

principale

principale

principale

Les lipides sont **les graisses présentes dans notre alimentation.**, les lipides sont plutôt caractérisés par une propriété physico-chimique, Chimiquement, ils sont «des substances composant les matières grasses, dans lesquelles les acides gras et le glycérol sont les éléments prédominants, [...] (et dont) une part minime[...] est constituée d'éléments insaponifiables.

Ils sont peu ou pas solubles dans l'eau et solubles dans les solvants organiques non polaires (chloroforme et acétone.....) ; Le Dictionnaire de l'Académie Française définit les lipides comme «toute substance dans la constitution de laquelle entre un acide gras». Cette définition, reprise par plusieurs dictionnaires généralistes, est complétée par le terme «lipophile» pour désigner les «substances apparentées aux lipides». Ils sont une réserve d'énergie très efficace ; fournissant plus du double de calories par gramme par rapport aux glucides et aux protéines. Ils sont utilisés lorsque le corps a besoin de carburant pour bouger ou réfléchir et sont une source d'énergie importante pour les efforts prolongés . Ils sont essentiels à la composition des membranes de nos cellules ; assurant leur bon fonctionnement.

Les lipides enrobent les organes , les protégeant des chocs. Ils agissent aussi comme une couche isolante , protégeant le corps du froid ; Ils sont nécessaires au transport des vitamines liposolubles (A, D, E, K) dans le sang , car ces vitamines ne peuvent être dissoutes que dans les graisses .

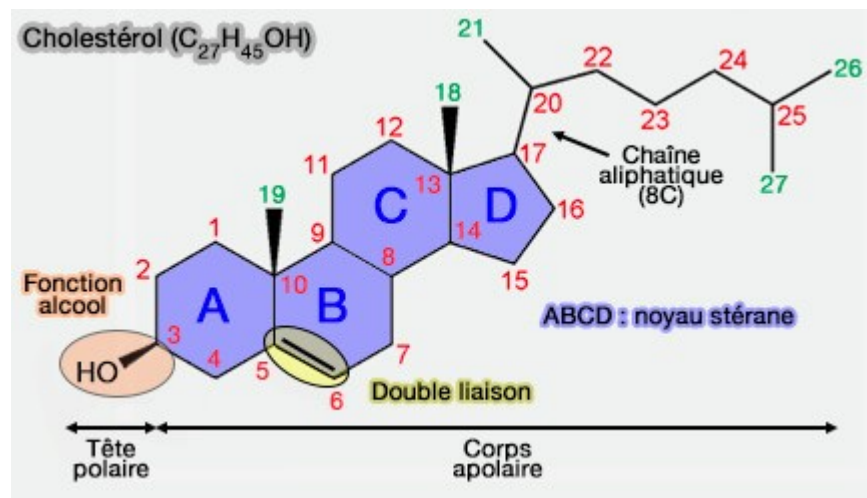
Ils sont divisés. Classiquement, les lipides sont divisés en deux grands groupes, lipides simples (sont des **esters d'acides gras avec un alcool**. Lorsqu'on les hydrolyse, ils libèrent uniquement : des **acides gras**, et un **alcool** (glycérol, alcool à longue chaîne, ou stérol). et lipides complexes (sont des lipides saponifiables formés d'**acides gras** et d'un **alcool**, auxquels s'ajoute un **autre groupement non lipidique** (phosphate (P), sucre , protéine , l'azote (Z), soufre (S))

- pour les lipides simples sont classés **Selon l'alcool qui estérifie l'acide gras : Glycérides** Alcool = glycérol (acylglycérols) (Monoacylglycérol (1 acide gras), Diacylglycérol (2 acides gras), Triacylglycérol (3 acides gras) → **réserve énergétique principale.**), Cires (esters cireux) (alcool gras à longue chaîne)
, Stérides (Alcool = stérol (ex. cholestérol)) et selon la saponification :

Lipides saponifiables (contiennent des liaisons ester → donnent savon après hydrolyse alcaline)
Exemples : glycérides, cires, stérides.
2ème classement c'est **Lipides insaponifiables** (pas des lipides simples, mais à citer pour comparaison), ne possèdent pas de liaisons ester → pas de savon.
Exemples : stérols libres (cholestérol non estérifié), terpènes, vitamines A/D/E/K.

