

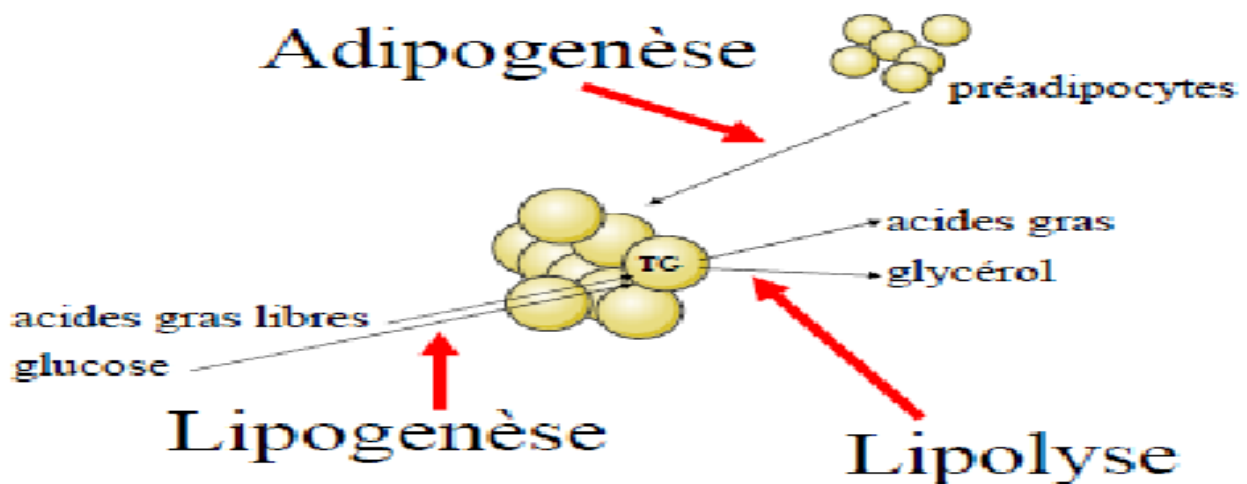
Exploration du métabolisme des lipides, des lipoprotéines et thermogénèse

Introduction :

Les principaux lipides du plasma sont les acides gras, les triglycérides, le cholestérol et les phospholipides. Des concentrations plasmatiques élevées en lipides, particulièrement en cholestérol sont associées par un lien de causalité à la pathogenèse de l'athérosclérose, le processus responsable de la majorité des maladies cardiovasculaires (maladies coronariennes, vasculocérébrales et vasculaires périphériques).

La caractéristique générale essentielle des lipides est leur solubilité dans un solvant non polaire alors qu'ils sont insolubles dans l'eau. De ce fait, ils sont transportés dans le plasma associés à des protéines.

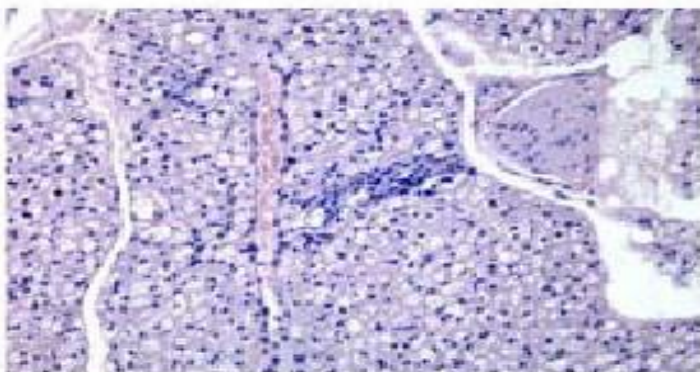
Métabolisme dans la tissu adipeux :



Thermogénèse :

