

UE8 : Nutrition  
Pr Lehmann-Che (biologiste)  
Le 14/10/2016 de 13h30 à 16h30  
Ronéotypeuse : SOTTO Eléonore  
Ronéoficheur/lecteur : SALA Romain

## Cours n°6 : Lipoprotéines, Cholestérol et dyslipidémies

*Les points importants/questions tombables seront notifiés d'un « important ». Cependant, la prof n'exclut pas de poser des questions sur d'autres éléments. Elle a accepté de relire la ronéo.  
Mail du Pr Lehmann Che : [jacqueline.lehmann-che@sls.aphp.fr](mailto:jacqueline.lehmann-che@sls.aphp.fr)*

## Sommaire

Rappel : Les lipides

### I/ Le métabolisme du cholestérol

#### 1- Introduction

Structure et propriétés du cholestérol  
Rôle physiologique essentiel  
Importance physiopathologique

#### 2- Vue d'ensemble du métabolisme

Biosynthèse  
Elimination  
Recyclage  
Métabolisme

#### 3- Biosynthèse du cholestérol

L'acétate : précurseur unique  
Les différentes étapes  
Bilan énergétique  
Régulation de la biosynthèse  
Vue d'ensemble de la biosynthèse des isoprénoïdes

#### 4- Devenir du cholestérol

### II/ Le transport plasmatique des lipides

#### 1- Les lipoprotéines

Structure générale d'une lipoprotéine  
Les différentes lipoprotéines  
Types et composition

#### 2- Les acteurs du métabolisme des lipoprotéines

Les apoprotéines  
Les récepteurs des lipoprotéines  
Les enzymes et protéines de transfert

#### 3- Le métabolisme des lipoprotéines

Vue d'ensemble  
Voie exogène  
Voie endogène  
Voie inverse

### III/ Les pathologies du métabolisme des lipoprotéines : dyslipoprotéïnémies

#### 1- Description, diagnostic

Interrogatoire et examen clinique  
Bilan lipidique de base  
Les méthodes historiques  
Hyperlipidémies primaires

#### 2- Traitement

## Rappel : Les lipides

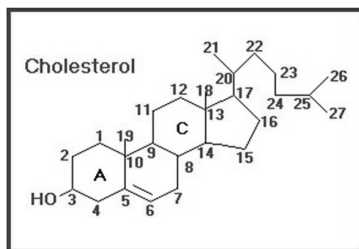
Les lipides constituent un groupe de molécules extrêmement hétérogène. Il existe des milliers de lipides différents, dont :

- les acides gras, qui peuvent saturés ou non, et à nombre de carbone variable ; ils sont une source d'énergie majeure pour les cellules et sont les précurseurs des lipides. Ils sont stockés sous forme de triglycérides en se combinant au glycérol.
- Les lipides complexes, qui sont des constituants de base des membranes et qui ont un rôle important dans certaines voies de signalisation (*cf. cours d'UE1 d'Hélène Cavé*).
- Les glycérolipides, comme les triglycérides (forme de stockage)
- Le cholestérol, qui est un précurseur important de nombreux composés (hormones stéroïdes, acides biliaires, vitamine D3) et un constituant obligatoire des membranes.

## I/ Le métabolisme du cholestérol

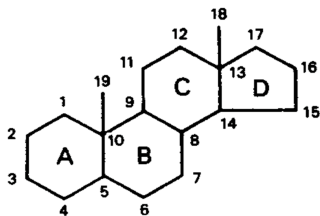
### 1- Introduction

#### Structure et propriétés du cholestérol



Le cholestérol est un lipide neutre. C'est un stérol : il est caractérisé par la présence d'un noyau stéroïde. Le noyau stéroïde comporte 17 carbones répartis en 4 cycles : un cycle phénanthrène (cycles A, B et C) et un cycle cyclopentane (cycle D). En plus du noyau stéroïde, le cholestérol comporte une chaîne latérale de 8 carbones en C17 et un hydroxyle en C3, qui constitue son unique partie hydrophile et son site d'estérification.

NB : Le noyau stéroïde est un noyau très important, on sait le synthétiser en laboratoire, mais il s'agit d'un processus très complexe.



*Noyau stéroïde*

Le cholestérol existe sous deux formes :

- Sous forme libre : il est alors amphipatique
- Sous forme estérifiée : il est alors totalement hydrophobe (car son OH est caché)

Le cholestérol peut être estérifié par des acides gras à longue chaîne. Le cholestérol estérifié est la forme de stockage.

Selon la localisation, les enzymes qui estérifient le cholestérol vont être différentes :

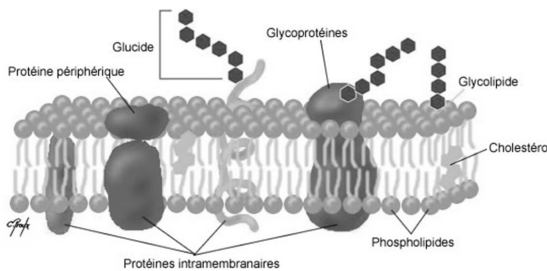
- en intracellulaire, plus précisément dans le réticulum endoplasmique, le cholestérol est estérifié par l'Acyl CoA-cholestérol acyltransférase (ACAT)
- en extracellulaire, c'est-à-dire dans le sang, le cholestérol est estérifié par la Lécithine-cholestérol acyltransférase (LCAT)

La désestérification du cholestérol est effectuée par une enzyme unique, en intracellulaire comme en extracellulaire : la Cholestérol estérase.

#### Rôle physiologique essentiel du cholestérol

On parle souvent de bon et de mauvais cholestérol, mais c'est un abus de langage : c'est une question de quantité et non de qualité. Le cholestérol est indispensable à de nombreux animaux, y compris l'Homme. Il est présent dans tous les tissus et dans les lipoprotéines plasmatiques.

Il a un rôle essentiel dans la structure des membranes de TOUTES les cellules de l'organisme et de la couche externe des lipoprotéines plasmatiques (*petits sacs permettant le transport des lipides dans le sang, détaillé dans la suite du cours*). Il a un rôle de précurseur pour de nombreux composés, comme les hormones stéroïdes, les acides biliaires et la vitamine D, qui sont les autres stéroïdes de l'organisme.



*Le cholestérol s'enfonce dans la bicouche phospholipidique de la membrane plasmique ; il a un rôle de fluidification de la membrane. Sans lui, la membrane serait totalement rigide (ce qui est incompatible avec le mode de vie de nos cellules).*

### Importance physiopathologique du cholestérol

Le cholestérol est un « lipide médiatisé » car il y a une forte corrélation entre concentrations élevées de cholestérol dans le sang et maladies cardiovasculaires. Il est la première cause de mortalité et de morbidité des pays à mode de vie de type occidental.

En effet, il participe à la genèse de l'athérosclérose, qui entraîne des atteintes :

- cérébrales (accident vasculaire cérébral ischémique)
- coronariennes (infarctus du myocarde)
- périphériques (artérite des membres inférieurs)

Il est aussi un constituant des calculs biliaires (puisque'il est le précurseur des acides biliaires).

### 2- Vue d'ensemble du métabolisme du cholestérol

#### Biosynthèse

Toutes les cellules (nucléées) peuvent synthétiser le cholestérol. Mais en pratique, la biosynthèse du cholestérol est essentiellement hépatique (4/5) et un peu intestinale (*le foie le fabrique pour les autres*). C'est une biosynthèse complexe et coûteuse, qui se déroule dans différents compartiments cellulaires (cytosol, RE). Elle nécessite donc une régulation très fine : elle est régulée par l'apport alimentaire.

#### Élimination

Il n'y a pas de dégradation possible du cholestérol facilitant son élimination. Il est obligatoirement éliminé dans les selles, via la bile (cholestérol + acides biliaires). Le cholestérol éliminé dans les selles est sous la forme de coprostérol.

#### Recyclage

Le cholestérol biliaire est réabsorbé par le tube digestif puis recyclé par le foie.

#### Métabolisme

L'apport exogène de cholestérol (cad par l'alimentation) est d'environ 0,5 à 2g par jour, avec un rendement d'absorption de 50%. Les besoins quotidiens en cholestérol étant de 1,2 à 1,5g par jour, il y

a une (petite) synthèse endogène de cholestérol, par le foie et l'intestin, complétant l'apport exogène afin de couvrir les besoins.

Le cholestérol peut avoir des destinées métaboliques différentes. Il y a donc plusieurs transports possibles du cholestérol :

- le transport hépatofuge (du foie vers la périphérie)
- le transport hépatopète (de la périphérie vers le foie)
- le transport entéro-hépatique (correspond à la réabsorption intestinale du cholestérol)

### 3- Biosynthèse du cholestérol

*La prof ne nous demande pas de connaître cette biosynthèse en détails. Elle veut que nous comprenions la logique. Aucune formule développée n'est à connaître. Les éléments importants à retenir sont notés à côté des schémas.*

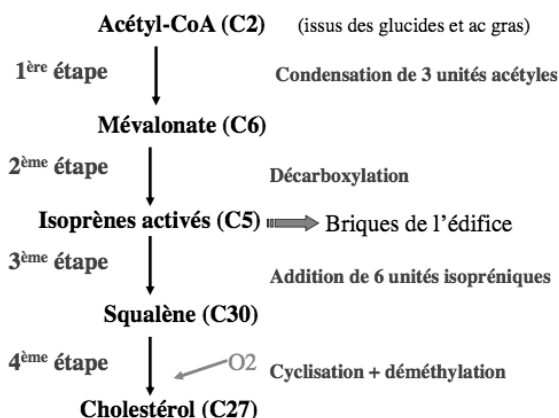
L'acétate : précurseur unique

Acétate :  $\text{CH}_3 - \text{COO}^-$

Le cholestérol est une molécule complexe, cyclique, mais qui n'est finalement constituée qu'à partir d'acétates collés ensemble.

La forme activée de l'acétate est l'Acétyl CoA ( $\text{CH}_3 - \text{CO} - \text{S} - \text{CoA}$ ), molécule à 2 carbones issus des glucides et des acides gras.

