

UE8 – Nutrition  
Dr Lehmann-Che  
Le 12/10/12, de 13h30 à 16h30  
Ronéotypeur : Julien Bellier  
Ronéolecteur : Karl Goetze

# Cours n°6 – Lipoprotéines, cholestérol et dyslipidémies

Sommaire :

## **Introduction sur les acides gras**

### **I - / Métabolisme du cholestérol**

A/ Généralités sur le cholestérol

B/ Vue d'ensemble du métabolisme du cholestérol

C/ Biosynthèse du cholestérol

### **II - / Les acteurs du transport plasmatique des lipides**

A/ Lipoprotéines

B/ Apolipoprotéines

C/ Récepteurs des lipoprotéines

D/ Enzymes et protéines de transfert

### **III - / Les trois grandes voies de régulation**

A/ Voie exogène

B/ Voie endogène

C/ Voie inverse

### **IV - / Les pathologies du métabolisme des lipoprotéines : les dyslipoprotéinémies primaires**

A/ Diagnostic des pathologies du métabolisme des lipoprotéines

B/ Description de quelques pathologies

C/ Prise en charge et traitement des dyslipoprotéinémies

## Introduction :

Les lipides peuvent être divisés en plusieurs catégories :

### ❖ Les acides gras (saturés ou insaturés)

Ils constituent une **source d'énergie importante** pour la cellule et sont également des précurseurs des autres lipides. On les retrouve majoritairement sous leur **forme de stockage**, à savoir les triglycérides (glycérolipide correspondant à l'estérification du glycérol par 3 acides gras).

### ❖ Les lipides complexes (phospholipides, sphingophospholipides, ...) :

Les phospholipides sont les **constituants de base de la membrane** plasmique. Ils jouent également un rôle majeur dans les **voies de signalisation** (comme l'Inositol-tri-Phosphate par exemple).

### ❖ Le cholestérol :

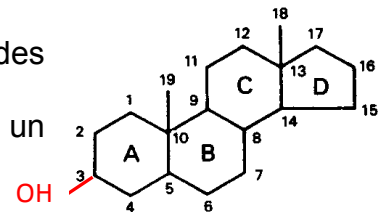
C'est un lipide excessivement important, constituant obligatoire des **membranes**. Il est également un **précurseur de certaines molécules**, telles que les acides biliaires, la vitamine D3 ou encore les hormones stéroïdes.

## I - / Métabolisme du cholestérol

### A/ Généralités sur le cholestérol

#### 1) Structure et propriétés du cholestérol

Le cholestérol est un **lipide neutre** appartenant à la famille des stérols, au même titre que les hormones stéroïdes. Cette classe de molécule a la particularité d'avoir, de base, un **noyau stérol**.



Ce noyau à **17 carbones** est constitué de 4 cycles accolés :

- A + B + C constituent le cycle phénanthrène
- D est un cyclopentane

Dans le cas du cholestérol, le carbone C3 du noyau est relié à un groupement hydroxyle -OH.

Il existe sous **deux formes** dans la cellule :

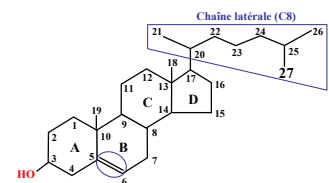
- Forme libre : Dans ce cas, il a un caractère **amphipathique** avec une partie hydrophile et une partie hydrophobe.
- Forme estérifiée : Il acquiert alors une nature **très hydrophobe**.

#### • **Forme libre :**

Le cholestérol est un composé à **27 carbones**, avec une double liaison et une grande chaîne latérale accrochée au **noyau stéroïde**.

Sa nature **amphipathique** fait qu'il a tendance à se mettre dans les bicouches phospholipidiques avec son extrémité OH vers l'extérieur et sa partie hydrophobe à l'intérieur de la membrane.

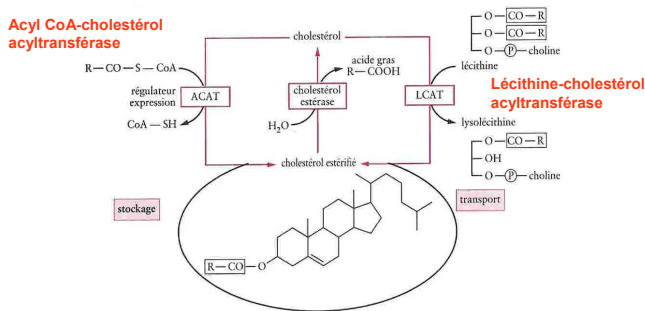
C'est grâce au cholestérol que les membranes sont rendues fluides. Si elles étaient constituées uniquement de phospholipides, elles seraient très rigides.



- **Forme estérifiée :**

Le cholestérol peut être estérifié par un **acide gras à longue chaîne**, constituant ainsi une **forme de stockage**.

Il s'agit d'une forme anhydre que l'on retrouve dans des vacuoles lipidiques, impliquées notamment dans le transport du cholestérol.



L'estérification du cholestérol est sous la dépendance de **deux enzymes** localisées à deux endroits différents.

Dans le réticulum endoplasmique, on trouve la **ACAT** (Acyl CoA-cholestérol acyltransférase) qui, comme son nom l'indique, transfère un **acyl-CoA** sur le cholestérol. Elle permet donc **l'estérification du cholestérol** en prenant un acide gras sous forme active  
 → Le cholestérol est alors stocké.

Dans le sang, on trouve la **LCAT** (Lécithine-cholestérol acyltransférase) qui transfère un **acyl de la Lécithine sur le cholestérol**. La LCAT intervient en extracellulaire, au niveau des lipoprotéines.

Cette action est réversible grâce à l'action de la **cholestérol estérase**.

### 2) Rôle physiologique essentiel

Si on en entend parler comme quelque chose de mauvais, le cholestérol reste indispensable à de nombreux animaux, y compris l'Homme.

Il est présent dans tous les tissus et dans les lipoprotéines plasmatiques.

Il possède deux rôles essentiels :

- **Structural** : À la fois des membranes cellulaires mais aussi de la couche externe des lipoprotéines plasmatiques (qui permettent le transport des lipides dans le plasma).
- **Précurseur des autres stéroïdes** de l'organisme (hormones stéroïdes, vitamine D, acides biliaires). C'est donc un carrefour de synthèse crucial.

### 3) Importante physiopathologique

Il existe une forte corrélation entre une concentration élevée en cholestérol dans le sang et la survenue de **maladies cardiovasculaires**.