Tissu adipeux brun vs blanc

Brown adipose tissue

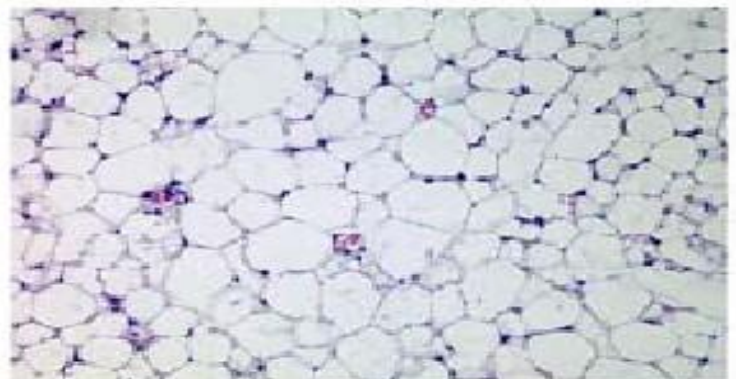


Oxydation des acides gras **produit directement de la chaleur**

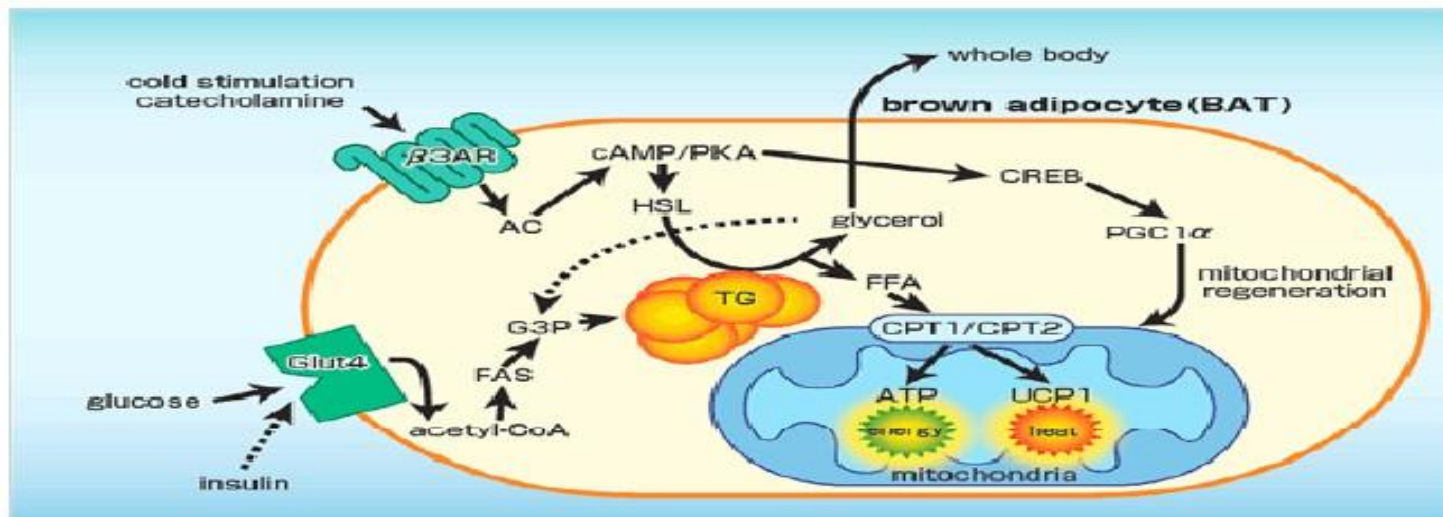
Découplage entre chaîne respiratoire et cycle de Krebs

Par UCP

White adipose tissue



L'énergie issue de l'oxydation des acides gras est transformée en ATP par l'ATP synthase



- Mitochondrial uncoupling proteins UCP1 to UCP5 are present in other tissues and have many functions other than thermogenesis. They also help to minimise free radical damage to tissues at high rates of mitochondrial fat oxidation, and they are involved in the regulation of insulin release. See, for example, an excellent paper by Langin (2001) Diabetes, insulin secretion, and the pancreatic beta-cell mitochondrion. New Engl J Med 345(24), 1772-1774.

Les lipoprotéines

L'albumine est principal transporteur des AGNE, les autres circulent sous forme de complexes appelés lipoprotéines. Les apolipoprotéines les plus importantes sont l'Apo lipoprotéine B 100 et l'apolipoprotéine AI.

L'apo B 100

L'apoprotéine des lipoprotéines athérogènes, les LDL et VLDL ; lieu de synthèse : foie
concentration plasmatique : 0,6-1,40 g/l l'apo AI

La principale apoprotéine des lipoprotéines « protectrices » de l'athérome, les HDL.