Différentes étapes



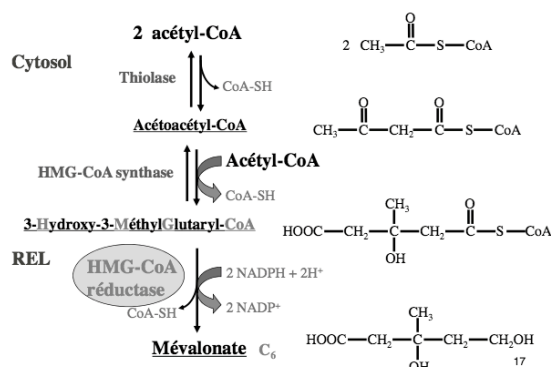
La première étape est la condensation de 3 unités acétyl apportées par 3 Acétyl CoA, ce qui forme le mévalonate (composé à 6 carbones).

La deuxième étape est la décarboxylation du mévalonate pour former un isoprène activé (composé à 5 carbones). Les isoprènes activés sont les « briques de l'édifice ».

La troisième étape est la condensation de 6 unités isopréniques activées, ce qui aboutit au squalène, composé à 30 carbones.

Enfin, la quatrième étape est la conversion du squalène en cholestérol, par cyclisation et déméthylation, en aérobie.

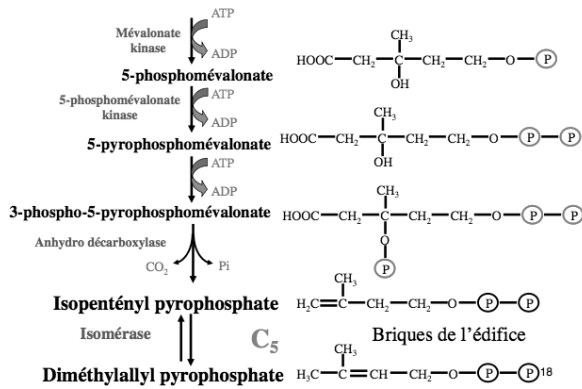
1<sup>ère</sup> étape : synthèse du mévalonate à partir de l'acétyl Coa



L'HMG CoA réductase est l'enzyme clé du métabolisme du cholestérol, car elle est le siège de la régulation. La régulation a donc lieu précocément (lors de la première étape). Elle n'est présente que dans le réticulum endoplasmique lisse (REL), donc cette étape a lieu dans le REL.

*NB : l'HMG CoA Réductase est un des points les plus importants du cours.*

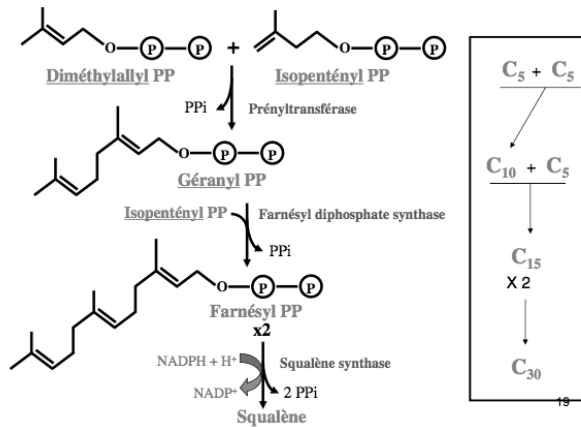
2° étape : Conversion du mévalonate en 2 unités isopréniques activées



Le mévalonate est phosphorylé plusieurs fois pour obtenir le 3-phospho-5-pyrophosphomévalonate.

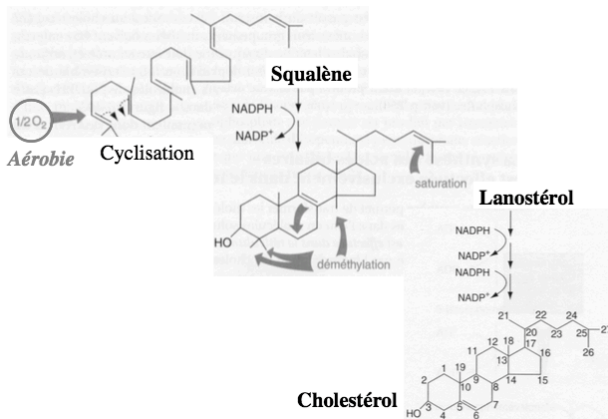
On obtient finalement deux isoprènes activés différents : l'isopentényl pyrophosphate et le diméthylallyl pyrophosphate. Ces deux isomères sont en équilibre.

3° étape : Condensation de 6 unités isoprènes activés → le squalène



Six isoprènes activés formés à l'étape précédente sont combinés pour former le squalène.

4° étape : Conversion du squalène en cholestérol



Le squalène est une molécule linéaire. Il va être cyclisé sous l'effet de l'oxygène jusqu'à donner le cholestérol.

Bilan énergétique

La synthèse du cholestérol consomme en grande quantité :

- de l'acétyl CoA, issu du métabolisme des glucides et des acides gras
- du NADPH, H+, issu de la voie des pentoses phosphate, navette citrate - malate - pyruvate
- de l'ATP, issu du cycle de Krebs et de la chaîne respiratoire

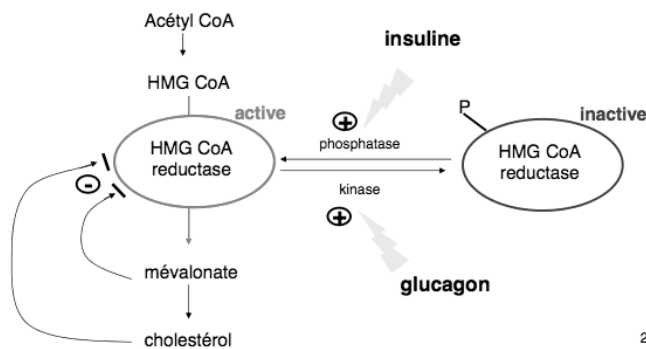
La synthèse du cholestérol est une synthèse coûteuse, qui nécessite donc une régulation exemplaire (*il n'est pas question pour la cellule de gaspiller de l'énergie en fabriquant un composé dont on n'a pas besoin, d'autant plus quand son excès est pathogène*).

### Régulation de la biosynthèse du cholestérol

Il y a deux niveaux de régulation :

- une régulation à court terme dans le foie, centrée sur l'HMG CoA réductase
- une régulation à long terme au niveau périphérique

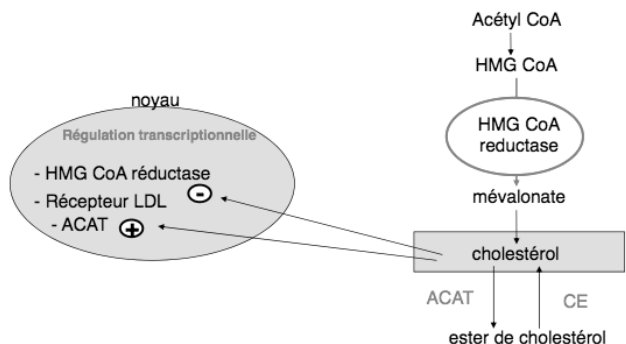
Régulation à court terme dans le foie :



La régulation à court terme dans le foie concerne l'HMG CoA réductase. L'HMG CoA réductase est régulée négativement par son produit, le mévalonate, et par le cholestérol. Par ailleurs, l'HMG CoA réductase est régulée par phosphorylation/déphosphorylation. Elle est active sous forme déphosphorylée et inactive sous forme phosphorylée. L'insuline active une phosphatase qui active l'HMG CoA

réductase et le glucagon active une kinase qui l'inhibe.

Régulation à long terme au niveau périphérique :

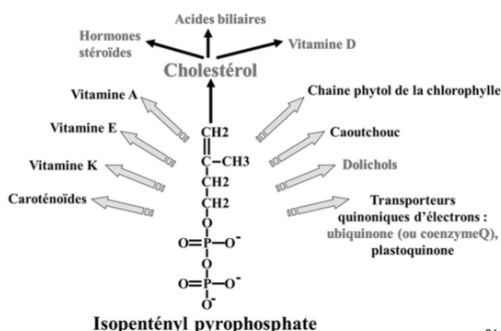


La régulation à long terme au niveau périphérique fait intervenir des régulations transcriptionnelles (l'expression de certains gènes est modifiée). Le cholestérol en excès inhibe la synthèse de l'HMG CoA réductase et du récepteur au LDL (qui permet aux tissus périphériques de capter le cholestérol), et active la synthèse de l'ACAT, l'enzyme qui

l'estérifie en intracellulaire pour le stocker.

### Vue générale de la synthèse des isoprénoïdes

Isoprénoïdes : chaîne phytol de la chlorophylle, caoutchouc, dolichols, ubiquinone, plastoquinone, vitamines A, E, K et caroténoïdes.

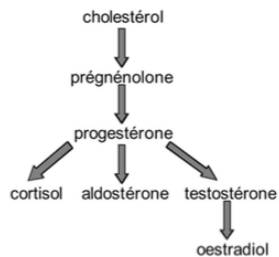


Dans la nature (pas que chez l'Homme), les isoprènes ne servent pas qu'à la biosynthèse du cholestérol, ils sont également des précurseurs des isoprénoïdes.

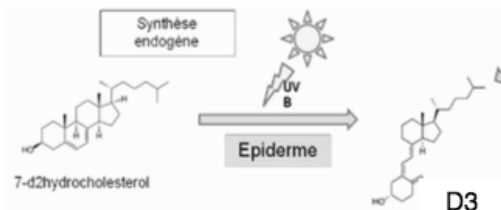
#### 4- Devenir du cholestérol

Le cholestérol est le précurseur :

- des hormones stéroïdes : leur synthèse est continue et régulée au niveau des tissus glandulaires



- des acides biliaires : ils existent sous leur forme conjuguée, ce qui donne les sels biliaires. Ils sont indispensables à la digestion et à l'absorption des lipides.
- de la vitamine D : la synthèse endogène de la vitamine D se fait au niveau de la peau sous l'effet des UVB, à partir du 7-déhydrocholestérol. Elle peut également être apportée par l'alimentation (vitamine D2 ou ergocalciférol d'origine végétale et vitamine D3 ou cholécalficérol d'origine animale), mais cet apport exogène est souvent insuffisant dans la population occidentale.



### Important

Le cholestérol est un composé indispensable :

- pour les membranes cellulaires
- pour la biosynthèse des hormones stéroïdes, des sels biliaires et de la vitamine D

Il est présent sous deux formes : une forme amphiphile (cholestérol libre) et une forme apolaire (ester de cholestérol). Cette dernière forme est la forme de stockage.

Le métabolisme du cholestérol implique fortement le foie et l'intestin. Sa biosynthèse est coûteuse et donc finement régulée.