En effet, le cholestérol participe à la genèse de **l'athérosclérose**, entraînant une obstruction des vaisseaux sanguins :

- Accident Vasculaire Cérébral ischémique (atteintes cérébrales)
- Infarctus Du Myocarde (atteintes coronariennes)
- Artérite des Membres Inférieurs (atteintes périphériques)

C'est également un constituant des calculs biliaires, dont l'excès de cholestérol conduit à leur formation.

Il faut donc du cholestérol, mais en juste quantité : Cela implique une régulation très précise.

## B/ Vue d'ensemble du métabolisme du cholestérol

### 1) Biosynthèse

Si **toutes les cellules nucléées** sont **équipées enzymatiquement** pour synthétiser le cholestérol, cette synthèse très coûteuse en énergie se fait principalement au **niveau hépatique** (4/5 du cholestérol produit de façon endogène) et intestinal.

Elle est **excessivement régulée**, en particulier par l'apport alimentaire.

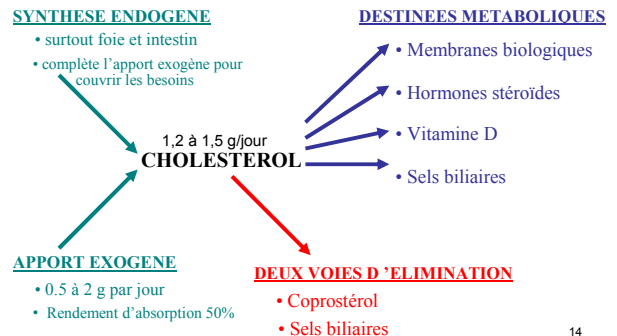
Cette biosynthèse, que l'on verra plus en détails par la suite, est relativement **complexe** (une trentaine d'étapes, dans différents compartiments intracellulaires).

### 2) Elimination

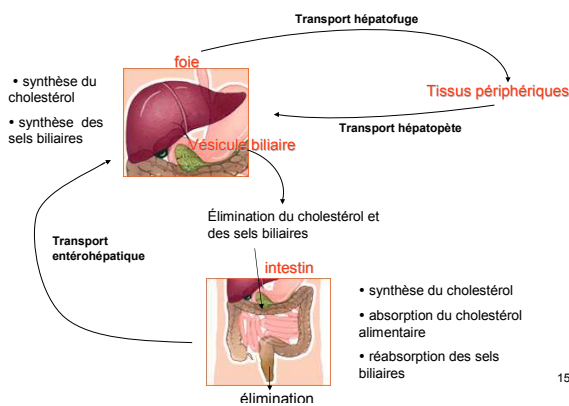
Parallèlement, l'élimination permet d'atteindre un juste équilibre quantitatif.

L'organisme ne sachant pas dégrader les noyaux stéroïdes, ils sont **recyclés par le foie**.

Il s'en suit d'une élimination sous forme **modifiée** dans les acides biliaires, ou bien sous forme de **cholestérol réduit** (coprostérol) par voie fécale.



14



15

Les lipides sont **absorbés dans le tube digestif** puis apportés au niveau du foie pour une redistribution aux tissus périphériques (= transport **hépatofuge**).

Si l'apport exogène est **insuffisant**, le foie va **synthétiser** lui même du cholestérol.

Si les tissus périphériques en ont assez, le cholestérol **revient au foie** où il sera éliminé dans le tube digestif.

Pour éviter une synthèse coûteuse, l'intestin est capable de **réabsorber le cholestérol à partir des**

**sels biliaires.**

## C/ Biosynthèse du cholestérol

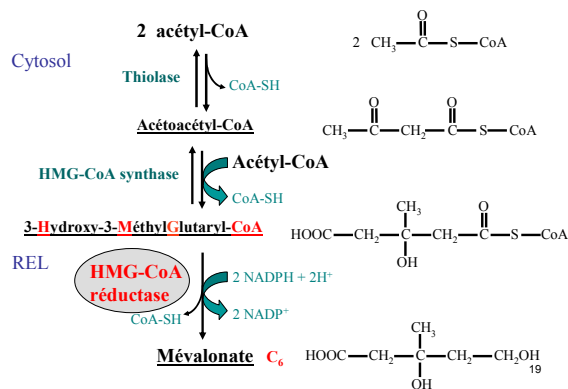
### 1) L'acétate précurseur unique

**L'acétate** est le précurseur de la synthèse du cholestérol. On le retrouve sous forme activée : l'acétyl CoA.

### 2) Différentes étapes

- Condensation de **3 acétyl-CoA** (C2) pour donner le **Mévalonate** (C6)
- Décarboxylation du **Mévalonate** pour former les **isoprènes activés** (C5). Il s'agit des « briques » de l'édifice : on va recombinaison entre elles les isoprènes activés.
- Addition de **6 unités isopréniques** entre elles pour former le **squalène** (C30).
- Une vingtaine de réactions différentes permettent la cyclisation et la déméthylation du squalène, en présence d'O<sub>2</sub>, pour former le **cholestérol** (C27).

• Synthèse du mévalonate à partir de l'acétyl-CoA :



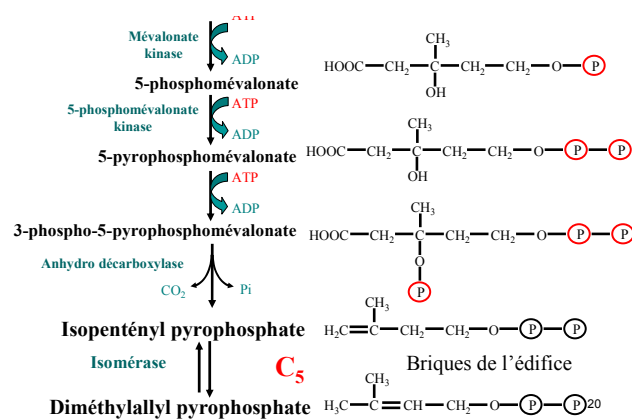
- Dans le cytosol de la cellule, deux acétyl-CoA vont donner un **acétoacetyl-CoA**.

- Le troisième acétyl-CoA va être ajouté pour former le **3-Hydroxy-3-Méthylglutaryl-CoA**.

- Dans le REL, l'HMG-CoA réductase transforme l'HMG-CoA en **Mévalonate**.

L'HMG-CoA réductase est l'enzyme clé de la régulation de la biosynthèse du cholestérol.

