

Université Farhat Abbas - Sétif-

Faculté de médecine

Département de médecine



Exploration du métabolisme des lipides

Dr M. BADREDINE

3^{ème} année médecine

2023 /2024

Exploration du métabolisme des lipides

Introduction

I. Rappels métaboliques

- a. Structure des lipoprotéines**
- b. Classification des lipoprotéines**
- c. Caractéristiques des lipoprotéines**
- d. Apolipoprotéines**
- e. Métabolisme des lipoprotéines**
- f. Protéines clés dans le métabolisme des lipoprotéines**
- g. Régulation hormonale du métabolisme des lipides**

II. Exploration d'une dyslipidémie

III. Pathologies du métabolisme lipidique

- 1. Les hyperlipoprotéïnémies**
- 2. Les hypolipoprotéïnémies**
- 3. L'athérosclérose**

VI. Prise en charge diététique et thérapeutique des dyslipidémies

Introduction

D'un point de vue clinique, les lipides plasmatiques les plus importants sont le cholestérol (Ch) et les triglycérides (TG).

Ainsi le cholestérol participe à de nombreuses fonctions notamment en tant que composant des membranes cellulaires ou comme précurseur pour un bon nombre de composés (hormones stéroïdes, vitamine D, acides biliaires). Seule une faible quantité du cholestérol circulant est d'origine alimentaire, jusqu'à 80% pouvant provenir de la synthèse endogène.

La plupart du cholestérol retrouvé dans la circulation est sous forme estérifiée (CE), une petite fraction restant libre (ChL).

Les TG quant à eux représentent une source majeure d'énergie pour notre organisme. Ils sont composés d'acides gras (AG) liés par des fonctions esters à une molécule de glycérol. Leur synthèse se déroule au niveau intestinal et hépatique puis sont transportés dans le plasma, où après une étape de lipolyse au niveau de l'endothélium vasculaire ils permettent de délivrer des AG aux cellules périphériques.

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 plupart des maladies cardiovasculaires (la première cause de mortalité dans les pays occidentaux)

L'insolubilité du cholestérol et des triglycérides dans le plasma exige qu'ils soient transportés au sein d'édifices macromoléculaires, **les lipoprotéines**.

I. Rappels métaboliques

a. Structure des lipoprotéines

Les lipoprotéines sont des complexes macromoléculaires nécessaires au transport des lipides non polaires dans le plasma et la lymphe.

Toutes les lipoprotéines sont organisées selon un modèle similaire, elles ont toutes une structure sphérique formée d'un noyau constitué de lipides les plus hydrophobes (**triglycérides et cholestérol estérifié**), ce noyau est entouré par une couche qui contient :

- Des lipides polaires (**phospholipides et cholestérol**) exposant à l'extérieur leur groupe polaire et chargé qui peut se lier aux molécules d'eau du plasma.
- Des protéines amphiphiles **les apoprotéines ou apolipoprotéines**.



Figure 1 : structure d'une lipoprotéine

Remarque : Les acides gras libres ne sont pas transportés par les lipoprotéines, tout comme de nombreuses molécules telles que la bilirubine, ils sont insérés dans des poches hydrophobes de l'albumine sérique. Ils sont internalisés par endocytose dans les tissus qui peuvent être utilisés comme des substrats métaboliques.

b. Classification des lipoprotéines

La classification des lipoprotéines se fait en fonction de leur densité ou de leur mobilité électrophorétique (respectivement préB, B et α)

❖ Classification selon la densité:

Quatre groupes majeurs de lipoprotéines ont été identifiés :

- **Les chylomicrons** : activement formés par l'entérocyte au moment de l'absorption intestinale des graisses et représentant la forme de transport des triglycérides de l'entérocyte vers la circulation lymphatique.
- **Les VLDL (Very Low Density Lipoprotein)** formée au niveau du foie pour l'exportation des triglycérides, précurseur des **IDL (intermediate Density Lipoprotein)**, elle-même précurseur des LDL.
- **Les LDL (Low Density Lipoprotein)** représentant le stade final du catabolisme des VLDL.
- **Les HDL(High Density Lipoprotein)** fournies par le foie et l'intestin, impliquées dans le métabolisme des VLDL et chylomicrons ainsi que dans celui du cholestérol.

Les triglycérides sont particulièrement abondantes dans les chylomicrons et les VLDL alors que le cholestérol et les phospholipides prédominent dans les LDL et HDL.

Les lipoprotéines sont composées d'une fraction apoprotéine, constitutive de 60% de la masse des HDL, mais de moins de 1% de celle des chylomicrons.

❖ Selon la mobilité électrophorétique:

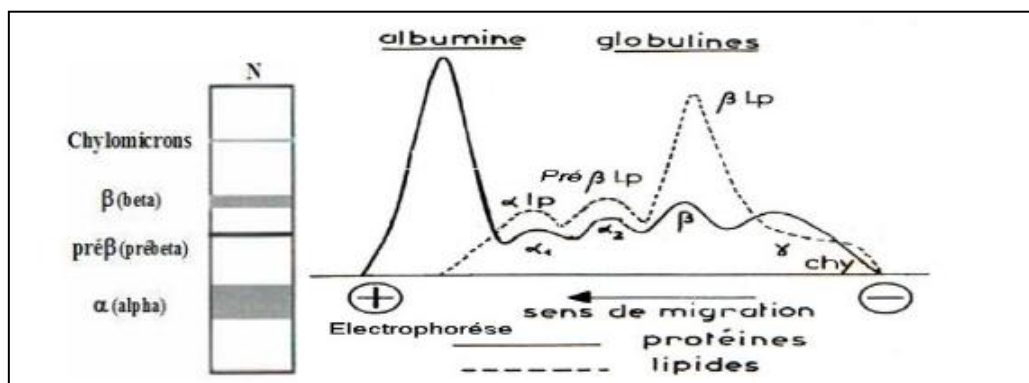


Figure 2: lipidogramme

c. Caractéristiques des lipoprotéines

| LIPOPROTÉINE | ÉLECTRO-PHORÉTIQUE | (g/ml) | (nm) | EC/TG | APOLIPOPROTÉINES (APO) |
|---|--------------------|-------------|--------------|--------|------------------------|
| Chylomicrons | Pas de migration | 0,93 | 75-1 200 | 1/19 | B48, E, C |
| VLDL | préβ | 0,93-1,006 | 30-80 | 1/3,3 | B100, E, C |
| IDL | préβ lent | 1,006-1,019 | 27-35 | 1/3,5 | B100, E |
| LDL | β | 1,019-1,063 | 18-27 | 1/0,23 | B100 |
| HDL2 | α | 1,063-1,125 | 9-12 | 1/0,22 | AI, AII, C |
| HDL3 | α | 1,125-1,210 | 7-9 | 1/0,19 | AI, AII, C |
| préβHDL | préβ | 1,210-1,250 | <7 (disques) | nd | AI |
| Lp(a) | | 1,040-1,115 | 25 | | B100, (a) |
| IDL : <i>Intermediate Density Lipoprotein</i> ; EC : esters de cholestérol ; TG : triglycérides ; nd : non-déetectable. | | | | | |

Tableau 1 caractéristiques des lipoprotéines

Remarque :

La lipoprotéine Lp(a) est une lipoprotéine particulière, son rôle physiologique est inconnu: elle présente une composition similaire au LDL avec une molécule d'apo(a) synthétisée par le foie, cette apoprotéine est liée par un pont disulfure à l'apo B100 . Une concentration élevée de Lp(a) indépendante de celle du LDL constitue un facteur de risque cardiovasculaire.

d. Les apoprotéines

Les apoprotéines sont les protéines constituant les lipoprotéines, Les apoprotéines des lipoprotéines ont une nomenclature caractéristique. Outre leur rôle de structure, elles ont un rôle fonctionnel, en particulier de cofacteur enzymatique et de ligand des récepteurs tissulaires. Cependant, leur rôle n'est pas toujours connu.

| apoprotéines | lieu de synthèse | Distribution | rôles |
|--------------|---------------------------------------|------------------------------|--|
| A I | Intestin, foie | HDL chylomicron | activateur de la LCAT , efflux de cholestérol |
| A II | intestin, foie | HDL | Structure, inhibe la LCAT |
| A IV | intestin | chylomicron | activateur de LCAT |
| B 48 | intestin | chylomicron | ligand du récepteur B48 |
| B100 | foie | VLDL LDL | reconnaissance des récepteurs B/E (a LDL) |
| C | foie | chylomicron ,VLDL,LDL HDL | CI= activateur de la LCAT CII= activateur de la LPL CIII= inhibiteur de la LPL |
| E | Intestin, foie Macrophage, cerveau | chylomicron ,VLDL,HDL | reconnaissance des récepteurs B/E et LRP |

Tableau 2 : caractéristiques des apoprotéines

e. métabolisme des lipoprotéines

1. métabolisme des chylomicrons

Au niveau des entérocytes, les triglycérides exogènes sont incorporés dans les chylomicrons. ces derniers prennent également en charge **le cholestérol alimentaire** qui est transformé en ester de cholestérol au sein des entérocytes par une enzyme **ACAT** (Acyl coA Cholesterol Acyl Transferase).

Les chylomicrons sécrétés dans la lymphe mésentérique, rejoignent la circulation sanguine au niveau la veine sous-clavière gauche.

Les chylomicrons peuvent se lier à la lipoprotéine lipase (LPL), enzyme lipolytique ancrée à l'endothélium des capillaires sanguins des tissus périphériques. En plus des apo B48 qui ne peuvent pas s'échanger librement avec les autres lipoprotéines, les chylomicrons natifs contiennent les apoAI, AII et AIV nouvellement synthétisées. ils acquièrent rapidement les apoC et E provenant des HDL.

Au cours de l'hydrolyse des triglycérides par la LPL dont le cofacteur est l'apoCII, des acides gras non estérifiés sont libérés et captés par les tissus. De plus les apoAI et C vont se dissocier contribuant à l'émergence de nouvelles particules de HDL.

Finalement, les particules résiduelles(remnants) de chylomicrons sont captées et catabolisées par les hépatocytes.

Les remnants ainsi internalisées par les récepteurs **LDL** et **LPR**(LDL receptor related) reconnaissant l'**apoE** peuvent alors fusionner avec des lysosomes qui induisent une lipolyse et une protéolyse complète de ses constituants. Le cholestérol sera alors intégré dans de nouvelles lipoprotéines synthétisées par le foie (VLDL) ou excrété dans les canalicules biliaires sous forme native ou dérivée (sels biliaires).