Lipides simples | — Selon l'alcool estérifiant :
 | — Glycérides (glycérol + AG) | — Cires (alcool à longue chaîne + AG) | — Stérides (stérol + AG)
 | — Selon la saponification : | — Saponifiables (glycérides, cires, stérides) | — Insaponifiables (stérols libres, terpènes, vit. liposolubles)

Après avoir présenté les différents types de lipides et leurs rôles généraux dans l'organisme, il est essentiel de s'arrêter sur l'un des plus importants et parfois controversés : le cholestérol est une molécule lipidique essentielle appartenant à la famille des stérols qui sont une sous-classe des stéroïdes, cette famille biochimique sont des composés à caractère lipidique. Sa structure est constituée d'un noyau stéroïdien (stérane) formé de quatre cycles hydrocarbonés par un noyau phénantrène saturé et un noyau pentagonal saturé. L'ensemble forme le noyau (cyclopentano-perhydrophénantrène), ce noyau comporte des substituants dont les plus importants correspondent à la structure de cholestérol qui sont : un méthyl en 10 et en 13 (n° 18 et 19) et une double liaison en 5-6, une chaîne latérale aliphatique à 8 carbones en 17 et un groupement hydroxyle (-OH) en position 3, ce qui lui confère à la fois des propriétés hydrophobes (le cholestérol est à 99% hydrophobe) et amphiphiles. Cette architecture particulière lui permet d'interagir avec les membranes biologiques tout en restant insoluble dans l'eau.



Le cholestérol est un lipide insoluble dans l'eau donc il est transporté dans le sang par des structures protéiques nommées apolipoprotéines, l'ensemble formant des complexes appelés lipoprotéines. On distingue plusieurs types de lipoprotéines selon leur densité, leur composition et leur fonction biologique :

Chylomicrons : Produits dans l'intestin après un repas, Transportent surtout les **triglycérides alimentaires** et une faible proportion de cholestérol, Fournissent de l'énergie aux muscles et stockent les graisses dans le tissu adipeux.

VLDL (Very Low Density Lipoproteins) : Fabriquées par le foie, Transportent les **triglycérides endogènes** (synthétisés par l'organisme) et une quantité modérée de cholestérol, En perdant leurs triglycérides, elles se transforment progressivement en LDL.

IDL (Intermediate Density Lipoproteins) : Stade intermédiaire entre VLDL et LDL. Contiennent plus de cholestérol que les VLDL mais moins que les LDL. Servent de transition dans le transport lipidique.

LDL (Low Density Lipoproteins) – *souvent appelé « mauvais cholestérol »*

: Riches en cholestérol, Transportent le cholestérol du foie vers les tissus périphériques (membranes cellulaires, synthèse d'hormones), Un excès de LDL favorise l'**athérosclérose** et les maladies cardiovasculaires et les maladies cérébrales.

HDL (High Density Lipoproteins) – *appelé « bon cholestérol »* : Petites et riches en protéines, Assurent le **transport inverse du cholestérol** : elles récupèrent l'excès de cholestérol des tissus et le ramènent au foie, Protègent contre les dépôts athéromateux et contribuent à la santé cardiovasculaire et cérébrale.

D'un point de vue physiologique, le cholestérol joue des rôles fondamentaux dans l'organisme. Il est un constituant majeur des membranes cellulaires, où il régule la fluidité et la perméabilité membranaire. Il est également un précurseur indispensable à la synthèse de nombreuses molécules vitales : les hormones stéroïdiennes (comme le cortisol, l'aldostérone, les œstrogènes et la testostérone), les acides biliaires nécessaires à la digestion des graisses, ainsi que la vitamine D, essentielle à l'homéostasie du calcium et à la santé osseuse

Le cerveau, qui représente seulement 2 % du poids corporel mais consomme près de 20 % de l'énergie totale, contient environ 25 % du cholestérol total de l'organisme. Cette concentration élevée illustre l'importance cruciale de cette molécule dans le fonctionnement cérébral ,alor **COMMENT LE CHOLESTEROL AFFECTE-T-IL- LE CERVEAU?**

