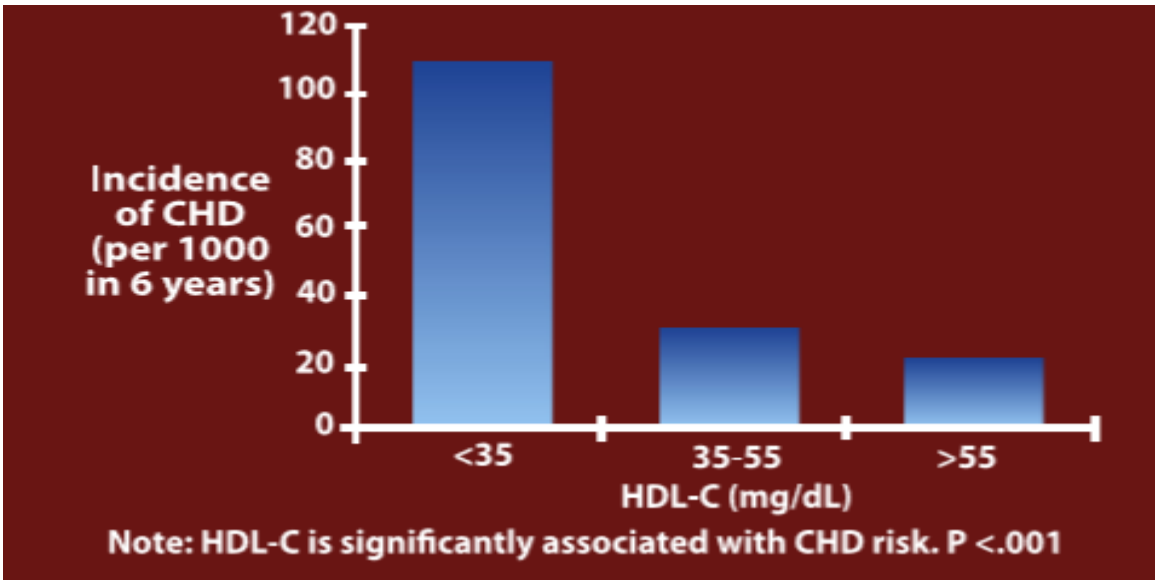

Figure S2 : Lien entre l'incidence des maladies coronariennes et les concentrations en HDL-C (ou cholestérol HDL) (Toth *et al*., 2013).

Tableau S1 : Quelques études réalisées sur l'Evolocumab (Androulakis *et al.*, 2017).

Study	Treatment	Population	No	Treatment Arms	Fol-low/up	Impact on Lipid Parameters	CV Outcomes
Raal *et al.* [107]	Evolocumab	Patients with homozygous FCH	49	Evolocumab 420 mg Q4W or placebo	12 weeks	↓LDL by 30.9% (P<0.0001)	N/A
Sullivan *et al.* [102]	Evolocumab	Patients with statin intoler-ance	160	Evolocumab at doses of 280 mg, 350 mg or 420 mg; or evolocumab at 420 mg + ezetimibe at 10 mg (SC Q4W); or 10 mg ezetimibe +placebo	12 weeks	↓LDL by 15 to 63% (P<0.001)	N/A
Stroes *et al.* [101]	Evolocumab	Hypercholes-terolemic patients with statin intoler-ance	307	Evolocumab 140 mg Q2W or evolocumab 420 mg QM + oral placebo or SC placebo Q2W or QM + daily oral ezetimibe 10 mg	12 weeks	↓LDL by 53 to 56% from base-line and by 37 to 39% compared to ezetimibe (P<0.001)	N/A
Koren *et al.* [103]	Evolocumab	Patients with fasting LDL ≥100 and <190 mg/dl and Framingham risk scores ≤10%	614	Oral placebo and SC placebo Q2W; oral placebo and SC placebo QM; ezetimibe and SC placebo Q2W; ezetimibe and SC placebo QM; oral placebo and evolocumab 140 mg Q2W; or oral placebo and evolocumab 420 mg QM	12 weeks	↓LDL by 55 to 57% compared to placebo and by 38 to 40% com-pared to ezetimibe (P<0.001); favorably altered other lipopro-teins	N/A
Blom *et al.* [106]	Evolocumab	Patients with a range of CV risks	901	Background lipid-lowering therapy with di*et al.* one or diet plus atorvastatin 10 mg daily, atorvastatin 80 mg daily, or atorvastatin 80 mg daily plus ezetimibe 10 mg daily, evolo-cumab 420 mg daily or placebo every 4 weeks if LDL ≥75 mg/dl	52 weeks	↓LDL by 57% compared to pla-cebo (P<0.001); reductions were 55.7% in the diet-alone group, 61.6% in the 10 mg atorvastatin group, 56.8% in the 80 mg atorvastatin group and 48.5% in the combination of 80 mg atorvastatin and 10 mg ezetimibe group; ↓apo-b, non-HDL, Lp(a) and TG levels	N/A
Mcken-ney *et al.* [108]	Alirocumab	LDL-C ≥100 mg/dl	183	SC placebo Q2W; alirocumab 50, 100, or 150 mg Q2W; or alirocumab 200 or 300 mg Q4W, alternating with placebo; patients were on stable-dose atorvastatin 10, 20, or 40 mg for ≥6 weeks	12 weeks	↓LDL by 40% to 72% when added to atorvastatin; the reduc-tion was dose- and frequency-dependent	N/A
Roth *et al.* [109]	Alirocumab	LDL ≥100 mg/dl after treatment with 10 mg of atorvastatin for at least 7 weeks	92	80 mg atorvastatin daily plus alirocumab once every 2 weeks, 10 mg of atorvastatin daily plus alirocumab Q2W or 80 mg of atorvastatin daily plus placebo Q2W	10 weeks	All patients on alirocumab had LDL cholesterol level ≤100 mg/dl and at least 90% of those had LDL < 70 mg/dl; the equivalent percentages for patients on placebo were 52% and 17%	N/A