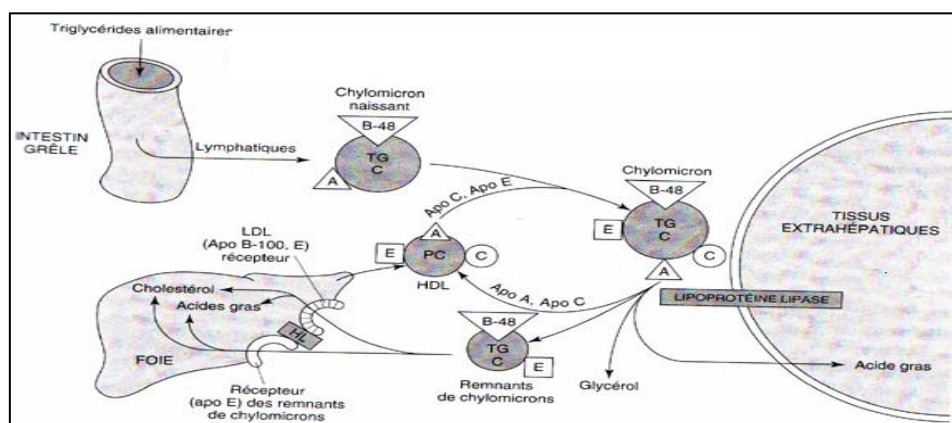


Figure 3 métabolisme des chylomicrons

2. métabolisme des VLDL et LDL :

Les VLDL secrétées et synthétisées essentiellement par le foie, initient une nouvelle voie de transport des triglycérides dites endogène.

Les VLDL nécessitent pour leur assemblage l'apo B100. le foie est le site de synthèse des apoC et E qui constituent une fraction non négligeable des apoprotéines associées aux particules de VLDL naissantes.

Les VLDL secrétées dans le compartiment intra vasculaire subissent l'action des LPL qui hydrolyse les TG. La réduction du cœur hydrophobe des VLDL s'accompagne du transfert des phospholipides et apo C aux HDL. En plus de l'action hydrolytique de LPL, les VLDL subissent une transformation particulière par l'action de la CETP (protéine de transfert des esters de cholestérol) qui permet l'échange de lipides neutres (ester de cholestérol et TG) et ainsi l'acquisition des EC générés des HDL par la LCAT avec appauvrissement en TG.

Après l'action de la LPL sur les VLDL et HL sur les IDL et CETP conduit à la formation des LDL. A la différence des VLDL et IDL, les LDL contiennent uniquement l'apo B100.

Tout au long de la cascade VLDL, IDL, LDL peuvent être retirés de la circulation par interaction avec des récepteurs spécifiques localisés soit au niveau hépatique soit au niveau périphériques. La reconnaissance des lipoprotéines par leur récepteur se fait par l'apoE (VLDL), apo B100 (IDL, LDL).

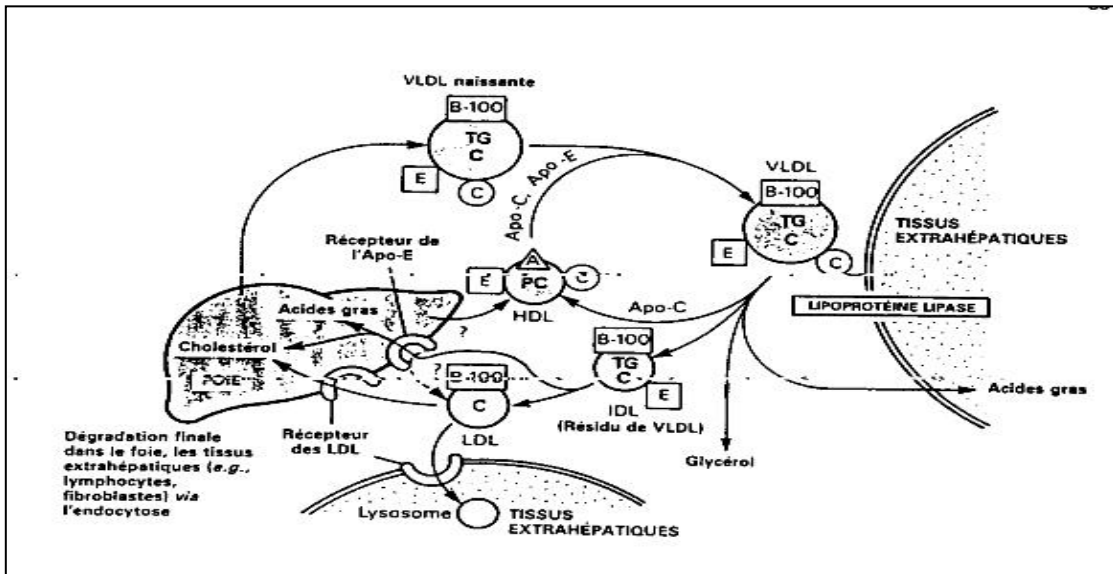


Figure 4: métabolisme des VLDL

La captation et la dégradation des LDL se fait par la fixation dans un premier temps à leur récepteur, localisés dans les membranes plasmiques au niveau de puits recouverts. Dans un second temps, les LDL sont internalisés par endocytose dans des vésicules lysosomales où tout les constituants lipidiques et protéiques sont dégradés. Ce mécanisme permet à la cellule un approvisionnement en cholestérol qui va dans un dernier temps exercer une action régulatrice ;

- En inhibant la synthèse endogène du cholestérol par inhibition de l'HMG coA réductase.
- En augmentant l'activité d'estérification du cholestérol et donc de stockage via ACAT.
- Et en réprimant l'expression des récepteurs de LDL, bloquant l'entrée principale du cholestérol dans la cellule.