• Conversion du mévalonate en 2 unités isopréniques activées :



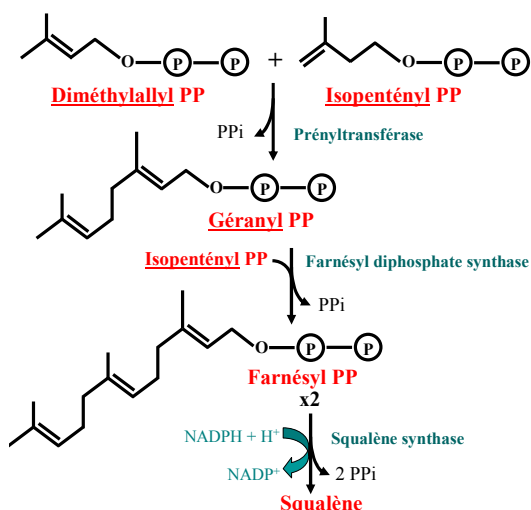
- Triple phosphorylation du mévalonate pour donner le **5-phospho-5-pyrophosphomévalonate**

- Décarboxylation du 5-P-5-PPmévalonate pour donner l'**isopentényl PP**

- Isomérisation en **diméthylallyl pyrophosphate**

On peut souligner la position intelligente de l'HMG-CoA réductase qui agit avant la consommation d'énergie → **économies d'énergie**.

• Condensation de 6 unités isoprènes activées pour donner le squalène :



- L'isopentényl PP et le diméthylallyl PP se condensent pour former le **géranyl PP**

- Le géranyl PP va se condenser avec l'isopentényl PP pour donner le **farnésyl PP**.

- 2 farnésyl PP vont donner le **squalène**.

• Conversion du squalène en cholestérol :

Le squalène, molécule linéaire, va être cyclisé pour donner le lanostérol, puis enfin le cholestérol. (Par des réactions d'oxydation et de déméthylation à ne pas savoir)

### 3) Bilan énergétique

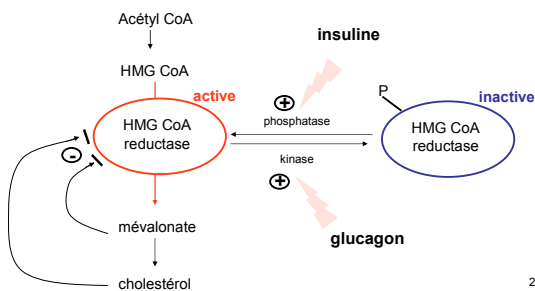
La synthèse du cholestérol est **très consommatrice** :

- Acétyl-CoA = 18 unités par molécules de cholestérol.
- NADPH, H<sup>+</sup> : provient de la voie des pentoses phosphate, de la navette citrate-malate-pyruvate
- ATP : provient du cycle de Krebs et de la chaîne respiratoire.

Cette biosynthèse ne doit donc être faite qu'à bon escient.

### 4) Régulation de la biosynthèse

#### • Régulation à cours terme dans le foie :

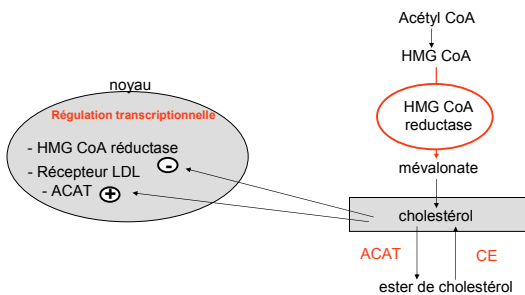


L'HMG-CoA réductase subit deux types de régulation :

- Allostérique : inhibition par le mévalonate et le cholestérol
- Phosphorylation : Inactivée sous forme phosphorylée.

Les phosphatases de l'HMG-CoA réductase sont induites par l'insuline, contrairement aux kinases qui sont induites par le glucagon.

#### • Régulation à long terme au niveau périphérique :

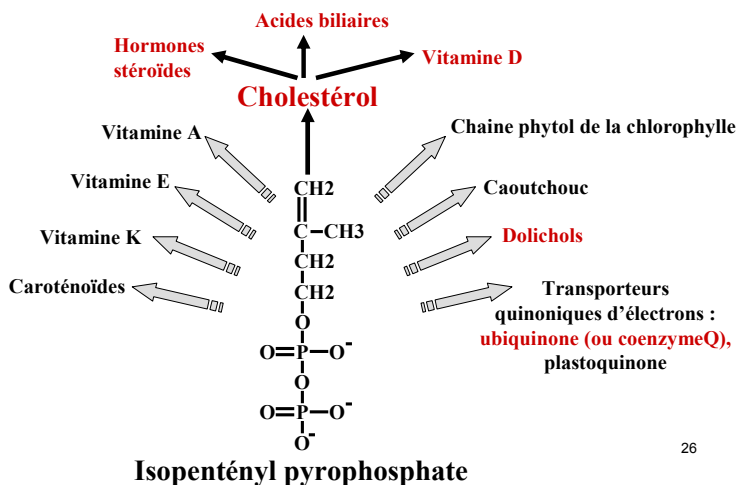


Dans une cellule en périphérie, l'action se fait au niveau transcriptionnel, sur les gènes impliqués dans le métabolisme du cholestérol :

- Diminution de l'expression de l'HMG-CoA réductase.
- Diminution de l'expression du récepteur au LDL.

Au contraire, la synthèse de l'ACAT va être stimulée, afin de constituer des réserves par estérification.

### 5) Vue d'ensemble de la biosynthèse des isoprénoïdes



Il faut également retenir que l'isopentényl pyrophosphate donne naissance à de nombreux éléments.

## II - / Les acteurs du transport plasmatique des lipides

La distribution des lipides dans l'organisme via le sang est indispensable et met en jeu des transporteurs : les lipoprotéines.

### A/ Lipoprotéines

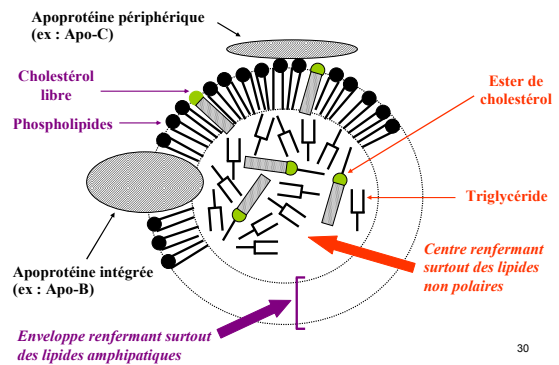
#### 1) Structure générale

Une lipoprotéine est un **édifice moléculaire non covalent** entre des lipides et une ou plusieurs apoprotéine(s).

On peut l'assimiler à un petit sac avec une coque constituée d'une **monocouche de lipides** (cholestérol libre + phospholipides) et **d'apoprotéines** exposant leur partie la plus polaire en surface.

Son **cœur est très hydrophobe** et contient du cholestérol estérifié et des triglycérides.

