

## TROUBLES DU MÉTABOLISME LIPIDIQUE

### I. Définition

Les troubles du métabolisme lipidique (synonyme : dyslipidémie) sont un groupe hétérogène de maladies caractérisées par une anomalie des taux des lipides plasmatiques, surtout du cholestérol et/ou des triglycérides.

Il peut s'agir d'une anomalie primaire en présence d'une dyslipidémie héréditaire ou secondaire dans le cadre d'une autre maladie affectant le métabolisme hormonal (p.ex. diabète, hypothyroïdie, syndrome de Cushing), le rein (syndrome néphrotique ou une autre maladie chronique du rein) ou le foie (stéatose hépatique) ou d'une anorexie mentale.

La plupart des dyslipidémies représentent un facteur de risque significatif pour l'apparition d'une artériosclérose et doivent donc être prises au sérieux.

### II. Biochimie et physiopathologie

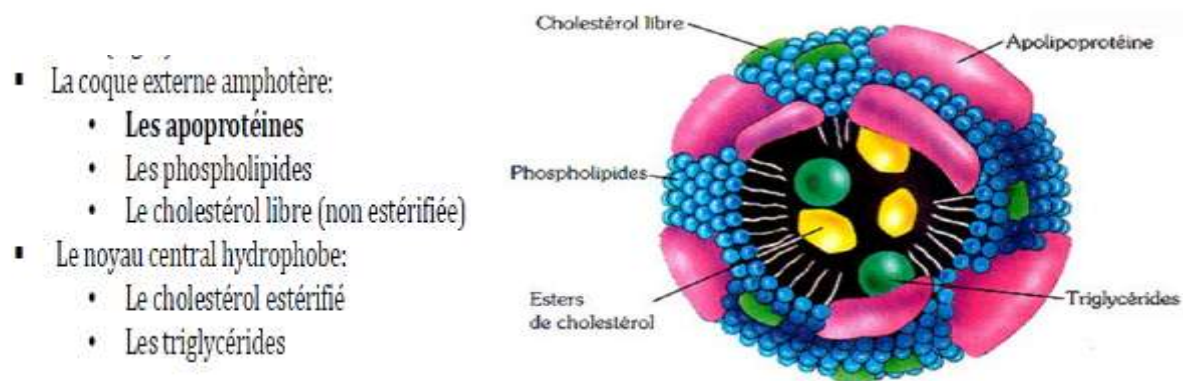
En raison de leurs propriétés hydrophobes, les lipides ne peuvent être transportés dans le sang que s'ils sont fixés à une protéine (apolipoprotéine). Dans la lipoprotéine qui en résulte les lipides hydrophobes sont «cachés» dans le noyau et entourés d'apolipoprotéines (voir la figure 1).

#### ➤ Apolipoprotéines

Partie protéique de la lipoprotéine, considérée comme la partie intelligente de la lipoprotéine. On distingue cinq classes majeures des apolipoprotéines, d'origine différente, avec des sous classes :

1. **A** : ApoA<sub>1</sub>, ApoA<sub>2</sub> et ApoA<sub>4</sub>.
2. **B** : ApoB<sub>48</sub> et ApoB<sub>100</sub>.
3. **C** : ApoC<sub>1</sub>, ApoC<sub>2</sub> et ApoC<sub>3</sub>.
4. **D**
5. **E** : ApoE<sub>1</sub>, ApoE<sub>2</sub> et ApoE<sub>3</sub>.

Les apolipoprotéines assurent plusieurs rôles ; Cohésion et stabilité des Lp, reconnaissance de Lp par les récepteurs cellulaires et l'activation des enzymes du métabolisme des Lp.



**Figure 1. La structure des lipoprotéines.**

Les lipoprotéines (LP) distinguent les unes des autres par leur taille, leur densité, leur composition en lipides, leur site de formation ainsi que leurs apolipoprotéines. On divise les lipoprotéines en 5 classes (voir tableau 1), dont la composition caractéristique conditionne les propriétés biochimiques :

- **Chylomicrons** contenant les *triglycérides exogènes* (d'origine alimentaire) ;
- **Lipoprotéines very low-density (VLDL)** qui transportent les *triglycérides endogènes* (d'origine hépatique) ;
- **Lipoprotéines intermediate-density (IDL) ou reliquats** qui sont pauvres en triglycérides mais riches en cholestérol ;
- **Lipoprotéines low-density (LDL)** qui proviennent de l'hydrolyse des VLDL et qui transportent le cholestérol sous forme estérifiée (2/3 vers le foie et 1/3 vers les tissus extrahépatiques). Quand le cholestérol est en excès, il vient de s'infiltrer au niveau des parois artérielles ainsi, le LDL a le principal rôle athérogène ;
- **Lipoprotéines high-density (HDL)** qui captent le cholestérol non-estérifié en excès à la périphérie et au niveau des parois artérielles et le ramène au foie, ayant ainsi le principal rôle anti-athérogène.