Lieu de synthèse : foie, intestin Concentration plasmatique : 1,10- 2 g/l.

apoprotéines	lieu de synthèse	% et présence dans	rôles
A I	Intestin, foie	60 - HDL 12 - chylomicron	activateur de la LCAT
A II	intestin, foie	25 - HDL	structure
A IV	intestin	4 - chylomicron	empaquetage des TG exogène
B 48	intestin	28 - chylomicron	empaquetage des TG exogènes
B100	foie	35 - VLDL 98 - LDL	reconnaissance des récepteurs au LDL
C	foie	50 - chylomicron 50 - VLDL 2 - LDL 10 - HDL	CI= Inhibiteur de la CETP activateur de la LCAT CII= activateur de la LPL CIII= inhibiteur de la LPL
E	Intestin, foie	2 - chylomicron 15 - VLDL 5 - HDL	reconnaissance des récepteurs B100/E

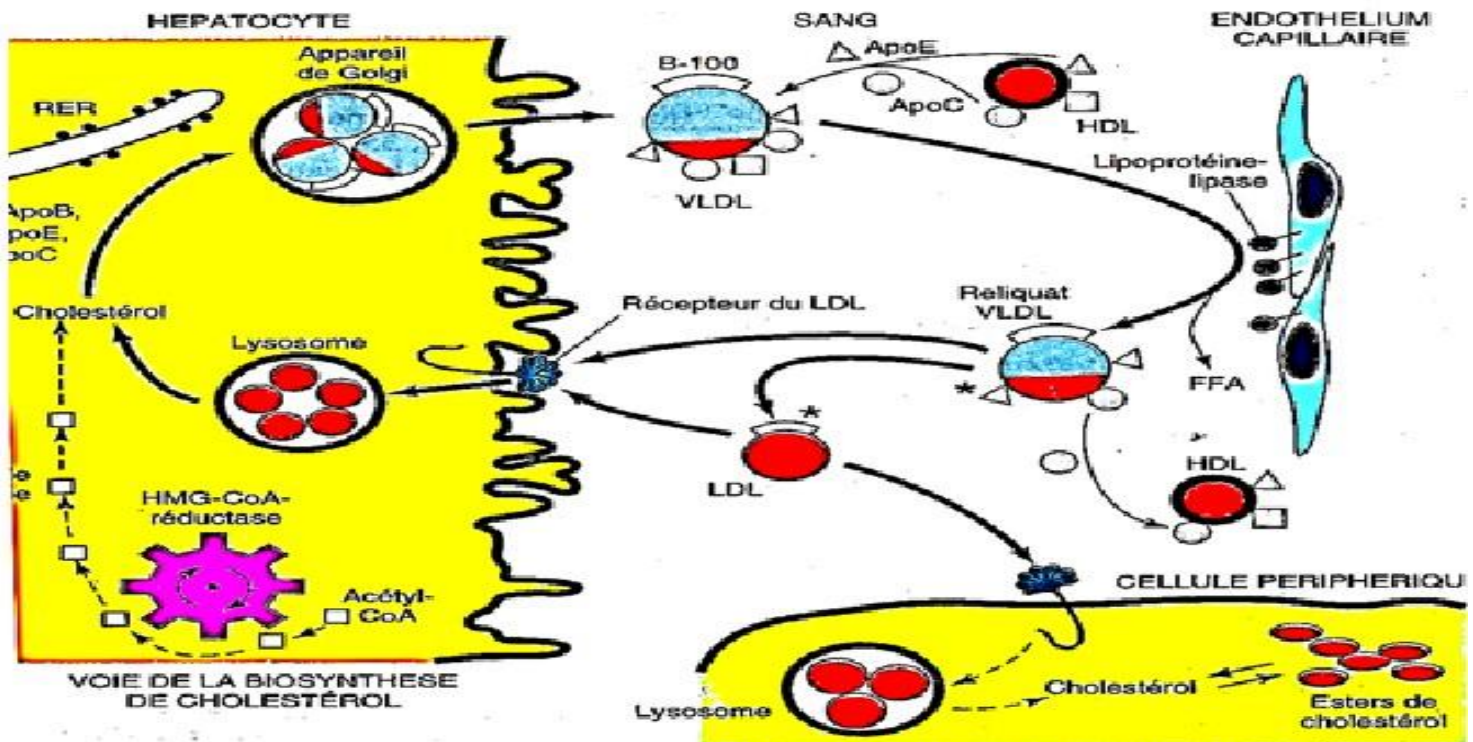
La lipoprotéine (a) :

Est une variété de LDL compliquant beaucoup les analyses car elle se comporte en électrophorèse comme une VLDL (préβ), en ultracentrifugation comme une HDL.