Ces édifices sont **dynamiques** avec un appauvrissement/enrichissement continu en certains éléments.



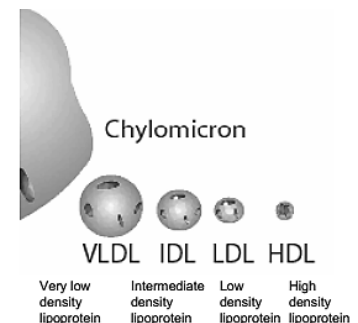
Les **petites apoprotéines périphériques** vont avoir tendance à s'échanger entre les lipoprotéines.

#### 2) Composition des différentes lipoprotéines

Il existe **5 grands types de lipoprotéines** qui ne transportent pas la même chose.

Elles se différencient par leur **taille et leur contenu en lipides/protéines** :

- Chylomicron
- Very Low Density Lipoprotein (VLDL)
- Intermediate Density Lipoprotein (IDL)
- Low Density Lipoprotein (LDL)
- High Density Lipoprotein (HDL)



Plus elles sont grosses, plus elles sont riches en lipides et pauvres en protéines.

Au contraire, plus elles sont petites, plus elles sont pauvres en lipides et riches en protéines.

#### Il faut retenir que :

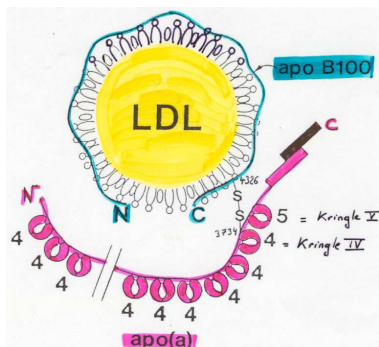
- Les chylomicrons sont majoritairement riches en triglycérides (90%) et possèdent peu d'apoprotéines.
- Les VLDL sont très riches en triglycérides, plus riches en phospholipides, en cholestérol et en apoprotéines.
- Les IDL (ou remnants) possèdent 50% de triglycérides et 50% de cholestérol. Ils possèdent l'apoprotéine E et l'apoprotéine B.
- Les LDL sont pauvres en triglycérides mais enrichis en triglycérides et en apoprotéine B100
- Les HDL n'ont que 20% de cholestérol mais beaucoup d'apoprotéines.



	Mobilité électrophorèse	Taille	Composition	Apoprotéines
Chylomicrons	ORIGINE	750-10000	90% TG	2% apoprotéines
			5% Phospholipides	Apo AI All
			3% Cholestérol et ester	AIV B4B (C et E)
VLDL	PRE-BETA	300-800	60% TG	5-10% apoprotéines
			15% Phospholipides	B 100
			20% Cholestérol	C (E)
IDL et Remants			50% TG	E, B
			50% Cholestérol	
LDL	BETA	200-220	10% TG	22% Apoprotéines
			20-25% Phospholipides	B 100
			70% cholest et ester	
HDL	ALPHA	70-95	5% TG	45-50%
			25% Phospholipides	Apo AI All
			20% cholest et ester	C (D, E)

### 3) Une particularité : la lipoprotéine Lp(a)

On ne connaît pas encore la fonction de cette lipoprotéine, mais elle est **proche de la LDL** avec une ApoB100 reliée par un pont disulfure à Apo(a).



Apo(a) est une apoprotéine atypique de grande taille, très riche en acide sialique et qui possède une forte homologie avec le plasminogène.

Il existe **34 isoformes** de Apo(a) avec une taille variable. On s'est aperçu que la **taille de Apo(a) intervenait comme un facteur de risque de l'accident cardiovasculaire aigu** : le risque diminue si la taille est importante.

## B/ Apolipoprotéines

### 1) Rôles

Elles ont un rôle **structural** qui contribue à la cohésion et à la solubilité des lipoprotéines. Par exemple, l'ApoB constitue l'armature fixe des lipoprotéines de grande taille.

Elles ont également un rôle majeur dans le **métabolisme des lipoprotéines** du fait de leur interaction avec les autres protéines :

- Elles interviennent comme la « clé de reconnaissance » des récepteurs spécifiques à la surface des cellules.
- Certaines apoprotéines **régulent certaines activités enzymatiques** importantes pour le métabolisme.

Les apoprotéine périphériques les plus petites (A,C,E) peuvent être facilement transférées d'une lipoprotéine à une autre.

## 2) Principales apolipoprotéines

On retiendra l'importance particulière des ApoA et B dans la structure des lipoprotéines.

- Les **ApoB** participent à la création de la **coque** de la lipoprotéine (rôle structural ++).
- Les **ApoC** se retrouvent principalement dans les **chylomicrons** et les **VLDL**.
- La **ApoE** se retrouve dans **quasiment toutes** les lipoprotéines.
- Les **ApoA1** sont surtout présentes sur les **HDL**, mais **ApoA2/A4** sont surtout sur les **chylomicrons** avec un rôle structural important.

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

### • Apoprotéines B :

Apolipoprotéines B (Apo B)	
Apo B - 100	Apo B - 48
4536 aa	2152 aa
VLDL, IDL, LDL et Lp(a)	Chylomicrons et résidus
FOIE	INTESTIN GRELE

Ces deux ApoB sont synthétisées à partir du **même gène** mais elles ont subi des **modifications post-traductionnelles différentes**.

L'ARNm de l'ApoB va subir dans l'intestin la **désamination d'une cytidine** entraînant l'apparition d'un codon stop → diminution de la taille de la protéine

## C/ Récepteurs des lipoprotéines

### 1) Récepteur des LDL (LDLR) ou récepteur B/E

Il est exprimé de façon **ubiquitaire** mais est présent en **grande quantité dans le foie**. Il est capable de lier :

- ApoB, associée aux LDL (haute affinité pour B100)
- ApoE, associée aux IDL et remnants de chylomicrons

Lorsqu'il y a **reconnaissance entre le LDLR et ApoB100**, le signal induit l'**internalisation** de la lipoprotéine qui est alors **dégradée**.

Son contenu est utilisé par la cellule puis le récepteur est recyclé à la surface.

### 2) Récepteur des remnants de chylomicrons et VLDL ou LRP (LDL-Receptor Related Protein) ou récepteur-E

Il est également exprimé de façon **ubiquitaire**, majoritairement dans le **foie**, et est capable de lier :

- ApoE
- LH et LPL sous forme dimérique lorsqu'elles sont associées aux IDL et résidus de chylomicrons (*ces enzymes seront détaillées dans la suite du cours*).

### 3) Récepteurs des LDL modifiés ou récepteurs éboueurs (Scavenger Receptor)

Ce sont des récepteurs particuliers qui ont un rôle important dans la **pathologie**.