L'excès de cholestérol a un rôle pathologique majeur, c'est un vrai problème de santé publique du monde occidental.

## II/ Le transport plasmatique des lipides

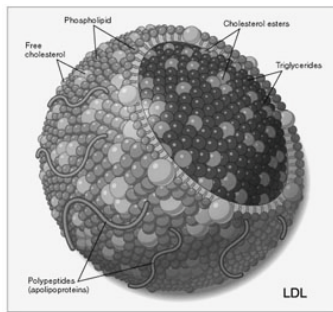
L'apport exogène et la synthèse endogène de lipides (coûteuse et régulée) conduisent à la distribution des lipides dans l'organisme via la circulation sanguine.

Les lipides, qui sont hydrophobes, ont besoin de transporteurs pour circuler dans le sang. Ces transporteurs sont les lipoprotéines.

### 1- Les lipoprotéines

Une lipoprotéine est un édifice moléculaire non covalent (non soudé) entre des lipides et des apoprotéines (un ou plusieurs types d'apoprotéines par lipoprotéine, la plupart du temps il y en a plusieurs).





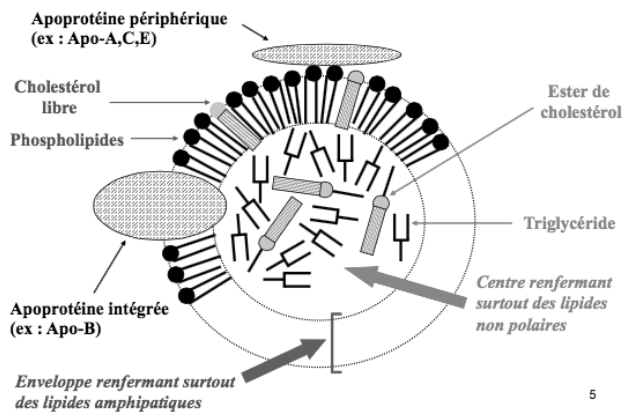
### Structure générale d'une lipoprotéine

La lipoprotéine est divisée en deux parties : la coquille et le cœur.

La coquille est une monocouche de lipides (phospholipides, cholestérol libre) et d'apoprotéines, qui exposent leur partie la plus polaire en surface. C'est une sorte de mini-membrane qui forme un sac, ce qui permet le transport de composés hydrophobes. Les apoprotéines sont enchâssées dans la coquille, soit intégrées soit exposées en surface.

Le cœur contient les composés très hydrophobes qu'il faut transporter : les triglycérides et le cholestérol estérifié.

Une lipoprotéine est un édifice dynamique, car le contenu de la lipoprotéine et les apoprotéines évoluent au cours du temps.



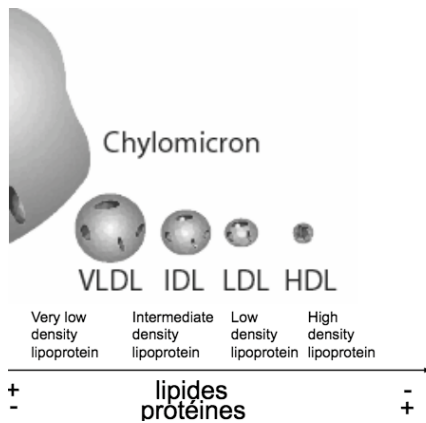
Les apoprotéines intégrées sont enchâssées dans la coquille, elles ont un rôle dans la structuration de cette coquille.

Les apoprotéines périphériques sont exposées à la surface de la coquille, elles peuvent changer au cours du temps.

### Les différentes lipoprotéines

Il existe plusieurs types de lipoprotéines, dont 5 principales :

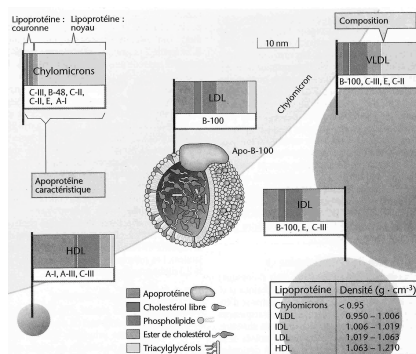
- le chylomicron : c'est la lipoprotéine la plus grosse
- le VLDL (very low density lipoprotein)
- l'IDL (intermediate density lipoprotein)
- le LDL (low density lipoprotein)
- le HDL (high density lipoprotein) : la plus petite et la plus dense



La plus grosse lipoprotéine est le chylomicron. Plus elles sont denses, plus elles sont petites, pauvres en lipides et riches en protéines.

NB : la photo est à l'échelle.

### Types et composition



### Représentation de la composition des différentes lipoprotéines par code couleur

La largeur de chaque bande de couleur reflète la proportion du composé correspondant dans la lipoprotéine.

### Représentation de la composition des différentes lipoprotéines sous forme de tableau

|                        | MOBILITE ELECTROPHORESE | TAILLE (micron) | COMPOSITION            | APOPROTEINES       |
|------------------------|-------------------------|-----------------|------------------------|--------------------|
| <b>CHYLOMICRONS</b>    | ORIGINE                 | 750 à 10 000    | 90% TG                 | 2% apoprotéines    |
|                        |                         |                 | 5% phospholipides      | Apo AI AII         |
|                        |                         |                 | 3% cholest. et esters  | AIV B48 (C et E)   |
| <b>VLDL</b>            | PRE-BETA                | 300 à 800       | 60% TG                 | 5-10% apoprotéines |
|                        |                         |                 | 15% phospholipides     | B 100              |
| <b>IDL ET REMNANTS</b> |                         |                 | 20% cholestérol        | C (E)              |
|                        |                         |                 | 50% TG                 | E, B               |
| <b>LDL</b>             | BETA                    | 200 à 220       | 50% cholestérol        |                    |
|                        |                         |                 | 10% TG                 | 22% apoprotéines   |
|                        |                         |                 | 20-25% phospholipides  | B 100              |
| <b>HDL</b>             | ALPHA                   | 70 à 95         | 70% cholest. et esters |                    |
|                        |                         |                 | 5% TG                  | 45 à 50%           |
|                        |                         |                 | 25% phospholipides     | Apo AI AII         |
|                        |                         |                 | 20% cholest. et esters | C (D,E)            |

NB : Les pourcentages ne sont pas à connaître. Il faut savoir uniquement les relations quantitatives entre les différentes lipoprotéines, comme décrit ci-après.

Les chylomicrons sont de grosses molécules, très riches (les plus riches) en triglycérides mais contenant peu de phospholipides. Cela signifie qu'ils ont une coquille très fine et un cœur bien rempli. Chylomicrons = sac à triglycérides.

Le VLDL contient un peu moins de triglycérides que le chylomicron, mais il contient plus de phospholipides et de cholestérol. Sa coquille est un peu plus épaisse que celle du chylomicron.

Les IDL et remnants sont des évolutions des chylomicrons ou des VLDL. Ils contiennent autant de triglycérides que de cholestérol.

Les LDL sont relativement pauvres en triglycérides mais très riches en cholestérol.

Les HDL sont très pauvres en triglycérides, mais contiennent beaucoup de phospholipides, de cholestérol et d'apoprotéines (les plus riches en apoprotéines).

Schématiquement :

- les LDL sont les transporteurs du cholestérol
- les chylomicrons et les VLDL sont les transporteurs des triglycérides

- plus une lipoprotéine est riche en phospholipides, plus sa coquille est épaisse

2- Les acteurs importants du métabolisme des lipoprotéines

**Les apoprotéines (Apo)**

Certaines apoprotéines (les apoprotéines intégrées) ont un rôle structural contribuant à la cohésion et à la solubilité des lipoprotéines. C'est le cas d'Apo B, qui constitue l'armature fixe des lipoprotéines de grande taille (c'est-à-dire chylomicrons et VLDL).

D'autres apoprotéines ont un rôle clé de reconnaissance de récepteurs spécifiques à la surface de cellules et de régulation de certaines enzymes indispensables au métabolisme des lipoprotéines.

**Remarque : les apoprotéines périphériques les plus petites (A, C et E) peuvent être facilement transférées d'une lipoprotéine à une autre. Certaines lipoprotéines sont issues du catabolisme d'autres lipoprotéines, par échange d'apoprotéines.**

| Apo  | MM (KDa) | Localisation                                 | Rôle structural |
|------|----------|--|-----------------|
| A1   | 28       | HDL et chylomicrons                          | X               |
| A2   | 34       |  | X               |
| A4   | 46       |  | X               |
| B48  | 246      | Chylomicrons                                 | X               |
| B100 | 549      | VLDL, IDL, LDL                               | X               |
| C1   | 6,5      | Chylomicrons, VLDL, HDL                      |                 |
| C2   | 8,5      | Chylomicrons, VLDL                           |                 |
| C3   | 8,8      | Chylomicrons, VLDL, IDL, +/-LDL              |                 |
| E    | 39       | Chylomicrons, VLDL, IDL +/- autres lipoprot. |                 |

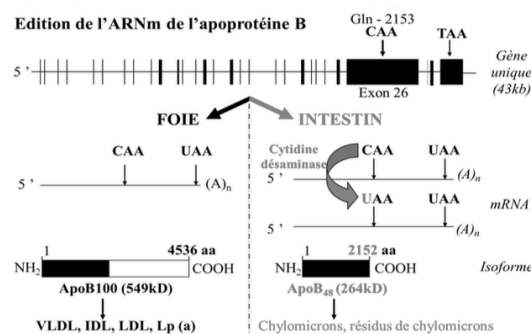
Les A1 sont les apoprotéines majoritaires des HDL. B48 est surtout retrouvée dans les chylomicrons.

Particularité des apoprotéines B

B48 et B100 proviennent du même gène. B48 est une tronquée de B100 (modification post transcriptionnelle originale par apparition d'un codon stop prématuré) :

- dans le foie, l'ARNm est entièrement traduit. On obtient donc la B100, qui s'incorpore dans les VLDL, IDL, et LDL, également produits par le foie.
- dans l'intestin grêle, une cytidine désaminase forme un uracile à partir d'une cytosine, ce qui entraîne l'apparition d'un codon stop (UAA) prématuré. On obtient donc la B48, qui s'incorpore dans les chylomicrons, également produits par l'intestin grêle.