Le cholestérol est un composant essentiel de la physiologie neuronale, non seulement pendant le développement, mais aussi à l'âge adulte. Le métabolisme cérébral du cholestérol est indépendant de celui des tissus périphériques(Les neurones, les astrocytes et les oligodendrocytes sont les principales cellules responsables de la synthèse du cholestérol dans le cerveau) en raison de la barrière hémato-encéphalique (est un ***barrière** protectrice située entre les vaisseaux sanguins du cerveau et les tissus cérébraux qui permet la libre circulation du sang vers le cerveau mais empêche la plupart des substances sanguines d'atteindre les cellules cérébrales*),Le cholestérol du cerveau est produit presque exclusivement par les **astrocytes** (cellules gliales de soutien), par un processus appelé **biosynthèse du cholestérol** .Cette voie métabolique commence à partir d'une molécule simple : **l'acétyl-CoA**. À partir de là, environ **30 réactions enzymatiques successives** sont nécessaires pour arriver au cholestérol final,L'étape la plus importante, dite **limitante de débit**, est la conversion de la **HMG-CoA (3-hydroxy-3-méthylglutaryl coenzyme A)** en **mévalonate**. Cette réaction est catalysée par l'enzyme clé **HMG-CoA réductase (HMGCR)**,Cela signifie que cette enzyme agit comme un « **point de contrôle** » : si son activité augmente, la production de cholestérol augmente ; si elle est inhibée, la synthèse ralentit fortement ,C'est pourquoi cette enzyme est une **cible thérapeutique majeure** : les médicaments appelés statines,prescrits pour réduire le cholestérol sanguin, agissent en inhibant l'HMG-CoA réductase .

En 1964, deux scientifiques, Konrad Emil Bloch et Feodor Lynen, ont reçu le prix Nobel de médecine et de physiologie pour leurs découvertes sur les réactions intermédiaires de la voie de biosynthèse du cholestérol. Leur travail a permis de comprendre les étapes clés de ce processus vital.

Les neurones captent ce cholestérol grâce à des récepteurs spécifiques, notamment les récepteurs des lipoprotéines (LDLR, LRP1). Cette interaction entre astrocytes et neurones est cruciale pour la survie neuronale et le maintien des synapses. ApoE joue ici un rôle fondamental : ses différentes isoformes (ApoE2, ApoE3, ApoE4) influencent fortement le métabolisme lipidique et la vulnérabilité aux maladies neurodégénératives. Une fois incorporé, le cholestérol est utilisé par les neurones pour : **renforcer la structure des membranes cellulaires** : Rigidité et fluidité membranaire. Les membranes cellulaires sont constituées d'une bicouche lipidique (phospholipides + cholestérol + protéines), le cholestérol s'intercale entre les chaînes d'acides gras des phospholipides, donc il stabilise la membrane en réduisant son « fluidisme » excessif quand la température est élevée, et il évite la rigidité extrême quand la température est basse. On dit que le cholestérol agit comme un « tampon de fluidité ». **Perméabilité sélective** : Sans cholestérol, la membrane devient trop perméable, laissant passer des ions ou des molécules de façon incontrôlée, mais Avec le cholestérol, la membrane est **plus étanche** et contrôle mieux les échanges. Dans les neurones, cela est essentiel car les variations incontrôlées de sodium, potassium ou calcium peuvent perturber la transmission nerveuse. **Radeaux lipidiques (lipid rafts)** : Le cholestérol permet la formation de **microdomaines spécialisés** appelés radeaux lipidiques. Ces radeaux regroupent des protéines spécifiques comme les récepteurs de neurotransmetteurs ou les canaux ioniques. Cela facilite une **organisation spatiale optimale** des protéines impliquées dans la signalisation neuronale et la communication synaptique par exemple. Dans les **synapses glutamatergiques** (les plus abondantes du cerveau), les **récepteurs NMDA et AMPA** sont localisés dans les **radeaux lipidiques**.

riches en cholestérol ,Grâce à cette organisation, les récepteurs sont regroupés exactement là où les vésicules de glutamate libèrent leur contenu , alors la transmission du signal est rapide, efficace et coordonnée, Si le cholestérol est appauvri (par exemple dans des modèles expérimentaux où on bloque sa synthèse), les radeaux lipidiques se désorganisent, les récepteurs NMDA/AMPA se dispersent dans la membrane, et la communication synaptique devient inefficace → ce qui peut mener à des troubles de la plasticité cérébrale et de la mémoire

Protection contre l'oxydation : En stabilisant les membranes, le cholestérol rend les cellules moins vulnérables au stress oxydatif,Dans le cerveau, où l'activité métabolique est intense et où beaucoup de radicaux libres sont produits, c'est un facteur clé pour protéger les neurones. Et **Différences entre types de cellules cérébrales** :Dans les **neurones**, le cholestérol stabilise les membranes axonales et dendritiques, favorisant la propagation des signaux électriques,Dans les **oligodendrocytes**, il est concentré dans la gaine de myéline pour former une barrière lipidique efficace, et Dans les **astrocytes**, il facilite la libération d'ApoE-cholestérol vers les neurones.**participer à la formation et à la libération des vésicules synaptiques:**Dans les **neurones**, les neurotransmetteurs (glutamate, dopamine, GABA...) sont stockés dans des **vésicules synaptiques**,Pour transmettre un signal, ces vésicules doivent **fusionner avec la membrane présynaptique** et libérer leur contenu dans la fente synaptique (exocytose),Le **cholestérol** est indispensable à deux niveaux :

1. **Formation des vésicules** : il assure la **courbure membranaire** nécessaire pour former et stabiliser les vésicules synaptiques.
2. **Exocytose** : il facilite la fusion entre la vésicule et la membrane neuronale en interagissant avec les protéines SNARE (protéines spécialisées dans la fusion membranaire).