Ils sont présents à la **surface des macrophages** et vont lier :

- LDL, avec une faible affinité
- LDL modifiées, avec une haute affinité

Ces LDL modifiées correspondent à des LDL ayant circulé longtemps dans le sang et s'étant oxydé.

C'est un des mécanismes de **l'athérosclérose**.

Il existe aussi un type de récepteurs éboueurs particuliers, le **SR-BI** (Scavenger Receptor class B type I) qui reconnaît les HDL qui vont ramener le cholestérol vers le foie pour élimination.

SR-BI va permettre, par liaison de l'ApoA1, le relargage du contenu des HDL au niveau des tissus ayant besoin de cholestérol.

### D/ Enzymes et protéines de transfert

- **3 enzymes vont intervenir :**

- La Lipoprotéine Lipase (LPL), présente à la surface de la paroi vasculaire, en contact avec la circulation sanguine.
- La Lipase Hépatique (LH)
- La Lécithine-cholestérol acyltransférase (LCAT), présente à la surface des HDL

- **On a également 2 protéines de transfert importantes :**

- La Cholesterol Ester Transfer Protein (CETP), protéine d'échange du cholestérol
- La Phospho Lipid Transfer Protein (PLTP), protéine d'échange de phospholipides

On retiendra que l'ApoC2 est un activateur important de la LPL (*Cf tableau page 10*).

## III - / Les trois grandes voies de régulation

Il existe trois voies principales dans le métabolisme des lipoprotéines, qui sont inter-reliées :

- **Exogène** : Elle correspond aux apports de l'alimentation. Il s'agit du transport des lipides de l'intestin vers le foie, organe redistributeur.
- **Endogène** : C'est la voie de redistribution à partir du foie.
- **Inverse** : Retour, depuis la périphérie vers le foie, de l'excédent de cholestérol en vue de son élimination.

### A/ Voie exogène

Lorsque l'on mange, on absorbe essentiellement des **triglycérides** (90% du gras de l'alimentation), des **phospholipides** (membranes des cellules ingérées) et un peu de **cholestérol**.

La digestion permet un **premier découpage des lipides** par action de la lipase gastrique puis par émulsification de ces lipides par les acides biliaires (avec les lipases pancréatiques).

Au final, l'entérocyte absorbe des **acides gras, des monoglycérides, des lysophospholipides et du cholestérol**.

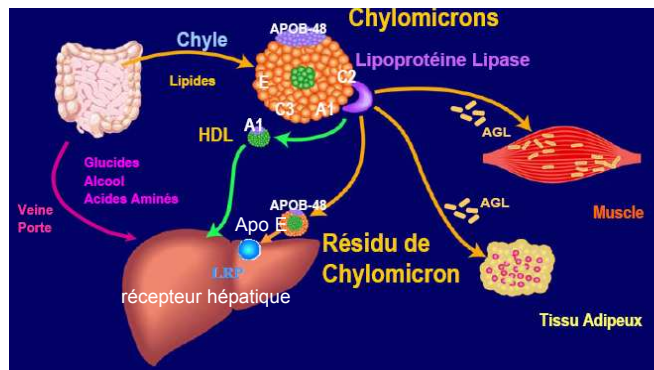
Les lipides étant insolubles dans le milieu aqueux, il faut utiliser une lipoprotéine pour les transporter dans le sang : c'est le **chylomicron**.

Les chylomicrons sont chargés essentiellement de triglycérides.

Au fur et à mesure de la circulation, la **LipoProtéine Lipase** (LPL) présente à la surface de l'endothélium, après activation par **ApoC2**, va hydrolyser les triglycérides en **acide gras + glycérol**.

Une fois ces acides gras libres, ils vont alors pouvoir rentrer dans la cellule.

Le sac va donc se vider petit à petit, jusqu'à être complètement vide et devenir un **remnant de chylomicron**.



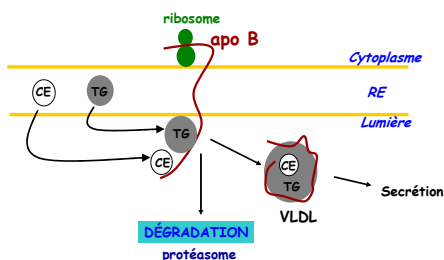
Comme le fait de **vider le sac déstabilise la structure**, on a un recyclage de morceaux de membranes qui vont générer des **HDL naissants** très riches en ApoA1.

Le reste du sac va être **recyclé** au foie via l'exposition du récepteur LRP et liaison à ApoE (puis internalisation).

### Voie exogène : que retenir ?

- Elle met en jeu les lipides issus de l'alimentation, transportés par les chylomicrons.
- Composition des chylomicrons : essentiellement des TG avec ApoB48, ApoE, ApoC2, ApoA1.
- Permet la distribution des lipides aux tissus périphériques par action de la LPL.
- Retour au foie sous forme de remnants de chylomicrons + formation de HDL naissants.

### B/ Voie endogène



Au niveau du foie, l'**ApoB100 est produite de manière continue** par le ribosome.

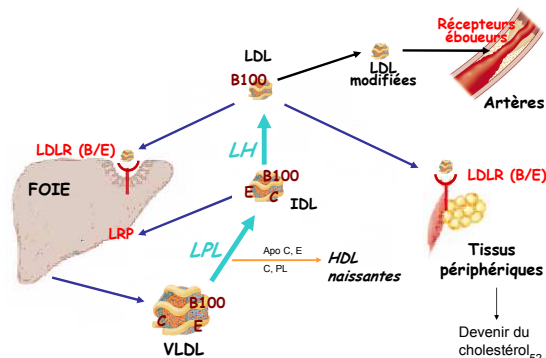
Cette ApoB ne va se structurer que s'il y a des **triglycérides et du cholestérol estérifié** en quantité suffisante.

Le tout va alors former du **VLDL** qui sera alors sécrété vers la circulation sanguine.

Dans le cas contraire, l'ApoB100 synthétisée sera **dégradée par le protéasome**.

En circulant, le VLDL va subir la même chose que le chylomicrons, à savoir la **digestion des triglycérides par la LPL**.

Le VLDL digéré va alors donner du **IDL** qui sera recyclé au foie (via LRP) ou bien qui continuera à être digéré par la lipase hépatique jusqu'à donner un produit terminal : le **LDL**.



Ce LDL va avoir pour rôle de **distribuer son contenu (cholestérol +++)** aux cellules périphériques.

Lorsque ce travail est terminé, le LDL est recyclé au foie, toujours par le biais du LRP.

De même manière que le chylomicrons dans la voie exogène, le VLDL qui commence à se vider va donner des petits bouts de membrane formant des **HDL naissantes**.