**Tableau 01 : La composition des lipoprotéines**

Lipoprotéine	Densité	% de la masse totale				Apoprotéine
		CT	TG	PL	PROT	
<b>Chylomicrons</b>	≤ 0.98	4	90	4	2	B-48, C, E
<b>VLDL</b>	0.98 - 1.006	18	60	14	8	B-100, C, E
<b>IDL</b>	1.006 - 1.018	36	30	20	14	B-100, C, E
<b>LDL</b>	1.018 -1.063	51	6	22	22	B-100
<b>HDL</b>	1.063 - 1.121	23	7	25	48	A1, C, E

### III. METABOLISME DES LIPOPROTEINES

#### III.1.Métabolisme de chylomicrons

Première lipoprotéine mise en circulation, le chylomicron est synthétisé par les entérocytes. Les chylomicrons constituent la forme de transport des lipides exogènes. Une fois qu'ils gagnent la circulation générale, ils s'adhèrent à l'endothélium des capillaires des tissus extra hépatiques (myocarde, muscles et tissus adipeux) après enrichissement en ApoE et CII provenant des HDL. A ce niveau, ils subissent l'action de la lipoprotéine lipase et perdent leurs AG. Et après se transforme en une molécule plus petite et moins riche en TG : le **remnant**, après récupération d'ApoA et ApoC par les HDL. Le remnant est reconnu par un récepteur spécifique **LRP** de l'ApoE au niveau de la membrane hépatique ou il est catabolisé.

#### III.2. Métabolisme des VLDL-IDL -LDL

Le foie met en circulation de nouvelles lipoprotéines synthétisées *in situ* à partir des TG endogènes : les VLDL. Comme les chylomicrons, leur fonction est d'apporter les TG aux tissus périphériques. Pour remplir ce rôle il leur faut se combiner à l'ApoC-II (fournies par les HDL circulantes)

Les VLDL subissent l'action de la lipoprotéine lipase :

1. Perdent leurs AG qui pénètrent à l'intérieur des cellules musculaires et adipeuses.
2. Perdent les Apo C et se transforment en IDL

Une partie des IDL va se fixer au LDL-récepteur hépatique tandis que l'autre s'enrichit en CE et s'appauvrissent en TG via la CETP (cholesterol ester transfert proteine), perd l'Apo E et se transforme en LDL.

Les LDL cèdent environ un tiers de leur cholestérol à la périphérie et deux tiers au foie. Elles se fixent sur les LDL récepteurs membranaires LDL-R ou ils sont internalisés sous forme de complexe : ApoB<sub>100</sub>-Rc qui seront dégradés en AA recyclables.

Le CE, TG et PL libérés dans le cytoplasme serviront aux synthèses cellulaires (intégration dans la membrane plasmique, synthèse des hormones stéroïdes etc...)

## VI. LES HYPERLIPOPROTEINEMIES (HLP)

Les anomalies du métabolisme lipidique sont en grande partie responsables du développement des pathologies cardio-vasculaires, notamment *coronariennes* qui représentent actuellement la première cause de mortalité dans le monde. Ce sont les modifications primitives ou secondaires des lipides sériques causées par une altération qui peut concerner (pour les causes primitives) :

- ✓ Soit les récepteurs qui reconnaissent les lipoprotéines.
- ✓ Soit les enzymes impliquées dans le métabolisme des lipoprotéines.