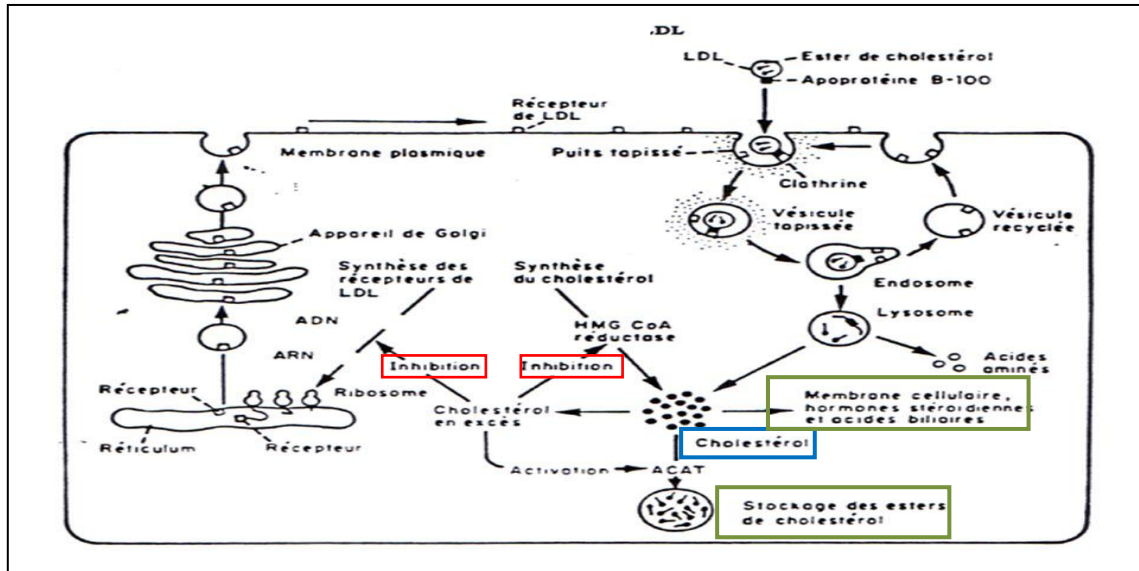


Figure 5: métabolisme des LDL

3. Métabolisme des HDL

Le foie est l'organe principal capable d'éliminer le cholestérol excédentaire de l'organisme dans la bile, où le cholestérol est excrété sous sa forme native ou après transformation en acides biliaires.

Le cholestérol ramené au foie se fait par une voie métabolique spécifique : voie de retour ou *transport reverse du cholestérol*.

A l'origine de cette voie métabolique anti-athérogène, ce sont les *HDL* naissantes qui constituent les accepteurs initiaux du cholestérol cellulaire. Les HDL sont constituées principalement d'apo AI associées avec quelques molécules de phospholipides (PL). ces particules pauvres en lipides neutres ont une forme discoïdale.

3.1. Origine des HDL naissantes ou HDL discoïdales:

- synthèse directe par le foie ou l'intestin
- hydrolyse des lipoprotéines riches en TG notamment les chylomicrons en période post-prandiale par l'action combinée de la LPL et protéine de transfert des phospholipides PLTP
- remodelage des particules de HDL au cours de leur transit intravasculaire.

3.2. le transport réverse du cholestérol :

Dans une étape initiale, les particules de HDL naissantes prennent en charge du cholestérol libre des membranes plasmiques des cellules périphériques. Le cholestérol libre est estérifié dans le compartiment intravasculaire par l'action de la LCAT qui permet la transformation des particules HDL de forme discoïdale en particules HDL sphériques, comportant un cœur hydrophobe riche en EC.

Le transporteur ABCA1 facilite la translocation du cholestérol du pool intracellulaire vers la membrane plasmique et des phospholipides vers les HDL.

les HDL naissantes deviennent des HDL3 sphériques et renferment du CE. Dans la circulation, ces HDL3 reçoivent des Apo C, E et s'enrichissent en TG et perdent du CE en échange avec les autres lipoprotéines sous l'action de la CETP. Elles se transforment ainsi en HDL 2 (contiennent du CE et des TG).

Ces HDL2 arrivent au niveau du foie et sont : Soit recyclées en HDL 3 après hydrolyse des TG par la lipase hépatique, Soit vidées de leur CE. Le cholestérol est converti en acides biliaires ou resté tel quel et éliminé dans la bile.

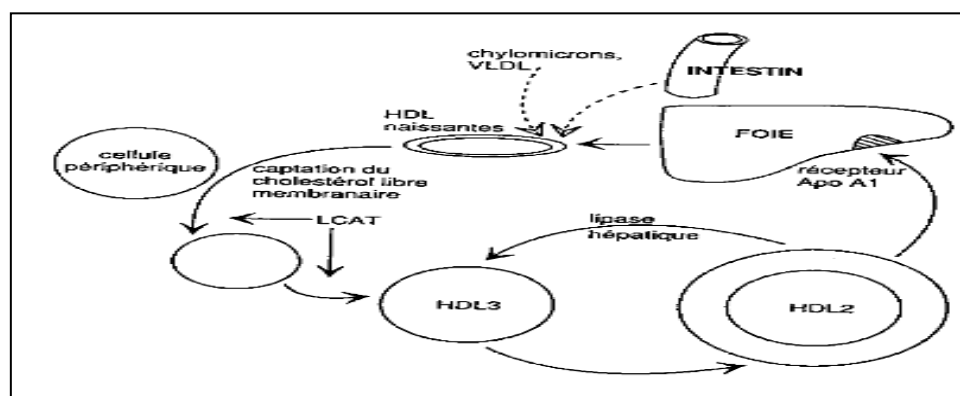


Figure 6 : métabolisme des HDL.