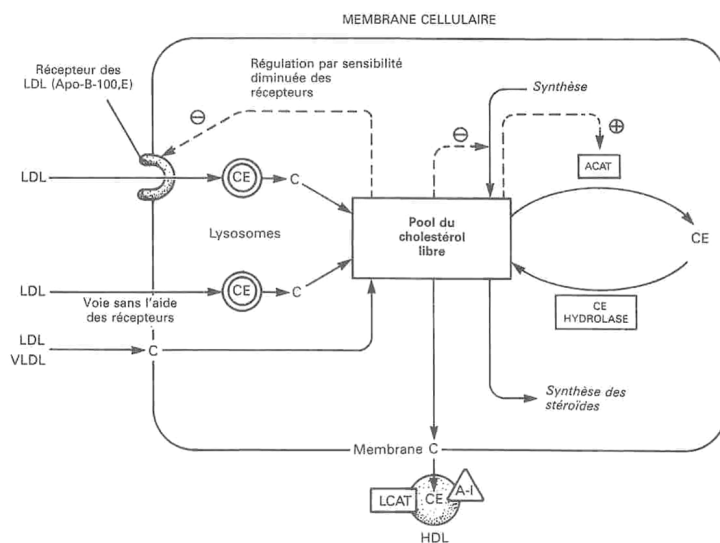
Dans un **contexte pathologique** où il y a beaucoup de cholestérol dans les cellules périphériques, le **LDL-R va être beaucoup moins exposé**.

Du coup, le LDL va davantage circuler et se transformer en LDL modifié qui sera reconnu par les récepteurs éboueurs.

Les macrophages vont donc se remplir de cholestérol et se déposer sur la paroi des artères, entraînant **l'athérosclérose**.

Cela explique qu'on qualifie le LDL de « mauvais cholestérol ».

### Schéma récapitulatif du cholestérol intracellulaire :



*Lorsqu'il y a trop de cholestérol en intracellulaire :*

- Le nombre de LDLR va diminuer
- La synthèse d'ACAT va être stimulée
- La synthèse du cholestérol va être diminuée.

### **Voie endogène: que retenir ?**

- Les lipides synthétisés et recyclés par le foie sont transportés par les VLDL
- Composition des VLDL : essentiellement des TG, ApoB100, ApoE, ApoC2
- Distribution des lipides aux tissus périphériques par action de la LPL.
- Permet la naissance d'IDL (distribution de TG par la LH, puis transformation en LDL ou retour au foie)
- LDL permet la distribution du cholestérol aux cellules puis bien retourne au foie
- Formation de HDL naissantes

### C/ Voie inverse

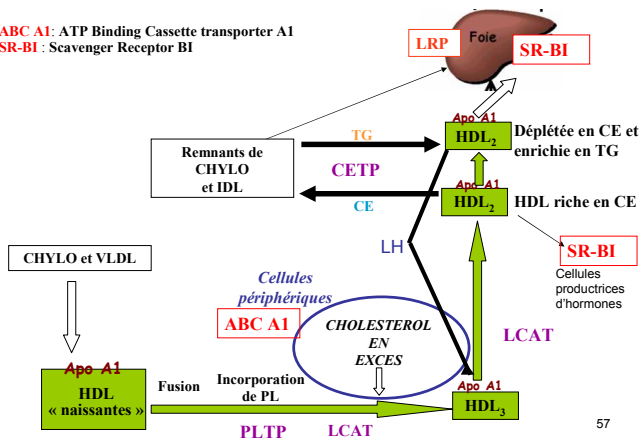
Les **HDL** sont les seules protéines capables de **ramener le cholestérol excédentaire vers le foie**.

Comme nous l'avons déjà vu, ils naissent de la membrane des chylomicrons ou des VLDL.

Ces HDL naissants vont au fur et à mesure, grâce à la **PLTP** (enzyme de transfert de phospholipides), **s'enrichir de phospholipides** au contact d'autres lipoprotéines.

Une interaction entre les HDL et les récepteurs à la surface des cellules périphériques (ABC A1) va permettre aux HDL **d'extraire le cholestérol** en excès des cellules.

ABC A1: ATP Binding Cassette transporter A1  
 SR-BI: Scavenger Receptor BI



Celui ci va se retrouver à la **surface** de l'HDL puis, par l'action de la **LCAT**, va rentrer à l'intérieur du « sac ».

Au fur et à mesure que le HDL se remplit, on va former l'**HDL<sub>3</sub>**, puis l'**HDL<sub>2</sub>** qui est la forme la plus riche en cholestérol de l'HDL.

Ce dernier va ensuite permettre la redistribution du cholestérol, grâce à SR-BI, à des cellules qui en ont besoin (productrices d'hormones stéroïdes par exemple).

Enfin, la **Cholestérol Ester Transfer Protein (CETP)** va permettre des échanges avec les remnants de chylomicron et les IDL qui vont donner des triglycérides à l'HDL<sub>2</sub>, celui-ci leur donnant en contrepartie son cholestérol.

Par la suite :

- Les **remnants** vont revenir au foie et lui **ramener indirectement le cholestérol estérifié**.
- Les **HDL<sub>2</sub>** vont, grâce à l'action de la lipase hépatique (qui va les « libérer » des triglycérides accumulés), redonner des **HDL<sub>3</sub>** qui vont alors recapter le cholestérol en excès et refaire la même boucle, ...

Le recyclage définitif de HDL se fait au niveau du foie, via le récepteur **SR-BI**.

### Voie inverse: que retenir ?

- Voie de transport retour du cholestérol depuis la périphérie jusqu'au foie
- Intervention des HDL
- HDL naissants = phospholipides, cholestérol, ApoE, ApoA1 et captant ApoC à partir des autres lipoprotéines.
- HDL3 ramassent le cholestérol en périphérie et le stockent sous forme estérifiée.
- HDL2 échange le cholestérol estérifié contre des triglycérides avec les remnants de chylomicrons et d'IDL
- L'action de la LH redonne des HDL3 qui se chargent en cholestérol estérifié, etc

## **IV - / Les pathologies du métabolisme des lipoprotéines : les dyslipoprotéinémies primaires**

### A/ Diagnostic des pathologies du métabolisme des lipoprotéines

#### 1) Examen clinique

Le diagnostic des dyslipoprotéinémies est fait initialement à l'**interrogatoire** et à l'**examen clinique**.

Il faut avant tout rechercher des **antécédents familiaux** de maladies cardiovasculaires ou de dyslipidémies.