Sans cholestérol, les membranes deviennent trop rigides ou trop instables → les vésicules ne se forment pas correctement et la libération du neurotransmetteur est altérée.

Pour confirmer le cholestérol un **acteur dynamique essentiel de la neurotransmission** ,on a donné un Exemple expérimental : En 2004, le

professeur **Markus Missiaen** et ses collègues (Université de Louvain, Belgique) ont montré dans une étude sur des cultures de neurones que : Lorsque l'on **épuise le cholestérol** des membranes neuronales en utilisant la **méthyl- β -cyclodextrine** (une molécule qui extrait le cholestérol des membranes) , On observe une **réduction drastique de l'exocytose des vésicules synaptiques**, Les neurones libèrent beaucoup moins de neurotransmetteurs, ce qui perturbe l'**activité synaptique**. Le cholestérol fait aussi stabiliser les épines dendritiques, essentielles à la plasticité synaptique et à la mémoire . **Myélinisation**: Le cholestérol est l'un des composants majeurs de la **gaine de myéline**, produite par les oligodendrocytes. Cette gaine isole électriquement les axones et permet une conduction rapide des signaux nerveux. Toute perturbation de l'homéostasie du cholestérol entraîne un défaut de myélinisation ou une démyélinisation, comme observé dans la sclérose en plaques . **Plasticité synaptique et cognition** : La plasticité synaptique est la capacité des synapses à se renforcer ou à s'affaiblir selon l'activité neuronale. Deux phénomènes majeurs :

- **Potentialisation à long terme (LTP)** : renforcement durable de la transmission synaptique après une stimulation répétée.
- **Dépression à long terme (LTD)** : affaiblissement prolongé de la transmission.
- Le cholestérol joue un rôle crucial dans la régulation de cette plasticité, car il contrôle : l'organisation des récepteurs (NMDA, AMPA) dans les radeaux lipidiques, la mobilité membranaire nécessaire à la fusion des vésicules, la stabilisation des épines dendritiques (lieu principal de la plasticité synaptique)

Lien avec la cognition (mémoire et apprentissage) : La LTP dans l'hippocampe est la base cellulaire de la **mémoire et de l'apprentissage**.

- Des expériences ont montré que **la déplétion en cholestérol** entraîne : une diminution de la LTP, une perte de densité des épines dendritiques, une baisse de la libération des neurotransmetteurs, alors que le résultat : les animaux de laboratoire présentent des **troubles de mémoire et d'apprentissage**;

Pour démontrer que le cholestérol est indispensable à la plasticité synaptique, donc à la cognition , on donne ce Exemple expérimental : Une équipe dirigée

par le professeur Karel Simons (Max Planck Institute, Allemagne) a étudié les neurones d'hippocampe en culture, en retirant le cholestérol avec la méthyl- β -cyclodextrine, ils ont observé une réduction importante de la LTP et une perte de synapses fonctionnelles

Cholestérol



Renforce la membrane neuronale
(fluidité – perméabilité – stabilité)



Organise les synapses neuronales
(récepteurs NMDA/AMPA – vésicules – neurotransmetteurs)



Favorise la plasticité synaptique
(potentialisation à long terme LTP – dépression à long terme LTD)



Soutient la mémoire, l'apprentissage et la cognition

- Le maintien de l'homéostasie du cholestérol est déterminé par la biosynthèse, l'absorption, l'efflux, le transport, le stockage, l'utilisation et/ou l'excrétion du cholestérol , Tous les processus doivent être contrôlés avec précision par les multiples voies réglementaires , et pour le cholestérol cérébral est régulé par un ensemble de mécanismes stricts et complémentaires, car il ne peut pas provenir directement du sang à cause de la barrière hémato-encéphalique. Ainsi, sa synthèse se fait localement, principalement par les astrocytes, via la voie du mévalonate où l'enzyme clé HMG-CoA réductase joue un rôle central. Cette synthèse est contrôlée par le système SREBP-2/SCAP/Insig : lorsque le cholestérol intracellulaire est bas, le complexe SCAP-SREBP migre du réticulum endoplasmique vers le