Sa composition et sa structure la rapproche des LDL avec une molécule d'apo (a) pour chaque molécule d'apo B 100. L'apo(a) présente une grande homologie avec le plasminogène.

Sa fonction reste inconnue.

Metabolisme des lipoproteines :



Pathologie du métabolisme lipidique :

Il existe plusieurs maladies héréditaires rares associées, entre autres, à une accumulation tissulaire des lipides, et d'autres caractérisées par une diminution de concentrations plasmatiques de certaines lipoprotéines.

Cependant, les plus fréquentes sont de loin les hyperlipidémies qui peuvent être primaires (génétiques) ou secondaires (Acquises).

Dyslipidémies :

Les hyperlipidémies sont habituellement classées, selon les recommandations de l'OMS, sur la base des travaux de Fredrickson.

Il s'agit d'une classification phénotypique basée sur (Aspect du sérum, CT + TG, Lipoprotéinogramme, Ultracentrifugation)

Ses insuffisances :

Le même génotype peut s'exprimer par plusieurs phénotypes selon les individus.

Les hyperlipidémies familiaires peuvent avoir des phénotypes variables.

Le Trt Mdt peut modifier le phénotype.

ne Le prend pas en compte le cholestérol HDL.

Une dyslipoprotéinémie secondaire peut être iatrogène ou bien être la conséquence de nombreuses pathologies et modifications hormonales. Elle est susceptible de régresser par le seul traitement de l'affection causale. Parmi les mécanismes, on cite :

Diabète sucré et l'obésité. Cholestase intra et extra hépatique. Syndrome néphrotique et IRC. Hypothyroïdie. Contraceptifs stéroïdiens, B- bloquants et thiazidiques. Corticothérapie à long terme.

Dyslipoprotéinémie :

Classification de Fredrickson

	Aspect du sérum à jeun	Chol	TG	Lp	Athérogénicité	Fréquence	Type
I	Lactescent	↑	↑↑↑	CM	-	<1%	Hypertriglycéridémie majeure
II a	Clair	>2,5g/l	N	LDL	+++	10%	Hypercholestérolémie majeure
II b	Opalescent	↑	↑	VLDL + LDL	+++	40%	Dyslipidémie mixte
III	Opalescent	↑	↑↑↑	IDL	+++	<1%	Dyslipidémie mixte
IV	Trouble	N	↑↑↑	VLDL	+	45%	Hypertriglycéridémie majeure
V	Opalescent	↑	↑↑↑	VLDL + CM	+	5%	Hypertriglycéridémie majeure

les hyperlipidémies primitives :

1/Hypercholestérolémie familiale :

Type IIa de Fredrickson.

Présente dès l'enfance, indépendante de l'existence de facteurs environnementaux.

Autosomique dominante.

Déficit de la captation et du catabolisme des LDL (R-LDL, APO B100).

2/Hypercholestérolémie commune (polygénique) :

Plus fréquemment, quand on étudie la famille d'un hypercholestérolémique ,on trouve une distribution continue qui suggère que beaucoup de gènes sont impliqués. Dans cette entité le CT n'est pas aussi élevé que dans la HF (< 3 g/l) et elle est surtout influencée par des FR environnementaux (ex alimentation). La prise en charge diététique suffit parfois à normaliser la cholestérolémie.

3/Dysbêta lipoprotéinémie familiale : Type III de Fredrickson. Prévalence 1/10000.

Clinique : dépôts lipidiques au niveau des plis palmaires, xanthomes tubéreux rougeâtres.

Biochimie :

- CT : 3-5g/L, TG : 4-8g/l.
- présence d'IDL et de remnants en excès.
- À l'électrophorèse : bande continue entre les fractions préβ et β = Broad β.
- Très athérogène+++.

4/ hyperchylomicronémie familiale : Type I de Fredrickson. Autosomique récessive.

- Déficit en LPL ou Apo CII avec de la clairance plasmatique des chylomicrons.
- Dès l'enfance : xanthomes éruptifs, accès de pancréatite et parfois hépato splénomégalie.
- TG > 10g/L, CT N ou VLDL, LDL, IDL, HDL.