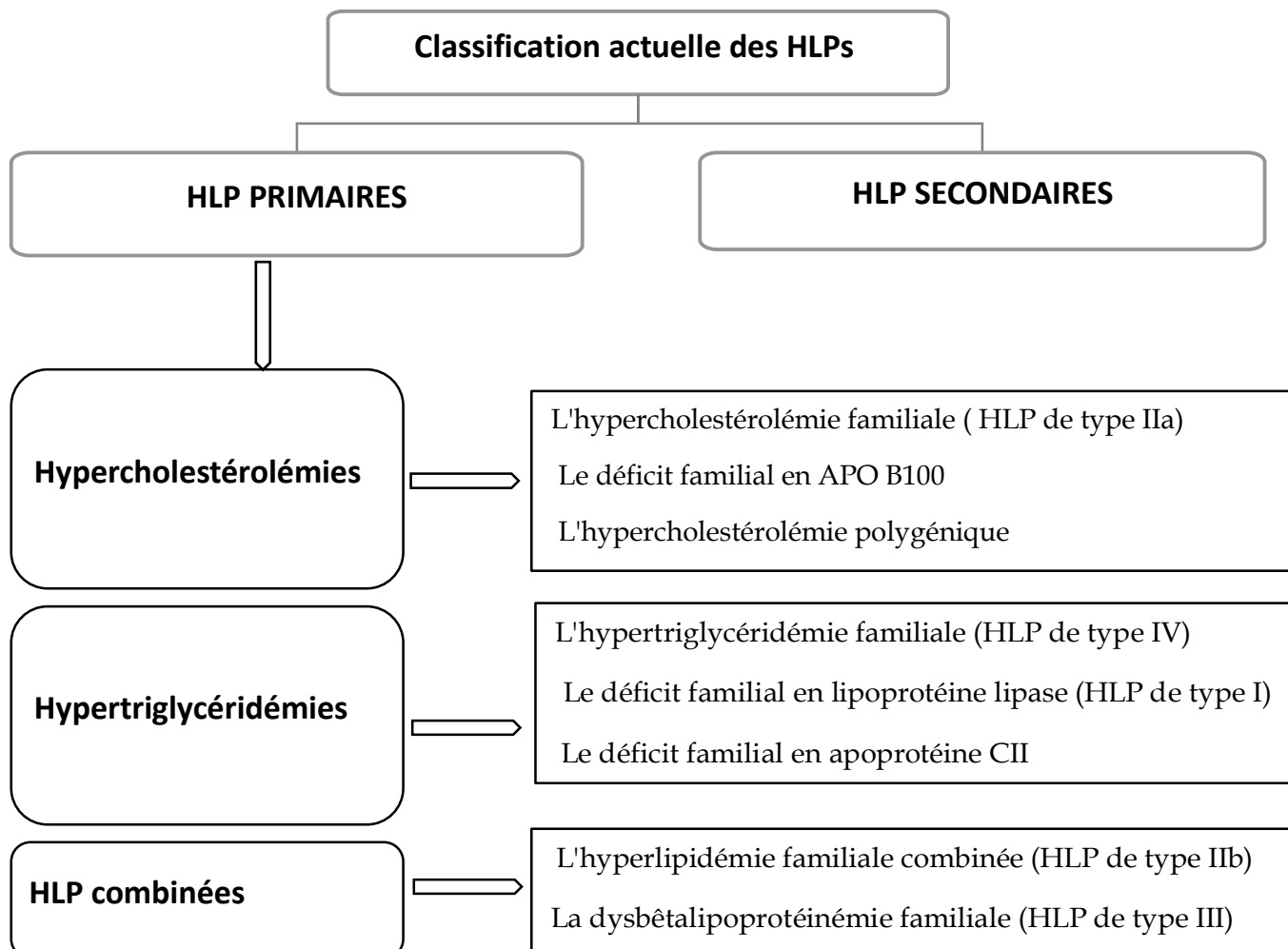
Les HLPs sont décrites par une augmentation des taux plasmatiques de :

- Cholestérol (C, hypercholestérolémie) ;
- Triglycérides (TG, hypertriglycéridémie) ;
- Cholestérol et TG (hyperlipidémies combinées).

**Classification :** la classification classique selon **FREDRICKSON** (Voir tableau 2).

**Tableau 2.** La classification FREDRICKSON des HLP.

Type	Maladie	Classe de LP	Lipides (mg/dL)	Risque de la maladie coronarienne	Risque de pancréatite
<b>I</b>	Hyperchylomicronémie familiale	Chylomicrons (CHY)	TG >1000	-	+
<b>IIa</b>	Hypercholestérolémie familiale	LDL	C >260	+	-
<b>IIb</b>	Hyperlipidémie familiale combinée	LDL + VLDL	C >260 TG >300	+	-
<b>III</b>	Dysbétalipoprotéinémie familiale	IDL Remnantes CHY	C >260 TG >300	+	-
<b>IV</b>	Hypertriglycéridémie familiale	VLDL	TG >300	+	-
<b>V</b>	Hypertriglycéridémie mixte	CHY + VLDL	TG >1000	-	+



## **VI.1. HLP primaires**

### **VI.1. 1. Les hypercholestérolémies**

#### **VI.1. 1.1. L'hypercholestérolémie familiale (HLP de type IIa)**

L'anomalie primitive porte principalement sur le gène codant le récepteur Apo B/E des LDL, qui empêchent par la suite, la capture cellulaire des LDL avec augmentation des LDL circulantes (Ces sujets type IIa n'ont alors pas de récepteurs ou ont des récepteurs Apo B déficients). L'hypercholestérolémie est un facteur majeur du risque athéromateux, entraînant des troubles coronariens, cérébraux, artériels (notamment des membres inférieurs. Le décès survient souvent pendant la troisième décennie de la vie, par infarctus du myocarde, dans la forme homozygote.