Puis on cherche des signes révélant un dépôt extravasculaire de cholestérol :

- **Xanthomes** (tendineux ou cutanés) : petites tumeurs bénignes constituées de tissu conjonctif, riches en dépôts lipidiques.
- **Xanthélasma** : variété particulière de xanthomes correspondant à des petites tumeurs bénignes constituées de macrophages associés à un dépôt riche en lipides.
- **Arc cornéen** : tache de coloration blanc grisâtre ou tirant sur le jaune, se situant autour de l'iris.



## 2) Bilan biologique

Pour confirmer la suspicion de dyslipidémie, on prescrit une **Exploration d'une Anomalie Lipidique (EAL)**.

Ce bilan lipidique de base doit être impérativement fait **à jeun depuis 12-14 heures**.

Il comporte :

- L'étude de **l'aspect du sérum** au moment de la décantation : la transparence ou l'opacité du sérum est indicative des lipoprotéines qu'il contient.
  - o Si le sérum est opalescent ou lactescent, on conserve le sérum pendant 12h à 4°C. Si un anneau de crémage apparaît, cela signe un excès de chylomicrons.
- Dosage des **triglycérides**
- Dosage du **cholestérol total**
- Dosage du **cholestérol-HDL (C-HDL)**
- Calcul du **cholestérol-LDL (C-LDL)**

### • Bilan lipidique « normal » :

- Aspect limpide du sérum
- TG = 0,4-1,8 mmol/L
- CT < 5 mmol/L
- C-HDL > 1,2 mmol/L
- C-LDL < 3 mmol/L (Mais dosage difficile)
  
- La formule de Friedwald permet le calcul du taux de cholestérol LDL :

$$C_{LDL} = Chol_{TOTAL} - Chol_{HDL} - \frac{TG}{2,2}$$

*Attention : Elle n'est pas applicable en cas d'hypertriglycémie.*

• **Bilan pathologique :**

Un aspect **opalescent** témoigne d'une richesse en **chylomicrons ou en VLDL**.  
 Un aspect **lactescent** signe une **hypertriglycéridémie sévère** (complications de pancréatite +++).

Si TG > 4 mmol/L, le calcul du C-LDL est faussé : il faut donc faire un autre dosage du C-LDL.  
 On peut procéder de deux façons :

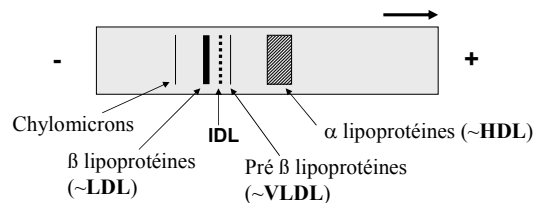
- Dosage de l'ApoB
- Dosage direct du C-LDL, beaucoup plus délicat

Enfin, si  $0,9 < \text{C-HDL} < 2,05$  mmol/L, on peut vérifier cette valeur par dosage de l'ApoA1.

On peut également faire des explorations beaucoup plus complexes lorsque cela devient nécessaire (électrophorèse, typage des ApoE, dosage de l'activité de la LipoProtéine Lipase, ...).

*3) Méthodes historiques de fractionnement des lipoprotéines*

Historiquement, on a su différencier les lipoprotéines car on s'est aperçu à la centrifugation qu'il y en avait différentes sortes. Leur nom témoigne de cette découverte (classification selon leur densité).



On a également utilisé l'électrophorèse en agarose pour séparer les lipoprotéines. Ainsi, les chylomicrons, très gros, migrent peu, contrairement par exemple aux HDL.

Actuellement, les lipoprotéines sont mises en évidences grâce à des **anticorps** capables de les reconnaître spécifiquement.

B/ Description de quelques pathologies

• **Classification des dyslipoprotéinémies de Frédrickson :**

Type	Lipoprotéine augmentée	Cholestérol	Triglycérides
<b>I</b>	Chylomicrons	+ normal	Augmentés +++
<b>IIa</b>	LDL	Augmenté +++	Normaux
<b>IIb</b>	VLDL et LDL	Augmenté ++	Augmentés ++
<b>III</b>	Remnants et IDL	Augmenté +++	Augmentés ++
<b>IV</b>	VLDL	+ normal	Augmentés ++
<b>V</b>	Chylomicrons et VLDL	Augmenté	Augmentés +++

Les chylomicrons sont **très riches en TG** : il est donc normal qu'une augmentation des chylomicrons s'accompagne d'une hypertriglycéridémie.

De la même manière, les **LDL étant très riches en cholestérol**, une augmentation de leur quantité caractérise une hypercholestérolémie.

*Prof : « Je ne vous demande pas de retenir la classification par cœur, mais sa logique »*



## 1) Hyperlipoprotéinémie type IIa

Elles sont caractérisées par une **hypercholestérolémie pure** associée à une augmentation exclusive des **LDL** et un **sérum clair**.

C'est un type de pathologie **très athérogène**.

Cette classe de pathologie regroupe :

- **Hypercholestérolémie monogénique familiale** : on la retrouve sous deux formes
  - o Hétérozygote : hypercholestérolémie à la naissance
  - o Homozygote : forme très rare accompagnée d'un décès avant 20 ans en l'absence de traitement.
- **Hypercholestérolémie primaire d'origine familiale** (possible, probable ou certaine) : le lien familial est difficile à établir.
- **Hypercholestérolémie commune polygénique** : C'est la forme la plus fréquente

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

### • Les hypercholestérolémies familiales monogéniques :

On a identifié deux sources à l'origine de ces maladies :

<b>Déficit en récepteur des LDL</b>	<b>Déficit de l'ApoB100</b>
<ul style="list-style-type: none"> <li>- Prévalence = 1/500 (hétérozygotes)</li> <li>- Autosomique dominant</li> <li>- Plus de 600 mutations du gène LDL avec un phénotype différent pour chacune</li> <li>- Représente 3% des sujets atteints de maladies cardiovasculaires</li> <li>- Xanthomes, Hypercholestérolémie LDL, augmentation de ApoB.</li> </ul> <p>Risque athérogène majeur : Proba(IDM &lt; 60ans) multipliée par 5.</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Prévalence = 1/500 (hétérozygotes)</li> <li>- Autosomique dominant</li> <li>- 3 mutations identifiées</li> <li>- Très peu d'homozygotes</li> <li>- Variabilité phénotypique importante</li> <li>- Tableau clinique moins sévère</li> <li>- Hypercholestérolémie LDL</li> </ul> <p><u>Risque athérogène important, mais associé à une incidence plus faible d'IDM</u></p>

## 2) Hypertriglycéridémie

L'**hypertriglycéridémie familiale** est caractérisée, au bilan biologique, par une **augmentation de TG et de VLDL** (parfois de chylomicrons).