5/hyper triglycéridémie familiale :

- Type IV de Fredrickson.
- Monogénique, autosomique dominante dans 1/10^{ème} des cas, le plus souvent polygénique.
- Augmentation de la synthèse hépatique des VLDL (mécanismes moléculaires incertains).
- TG < 4,5g/L sauf si association avec d'autres FR : obésité, alcoolisme.

6/ hyperlipidémie combinée familiale :

- Type IIb de Fredrickson.
- Perturbations combinées du métabolisme des LDL et des VLDL. CT : 2,5 – 3,5g/L ; TG : 1,5- 5 g/l.
- Souvent associées au surpoids (tour de taille), au diabète, parfois à l'HTA ou à l'hyperuricémie.
- Parfois xanthélasmas, Athérogènes+++.

Les hypolipoprotéinémies :

Déficits en lipoprotéines :

1/ Abêtalipoprotéinémie :

Il y'a un déficit de synthèse de l'apo B.

Dans le plasma : absence de chylomicrons, VLDL, LDL Cliniquement :

- Malabsorption des graisses.
- Acanthocytose.
- Rétinite pigmentaire.
- Neuropathie avec ataxie.

2/ hypobêtalipoprotéinémie :

le déficit est partiel ; les chylomicrons, VLDL, LDL sont présents mais à faible concentration.

3/ maladie de Tangier :

La maladie de Tangier est une analphalipoprotéinémie autosomique récessive avec mutation sur le gène de l'apo AI.

Le transport « reverse » du cholestérol n'est plus effectué et il se dépose dans différents tissus.

4/ Autres hypoLP :

- Des hypolipoprotéinémies peuvent être rencontrées au cours de maladies de la nutrition et de la maladie cœliaque.
- Les végétariens ont un taux de lipoprotéines et de cholestérol plus bas que les omnivores.

Atherosclerose :

Cause de Maladies Cardiovasculaires :

Cardiopathies Ischémiques (CI).

Accidents Vasculaires Cérébraux (AVC).

Anévrismes Aortiques, Artériopathies.

Oblitérantes des Membres Inférieurs.

- Par la captation des LDL plasmatiques la cellule fait entrer du cholestérol et va ainsi augmenter son pool de cholestérol libre. Se produit une down-régulation :
- inhibition de la synthèse endogène par inhibition de l'HMGCoA réductase.
- Augmentation de l'estérification du cholestérol par l'ACAT, pour le mettre en réserve.
- Répression du gène R-LDL.

- Bloquent l'entrée du cholestérol au bout d'un certain temps. La cellule possède donc des moyens lui permettant de limiter son taux de cholestérol.

Le syndrome métabolique :

- Entité pathologique regroupant plusieurs critères dont le caractère anormal est en relation avec une insulino-résistance.
- Obésité abdominale (tour de taille > 102cm chez l'homme et > 88cm chez la femme).
- Pression artérielle > 130/85 mmHg.
- Concentration sérique de HDL-cholestérol < 0,4g/l chez l'homme et 0,5g/l chez la femme.
- Concentration sérique de triglycérique > 1,5g/l. Glycémie à jeun > 1,10- 1,26 g/l.
- Il est question de syndrome métabolique lorsque 3 critères parmi les 5 énumérés ci-dessus sont retrouvés chez un patient.

Lipoprotéine(a) et atherothrombose :

- Pro- athérogène car :
- Mauvaise reconnaissance par les R-LDL. Liaison avec les protéoglycanes.
- Oxydation et captation par les récepteurs scavenger. Risque cardiovasculaire statistiquement plus élevé pour des concentrations de Lp(a) > 0,30 g/l.

Le Bilan Lipidique :

1) Les Conditions de Prélèvements :

- Après un Jeûne Strict de 12 h(+++).
- Le patient doit conserver son alimentation habituelle dans les deux semaines qui précèdent l'analyse.
- Pas de prise d'alcool la veille du Prélèvement (OTG).
- En dehors d'un épisode infectieux ou inflammatoire aigu. Le bilan sera répété en cas d'anomalie 1 à 3 fois, à 1 mois d'intervalle.