f. Protéines clés du métabolisme des lipoprotéines

| Protéine | localisation | fonction |
|-------------------------|--------------|---|
| LPL Lipoproteine lipase | endothélium | Hydrolyse des TG des chylo, VLDL |
| HL hepatic lipase | endothélium | Hydrolyse des TG et PL des VLDL remnants, IDL, LDL et HDL |
| EL endothélium lipase | endothélium | Hydrolyse des PL des HDL |
| LCAT | HDL | Esterification du cholestérol des HDL et LDL |
| CETP | HDL | Transfert des esters de cholestérol, TG, PL |
| PLTP | HDL | Transfert des PL |

Tableau 3 : Protéines clés du métabolisme des lipoprotéines

g. la Régulation hormonale du métabolisme des lipides :

Elle porte essentiellement sur le métabolisme des triglycérides dont l'importance énergétique est fondamentale. La lipogénèse (synthèse des TG) et la lipolyse (dégradation des TG) sont régulées par différentes hormones

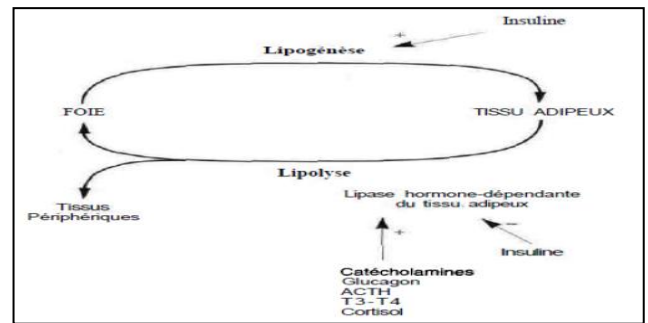


Figure 7 : régulation hormonale du métabolisme des lipides

II. Exploration du métabolisme lipidique:

a. Quand pratiquer un bilan lipidique?

À titre de dépistage chez un sujet à risque :

- Homme > 50 ans, Femme > 60 ans ou ménopausée, Antécédent familial de dyslipidémie ou de maladie cardiovasculaire, tabagisme actif ou arrêt < 3 ans, Surpoids ou Obésité, hypertension artérielle, diabète Sucré et syndrome métabolique.
- Avant certaines prescriptions médicamenteuses : corticoïdes, contraceptif...
- Patient dont l'aspect du sérum est lipémique.

Devant un signe d'appel :

- Dépôts lipidiques extravasculaires: xanthomes, arc cornéen, xanthélasmas
- une maladies métaboliques générales, maladies cardiovasculaires

b. Les Conditions de prélèvement

- 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 (↑TG)
- En dehors d'un épisode infectieux ou inflammatoire aigu.
- Le bilan sera répété en cas d'anomalie à 1 mois d'intervalle.

c. le bilan lipidique

Il comprend:

- Le bilan de première intention: pour explorer une anomalie lipidique (EAL)
- Le bilan orienté: utilisé pour:
 - ✓ une confirmation diagnostique

- ✓ pour une surveillance de traitement
- ✓ après la découverte d'une maladie susceptible d'entraîner une hyperlipémie

1. Bilan de première intention :

1.1. L'aspect du sérum à jeun

L'aspect du sérum découle de l'aspect des lipoprotéines en solution:

- Un sérum clair traduit un bilan lipidique normal ou hypercholestérolémie; HDL et LDL du fait de leur petite taille ne modifient pas la limpidité du sérum lorsque leur concentration est élevée.
- Un sérum opalescent ou lactescent : hypertriglyceridémie ; Chylomicrons et VLDL du fait de leur grande taille confèrent un aspect trouble quand ils augmentent. Les chylomicrons du fait de leur faible densité auront la propriété de remonter à la surface du sérum à +4°C c'est le test de crémage.

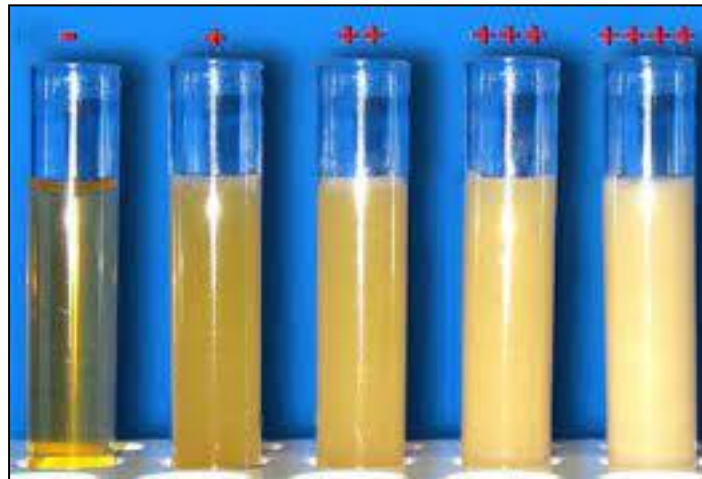


Figure 8: les différents intensités de lipémie

1.2. Dosages des triglycérides, du cholestérol total, du cholestérol HDL, calcul ou dosage direct du LDL cholestérol :

- Valeurs normales du cholestérol total: 1,50 - 2,00 g/l
- Valeur normale des triglycérides totaux: 0,50 - 1,50 g/l
- Valeur physiologique du cholestérol HDL: 0,50- 0,70g/l