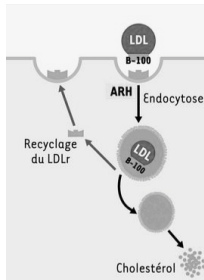
| <b>Apoprotéines B (Apo B)</b>  |                               |
|--------------------------------|-------------------------------|
| <b>Apo B - 100</b>             | <b>Apo B - 48</b>             |
| <b>4536 aa</b>                 | <b>2152 aa</b>                |
| <b>VLDL, IDL, LDL et Lp(a)</b> | <b>Chylomycons et résidus</b> |
| <b>FOIE</b>                    | <b>INTESTIN GRELE</b>         |



## Les récepteurs des lipoprotéines à la surface des cellules

Il y a trois familles de récepteurs :

- le récepteur des LDL, appelé LDLR ou récepteur B/E. Le nom « LDLR » nous informe que ce récepteur a pour ligand principal le LDL, et le nom « récepteur B/E » nous informe que ce récepteur se lie plus particulièrement aux apoprotéines B et E. Le récepteur des LDL est ubiquitaire, néanmoins son expression est particulièrement importante au niveau du foie. Il lie l'Apo B des LDL (haute affinité pour la B100) et l'Apo E des IDL et remnants. Il permet l'endocytose de la lipoprotéine, qui se dirige vers le lysosome ; le récepteur est ensuite recyclé à la membrane.



- le récepteur des remnants de chylomicrons et VLDL, appelé LRP (LDL-receptor related protein) ou récepteur E. Il est ubiquitaire mais son expression est particulièrement importante au niveau du foie. Il lie les Apo E et les enzymes lipase hépatique et lipoprotéine lipase sous forme dimérique lorsqu'elles sont associées aux IDL et remnants.
- Le récepteur des LDL modifiées ou récepteur éboueur (Scavenger R). Il est exprimé à la surface des macrophages. Il lie différents ligands. Il a une faible affinité pour les LDL natives mais une haute affinité pour les LDL modifiées. *Nous en reparlerons en pathologie.*  
Le récepteur éboueur particulier, aussi nommé récepteur des HDL ou SR-BI (scavenger receptor class B type I), est exprimé au niveau du foie et des tissus stéroïdogènes non placentaires. Il lie l'Apo A1 (qui est bien majoritaire sur les HDL). La lipoprotéine n'est pas internalisée : seul le contenu entre dans la cellule.

| Apo  | MM (KDa) | Localisation                                 | Rôle structural | Liaison au récepteur    |
|------|----------|--|-----------------|-------------------------|
| A1   | 28       | HDL et chylomicrons                          | X               |                         |
| A2   | 34       |  | X               |                         |
| A4   | 46       |  | Chylomicrons    | X                       |
| B48  | 246      | Chylomicrons                                 | X               | B/E ou LDLR             |
| B100 | 549      | VLDL, IDL, LDL                               | X               |                         |
| C1   | 6,5      | Chylomicrons, VLDL, HDL                      |                 |                         |
| C2   | 8,5      | Chylomicrons, VLDL                           |                 |                         |
| C3   | 8,8      | Chylomicrons, VLDL, IDL, +/-LDL              |                 |                         |
| E    | 39       | Chylomicrons, VLDL, IDL +/- autres lipoprot. |                 | B/E ou LDLR<br>E ou LRP |

## Les enzymes et protéines de transport

Les trois enzymes essentielles sont :

- la lipoprotéine lipase (LPL) localisée à la paroi vasculaire
- la lipase hépatique (LH), qui joue le même rôle que la LPL mais pas au même endroit
- la lécithine-cholestérol acyltransférase (LCAT) localisée à la surface des HDL, qui estérifie le cholestérol dans la circulation sanguine

Les deux protéines de transfert sont :

- la cholesterol ester transfer protein (CETP), qui transfère les esters de cholestérol
- la phospho lipid transfer protein (PLTP), qui transfère les phospholipides

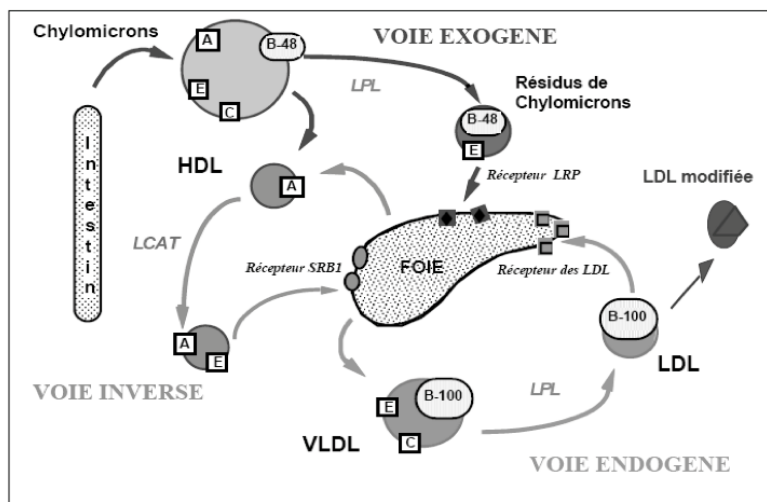
Les protéines de transfert vont intervenir dans la voie inverse.

| Apo  | MM (KDa) | Localisation                                 | Rôle structural | Liaison au récepteur    | Activateur ou Inhibiteur |
|------|----------|--|-----------------|-------------------------|--------------------------|
| A1   | 28       | HDL et chylomicrons                          | X               |                         | LCAT, CETP, PLTP<br>CETP |
| A2   | 34       |  | X               |                         |                          |
| A4   | 46       |  | X               |                         |                          |
| B48  | 246      | Chylomicrons                                 | X               | B/E ou LDLR             |                          |
| B100 | 549      | VLDL, IDL, LDL                               | X               |                         |                          |
| C1   | 6,5      | Chylomicrons, VLDL, HDL                      |                 |                         | LCAT, CETP               |
| C2   | 8,5      | Chylomicrons, VLDL                           |                 |                         | LPL                      |
| C3   | 8,8      | Chylomicrons, VLDL, IDL, +/-LDL              |                 |                         | LPL                      |
| E    | 39       | Chylomicrons, VLDL, IDL +/- autres lipoprot. |                 | B/E ou LDLR<br>E ou LRP |                          |

Il faut retenir le rôle activateur de l'Apo C2 sur la LPL, car nous allons parler de la pathologie associée s'il y a une anomalie de l'Apo C2.

### 3- Le métabolisme des lipoprotéines

#### Vue d'ensemble



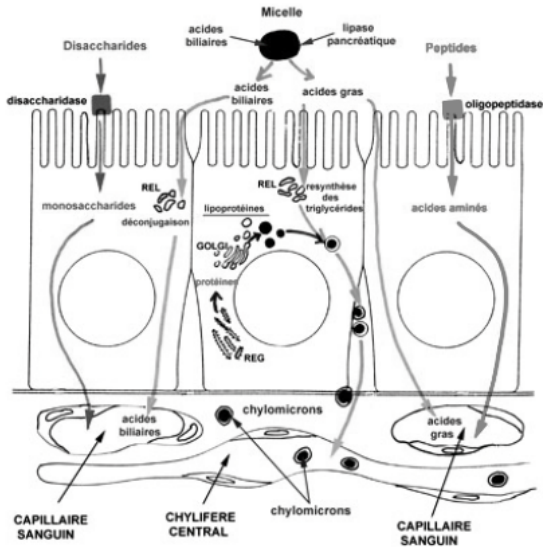
Il y a deux voies d'entrée pour les lipides : l'alimentation (absorption intestinale) et la synthèse endogène (par le foie). Les lipides doivent ensuite être distribués à tous les tissus. Il y a plusieurs chemins :

- la voie exogène : de l'intestin aux tissus périphériques, puis retour vers le foie des lipoprotéines vides
- la voie endogène : du foie aux tissus périphériques, puis retour vers le foie des lipoprotéines vides
- la voie inverse : des tissus périphériques au foie. La voie inverse est capitale : elle empêche l'accumulation du cholestérol dans la périphérie.

#### Le transport des lipides alimentaires vers les tissus : la voie exogène

##### Absorption intestinale des acides gras

Les triglycérides représentent 90% du gras de l'alimentation, le reste étant du cholestérol et des phospholipides (provenant des membranes de cellules ingérées). Dans l'estomac, la lipase gastrique commence à cliver les lipides complexes. Les acides biliaires sont indispensables pour émulsifier ces lipides avec les lipases pancréatiques (micelles). Les lipides complexes sont transformés en briques assimilables par l'organisme, les acides gras et les monoglycérides. Le lieu d'absorption est finalement l'entérocyte.



Les triglycérides, qui avaient été dégradés en acides gras pour être absorbés par l'entérocyte, sont resynthésés dans le REL de l'entérocyte. Ils sont alors pris en charge par les lipoprotéines (**dans l'intestin il s'agit essentiellement de chylomicrons +++**) qui gagnent alors la circulation sanguine.

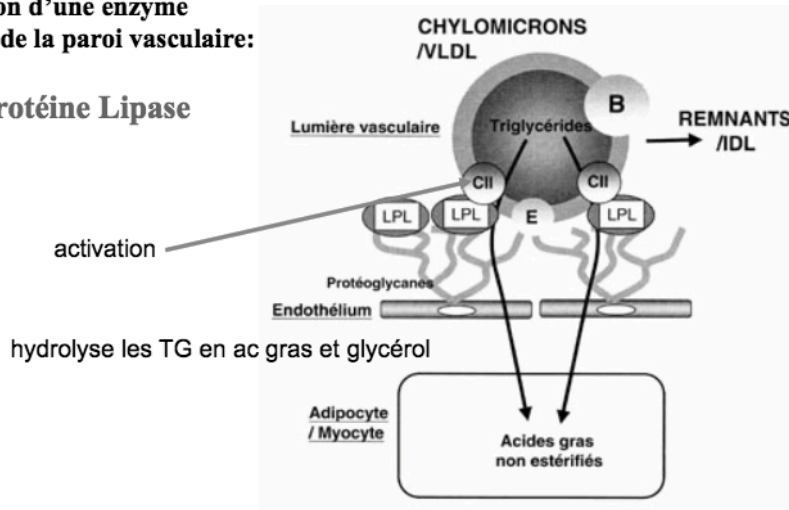
NB : les acides gras libres sont véhiculés par la sérum-albumine.