Golgi, où SREBP-2 (Sterol Regulatory Element Binding Protein-2) est activé et stimule l'expression des gènes de la synthèse (comme HMGCR et LDLR), tandis qu'en situation d'excès, SREBP reste bloqué dans le réticulum, inhibant la production. Une fois produit, le cholestérol est chargé sur l'apolipoprotéine E (ApoE) grâce aux transporteurs ABCA1 et ABCG1 pour former des particules lipoprotéiques de type HDL, qui seront ensuite distribuées aux neurones. Ces derniers captent le cholestérol via des récepteurs spécifiques (LDLR, LRP1, ApoER2), mécanisme essentiel pour leur croissance, la formation des synapses et la plasticité cérébrale. Le trafic intracellulaire fait intervenir les protéines NPC1 et NPC2, qui acheminent le cholestérol des lysosomes vers le réticulum endoplasmique et d'autres compartiments, permettant sa redistribution et son contrôle transcriptionnel. En cas d'excès intracellulaire, le cholestérol peut être estérifié par l'enzyme ACAT1 et stocké sous forme d'esters, ou bien transformé par l'enzyme neuronale CYP46A1 en 24S-hydroxycholestérol, une molécule plus soluble capable de traverser la barrière hémato-encéphalique pour rejoindre la circulation systémique. Ce métabolite joue aussi un rôle de signal en activant les récepteurs nucléaires LXR, qui déclenchent l'expression d'ABCA1, ABCG1 et ApoE, favorisant l'efflux et la redistribution du cholestérol, ce qui instaure une boucle de rétrocontrôle pour prévenir toute accumulation toxique. Cependant, cette homéostasie ne dépend pas uniquement des voies moléculaires classiques, elle est également modulée par des facteurs contextuels tels que les hormones (thyroïdiennes, glucocorticoïdes, insuline), l'inflammation et le stress oxydatif, qui réduisent l'efficacité des transporteurs ABCA1 et d'ApoE, perturbant ainsi l'équilibre et favorisant des accumulations pathologiques. De plus, l'efficacité de ce système varie selon l'isoforme d'ApoE : la variante ApoE4, moins performante dans le transport du cholestérol, est fortement associée à un risque accru de maladies neurodégénératives comme Alzheimer. Cette influence des facteurs contextuels a été confirmée expérimentalement : Par exemple, dans des modèles murins, il a été démontré que l'absence du transporteur **ABCA1** augmente la susceptibilité à l'inflammation : des souris dépourvues d'ABCA1 dans l'ensemble du cerveau (ABCA1-B/-B) exposées à du lipopolysaccharide (LPS) présentent une astroglie marquée, une

expression accrue de gènes inflammatoires, et une activation des voies MAPK, suggérant que le défaut d'efflux de cholestérol entraîne une réponse immunitaire exacerbée. [PubMed](#) De même, dans des astrocytes issus de souris knock-in exprimant les isoformes humaines ApoE3 ou ApoE4, les quantités de cholestérol relâchées dans le milieu diffèrent grandement : les astrocytes ApoE3 libèrent environ **2,5 fois plus de cholestérol** que les astrocytes ApoE4, ce qui indique que l'isoforme ApoE4 réduit l'efficacité du transport du cholestérol hors des astrocytes. [JBC](#) Par ailleurs, l'activation des récepteurs nucléaires **LXR** par des oxystérois (dont 24-S-hydroxycholestérol) augmente l'expression d'ABCA1, d'ABCG1 et d'ApoE, favorisant l'efflux, mais ces effets peuvent être diminués en présence de stress oxydatif ou d'isoformes ApoE moins efficaces, comme ApoE4. L'exemple du professeur ou de l'équipe de recherche qui a étudié les souris ABCA1-B/-B montre que la déficience en ABCA1 diminue nettement le niveau d'ApoE dans le cerveau (avec une réduction d'environ 65 %), ce qui contribue à une moins bonne lipodation des particules de transport du cholestérol et à une accumulation de A β insoluble dans les modèles de maladie d'Alzheimer. [JBC](#) Ces résultats expérimentaux illustrent comment les facteurs génétiques (isoformes d'ApoE), l'état inflammatoire, et la capacité d'efflux (via ABCA1) interagissent pour moduler l'équilibre cholestérol-neurone/astrocyte, et comment leur altération peut conduire à un déséquilibre, favorisant la neuroinflammation, la toxicité des lipides, et les pathologies neurodégénératives