Bilan de première intention :

- l'aspect du sérum à jeun.
- les dosages des triglycérides, du cholestérol total, du cholestérol HDL, calcul ou dosage direct du LDL cholestérol.

Bilan lipidique orienté :

- utilisé pour :
- Une confirmation diagnostique après une anomalie dans le bilan systématique.
- Pour une surveillance de traitement.
- Après la découverte d'une maladie susceptible d'entraîner une ssssshyperlipémie secondaire.
- Ce bilan comprend en plus du bilan systématique une électrophorèse des lipoprotéines, un dosage de l'apo B et de l'apo A1 et éventuellement le dosage des Lp(a).

Aspect du sérum :

- Sur un sujet à jeun depuis 12 heures, le sérum doit être clair, c'est-à-dire avec un faible taux de VLDL et sans chylomicron.
- S'il est opalescent, il y a un excès de VLDL ; s'il est lactescent, des chylomicrons sont présents.
- Pour contrôler la présence effective de chylomicrons, le sérum est conservé 24 heures à + 4 °C et les chylomicrons forment alors une crème à la surface du sérum.

La formule de Friedewald :

- La formule de Friedewald permet de calculer le cholestérol LDL à condition que les TG soient inférieurs à 4 mmol/l (3,5 g/l).

- Pour des concentrations exprimées en mmol/l : Chol. LDL = Chol. total - (Chol. HDL + TG/2,2).
- Pour des concentrations exprimées en g/l : Chol. LDL = Chol. Total - (Chol. HDL + TG/5).
- Si les triglycérides sont supérieurs à 4 mmol/l (3,5 g/l) le cholestérol LDL peut être calculé par la formule de Planella :
- Chol. LDL (mmol/l) = 0,41 Chol. total (mmol/l) - 0,32 TG (mmol/l) + 1,7 apo B(g/l) - 0,27.

Dosage des apoprotéines AI et B :

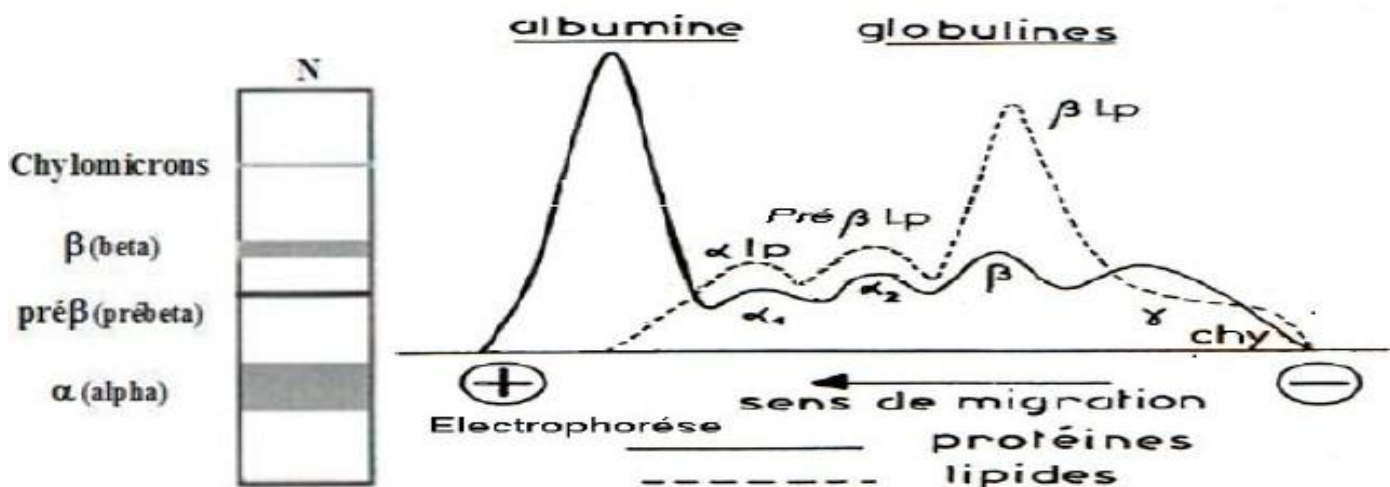
- Les deux principales apoprotéines peuvent être dosées par différentes techniques immunologiques avec antisérums spécifiques et étalons purifiés.
- Les méthodes automatisées utilisées sont l'immunonéphélométrie et l'immunoturbidimétrie.
- Les autres apoprotéines utiles pour un diagnostic, apo CII et apo E, sont aussi évaluées avec leur anticorps correspondant par techniques immunologiques.