Tableau S2 : Quelques études réalisées sur l'Alirocumab, Mipomersen et Lomitapide (Androulakis *et al.,* 2017).

Study	Treatment	Population	No	Treatment Arms	Fol-low/up	Impact on Lipid Parameters	CV Outcomes
Cannon *et al.* [110]	Alirocumab	High CV and elevated LDL-C despite maximal doses of statins	720	SC alirocumab 75 mg Q2W +oral placebo or oral ezetimibe 10 mg daily +SC placebo on a background of statin therapy	104 weeks	↓ LDL by 50.6% in the alirocumab *vs*. 20.7% in the ezetimibe group (P<0.0001); 77% of alirocumab and 45.9% of ezetimibe group achieved LDL<1.8 mmol/L (P<0.0001)	N/A
Robinson *et al.* [114]	Alirocumab	High CV and LDL ≥70 mg/dl and background treatment despite maximal doses of statins	2341	Alirocumab 150 mg or placebo as a 1-ml subcutaneous injection Q2W	72 weeks	↓LDL by 62% compared to placebo (p<0.001)	↓ rate of MACE(HR:0.52, P=0.02)
Sabatine *et al.* [115]	Evolocumab	Patients who had completed 1 of 12 phase 2 or 3 studies ("parent trials") of evolocumab	4465	Evolocumab (140 mg Q2W or 420 mg monthly) + standard therapy or standard therapy alone.	11,1 months	↓LDL by 61% compared to standard therapy alone (p<0.001)	↓ rate of MACE (HR:0.47%, P=0.003)
Stein *et al.* [119]	Mipomersen	Heterozygous familial hypercholesterolemia	114	mipomersen 200 mg SC, QW or placebo	28 weeks	↓LDL-C by 28.0% compared with 5.2% [-0.5% to 10.9%] increase with placebo (P<0.001); ↓apo-lipoprotein-B, total cholesterol, lipoprotein(a) (P<0.001)	N/A
Thomas *et al.* [120]	Mipomersen	High CV and LDL ≥100 mg/dl and background treatment despite maximal doses of statins	158	mipomersen 200 mg SC, QW or placebo for 26 weeks	24 weeks	↓ LDL by 36.9% compared with placebo at -4.5% (p < 0.001); target LDL <100 mg/dl in 76% of mipomersen and 38% of placebo patients; ↓apo- B and Lp(a) (P < 0.001)	N/A
Cuchel *et al.* [122]	Lomitapide	Homozygous familial hypercholesterolemia	6	Lomitapide at 0.03, 0.1, 0.3, and 1.0 mg/kg per day for 4 weeks	4 weeks	↓ LDL 50.9% and apo- B levels by 55.6% (P<0.001)	N/A