Lorsque l'homéostasie du cholestérol cérébral est perturbée, cela peut conduire à plusieurs maladies neurodégénératives graves. Parmi elles, la maladie de Niemann-Pick de type C1 (NPC1) est un exemple classique : est une pathologie génétique autosomique récessive rare appartenant au groupe des maladies lysosomales de surcharge lipidique. Elle est causée principalement par des mutations du gène NPC1, codant une protéine transmembranaire localisée dans la membrane des lysosomes et impliquée dans le transport du cholestérol et des sphingolipides vers d'autres organites cellulaires, notamment le réticulum endoplasmique et la mitochondrie. En cas de mutation, le cholestérol s'accumule anormalement dans les lysosomes, ce qui perturbe la fluidité membranaire, bloque la signalisation lipidique et

entraîne un dysfonctionnement mitochondrial marqué par une accumulation du cholestérol mitochondrial (l'accumulation du cholestérol mitochondrial malgré le blocage du transport lysosomal peut s'expliquer par une réorganisation des voies intracellulaires. Normalement, le cholestérol libéré par le LDL est transféré du lysosome vers d'autres organites grâce au tandem NPC2/NPC1. En cas de mutation de NPC1, ce transfert est bloqué et le cholestérol reste piégé dans le lysosome. Toute fois, la cellule active une voie compensatoire : l'augmentation de la synthèse endogène du cholestérol dans le réticulum endoplasmique (via l'activation de SREBP-2). Ce cholestérol nouvellement synthétisé n'est pas correctement distribué, et une partie est dérivée vers les mitochondries par des transporteurs alternatifs (tels que STARD1 ou OSBP). Ainsi, le cholestérol mitochondrial ne provient pas du lysosome, mais d'une synthèse excessive au niveau du réticulum endoplasmique.

Une étude menée par **Yu et al., 2005 (Université de l'Iowa)** a montré, sur des modèles murins **Npc1^{-/-}**, que l'accumulation de cholestérol mitochondrial entraîne une altération de la fluidité membranaire, une diminution de l'activité de la chaîne respiratoire et une production accrue de radicaux libres. De plus, des cultures de neurones déficients en NPC1 ont confirmé que l'excès de cholestérol mitochondrial perturbe la dynamique du calcium et réduit la viabilité cellulaire. Ces observations expliquent pourquoi la surcharge en cholestérol mitochondrial est un facteur clé de la neurodégénérescence dans la maladie de Niemann-Pick type C)

et une baisse de la production d'ATP et un stress oxydatif. Ces altérations conduisent à une neurodégénérescence progressive, caractérisée par l'hyperphosphorylation de la protéine tau et la perte neuronale, en particulier dans le cervelet. Sur le plan clinique, la maladie se manifeste par une hépatosplénomégalie précoce, suivie de symptômes neurologiques tels que l'ataxie, la paralysie du regard vertical, les crises d'épilepsie, les troubles cognitifs et psychiatriques, évoluant souvent vers une démence progressive. À ce jour, aucun traitement curatif n'existe, mais le Miglustat permet de ralentir l'accumulation lipidique et d'atténuer certains symptômes neurologiques.

Une autre maladie rare liée au métabolisme du cholestérol est Le syndrome de Smith-Lemli-Opitz est une **erreur innée** de la synthèse du cholestérol. Il s'agit d'un syndrome de malformations multiples **autosomique récessif** causé par une **mutation** de **l'enzyme 7-Déhydrocholestérol réductase** (DHCR7 est une enzyme intégrée dans la membrane du réticulum endoplasmique dans les cellules du cerveau

(Astrocytes, Neurones, Oligodendrocytes), C'est une réductase NADPH-dépendante qui fait partie de la famille des enzymes impliquées dans la biosynthèse des stérols. Substrat principal de L'enzyme est le **7-déhydrocholestérol (7-DHC)**, catalyse la **réduction de la double liaison Δ^7** (en position C7-C8 du cycle B du stérol).

DHCR7/NADPH

La réaction : 7-déhydrocholestérol  + 2e⁻ → cholestérol

codée par le gène DHCR7. Il provoque un large éventail d'effets, allant d'une **déficiência intellectuelle** légère et de problèmes de comportement à des malformations mortelles. En raison de ce déficit fait dysfonction au niveau du cerveau : Accumulation de 7-DHC Le précurseur 7-DHC est toxique : il s'oxyde facilement en produits secondaires (oxydation, peroxydation) qui peuvent endommager les membranes cellulaires, générer du stress oxydatif, affecter les neurones et les cellules gliales. Ces produits de peroxydation peuvent altérer le développement neuronal, la survie, la différenciation. et **Diminution des niveaux de cholestérol** intracellulaire et plasmatique (et surtout dans le cerveau) — le cerveau synthétise presque tout son cholestérol localement car la barrière hémato-encéphalique limite fortement l'arrivée depuis le sang.

