

Explorations biochimiques du métabolisme des lipides et des lipoprotéines -Athérogenèse

3e Année de Médecine UE11- Cours de Biochimie- 2020/2021

Dr S. ZATOUT

Plan

1.Introduction

2. Stratégies d'exploration des lipides et lipoprotéines

2.1. Exploration d'une anomalie lipidique (EAL)

2.1.1. Bilan lipidique standard

2.1.1.1. Prélèvement

2.1.2.2. L'aspect du sérum

2.1.2.3. Dosage des triglycérides

2.1.2.4. Dosage du cholestérol

2.1.2. Examens lipidiques spécialisés

2.1.2.1. Le lipidogramme

2.1.2.2. Le dosage des Apolipoprotéines

2.1.3. Le calcul de l'index d'athérogénicité

2.2. Dyslipoprotéïnémies

2.2.1. Caractérisation des hyperlipidémies primitives

2.2.2. Caractérisation des hyperlipidémies secondaires

2.2.3. Hypolipoprotéïnémies

2.2.4. Sphingolipidoses

2.3. Critères du risque cardiovasculaire

3. Athérogénèse

3.1. L'athérosclérose

3.1.1. Formation des stries lipidiques

3.1.2. Formation de la chape fibreuse

3.1.3. Formation de la plaque compliquée

3.2. Rôle des molécules biochimiques dans l'athérogénèse

3.2.1. Rôle de l'homocystéine

3.2.2. Rôle des lipoprotéines

3.3. Exploration biologique de l'athérosclérose

Conclusion

1.Introduction

Les dyslipoprotéinémies correspondent aux variations des concentrations des lipoprotéines usuelles et/ou l'apparition de lipoprotéines anormales.

La mise en évidence et le typage des dyslipoprotéinémies seront fondamentaux pour la bonne adaptation diététique et/ou thérapeutique appropriée.

2.Stratégie d'étude d'une dyslipoprotéinémie

2.1. Exploration d'une anomalie lipidique (EAL)

L'exploration des dyslipoprotéinémies comportera deux parties :

- ⊙ L'exploration usuelle : les tests classiques pratiqués dans tous les laboratoires de biologie clinique.
- ⊙ L'exploration spécialisée : effectuée dans un deuxième temps nécessitera pour sa mise en œuvre ciblée un dialogue clinicobiologique

2.1.1. Bilan lipidique standard :

2.1.1.1. Prélèvement :

Le prélèvement est sanguin (sur sang veineux) ; il se pratique impérativement après un jeûne de 12 heures. Le tube utilisé pour effectuer le prélèvement est soit sec ou soit contenant un anticoagulant.

2.1.2.2. Aspect du sérum

Jaune citrin (clair) : bilan lipidique normal ou hypercholestérolémie.

Lactescent ou opalescent : Hypertriglycéridémie ;

- ✓ Le test de crémage permet de différencier entre une origine exogène (chylomicrons) et une origine endogène (VLDL)
- ✓ Le test de crémage consiste à conserver + 4°C le sérum ou le plasma dans une position verticale pendant 24 heures :

Chylomicrons : si anneau crémeux à la surface du sérum (test positif).

VLDL : si le sérum reste opalescent.

Chylomicrons + VLDL : si anneau crémeux + opalescence du sérum.

2.1.2.3. Dosage des triglycérides

Le taux des TG varie de 0,50 à 1,5 g/l

- ✓ Les valeurs sont plus faibles chez : *le nouveau-né *les personnes âgées
- ✓ Les valeurs sont plus élevées chez : *sexe masculin *grossesse et de prise de contraceptifs oraux
*tabac et d'alcool.

Le risque athérogène lié aux TG est faible et indirect.

En pathologie, un taux élevé de TG peut être le signe : *d'une pancréatite aiguë

*d'un diabète de type 1 ou 2

*d'une hyperuricémie

*d'une obésité importante.

2.1.2.4. Dosage du cholestérol

- Cholestérol total (CT): < 2g/l.
- Cholestérol HDL > 0,45 g/L chez l'homme et > 0,55 g/L chez la femme.
- Cholestérol LDL < 1,6 g/l.

Calculé selon la formule de Friedewald :

$$\text{C-LDL (g/l)} = \text{CT} - (\text{C-HDL} + \text{TG}/5)$$

-Formule applicable uniquement si TG < 4g/l.

La cholestérolémie augmente avec :

- *l'âge * la prise d'anticoagulants
- *grossesse *la ménopause

La cholestérolémie diminue avec :

- *l'hémolyse *prise de progestatifs *tabac.

L'hypercholestérolémie pathologique survient

- *régime alimentaire riche en graisses saturées, associé à une mauvaise hygiène de vie
- *d'une atteinte hépatique (cholestase)
- *d'une atteinte thyroïdienne
- *d'un syndrome néphrotique
- *d'une pancréatite
- *d'un myélome.