### Distribution des lipides d'origine alimentaire

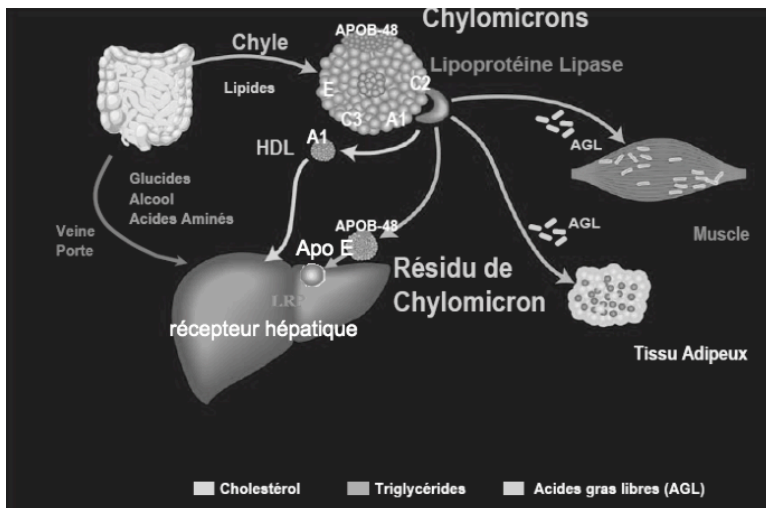
Dans la circulation sanguine, le chylomicron est en contact avec l'endothélium. A la surface de l'endothélium, se trouve la LPL : la LPL hydrolyse les triglycérides en acides gras et glycérol. Ces acides gras et glycérol traversent alors l'endothélium et les membranes des cellules.

#### **Intervention d'une enzyme spécifique de la paroi vasculaire:**

#### **la Lipoprotéine Lipase ou LPL**



Ainsi, au fur et à mesure de sa circulation dans le sang, le chylomicron se vide de ses triglycérides par action de la LPL. Il devient un remnant de chylomicron (chylomicron vidé de son contenu). L'Apo C2 à la surface des chylomicrons active la LPL.



Le remnant de chylomicron retourne au foie. Il est reconnu par son récepteur, le LRP, via son Apo B48.

Au cours de la circulation du chylomicron, des fragments de sa coquille (contenant des Apo A1) vont se détacher et former les HDL.

## Important

La voie exogène concerne le transport des lipides issus de l'alimentation. Les lipoprotéines de la voie exogène sont les chylomicrons.

Les chylomicrons sont composés essentiellement de triglycérides et des apoprotéines B48, E, C2 et A1.

La voie exogène permet la distribution des lipides alimentaires aux tissus périphériques par action de la lipoprotéine lipase (LPL).

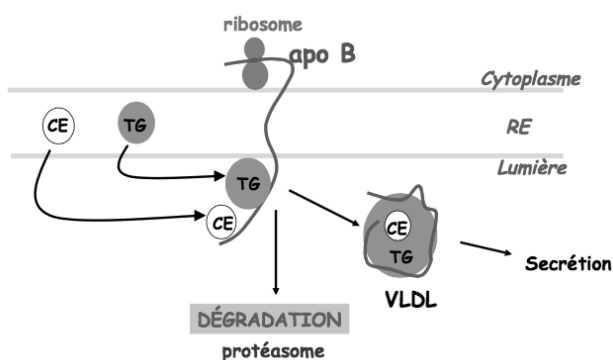
Les chylomicrons retournent au foie sous forme de remnants de chylomicrons.

Les chylomicrons circulants permettent la formation des HDL.

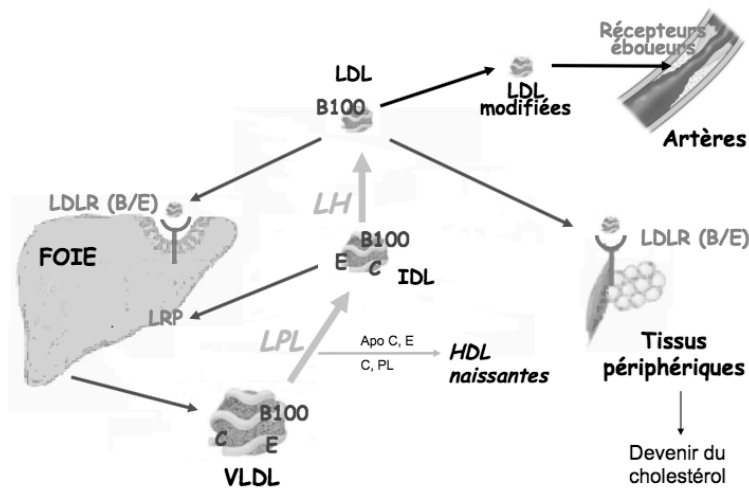
## Le transport du foie vers les tissus extra hépatiques : la voie endogène

### Biosynthèse des VLDL

L'Apo B100 est synthétisée continuellement, même quand il n'y a pas de cholestérol estérifié et de triglycérides à disposition. Quand du cholestérol estérifié (CE) et des triglycérides sont prêts à être transportés, il y a formation de VLDL comprenant l'Apo B100. Si l'Apo B n'entre pas en contact avec du CE ou des triglycérides, elle sera dégradée au niveau du protéasome



### Distribution des lipides synthétisés ou recyclés par le foie



Dans la circulation sanguine, la VLDL subit, comme les chylomicrons, l'action de la LPL.

Une VLDL vidée de son contenu après action de la LPL se nomme une IDL.

Une IDL a deux devenirs possibles :

- elle peut continuer à distribuer ses triglycérides, qui sont cette fois-ci dégradés en acides gras par la lipase hépatique (LH), et ainsi devenir une LDL (logique : une LDL a moins de triglycérides qu'une IDL)
- elle peut retourner au foie via le LRP

Des HDL sont également formées à partir de fragments de VLDL.

La LDL a également deux devenirs :

- elle peut continuer à distribuer son petit taux de triglycérides
- elle peut retourner au foie via le LDLR (ou B/E)

Remarque : Lorsque les cellules ne captent plus les lipides circulants (par exemple parce qu'elles ont déjà assez de cholestérol), elles ne vont plus exposer à leur surface le LDLR. Les LDL continuent alors à circuler, et ils finissent par s'oxyder. On obtient des LDL modifiées, qui sont reconnues par un récepteur différent, le Scavenger, à la surface des macrophages. Les macrophages ayant lié des LDL modifiés participent à la genèse de la plaque d'athérome.

### Régulation du cholestérol intracellulaire

Quand la cellule a besoin de cholestérol, elle expose à sa surface le LDLR, qui va permettre l'endocytose de la LDL, qui se dirige vers le lysosome : le cholestérol peut être utilisé pour des biosynthèses ou stocké par la cellule, et le LDLR est recyclé à la membrane.

Une cellule qui n'a pas besoin de cholestérol n'expose plus le LDLR.

## Important

La voie endogène concerne le transport des lipides synthétisés ou recyclés par le foie. Les lipoprotéines de la voie endogène sont les VLDL.

Les VLDL sont composés essentiellement de triglycérides et des apoprotéines B100, E et C2.

La voie endogène permet la distribution des lipides synthétisés ou recyclés par le foie aux tissus périphériques par action de la lipoprotéine lipase (LPL).

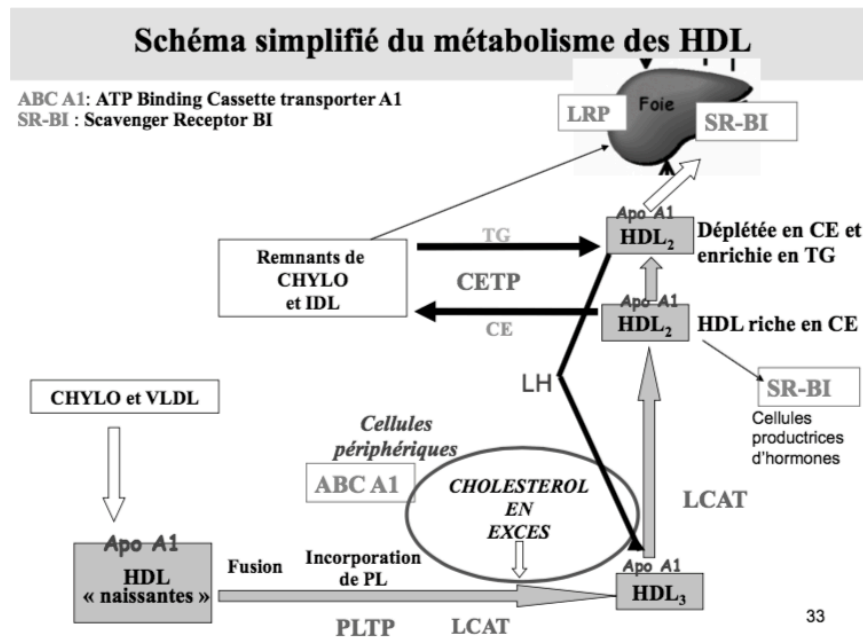
Les VLDL qui se vident deviennent des IDL, qui peuvent distribuer leur TG par action de la lipase hépatique ou retourner directement au foie via le LRP.

Les IDL qui se vident deviennent des LDL, qui peuvent distribuer leur cholestérol aux cellules via le LDLR ou retourner au foie via le LDLR.

Les VLDL (et un peu les IDL) circulantes permettent la formation des HDL.



## Le transport du cholestérol de la périphérie vers le foie : la voie inverse



La voie inverse permet d'éviter une accumulation de cholestérol dans la circulation sanguine en ramenant le cholestérol vers le foie.

Les lipoprotéines de la voie inverse sont les HDL. Les HDL sont des fragments de chylomicrons, VLDL ou IDL riches en Apo A1 notamment. Les HDL naissantes sont vides : contrairement aux autres lipoprotéines qui sont pleines au départ et se vident au fur et à mesure de leur trajet dans le sang, les HDL sont vides au départ et se remplissent du cholestérol périphérique en excès.

Sous l'action de la PLTP, les HDL naissantes incorporent des phospholipides.

Le cholestérol en excès est capté à la surface des cellules par l'ABC A1 (ATP binding cassette transporter A1) qui l'amène à la surface des HDL, où il est estérifié par la LCAT ; ce cholestérol estérifié est alors incorporé dans la HDL. On obtient des HDL3 puis des HDL2, riches en cholestérol estérifié.

Le SR-BI, à la surface des cellules productrices d'hormones (tissus stéroïdogènes) offre une seconde chance au cholestérol d'être capté.