Dosage de la Lp(a) :

- Ce dosage est également effectué selon les techniques classiques immunologiques.
- Il faut éviter la congélation des sérums pour les techniques utilisant les principes d'immunonéphélométrie et d'immunoturbidimétrie.
- Taux normaux < 0,30 g/l.

Électrophorèse des lipoprotéines :

- C'est un examen de deuxième intention qui apporte des informations complémentaires dans les cas de sérums troubles avec hypertriglycémie ou hyperlipémie mixte.
- Il permet un typage plus précis de ces hyperlipoprotéïnémies.
- Cet examen est pratiqué sur agarose ou sur gel de polyacrylamide.



Bilan lipidique normal :

Chez un patient sans facteur de risque, le bilan lipidique suivant sera considéré comme normal :

LDL- cholestérol < 1,60 g/l (4,1 mmol/l). Triglycérides < 1,50 g/l (1,7 mmol/l).

HDL-cholestérol > 0,40 g/l (1 mmol/l).

Il n'est pas justifié de répéter le bilan, sauf en cas d'apparition d'un facteur de risque cardiovasculaire.

Bilan lipidique perturbé :

1) Tous les patients qui ont soit :

Une augmentation des triglycérides (>1,50 g/l). Une augmentation du LDL-c (supérieur à 1,60 g/l). Un facteur de risque cardiovasculaire.

Doivent recevoir des recommandations diététiques adaptées.

Facteurs de risques :

Les facteurs de risque devant être pris en compte pour le choix de l'objectif thérapeutique selon les valeurs de LDL-cholestérol sont les suivants :

Age et sexe : homme de 50 ans ou plus et femme ménopausée ou âgée de plus de 60 ans.

Antécédents familiaux de maladie coronaire précoce : Tabagisme actuel ou arrêté depuis moins de 3 ans.

Hypertension artérielle permanente traitée ou non. Diabète de type 2 traité ou non.

HDL-cholestérol < 0,40 g/l (1,0 mmol/l) quel que soit le sexe.

NB Il existe un facteur protecteur dont la présence annule 1 facteur de risque : HDL-cholestérol > 0,60 g/l (1,5 mmol/l).

Depistage d'une Dyslipidémie :

1/ Chez l'adulte qui présente des facteurs de risque cardiovasculaire : Age : Homme plus de 50 ans, Femme plus de 60 ans, ou ménopausée.

Antécédent Familial de Dyslipidémie ou de Maladie Cardiovasculaire Prématuration H plus 55 ans, F plus 65 ans.

Tabagisme actif ou arrêt plus de 3 ans.

Surpoids ou Obésité : IMC sup 30 ou tour de taille sup 102 cm chez l'homme ou 88 cm chez la femme.

Hypertension Artérielle permanente (PAS sup 140mmHg PAD sup 90mmHg).

Diabète Sucré : glycémie sup 1,26 g/L ou 7 mmol/L).

2/ Chez l'enfant plus de 2 ans. Qui présente des antécédents familiaux de maladie cardiovasculaire prématuration, de dyslipidémie familiale ou des facteurs de risque : diabète, obésité.

3/ Avant certaines prescriptions médicamenteuses : Contraceptifs Oraux.

Traitements aux Rétinoïdes pour l'acné ou autres dermatoses. Traitements Corticoïdes, Immunosuppresseurs.

Tout autre médicament agissant sur le métabolisme des lipoprotéines.

4/ Patients dont l'aspect du sérum est lipémique

NB. la réalisation d'un bilan lipidique n'est pas justifiée au-delà de 80ans.

5/ Maladies cardiovasculaires

- Infarctus du myocarde, accident vasculaire cérébral, artériopathie oblitérante

NB Le bilan lipidique doit être réalisé dans les 24h ou 03 mois après car le métabolisme des LP est perturbé pdt la période de convalescence.

6/ Maladie métabolique, d'un organe ou générale

- Diabète, Hypertension artérielle, Goutte, Endocrinopathie.
- Hépatopathie, Néphropathie.
- Maladie Inflammatoire, Maladie Infectieuse chronique.