Altération de voies de signalisation clés: Une étude de *Porter et al.* (et collaborateurs, 2016) utilisant des cellules souches pluripotentes induites (iPSCs) de sujets atteints de SLOS montre que c'est **l'accumulation de 7-DHC**, plus que la carence en cholestérol, qui inhibe la signalisation **canonique Wnt/ β -caténine**. Ceci provoque une différenciation prématurée des précurseurs neuronaux, Dysfonctionnement des réseaux neuronaux, potentiellement plus de

fragilité face aux stress pendant le développement. LES Manifestations sont **variables**, selon la gravité des mutations et le niveau d'enzyme résiduelle. Il se caractérise par un retard de croissance prénatal et postnatal, une microcéphalie, un degré variable de déficience intellectuelle allant d'une intelligence normale à une déficience intellectuelle sévère, et de multiples malformations majeures et mineures ,Développement moteur et du langage retardé, Comportements de type autistique, troubles du comportement, hyperactivité, troubles du sommeil, hyperréactivité sensorielle ,Anomalies structurelles du cerveau visibles à l'imagerie : anomalies du corps calleux, du septum pellucidum, atrophie, malformations du cervelet, malformations du tronc cérébral, ect

Le traitement du syndrome de Smith-Lemli-Opitz (SLOS), en particulier de ses manifestations cérébrales, demeure un défi majeur en raison de la barrière hémato-encéphalique qui limite fortement l'accès du cholestérol exogène au système nerveux central. L'approche la plus largement utilisée repose sur la supplémentation orale en

cholestérol, qui améliore partiellement les symptômes périphériques tels que la croissance et certains paramètres métaboliques, mais reste d'efficacité limitée sur les fonctions neurologiques. Parallèlement, l'utilisation d'antioxydants tels que la vitamine E, la coenzyme Q10 ou la N-acétylcystéine a été proposée pour contrer la toxicité des oxystérols dérivés du 7-déhydrocholestérol, réduisant ainsi le stress oxydatif qui endommage les neurones et les astrocytes. Des stratégies plus innovantes ciblent directement la signalisation neuronale : les travaux du Professeur Forbes D. Porter (NIH, 2016) ont montré que l'activation de la voie Wnt/ β -caténine par des molécules comme le CHIR99021 permet de restaurer partiellement la différenciation neuronale dans des modèles cellulaires de patients SLOS, suggérant une approche thérapeutique neuroprotectrice. D'autres pistes incluent l'usage de statines comme la simvastatine, visant à réduire la production de 7-DHC, mais leurs résultats demeurent controversés en raison du risque d'aggraver la carence en cholestérol. Enfin, les recherches les plus prometteuses concernent la thérapie génique et les approches de nanomédecine, qui pourraient corriger directement le déficit enzymatique de DHCR7 ou améliorer la délivrance du cholestérol et de ses dérivés au cerveau. Ainsi, si les traitements actuels apportent un bénéfice partiel, les perspectives futures résident dans des thérapies moléculaires et géniques capables de cibler spécifiquement le système nerveux central.

La perturbation de l'hémiostasie fait un autre malade : La maladie d'Alzheimer : est une maladie neurodégénérative chronique et progressive qui touche principalement les personnes âgées. Elle est la cause la plus fréquente de démence. Elle se caractérise par une détérioration progressive des fonctions cognitives (mémoire, langage, orientation, raisonnement) et par des troubles du comportement. Sur

le plan biologique, les lésions majeures définissent la maladie : Les plaques amyloïdes : dépôts extracellulaires de peptide β -amyloïde ($A\beta$) qui perturbent la communication entre les neurones. à cause d'accumulation anormale ou une mauvaise répartition du cholestérol dans les membranes, la voie de clivage de la protéine précurseur de l'amyloïde (APP) est orientée vers la production accrue de peptide β -amyloïde, qui s'agrège en plaques séniles toxiques. De plus, la perturbation du transport du cholestérol par l'apolipoprotéine E (notamment l'allèle APOE4, principal facteur de risque génétique de la maladie) réduit la capacité des astrocytes et des microglies à éliminer ces dépôts, aggravant la neuroinflammation et la dégénérescence neuronale. Plusieurs travaux, dont ceux du Professeur Bart De Strooper (Université de Leuven, 2015), ont montré que la régulation pharmacologique du transport du cholestérol peut diminuer la charge amyloïde et restaurer partiellement la plasticité synaptique dans des modèles animaux. Ainsi, la perturbation du cholestérol ne représente pas un simple déséquilibre lipidique, mais un mécanisme pathologique central qui accélère la progression de la maladie d'Alzheimer .