Des échanges de TG et de CE sont possibles entre HDL2 et remnants de chylomicrons et IDL, sous l'action de la CETP, avant qu'ils ne retournent au foie. On a donc des HDL2 riches en cholestérol estérifié et des HDL2 moins riches en cholestérol mais avec plus de triglycérides.

Sous l'action de la LH, les HDL2 redeviennent des HDL3.

### Important

La voie inverse est la voie de transport retour du cholestérol, de la périphérie jusqu'au foie. Les lipoprotéines de la voie inverse sont les HDL. Le cholestérol lié aux HDL est souvent appelé « bon cholestérol » car il ne va pas rester en excès en périphérie.

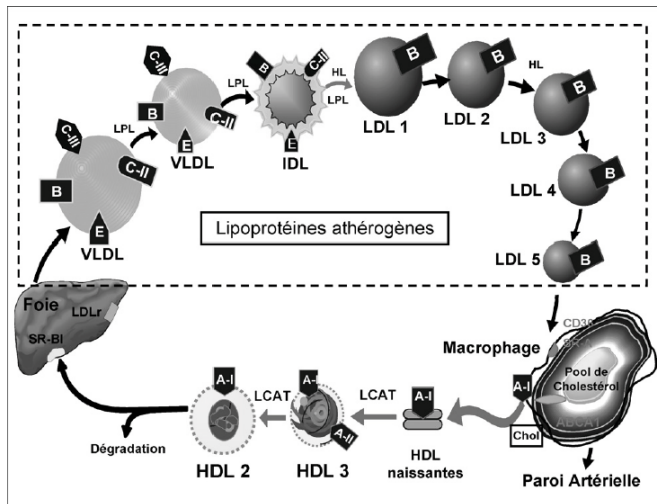
Les HDL naissantes sont composés de phospholipides, de cholestérol et des apoprotéines E, A1 et captent l'apoprotéine C à partir des autres lipoprotéines.

La HDL3 ramasse le cholestérol périphérique et le stocke sous forme d'ester de cholestérol.

La HDL2 fait des échanges de cholestérol estérifié et de triglycérides avec les remnants de chylomicrons et les IDL.

La lipase hépatique redonne des HDL3 à partir des HDL2, qui se rechargent en cholestérol (boucle).

### Lipoprotéines et transport des lipides

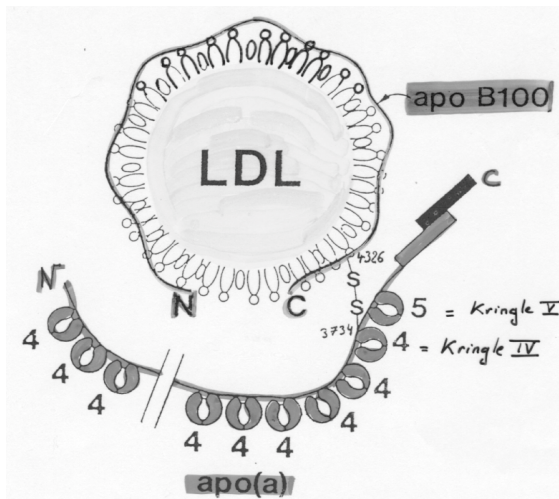


Ce qu'on nomme communément le « mauvais cholestérol » correspond aux lipoprotéines athérogènes, qui sont essentiellement les différents LDL en excès (cf. remarque p.16).

Ce qu'on nomme communément le « bon cholestérol » correspond au cholestérol de la chaîne des HDL.

### Une particularité : la Lp(a)

*Ce paragraphe n'est normalement pas à retenir.*



La Lp(a) est une lipoprotéine à fonction encore inconnue. Elle pourrait constituer un facteur de risque de l'accident cardio-vasculaire aigu. C'est un type de LDL, comprenant de l'Apo B100, relié par un pont disulfure à l'apo (a). L'apo (a) est une glycoprotéine spécifique de grande taille, très riche en acide sialique et ayant une forte homologie avec le plasminogène. Il en existe 34 isoformes et il y a des polymorphismes de séquence.

### III/ Les pathologies du métabolisme des lipoprotéines : dyslipoprotéinémies primaires

La dyslipoprotéinémie est caractérisée par une anomalie du taux sanguin de lipides. Dans ce cours n'est traité que le cas des dyslipoprotéinémies primaires, c'est-à-dire des erreurs innées du métabolisme des lipoprotéines. Il existe également des dyslipoprotéinémies secondaires à d'autres pathologies qui ont induit une altération du métabolisme des lipides. Dans la population occidentale, les dyslipoprotéinémies secondaires sont plus fréquentes que les primaires.

#### 1- Diagnostic et description

#### Interrogatoire et examen clinique

Le diagnostic des dyslipoprotéinémies est fondé sur deux éléments, l'**interrogatoire** et l'**examen clinique**. L'interrogatoire clinique vise à rechercher d'éventuels antécédents familiaux de maladies cardiovasculaires, tels que des infarctus du myocarde à un âge précoce, permettant ainsi de diagnostiquer une dyslipoprotéinémie d'origine familiale. L'examen clinique comprend la recherche de signes révélant un dépôt extravasculaire de cholestérol, comme :

- les **xanthomes**, qui sont des petites tumeurs bénignes de tissu conjonctif sur lequel se sont accumulés des dépôts de cholestérol. Il existe des cas de xanthomes cutanés ou tendineux (tendon d'Achille, extenseurs des doigts).
- le **xanthélasma**, qui est une variété particulière de xanthomes au niveau des yeux, avec accumulation de lipides et de macrophages.
- l'**arc cornéen** (gérontoxon, arc sénile ou arc lipodique), qui correspond à un pourtour blanc se situant autour de l'iris.

### **Bilan lipidique de « base » : EAM**

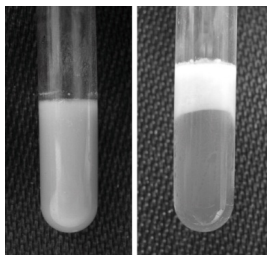
La première chose à faire en cas de suspicion d'une dyslipidémie est un **bilan lipidique de « base »**, ou **EAL** (Exploration d'une Anomalie Lipidique).

Il est impératif que le patient effectuant ce bilan soit à **jeun** depuis 12 à 14 heures, pour éviter que le bilan ne soit totalement faussé.

Pendant ce bilan, on vérifie plusieurs points, à commencer par **l'aspect du sérum** au moment de la décantation :

- un sérum opalescent est signe d'excès de chylomicrons et/ou de VLDL.
- un sérum lactescent est signe d'une hypertriglycéridémie sévère.

Pour faire la différence entre un excès de chylomicrons et de VLDL en cas d'opalescence, le sérum est conservé au moins 12 heures à 4°C : si un anneau de crémage se forme, ce sont les chylomicrons qui sont en excès.



*A gauche : excès de VLDL  
A droite : excès de chylomicrons*

On effectue ensuite un dosage des **triglycérides (TG)**, du **cholestérol total (CT)**, et du **cholestérol-HDL (C-HDL)**, et un calcul du cholestérol-LDL (C-LDL).

|                                |                |                                   |  |
|--------------------------------|----------------|-----------------------------------|--|
| <b>Aspect limpide du sérum</b> |                |                                   |  |
| TG=                            | 0,4-1,8 mmol/l | } Test colorimétrique enzymatique | <i>Valeurs normales de l'EAL</i>                             |
| CT=                            | < 5mmol/l      |                                   |  |
| C-HDL=                         | > 1,2 mmol/l   |                                   |  |
| C-LDL=                         | < 3 mmol/l     |                                   |  |
|                                |                |                                   | <i>NB : ces valeurs ne sont normalement pas à connaître.</i> |

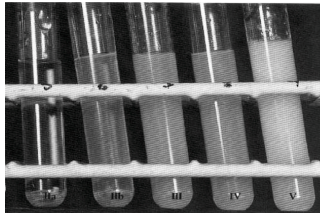
Le dosage du C-LDL n'est pas fait en routine car il n'est pas très fiable. On calcule donc le taux de C-LDL grâce à la Formule de Friedewald :

**Formule de Friedewald**  
**Chol-LDL = Chol. Tot – (Chol-HDL) – (TG/2,2) en mmol/l**

Remarque : Cette formule n'est pas applicable si le taux de triglycérides est supérieur à 4mmol/L. Dans ce cas, il y a possibilité de dosage de l'apoprotéine B ou de dosage direct du C-LDL.

Anomalies du bilan de base :

- aspect opalescent → excès de chylomicrons ou VLDL
- aspect lactescent → signe d'hypertriglycéridémie sévère



Tube de gauche : sérum normal  
 Tube de droite : sérum très lactescent → hyperTG sévère.

- si TG > 4 mmol/L, le calcul du C-LDL est faussé, alors on peut effectuer un dosage de l'apoprotéine B ou un dosage direct du C-LDL (même s'il est délicat).
- si le C-HDL est compris entre 0,9 et 2,05 mmol/L, on vérifie par un dosage de l'apoprotéine A1.

Si nécessaire, il est possible de faire des explorations plus complexes, comme une électrophorèse, un typage des apoprotéines E, un dosage de l'activité de la LPL, etc.

### Les méthodes historiques

Il existe des méthodes historiques de fractionnement des lipoprotéines, comme :

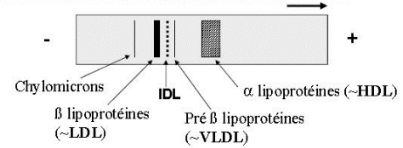
- l'**ultracentrifugation de flottation**, qui explique le fait que les lipoprotéines soient classées selon leur densité.

- la **migration électrophorétique** en agarose (toujours utilisée) : l'échantillon est soumis à un champ électrique. Les lipides vont alors migrer de manières différentes en fonction de leur taille et de leur charge. Les lipoprotéines les plus grosses (chylomicrons) s'arrêtent en premier, les plus petites migrent le plus loin.