Un taux bas de cholestérol HDL peut s'observer au cours du diabète sucré, d'obésité et de certaines dyslipidémies

2.1.2. Examens lipidiques spécialisés

2.1.2.1. Le lipidogramme

Le lipidogramme ou électrophorèse des lipoprotéines, se pratique sur gel d'agarose, permet de séparer les différentes fractions des lipoprotéines en fonction de leur densité et de leur charge électrique. Indiqué dans la caractérisation des dyslipoprotéinémies primitives.

2.1.2.2. Dosage des Apoprotéines

Par méthodes immunologiques : (Anticorps) Immunoprécipitation en milieu liquide sur gel :

ApoA1 (HDL) : 0,70 à 2 g/l

ApoB (LDL) : 0,50 à 1,30 g/l

Lp (a) (LDL) : < 0,30 g/l

- ✓ **Rôle de la Lp(a)** : On suppose qu'elle contribue à la cicatrisation des lésions des vaisseaux sanguins. Sa Concentration augmente Risque athérogène et thrombotique élevé.

2.1.3. Appréciation du risque athérogène

Rapports :

- CT/C-HDL <4,5
- LDL/HDL <3,55 (homme) <3,22 (femme)
- ApoB/ApoA1 < 1,50

2.2. Dyslipoprotéinémies

Sont des modifications primitives ou secondaires des lipides sériques causées par une altération des récepteurs ou des enzymes.

2.2.1. Caractérisation des hyperlipidémies primitives

Hyperlipidémies primitives selon la classification de Frederickson

Type I : Hyperchylomicronémie familiale (très rare)

Etiologie : Défaut de synthèse de la LPL ou de l'APO CII (cofacteur de la LPL)

Clinique : Douleurs abdominales, Pancréatite, Xanthomatose éruptive, Hépto-splénomégalie, Lipémie Rétinienne

Biologie : Chylomicron ↑↑↑ ; Chol + /-Normal ; TG Augmentés ↑↑↑, Aspect du sérum : Lactescent ;

Test de crémage +

Type IIa: Hypercholestérolémie essentielle ou pure (familiale, fréquente)

Etiologie : Défaut de synthèse du récepteur aux LDL

Clinique : Arc cornéen, Xanthelasma, Xanthomes tendineux, Athéromatose, risque athérogène ++++

Biologie : LDL ↑↑↑ ; Chol ↑↑↑ ; TG Normaux, Aspect du sérum : Clair

Type IIb : Hypercholestérolémie mixte (fréquente)

Etiologie : Défaut de synthèse du récepteur aux LDL et augmentation de la synthèse de l'Apo B

Clinique : Arc cornéen, Xanthelasma, Xanthomes tendineux, Athéromatose, risque athérogène ++++

Biologie : LDL ↑↑↑ et VLDL ↑↑ ; Chol ↑↑↑ ; TG ↑↑, Aspect du sérum : Opalescent

Type III : Dysbétalipoprotéinémie (rare, apparaît chez l'adulte)

Etiologie : Défaut de synthèse du récepteur E2

Clinique : Dépôts extravasculaires de cholestérol, Xanthomes des plis palmaires, xanthomes tubéreux, Risque athérogène ++++

Biologie : IDL ↑↑↑ (broad-β-lipoprotéine) ; Chol ↑↑↑ ; TG ↑↑, Aspect du sérum : Opalescent

Type IV : Hypertriglycémie endogène (fréquente, apparaît chez l'adulte)

Etiologie : Augmentation de la production des VLDL avec diminution de leur épuraison

Clinique : Xanthomatose éruptive majorée par diabète, goutte, obésité, alcoolisme

Biologie : VLDL ↑↑↑ ; Chol ± Normal ; TG ↑↑, Aspect du sérum : Trouble

Type V : Hypertriglycémie mixte (très rare, apparaît chez l'adulte)

Etiologie : Augmentation de la production des VLDL avec déficit en l'enzyme lipoprotéine lipase (LPL)

Clinique : Xanthomatose éruptive

Biologie : VLDL ↑↑↑ ; Chylomicrons ↑↑↑ ; Chol ↑ ; TG ↑↑↑, Aspect du sérum : Lactescent, test de Crémage + opalescence du sérum

2.2.2. Hyperlipoprotéinémies secondaire

	CT	TG
Pathologies métaboliques	N ou +	+
*Diabète		
*Insuffisance rénale		
*Hyperuricémies		
Syndrome néphrotique	+	+
Pathologie Hormonale		
Hypothyroïdie	++	N ou ++
HyperLipoProtéinémies iatrogènes		
*Contraceptifs stéroïdiens *Beta-Bloquants *Diurétiques thiazidiques	N ou + N	+
*Corticoïdes	+	+
	N ou +	+
		+

2.2.3. Hypolipoprotéinémies

Hypolipoprotéinémies Secondaires :

- Hyperthyroïdies
- Malnutrition
- Insuffisance hépatocellulaires

Hypolipoprotéinémies Primaires :

- Maladie de Tangier : absence des alphas
- Maladie de Bassen Kornzweig : Abéta lip

2.2.4. Sphingolipidoses

Anomalies héréditaires du métabolisme des sphingolipides qui sont des lipides complexes tissulaires : système nerveux. Elles sont liées à des déficits enzymatiques altérant le catabolisme normal des sphingolipides dans les lysosomes, causant des surcharges tissulaires.