Le mécanisme moléculaire de cette maladie est encore mal connu, on sait juste que les personnes malades ont une **surproduction hépatique de VLDL**.

La **déficience en LPL ou en ApoCII** est caractérisée par un excès de chylomicrons qui ne sont pas dégradés correctement.

## 3) Hyperlipidémies mixtes

Elles sont caractérisées par une **augmentation du cholestérol et des triglycérides**.

Ces pathologies restent relativement **rares** et résultent **d'anomalies génétiques de l'ApoE** : on n'arrive pas bien à transformer les VLDL en LDL.

Il faut savoir que l'ApoE est une lipoprotéine qui permet le recyclage au niveau du foie (au même titre que LRP).

**Plusieurs isoformes** de ApoE existent : E3 (80%), E2 et E4.

Il existe donc 6 phénotypes possibles, dont un (E2/E2) qui induit des problèmes dans le recyclage hépatique des lipoprotéines.

Il en résulte une augmentation de la cholestérolémie et de la triglycéridémie (hyperlipoprotéïnémie de type III).

On sait que d'autres facteurs entrent également en compte car on s'est aperçu que tous les patients E2/E2 n'étaient pas forcément malades.

## C/ Prise en charge et traitement des dyslipoprotéïnémies

### 1) Risque cardiovasculaire et mécanismes de l'athérosclérose

Il existe une **relation exponentielle entre la cholestérolémie et la mortalité cardiovasculaire**, au contraire du taux d'HDL qui est inversement corrélé.

L'hypertriglycéridémie constitue également un facteur de risque.

Ce risque est encore majoré chez les fumeurs.

Il est donc très important d'essayer de normaliser le cholestérol.

#### • Mécanisme de l'athérosclérose :

L'athérosclérose est un **processus naturel de réponse à une agression chronique** (physique, chimique, biologique) de la paroi artérielle.

Les microlésions entraînent un **afflux de lipoprotéines** pour fournir les lipides nécessaires à la reconstruction de la membrane plasmique.

Lorsque les LDL sont modifiés par oxydation, ils ne sont **plus reconnus par les récepteurs LDL**. Ils s'accumulent alors dans la matrice extracellulaire qui les reconnaît comme des corps étrangers.

Tout corps étranger entraîne une **inflammation**, ce qui attire les macrophages qui possèdent les récepteurs pour ces LDL modifiés.

Les récepteurs aux LDL oxydés ne sont pas rétro-régulés : ce n'est pas parce que la quantité de cholestérol est importante dans les macrophages que la quantité de récepteurs va diminuer.

Au final, le macrophage va devenir une cellule spumeuse, ce qui entretient l'inflammation, fragilise l'endothélium puis active l'hémostase → **thrombus**.

## 2) Pourquoi traiter les hyperlipidémies ?

En premier lieu, c'est pour **diminuer le risque cardiovasculaire**. Cependant, il ne s'agit pas du seul facteur de risque (il en existe plus de 200).

Les facteurs de risques cardiovasculaires peuvent être séparés en **deux catégories** :

- **Modifiables** (hypercholestérolémie, HTA, tabagisme, diabète, surpoids, ...)
- **Non modifiables** (antécédents personnels ou familiaux de maladie cardiovasculaire, sexe masculine, âge).

## 3) Traitement des hyperlipidémies

Selon l'importance du risque cardiovasculaire, l'objectif « normolipémiant » à atteindre est plus ou moins drastique : on cherche surtout à atteindre une **normalisation compatible avec le risque cardiovasculaire**.

Le traitement de première intention doit systématiquement être **diététique**.

C'est uniquement si l'objectif n'est pas atteint que l'on ajoute un traitement **hypolipidémiant**, celui-ci étant variable selon l'anomalie.

### → *Statines : Hypocholestérolémiant*

- Inhibition de l'HMG-CoA réductase

### → *Résines séquestrantes : Hypocholestérolémiant*

- Elles chélatent les acides biliaires au niveau intestinal et diminuent leur cycle entéro-hépatique. Ainsi, on augmente la captation du cholestérol par le foie pour la néo-synthèse de sels biliaires, ce qui diminue la cholestérolémie.

### → *Fibrates : Hypotriglycéridémiant et hypocholestérolémiant*

- Effets combinés sur la production et le catabolisme des VLDL
- Action très forte avec une diminution de 40% à 60% des taux

### → *Huiles de poisson : Hypotriglycéridémiant*

- Mécanismes en partie inconnus

### → *Antioxydants (Vitamine E) : Ils pourraient inhiber l'oxydation des LDL.*

## 4) Mode d'action des traitements : exemple des statines et des fibrates

### • Mode d'action des statines

L'inhibition de l'**HMG CoA réductase** induit la diminution de la synthèse hépatique du cholestérol.

Si l'on diminue la synthèse hépatique, la hausse du nombre de récepteurs à haute affinité des LDL va induire l'**extraction hépatique des LDL et VLDL** plasmatiques circulants.

Il en résulte une **diminution de la cholestérolémie** et des **LDL et VLDL** plasmatiques.

La **réduction des LDL est dose dépendante** selon 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 vont empêcher l'**hétérodimérisation de RXR avec le récepteur PPAR $\alpha$** .

Le couple RXR/PPAR $\alpha$  joue un rôle important dans la régulation transcriptionnelle de gènes impliqués dans le métabolisme des lipoprotéines :

- Augmentation de l'expression de la **Lipoprotéine Lipase**
- Diminution de la synthèse **d'ApoCIII**

Mais le couple permet aussi la régulation transcriptionnelle des Apo majeures des HDL (**ApoAI, ApoAII**) dont la synthèse augmente.

Finalement, on aboutit à une baisse de la concentration en triglycéride et en VLDL, et à une augmentation du HDL.

**A retenir du traitement :**

La mise en route d'un traitement se fait après 2 bilans lipidiques, à distance d'épisode aigu, avec persistance d'anomalies malgré les consignes diététiques.

On choisit l'hypolipémiant selon les études de prévention, le niveau de risque de l'individu et les cibles lipidiques fixées :

- Statines → efficaces sur le cholestérol (LDL), moins sur les TG
- Fibrates → efficaces sur le cholestérol et les TG
- Résines → indiquées dans l'hypercholestérolémie pure

Surveillance :

- Bilan lipidique tous les 3 mois jusqu'à l'objectif thérapeutique, puis 1 à 2/an.
- Dosage des transaminases et de la CPK (Créatine PhosphoKinase) systématiquement à 1 mois, puis tous les 3 mois pendant un an, puis 1 fois par an devant toute suspicion clinique d'atteinte hépatique ou musculaire.