Méthodes de fractionnement des lipoprotéines:

\* **ULTRACENTRIFUGATION DE FLOTTATION**  
 Chylomicrons  
 VLDL (Very Low-Density Lipoprotein)  
 IDL (Intermediate-Density Lipoprotein)  
 LDL (Low-Density Lipoprotein) ← 1,063  
 HDL (High-Density Lipoprotein)

\* **MIGRATION ELECTROPHORETIQUE EN AGAROSE**



Cette dernière technique est à l'origine de la **classification des dyslipoprotéinémies de Frédrickson** (pas à connaître par cœur, simplement à comprendre).

| Type | Lipoprotéines augmentées | Cholestérol  | Triglycérides |
|------|--------------------------|--------------|---------------|
| I    | chylomicrons             | + normal     | augmentés +++ |
| IIa  | LDL                      | augmenté +++ | normaux       |
| IIb  | VLDL et LDL              | augmenté ++  | augmentés ++  |
| III  | remnants et IDL          | augmenté +++ | augmentés ++  |
| IV   | VLDL                     | + normal     | augmentés ++  |
| V    | chylomicrons et VLDL     | augmenté     | augmentés +++ |

Ce qu'il faut retenir de ce tableau sont les conséquences de l'augmentation de chaque lipoprotéine (en lien avec la partie II).

### Hyperlipidémies primaires : hypercholestérolémie

Classification génétique et métabolique des hyperlipidémies primaires majeures

| Maladies  | Chol. plasm. | TG plasm. | Excès lipoprot.       | WHO type  | Prévalence relative | Hérédité                 | Xanthomes              | Risques athéros. |
|---|--------------|-----------|-----------------------|-----------|---------------------|--------------------------|------------------------|------------------|
| Hypercholestérolémie familiale                            | +++          | normal +  | LDL                   | Ia Ib     | ++                  | autosomale dominante     | tendons plans          | +++              |
| Hyperlipémie familiale combinée                           | +            | +         | LDL VLDL              | Ia Ib, IV | +++                 | indéterminée ? dominante | -                      | ++               |
| Hypertriglycéridémie familiale                            | +            | +++       | VLDL (+CM)            | IV V      | +                   | autosomale dominante     | érupifs                | ?                |
| Déficience en lipoprotéine lipase, déficience en apo C-II | +            | +++       | CM VLDL               | I, V      | +                   | autosomale récessive     | érupifs                | ?                |
| Hyperlipoprotéinémie type III                             | ++           | ++        | VLDL, IDL, CM fanômes | III       | +                   | Apo E-3 déficient        | érupifs tubéreux plans | ++               |
| Hypercholestérolémie commune                              | +            | normal    | LDL                   | Ia        | ++++                | polygénique              | -                      | +                |

Il y a 3 types d'hypercholestérolémie : l'hypercholestérolémie familiale (monogénique), l'hyperlipémie familiale combinée (les TG sont augmentés aussi) et l'hypercholestérolémie commune (polygénique, très fréquente). Ces trois types font partie de l'hyperlipoprotéinémie type IIa.

**L'hyperlipoprotéinémie type IIa** est une famille d'hyperlipoprotéinémies caractérisée par une hypercholestérolémie pure, associée à un excès de LDL dans le sang et à un sérum clair. Elle est très athérogène. Elle comprend :

- **l'hypercholestérolémie monogénique familiale (++)** : maladie autosomique dominante. L'augmentation des LDL sanguins est due à un déficit en LDLR ou à un déficit de l'Apo B100. Elle existe sous 2 formes :

**Hétérozygote** : hypercholestérolémie dès la naissance (forme la plus fréquente)

**Homozygote** : très rare, décès avant 20 ans en absence de traitement

| → Anomalies du métabolisme des LDL                           |   | → Anomalies du métabolisme des LDL  |   |
|--|---|---|---|
| * par déficit en récepteur des LDL                           |   | * par déficit de l'apo B100   |   |
|  |   | <ul style="list-style-type: none"> <li>-Prévalence : 1/500 (hétérozygotes)</li> <li>-Autosomique et dominant</li> <li>-Mutations du gène du récepteur des LDL (&gt;600, 5 classes, liens génotype-phénotype)</li> <li>-3% des sujets avec maladies cardiovasculaires (MCV)</li> <li>-Xanthomes</li> <li>-Hyper Chol LDL</li> <li>-Hyper Apo B (x2-3 hétéro ou x6 homozygote)</li> </ul> | <ul style="list-style-type: none"> <li>-Prévalence : 1/500 (hétérozygotes)</li> <li>-Autosomique et dominant</li> <li>-3 Mutations : R3500Q, R3500W, R3531C, site de reconnaissance du récepteur</li> <li>► baisse affinité</li> <li>-Très peu d'homozygotes</li> <li>-Variabilité phénotypique importante</li> <li>-Tableau clinique moins sévères : Xanthomes + rares</li> <li>-Hyper Chol-LDL, Hyper Apo B (moins que pour LDL-R)</li> </ul> |
| -Athérogène +++ : Probabilité IDM à 60 ans : x 5 (75 vs 15%) | Athérogène ++ : mais incidence + faible d'IDM | -Athérogène +++ : Probabilité IDM à 60 ans : x 5 (75 vs 15%)  | Athérogène ++ : mais incidence + faible d'IDM   |

- **l'hypercholestérolémie primaire d'origine familiale possible, probable ou certaine (++++)**
- **l'hypercholestérolémie commune polygénique (++++)**

## Hypertriglycéridémie

Classification génétique et métabolique des hyperlipidémies primaires majeures

| Maladies  | Chol. plasm. | TG plasm. | Excès lipoprot.       | WHO type   | Prévalence relative | Hérédité                 | Xanthomes               | Risques athéroscl. |
|---|--------------|-----------|-----------------------|------------|---------------------|--------------------------|-------------------------|--------------------|
| Hypercholestérolémie familiale                            | +++          | normal +  | IDL                   | Ia, Ib     | ++                  | autosomale dominante     | tendons plans           | +++                |
| Hyperlipémie familiale combinée                           | +            | +         | IDL, VLDL             | Ia, Ib, IV | +++                 | indéterminée ? dominante | -                       | ++                 |
| Hypertriglycéridémie familiale                            | +            | +++       | VLDL (+CM)            | IV, V      | +                   | autosomale dominante     | éruptifs                | ?                  |
| Déficience en lipoprotéine lipase, déficience en apo C-II | +            | +++       | CM, VLDL              | I, V       | +                   | autosomale récessive     | éruptifs                | ?                  |
| Hyperlipoprotéinémie type III                             | ++           | ++        | VLDL, IDL, CM fanômes | III        | +                   | Apo E-3 déficit          | éruptifs tubéreux plans | ++                 |
| Hypercholestérolémie commune                              | +            | normal    | IDL                   | Ia         | ++++                | polygénique              | -                       | +                  |

Rare, risque de pancréatite aiguë

Surproduction hépatique de VLDL, mécanisme moléculaire pas précisément identifié

## Hypertriglycéridémie par déficit en LPL ou en Apo C2

La LPL hydrolyse les triglycérides en acides gras et permet donc leur distribution dans l'organisme. S'il y a un déficit de cette enzyme, les chylomicrons et les VLDL ne se vident pas, ce qui cause une hypertriglycéridémie.

L'Apo C2 active la LPL, donc un **déficit en Apo C2** aura les mêmes conséquences qu'un déficit en LPL.

Ces anomalies sont rares. Le sérum est extrêmement lactescent. Elles peuvent provoquer des **pancréatites aiguës**.

## Hypertriglycéridémie familiale

L'hypertriglycéridémie familiale est due à une surproduction hépatique de VLDL (ils sont produits en continu). Le mécanisme moléculaire de cette pathologie n'est pas précisément identifié.

## Hyperlipidémies mixtes

Les hyperlipidémies mixtes sont caractérisées par une **augmentation du taux de triglycérides ET de cholestérol**. Elles résultent le plus souvent d'anomalies génétiques de l'Apo E, qui permet le recyclage au foie des VLDL et de leurs intermédiaires. Sans Apo E, il y a un défaut de reconnaissance des lipoprotéines au niveau du récepteur B/E du foie, et donc accumulation de celles-ci dans la circulation.

Classification génétique et métabolique des hyperlipidémies primaires majeures

| Maladies  | Chol. plasm. | TG plasm. | Excès lipoprot.        | WHO type    | Prévalence relative | Hérédité                 | Xanthomes               | Risques athéroscl. |
|---|--------------|-----------|------------------------|-------------|---------------------|--------------------------|-------------------------|--------------------|
| Hypercholestérolémie familiale                            | +++          | normal +  | LDL                    | Ia, IIb     | ++                  | autosomale dominante     | tendons plans           | +++                |
| Hyperlipémie familiale combinée                           | +            | +         | LDL VLDL               | Ia, IIb, IV | +++                 | indéterminée ? dominante | -                       | ++                 |
| Hypertriglycéridémie familiale                            | +            | +++       | VLDL (+CM)             | IV V        | +                   | autosomale dominante     | éruptifs                | ?                  |
| Déficience en lipoprotéine lipase, déficience en apo C-II | +            | +++       | CM VLDL                | I, V        | +                   | autosomale récessive     | éruptifs                | ?                  |
| Hyperlipoprotéinémie type III                             | ++           | ++        | VLDL, IDL, CM fantômes | III         | +                   | Apo E-3 déficient        | éruptifs tubéreux plans | ++                 |
| Hypercholestérolémie commune                              | +            | normal    | LDL                    | Ia          | +++                 | polygénique              | -                       | +                  |

Hyperlipidémie mixte rare, résultant d'anomalies génétiques de l'apo E  
 → Défaut de transformation des VLDL en LDL, accumulation de IDL 49

L'Apo E (299 acides aminés) possède **3 isoformes**: E3 (80%), E2 et E4, codées par 3 allèles différents. Il y a donc 6 génotypes possibles. Les trois isoformes n'ont pas la même affinité pour le récepteur B/E :

Affinité : E4>E3>E2

Le génotype (E2/E2) est donc un facteur de risque d'hyperlipidémie mixte.

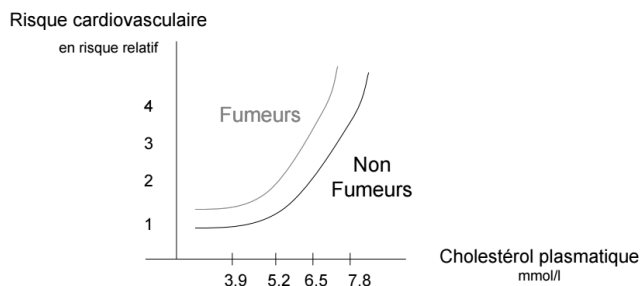
Remarque : Il existe un lien entre l'isoforme E4 et la maladie d'Alzheimer.

### Hyperlipidémies secondaires

Ce sont les hyperlipidémies **les plus fréquentes**. Elles sont très nombreuses. Elles peuvent être causées par des hypothyroïdies, des insuffisances rénales chroniques, des traitements médicamenteux, un diabète, l'alcoolisme...