2.3. Critères du risque cardiovasculaire

Âge (Homme > 50, Femme > 60 ans)

ATCD familiaux de maladie coronaire précoce (IDM ou mort subite avant 50 ans chez un parent du 1er degré)

Tabagisme (actuel ou arrêté depuis moins de 3 ans)

HTA permanente,

Diabète de type 1/ 2

Insuffisance rénale

Obésité : IMC ≥ 30 Kg/m² ou tour de taille > 102 cm (homme) et > 88 cm (femme)

Hypercholestérolémie ou C-HDL < 0,40 g/L quel que soit le sexe

3. Athérogénèse

3.1. L'athérosclérose

L'athérosclérose est une atteinte des artères de moyens et de gros calibres ; consécutive à une réponse inflammatoire chronique, suite à une lésion de la paroi artérielle interne (intima). Elle se caractérise par le dépôt d'une plaque composée principalement de lipides, associés à d'autres composants (plaque d'athérome). A terme, ces plaques peuvent entraîner la lésion de la paroi artérielle (sclérose) et conduire à l'obstruction du vaisseau, ou encore se rompre, avec des conséquences graves, souvent mortelles. Les principaux facteurs de risque sont : l'hypercholestérolémie, l'âge avancé ; la sédentarité, le tabagisme ; l'hypertension artérielle et le diabète sucré

L'athérosclérose évolue dans l'ordre suivant :

3.1.1. Formation de strie lipidique :

- Dépôt des LDL plasmatiques et Les LDL ces LDL sont oxydées par des radicaux libres oxygénés (RLO), produits par les cellules endothéliales endommagées.
- Recrutement des cellules circulantes : monocytes, lymphocytes T et thrombocytes à la surface endothéliale.
- Les monocytes pénètrent dans l'espace sous-endothélial et se transforment en macrophages
- Les macrophages fixent et internalisent les LDL oxydées et accumulent "sans fin" le cholestérol des LDL, se transformant ainsi en cellules spumeuses.

3.1.2. Formation de la chape fibreuse :

Recrutement des cellules endothéliales (intima), des cellules musculaires (média) et de la matrice extracellulaire.

3.1.3. Formation de la plaque compliquée :

Dépôts de caillots de sang et calcifications.

- ✓ Trois complications apparaissent :
- Le dysfonctionnement endothélial
- La sténose (insuffisance de l'oxygénation des territoires vascularisés),
- La thrombose (formation d'un caillot de sang).

3.2. Rôle des molécules biochimiques dans l'athérogénèse

3.2.1. Rôle de l'homocystéine

- ✓ Durant les dernières années, les taux d'homocystéine sanguins élevés (un acide aminé) ont été reliés à un risque augmenté d'infarctus du myocarde ; de maladie thromboembolique veineuse et d'AVC.
- ✓ Des taux anormaux d'homocystéine semblent contribuer à l'athérosclérose au moins de trois façons :
- Par un **effet toxique** endommageant direct sur les cellules de la paroi interne des artères,
- Par un **effet d'interférence** sur la coagulation,
- Par l'**oxydation** des lipoprotéines de densité basse (LDL).

3.2.2. Rôle des lipoprotéines

- ✓ Les LDL, à des taux plasmatiques élevés, ne sont plus captées par les tissus périphériques (saturés en cholestérol), elles sont hautement athérogènes.
- ✓ Les HDL, collectent l'excès de cholestérol libre intracellulaire et le transportent vers le foie, abaissant le pool intracellulaire en cholestérol, permettant la captation tissulaire des LDL plasmatiques : antiathérogènes.

3.3. Exploration biologique de l'athérosclérose

Les processus physiopathologiques multiples qui contribuent à l'évolution de la lésion (activations cellulaires, accumulation lipidique, inflammation, apoptose, stress oxydant...) impliquent un grand nombre de facteurs moléculaires, dont certains peuvent devenir des marqueurs biologiques pertinents de la rupture de la plaque.

Plusieurs molécules sont déjà proposées au clinicien et qui sont connues depuis une décennie (CRPus, Homocystéine, Interleukines, LDL oxydées ...),

D'autres sont plus récentes et leur évaluation est en cours (Phospholipase A2, myéloperoxydase, métalloprotéases matricielles...).

Néanmoins, l'utilisation en pratique clinique fait encore l'objet d'études, visant à préciser la spécificité artérielle de leur dosage systémique et la valeur informative pour l'évaluation ou le suivi de l'évolution des lésions athéromateuses.

Conclusion

Le bilan lipidique est très important car il permet :

- Le dg des dyslipidémies
- Le suivi des patients

Pour diminuer la mortalité cardiovasculaire, une cause majeure devrait pouvoir être évitée : l'hypercholestérolémie.

L'athérosclérose représente la plus grave des complications liées aux dyslipidémies primitives et secondaires. Les stratégies et outils mis en place dans l'exploration biochimique des anomalies du métabolisme lipidique permettent d'établir un diagnostic précoce ; d'identifier les sujets à haut risque cardiovasculaire ainsi que d'instaurer un schéma thérapeutique adapté.