NB : Les coefficients de conversion entre g/L et mmol/L sont :

| | | |
|---|---|---|
| cholestérol : $\text{g/L} \times 2,58 = \text{mmol/L}$ $\text{mmol/L} \times 0,387 = \text{g/L}$ | triglycérides : $\text{g/L} \times 1,14 = \text{mmol/L}$ $\text{mmol/L} \times 0,875 = \text{g/L}$ | cholesterol HDL : $\text{g/L} \times 2,4 = \text{mmol/L}$ $\text{mmol/L} \times 0,42 = \text{g/L}$ |
|---|---|---|

- Évaluation du cholestérol des LDL

Le dosage des LDL étant difficile à pratiquer, celui-ci est calculé en appliquant **La formule de Friedewald** pour des concentrations exprimées en g/l :

$$\text{Chol. LDL} = \text{Chol. Total} - (\text{Chol. HDL} + \text{TG}/5)$$

Les TG doivent être inférieurs à 4g/l.

Valeurs physiologiques : F : 1,10 - 1,45g/l H : 1,10 - 1,55g/l

Remarque :

- Pour des concentrations en **mmol/l** la formule de Friedewald est la suivante :

$$\text{Chol. LDL} = \text{Chol. Total} - (\text{Chol. HDL} + \text{TG}/2.2)$$

- Les coefficients de conversion du cholestérol LDL
cholestérol LDL : $\text{g/L} \times 2,58 = \text{mmol/L}$; $\text{mmol/L} \times 0,4 = \text{g/L}$

2. Bilan lipidique orienté

Ce bilan comprend:

- une électrophorèse des lipoprotéines
- un dosage de l'apo B et de l'apo A1
- éventuellement le dosage des Lp(a)

2.4. Indices d'athérogénicité (pour évaluer le risque athérogène)

- CT / HDLc < 4,9 chez l'homme, < 4,2 chez la femme
- LDLc / HDLc < 3,55 chez l'homme, < 3,22 chez la femme
- ApoB/ ApoA1 < 1,5

III. Pathologies du métabolisme lipidique

Définition d'une dyslipidémie:

Ce sont les modifications primitives ou secondaires des lipides sériques causées par une altération qui peut concerner :

- Soit les récepteurs qui reconnaissent les lipoprotéines ou ses ligands.
- Soit les enzymes impliquées dans le métabolisme des lipoprotéines ou ses cofacteurs.

1. Les hyperlipoprotéinémies

1.1. Les hyperlipoprotéinémies primaires

La classification de Frederickson reste la base de description

| type | Aspect du sérum | Ch | TG | lipoprotéine | Pouvoir athérogène |
|------|-----------------|----|----|-----------------------------|--------------------|
| I | lactescent | N | ↑ | <u>Chylomicron</u> | 0 |
| II a | Clair | ↑ | N | LDL | ++++ |
| II b | trouble | ↑ | ↑ | LDL+VLDL | +++ |
| III | trouble | ↑ | ↑ | IDL | ++++ |
| IV | trouble | N | ↑ | VLDL | ++ |
| V | lactescent | N | ↑ | <u>Chylomicron</u> +VLDL | + |

Tableau 4: classification de frederickson

1.1.1 Hyperlipoprotéinémie type I : hyperchylomicronémie:

Fréquence : rare

Étiologies : déficit en LPL ou de son cofacteur apo C II

Mode: transmission autosomique récessive

Risque : non athérogène avec risque de pancréatite aigue.

Clinique : Xanthomatose éruptive (vésicules de petite taille, jaune vif non douloureuses, non prurigineuses, touche le thorax, les genoux, les coudes et les fesses), hépato-splénomégalie, somnolence postprandiale, douleurs abdominales, nausées.

biologie : sérum lactescent, test de crémage positif .

Traitement : régime alimentaire sévère pauvre en acides gras saturés et mono et polyinsaturés.

1.1.2 Hyperlipoprotéinémie type IIa : hypercholestérolémie essentielle :

Hypercholestérolémie familiale due à un défaut d'épuration du LDLc :

fréquence : plus fréquente

étiologie : déficit en récepteur des LDL, mutation du gène apoB100

mode : transmission autosomique dominante

Biologie : sérum clair, CT entre 6-12g/l, LDL > 5,50g/l, HDL N, TG ±

Clinique : apparition dès l'enfance de xanthome cutané et tendineux , xanthélasma

Risque : infarctus

1.1.3. Hyperlipoprotéinémie type IIb : hyperlipidémie mixte ou combinée familiale :

Etiologie : Cause étiopathogénique non déterminée

Mode : transmission autosomique dominant

Biologie : sérum trouble, TG entre 1,5-4,0g/l CT entre 2,6-4,0 g/l HDL↓, LDL et VLDL ↑

Clinique : xanthélasma, arc cornéen mais pas de xanthome

Risque : athérogène, cause étiopathogénique non déterminée

1.1.4. Hyperlipoprotéinémie type III : dysBétalipoprotéinémie familiale :

Fréquence : rare

Cause : 3 formes alléliques de l'apoE (E2,E3,E4), allèle E3 plus répandu chez un sujet normal, alors que la forme homozygote (E2/E2) retrouvée dans le type III qui détermine un défaut de captation des IDL par le foie

Clinique : xanthomatose tubéreuse, surcharge pondérale

Risque athéromateux précoce.

1.1.5. Hyperlipoprotéinémie type IV: Hypertriglycémie endogène, hypertriglycémie familiale

Mode : transmission autosomique dominante.

Etiologie : bases moléculaires sont incertaines (augmentation de la synthèse des VLDL ??)