### Dyslipidémies et risque cardiovasculaire

Les dyslipidémies sont associées à une augmentation du risque cardiovasculaire. Il existe une relation exponentielle entre cholestérolémie et mortalité cardiovasculaire, qui s'inverse avec le HDL (même pour les non fumeurs). L'hypertriglycéridémie constitue aussi un facteur de risque cardiovasculaire, mais moindre que l'hypercholestérolémie.



### Le mécanisme d'athérosclérose

L'**athérosclérose** est en premier lieu un processus naturel de réponse à une agression chronique de la paroi artérielle. Cette agression peut être :

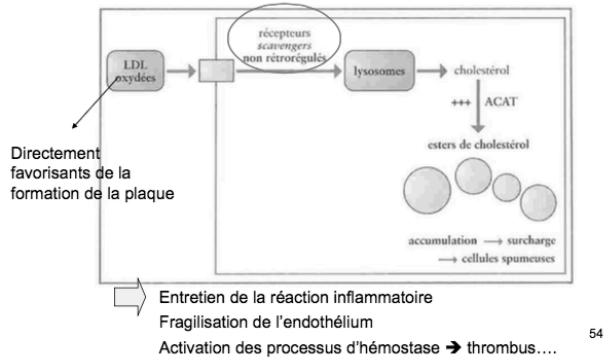
- **physique** (hypertension, étirement)
- **chimique** (agents toxiques, radicaux oxydants)
- **biologique** (bactéries, CMV...)

En présence de **microlésions** de la paroi vasculaire, on observe un **afflux de lipoprotéines** venues fournir des éléments (lipides) nécessaires à la réparation cellulaire.

Mais lorsqu'il y a une **accumulation de LDL** dans le sang, elles s'**oxydent** et deviennent des **LDL modifiées**, qui ne sont plus reconnues par leur récepteur classique (LDLR). Elles s'accumulent dans la matrice extracellulaire, et sont alors considérées comme des **corps étrangers**.

Cela déclenche une réaction inflammatoire, qui attire les **macrophages**, sur lesquels sont présents les récepteurs Scavenger, qui reconnaissent les LDL modifiées et qui ne sont **pas rétro-régulés** (le récepteur Scavenger est continuellement exprimé à la surface des macrophages).

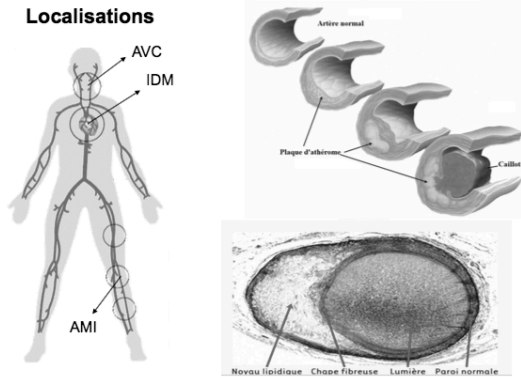
Transformation des macrophages en cellules spumeuses par les LDL oxydées



Les LDL modifiées sont **endocytés par les macrophages** et dégradés dans des lysosomes. Le cholestérol, stocké sous forme estérifiée (action de l'ACAT), s'accumule et surcharge les macrophages, qui deviennent alors des **cellules spumeuses**.

Ce processus entretient la réaction inflammatoire (cercle vicieux : plus il y a de cellules spumeuses, plus il y a de réaction inflammatoire, plus l'endothélium se fragilise, plus le processus d'hémostase est mis en place → thrombus puis bouchage de l'artère).

Ce phénomène peut provoquer des accidents vasculaires cérébraux (AVC), des infarctus du myocarde (IDM), ou des artérites des membres inférieurs (AMI) selon la localisation.



2- Traitement

**Pourquoi traiter les hyperlipidémies ?**

On traite les hyperlipidémies pour **diminuer le risque cardiovasculaire**, même si elles ne sont pas la cause unique du risque cardiovasculaire (il en existe plus de 200 !). Les facteurs de risques cardiovasculaires sont de deux types :

- **facteurs de risque non modifiables** (antécédents personnels ou familiaux précoces de maladie cardiovasculaire, sexe masculin, âge)
- **facteurs de risque modifiables** (hypercholestérolémie, hypo C-HDLémie, hypertension artérielle, tabagisme, diabète, hyperfibrinogénémie, hyperhomocystéinémie, surpoids).

**Comment traiter les hyperlipidémies ?**

Le choix du traitement se fait selon **l'importance du risque cardiovasculaire** : l'objectif thérapeutique (taux de LDL à atteindre) n'est pas le même pour tous les patients. L'objectif « normolipémiant » sera plus drastique pour un sujet à haut risque que pour un sujet à moindre risque.

| Catégorie de risque    | Objectif thérapeutique du LDL-cholestérol | Seuil de LDL-cholestérol pour une intervention médicamenteuse après échec du traitement non médicamenteux |
|------------------------|---|---|
| Elevé*                 | < 2,6 mmol/l                              | ≥ 2,6 mmol/l  |
| Intermédiaire          | < 3,4 mmol/l                              | ≥ 3,4 mmol/l  |
| Faible                 | < 3,4 mmol/l                              | ≥ 4,1 mmol/l  |
| Très faible (0-1 FRCV) | < 4,1 mmol/l                              | ≥ 4,9 mmol/l  |

Le traitement de première intention est la **diététique** (règles alimentaires à respecter).

Si l'objectif fixé n'est pas atteint, on ajoute un **traitement hypolipidémiant**. Les différents types de médicaments hypolipidémiants sont :

- **Les statines**, qui sont des hypocholestérolémiants. Elles agissent par inhibition de l'HMG-CoA réductase (enzyme clé de la biosynthèse du cholestérol).
- **Les résines séquestrantes** (résines anioniques non absorbées), qui sont hypocholestérolémiants. Elles chélatent les acides biliaires au niveau intestinal, ce qui diminue leur cycle entéro-hépatique (empêche la réabsorption des acides biliaires et du cholestérol). Cela oblige le foie à capter davantage de cholestérol plasmatique pour la néosynthèse des sels biliaires, d'où l'effet hypocholestérolémiant.
- **Les fibrates**, qui sont des hypotriglycéridémiants et des hypocholestérolémiants. Elles ont une forte action (diminution de 40 à 60%) par effets combinés sur la production et le catabolisme des VLDL.
- **Les huiles de poisson** (acide gras, oméga 3), qui sont hypotriglycéridémiants par des mécanismes en parties inconnus.
- **Les antioxydants** (Vitamine E) : ils pourraient inhiber l'oxydation des LDL.

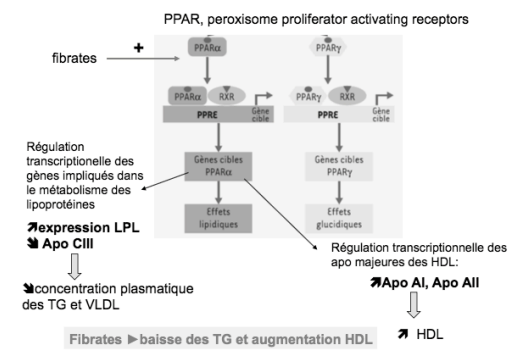
### Mode d'action des statines

L'**inhibition de l'HMG CoA réductase** entraîne la diminution de la synthèse hépatique du cholestérol. Le nombre de récepteurs hépatiques à haute affinité des LDL augmente : le foie capte donc plus de LDL et VLDL, ce qui diminue la cholestérolémie et les taux de LDL et VLDL plasmatiques.

Remarque : La réduction des LDL est dose dépendante avec les différentes statines.

Les doses habituellement préconisées aboutissent à une réduction de 20% à 30% des valeurs (50% à fortes doses).

### Mode d'action des fibrates



Les fibrates **activent les récepteurs PPAR** (Peroxisome Proliferator Activating Receptors), qui ont un rôle dans la régulation transcriptionnelle des gènes impliqués dans le métabolisme des lipoprotéines et des gènes des Apo majeures des HDL. Leur activation par les fibrates aboutit à :

- **une augmentation de l'expression de la lipoprotéine lipase**
- **une diminution de la synthèse de l'Apo C3**
- **une augmentation des Apo A1 et A2 des HDL**

On a ainsi, grâce aux fibrates, une **diminution de la concentration plasmatique des triglycérides** (et des VLDL) et une **augmentation du HDL** plasmatique.



### Ce qu'il faut retenir du traitement :

#### Mise en route d'un traitement

On commence un traitement après avoir réalisé deux bilans lipidiques (à distance d'épisode aigu) et s'il y a persistance des anomalies lipidiques malgré les consignes diététiques.

Le choix de l'hypolipidémiant dépend du niveau de risque de l'individu et des cibles lipidiques fixées :

- les statines sont efficaces sur le cholestérol mais moins sur les triglycérides



- les fibrates sont efficaces sur le cholestérol et les triglycérides
- les résines sont indiquées dans l'hypercholestérolémie pure

### Surveillance

On effectue un bilan lipidique tous les 3 mois jusqu'à atteinte de l'objectif thérapeutique, puis une à deux fois par an.

On effectue aussi des dosages des transaminases et de la CPK (enzyme cardiaque), systématiquement 1 mois après le début du traitement, puis tous les 3 mois pendant un an, puis une fois par an devant toute suspicion clinique d'atteinte hépatique ou musculaire. En effet, les médicaments hypolipémiants peuvent être agressifs pour le foie et le cœur.

## Pour compléter ou aller plus loin...

### Le manuel de référence:

**Biochimie et biologie moléculaire** (Bernard Sablonnière) chez Omniscience

CHAPITRE 12 Digestion et transport des lipides

CHAPITRE 19: Le métabolisme du cholestérol

### Quelques revues:

-Avancées récentes et perspectives dans le traitement des dyslipidémies

athérogènes *La Revue de Médecine Interne, Volume 28, Issue 8, August 2007, Pages 537-544*

F. Cohen Aubart, B. Hansel, J.-S. Hulot, P. Lechat and E. Bruckert

- Nouvelles guidelines européennes pour les dyslipidémies

*Walter F. Riesen, Nicolas Rodondi, Vanessa Virgini, Bruno Vogt*

*Rev Med Suisse 2012;8:525-530*

### Internet:

-<http://www.nsf.asso.fr/spip.php?rubrique81>:

site de la société française d'athérosclérose avec des ressources médicales intéressantes

62