En conclusion, l'homéostasie du cholestérol cérébral est un mécanisme complexe impliquant biosynthèse, transport et catabolisme intracérébral. Sa perturbation, qu'elle soit d'origine génétique (NPC, SLO, leucodystrophies), dégénérative (Alzheimer, sclérose en plaques) ou fonctionnelle (plasticité synaptique, troubles psychiatriques), entraîne des conséquences neurologiques graves. Les travaux de Claude Bernard sur le métabolisme, ceux de Vanier sur Niemann-Pick, de Mahley sur ApoE et de Pfrieger sur les synapses illustrent l'importance de la recherche expérimentale pour comprendre comment une simple molécule lipidique peut conditionner la santé

cognitive et la survie neuronale. Cette connaissance ouvre des perspectives thérapeutiques, telles que l'utilisation de modulateurs d'oxystérols, d'activateurs de transporteurs NPC1 ou d'approches géniques, visant à restaurer l'équilibre lipidique cérébral et protéger le cerveau des effets délétères du désordre cholestérolique.

LES SOURCES :

Smith-Lemli-Opitz Syndrome – GeneReviews (Nowaczyk MJM, Waye JS, etc.) — pour la définition, les mutations du gène DHCR7, le déficit enzymatique, les symptômes. [CNIB](#)

- *Smith-Lemli-Opitz syndrome and the DHCR7 gene* (Jira PE et al., 2003) — le rôle de DHCR7, les niveaux de 7-DHC/8-DHC et cholestérol, la gravité selon mutation. [PubMed](#)
- *Smith-Lemli-Opitz syndrome: pathogenesis, diagnosis...* (Forbes D. Porter, 2008) — mécanismes biochimiques, aspects cliniques, interventions thérapeutiques. [Nature](#)

ApoE and A β in Alzheimer's disease (Kanekiyo T., etc., 2014) — rôle de l'apolipoprotéine E pour le transport du cholestérol et son influence sur le peptide β -amyloïde. [PMC](#)

- *ApoE in Alzheimer's disease – Molecular Neurodegeneration* (Raulin AC et al., 2022) — APOE4, perturbation métabolique du cholestérol, inflammation, rôle de la barrière hémato-encéphalique. [BioMed Central](#)
- *Brain cholesterol and Alzheimer's disease* (Ahmed H et al., 2024) — lien entre homéostasie du cholestérol cérébral et Alzheimer. [academic.oup.com](#)
- *Regulation of beta-amyloid production in neurons* (Wang H. et al., 2021) — comment la synthèse de cholestérol et le transport d'ApoE affectent la production d'A β dans les neurones. [pnas.org](#)

Maxfield, F. R., & Tabas, I. (2005). *Role of cholesterol and lipid organization in disease*. *Nature*, 438(7068), 612-621.

. Référence majeure expliquant la structure, la fonction et l'impact du cholestérol dans les membranes cellulaires et les maladies.

- **Ikonen, E. (2008).** *Cellular cholesterol trafficking and compartmentalization*. *Nature Reviews Molecular Cell Biology*, 9(2), 125-138.
. Décrit comment le cholestérol est transporté dans la cellule et régulé pour maintenir l'homéostasie.

- **Dietschy, J. M., & Turley, S. D. (2004).** *Thematic review series: brain Lipids. Cholesterol metabolism in the central nervous system during early development and in the mature animal. Journal of Lipid Research*, 45(8), 1375-1397.
. Référence clé pour le rôle du cholestérol dans le cerveau, la barrière hémato-encéphalique et la myélinisation.
- **Chang, T. Y., Chang, C. C. Y., Ohgami, N., & Yamauchi, Y. (2006).** *Cholesterol sensing, trafficking, and esterification. Annual Review of Cell and Developmental Biology*, 22, 129-157.
. Expliquant comment la cellule détecte et régule les niveaux de cholestérol.
- **Simons, K., & Ikonen, E. (2000).** *How cells handle cholesterol. Science*, 290(5497), 1721-1726.
. Un article de référence générale qui décrit la biologie du cholestérol et son importance pour les membranes et les radeaux lipidiques.

ET LA PRINCIPALE SOURCES C'EST CHAT GPT