Biologie : sérum opalescent, ↑ VLDL, TG >10g/l, CT± , HDL N, LDL ± .

Clinique : hépato-splénomégalie, douleurs abdominales, xanthomatoses éruptives

Risque : anomalies artérielles infracliniques, pas de risque de pancréatite aigue.

1.1.6. Hyperlipoprotéinémie de type V : hypertriglycérides endogène et exogène

Les plus répandues

- hypertriglycémie type IV décompensée du fait d'une erreur diététique, alcoolisme, diabète
- hypertriglycémie type I (vielli) > 35 ans aggravé

Clinique: semblable à celles observées dans IV et I

Biologie : semblable au type I avec CT ↑

Risque : pancréatite aigue avec risque athérogène modéré

Remarque :

En pratique, on utilise la classification de De Gennes qui représente la majorité des patients et guide le choix thérapeutique :

- dyslipidémie mixte
- hypertriglycémie prédominante
- hypercholestérolémie prédominante.

1.1.7 Autres types d'hyperlipoprotéinémies :

- **Hyperapobetalipoprotéinémie** : augmentation isolée de l'apoB, avec Cholestérol total, LDL normaux .
- **Hyperalphalipoprotéinémies** : à transmission autosomique dominante (mutation du gène de la CETP) taux HDLc chez l'homme > 0,70g/l taux de HDLc chez la femme > 0,80g/l
- **excès en LP(a)** : Un taux élevé de Lp (a) constitue un facteur de risque cardiovasculaire non modifiable car insensible aux traitements hypocholestérolémiants.

1.2.Les hyperlipoprotéinémies secondaires

1.2.1. Hypertriglycéridémie prédominante :

- **Obésité** : provoqué par l'augmentation de synthèse des VLDL.
- **Diabète insulino-dépendant, Diabète non insulino-dépendant** : l'activité de la LPL est diminuée par la diminution du taux d'insuline, la lipolyse n'est plus freinée par l'insuline entraînant une activation de la synthèse des VLDL.

Remarque :

L'association clinicobiologique de l'obésité, hypertension artérielle, insulino-résistance avec hyperinsulinisme secondaire est dénommée **Syndrome X** ou **Syndrome métabolique** : avec augmentation des VLDL due à l'insulinorésistance. Le cholestérol HDL est diminué avec un risque cardiovasculaire augmenté .

- **Alcoolisme** : augmentation de la synthèse des triglycérides .
- **Insuffisance rénale chronique** : augmentation de la synthèse des VLDL et un catabolisme freiné par augmentation de l'apo CIII inhibitrice de LPL et peut être par déficit en lipase hépatique.
- **Facteurs iatrogènes** :
 - les contraceptifs oestroprogestatifs : les estrogènes entraînent une diminution de l'activité de la lipase hépatique donc provoque une hyperTG.
 - Les Béta bloquants peuvent diminuer l'activité de la LPL entraînant une hyperTG.
 - Les corticoïdes
- **Syndrome néphrotique** : par fuite urinaire de l'orosomucoïde ; cofacteur de la LPL .

1.2.2. Hypercholestérolémie prédominante :

- **Hypothyroïdie** : une faible concentration en hormone thyroïdienne entraîne une diminution du catabolisme des LDL et cholestérol.
- **Cholestase intra ou extrahépatique**
- **Facteurs iatrogènes** : diurétiques thiazidiques.

2. Les hypolipoprotéïnemies

2.1. Les hypolipoprotéïnemies primaires :

-**Hypoalphalipoprotéïnemie familiale** : Cholestérol HDL < 0,35g/l . souvent associé à une hypertriglycémie.

Etiologies :

- mutation ponctuelle en apoAI
- déficit complet en apoAI
- déficit en LCAT
- mutation de l'ABCA1 : maladie de Tangier : due à une mutation du gène ABCA1 codant pour une protéine régulatrice de l'efflux du cholestérol intracellulaire et qui facilite son transfert vers les HDL ; résulte un taux effondré en HDL avec HyperTG modérée, dépôt de cholestérol au niveau du foie, rate et amygdales.

2.2. Les hypolipoprotéïnemies secondaires :

Hyperthyroïdie : hypocholestérolémie

Insuffisance hépatique : hypocholestérolémie

Dénutrition : hypotriglycémie et hypocholestérolémie

Remarque :

Dyslipidémie et grossesse : on assiste à une augmentation du CT, LDLc, TG, HDLc bas. La surveillance lipidique est inutile chez la femme enceinte à moins qu'existence d'hyperTG avant la grossesse.

3. Athérosclérose

3.1. Définition: (OMS)

«Association de remaniements de l'intima des artères de gros et de moyens calibres consistant en une accumulation focale de lipides, glucides complexes, de sang et de dépôts calcaires, avec remaniement de la média».

3.2. Facteurs de risque:

- Modifiables: tabagisme, sédentarité, obésité...etc.
- Non modifiables: âge, sexe, antécédents...etc.

3.3. physiopathologie de l'athérosclérose

L'athérosclérose est une réponse inflammatoire chronique de la paroi artérielle à une lésion endothéliale, quelle qu'en soit la nature. Le risque d'athérosclérose dépend de l'élévation du taux de cholestérol LDL et/ou de la diminution du taux du cholestérol HDL.

Principaux facteurs favorisant l'initiation et le développement de l'athérome :

- Une lésion endothéliale (mécanique, hémodynamique, anoxique, chimique, auto immune, métabolique...) est indispensable à la constitution des lésions. Elle entraîne l'augmentation de la perméabilité de l'endothélium et l'adhérence de plaquettes.
- Les lipides : la présence de particules LDL en excès dans le plasma, les expose à une dégradation oxydative. Les LDL oxydées s'accumulent dans l'intima et ont une toxicité directe sur les cellules endothéliales et les cellules musculaires lisses.
- L'inflammation et la thrombose : les LDL oxydées induisent l'activation de facteurs de l'inflammation et thrombogènes : protéine C réactive, fibrinogène, lipoprotéine(a), molécules d'adhésion, cytokines....

Des monocytes adhèrent à l'intima, la pénètrent, phagocytent les lipides libérés et se transforment en macrophages spumeux. Des facteurs de croissance sont produits. Ils entraînent la migration des cellules musculaires de la media vers l'intima, leur multiplication, l'élaboration d'une matrice extra cellulaire collagène sur laquelle se déposent des sels minéraux (en particulier du calcium). Des complications surviennent dès que l'intima est ulcérée (thrombose et embolies) et que les lames élastiques sont détruites (anévrisme).

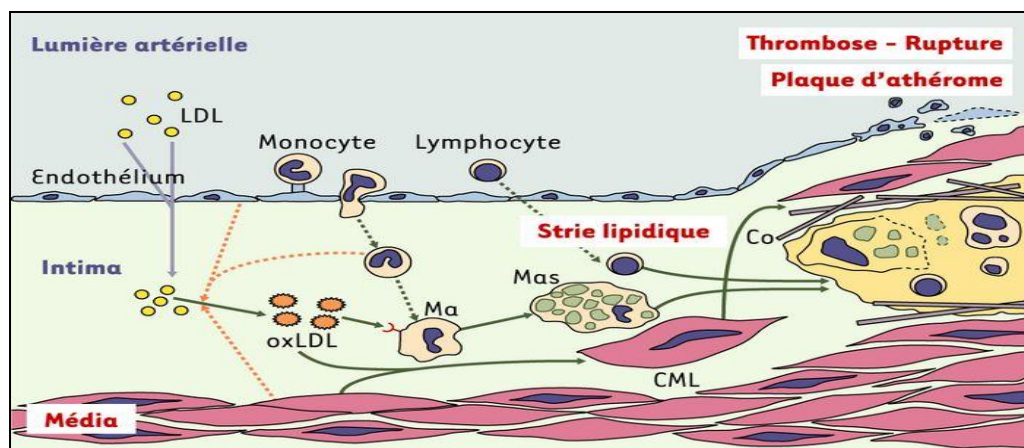


Figure 9 : physiopathologie de la formation de la plaque d'athérome

3.4. Les stades de l'athérosclérose :

La classification de l'American Heart Association distingue 6 stades lésionnels successifs :

1. Des macrophages spumeux (ayant accumulé des lipides dans leur cytoplasme) isolés apparaissent dans la couche sous-endothéliale de l'intima. (Stade le plus précoce, il est seulement microscopique).

2. Strie lipidique : première lésion vue à l'examen macroscopique. Ces lésions allongées jaunâtres, planes, parallèles au flux sanguin, sont vues à l'ouverture de l'artère. Elles sont constituées de macrophages spumeux groupés en petits amas dans la couche sous-endothéliale de l'intima

3. Des lipides extra cellulaires s'accumulent en faible quantité à côté des macrophages spumeux.

4. Les lipides extracellulaires sont plus abondants. Ils comportent des fentes de cristaux de cholestérol, sans réaction fibreuse.

5. La plaque d'athérome non compliquée : plaque fibrolipidique de taille variable, jaunâtre, elle fait saillie dans la lumière de l'artère. Elle est souvent calcifiée. Sa section montre un centre lipidique, constitué de cellules spumeuses et de fentes de cristaux de cholestérol, entouré d'une gaine fibreuse constituée de fibres de collagène enserrant des cellules musculaires lisses. On y trouve aussi des lymphocytes T. L'endothélium recouvrant la plaque est intact.

6. La plaque d'athérome compliquée par :

- ulcération : rupture de l'endothélium,
- hémorragie dans la plaque,
- thrombose.

VI. Prise en charge diététique et thérapeutique des dyslipidémies

1. Traitement diététique :

Un traitement diététique adapté, visant à modifier le comportement nutritionnel, et associé à la pratique d'exercices physiques réguliers, permet d'éviter l'instauration d'un traitement médicamenteux dans de nombreux cas. Il doit pour cela être instauré avec la conviction du prescripteur et celle du patient.

2. Traitement médicamenteux : les hypolipémiants :

2.1. les résines échangeuses d'ions : colestyramine

La colestyramine n'est pas absorbée par l'intestin, elle possède une forte affinité pour les acides biliaires. En fixant les acides biliaires sous forme de complexe insoluble dans la lumière intestinale inhibant leur cycle entéro-hépatique et augmentant leur élimination.

La synthèse hépatique du cholestérol est augmentée, il est rapidement éliminé sous forme d'acides biliaires avec diminution du cholestérol total avec augmentation des récepteurs hépatiques de LDL.

2.2. les fibrates :

les fibrates inhibent la synthèse et la libération des VLDL , augmentation de la synthèse des apoAI et apoAII .

2.3. les statines:

Inhibiteurs de l'HMG COA réductase, action hypocholestérolémiant

2.4. inhibiteurs de l'absorption intestinale du cholestérol : Ezetimibe(Ezetrol)

Action complémentaire à celles des statines.

2.5. acide nicotinique :

mécanisme pas complètement connu, inhibition de la libération des acides gras à partir du tissu adipeux