**HLP de type IIa** a les caractéristiques biologiques suivantes :

- L'aspect du sérum est clair.
- Le cholestérol total, le chol LDL et l'Apo B sont augmentés.
- Le cholestérol HDL est normal ou diminué.
- Les triglycérides sont normaux.
- A l'électrophorèse on retrouve une augmentation des  $\beta$  lipoprotéines (LDL).

#### **VI.1. 1.2. Le déficit familial en APO B100**

Le défaut génétique autosomal dominant qui détermine la diminution du métabolisme du LDL (déficit de ligand B100 avec nombre normal des LDL-récepteurs), ce qui conduit à une augmentation du LDL plasmatique.

**Manifestations :**

- ✓ Hypercholestérolémie.
- ✓ Xanthomes tendineuses.
- ✓ ATS accélérée.

### VI.1. 1.3. L'hypercholestérolémie polygénique

La plus fréquente des HLP (25%) avec détermination multifactorielle, impliquant :

- Les facteurs génétiques : la diminution de l'activité des LDL récepteurs.
- Les facteurs environnementaux : l'alimentation hypercalorique/riche en acides gras Saturés, la prise de poids et le vieillissement.

Ces facteurs augmentent la synthèse hépatique du cholestérol qui provoque la diminution de la densité membranaire et l'activité des LDL récepteurs.

#### Manifestations :

- ✓ Hypercholestérolémie modérée.
- ✓ Risque d'ATS accélérée.
- ✓ Maladie coronarienne (20% des cases avec début précoce).
- ✓ L'augmentation du LDL-cholestérol dans le sang

### VI.1. 2. Les L'hypertriglycéridémies

#### VI.1. 2.1. L'hypertriglycéridémie familiale (HLP de type IV)

Le défaut génétique est inconnu, l'hypertriglycéridémie d'origine endogène est due à une augmentation de la synthèse hépatique des VLDL et à un ralentissement de leur catabolisme (par déficit en lipoprotéine lipase ou apo CII). Peut-être aggravée par des facteurs diététiques comme les glucides, l'alcool et l'obésité.

#### Signes clinique :

- ✓ Diabète.
- ✓ Obésité.
- ✓ Xanthélasma.

#### Signes Biologique :

- ✓ le sérum est opalescent voire trouble.
- ✓ Ultracentrifugation VLDL
- ✓ le cholestérol est normal ou légèrement augmente.
- ✓ les triglycérides sont très élevés.
- ✓ l'électrophorèse : on retrouve une augmentation des pré- $\beta$  lipoprotéines.

### VI.1. 2.2. Le déficit familial en lipoprotéine lipase (HLP de type I)

Elle est caractérisée par une forte hypertriglycéridémie d'origine exogène avec accumulation des chylomicrons ==> dépendante de l'apport en graisses alimentaires. Le défaut génétique porte soit sur la **lipoprotéine lipase**, soit sur son activateur **l'Apo CII**.

**HLP de type I** a les caractéristiques biologiques et cliniques suivantes :

- Le sérum après 12 heures de jeun est lactescent avec un collet crémeux.
- Les triglycérides sont très augmentés > 10 g/l.
- l'électrophorèse : bande près du dépôt correspondant aux chylomicrons.
- Cholestérol dans les limites (à peu près) normales.
- Douleurs abdominales après un repas gras.
- Somnolence Post-prandiale.
- La principale complication est la pancréatite aiguë.

### VI.1. 2.3. Le déficit familial en apoprotéine CII

Le défaut génétique détermine un déficit en Apo CII, cofacteur de la lipoprotéine lipase.

**Manifestations :**

- ✓ Les attaques récurrentes de pancréatite aiguë.
- ✓ l'hypertriglycéridémie.



### VI.1. 3. Les hyperlipoprotéïnémies mixtes (combinées)

#### VI.1. 3.1. Dysbétalipoprotéïnémie familiale (HLP type III)

Il y a un polymorphisme de l'Apo E avec synthèse de 3 formes d'ApoE (E2, E3, E4), qui sont reconnues par les récepteurs de LDL.

L'Apo E2 a l'affinité la plus diminuée pour les récepteurs hépatiques et la prédominance du phénotype Apo E2/2 détermine :

- La diminution du captage hépatique des reliquats (IDL ± Chylomicrons).
- La réduction de la conversion IDL vers  $\longrightarrow$  LDL

Par définition, la dysbétalipoprotéïnémie familiale est liée au phénotype E2/E2 ; dans ce cas les récepteurs hépatiques à Apo E ne reconnaissent pas le phénotype E2/E2 et donc les IDL et les « remnants » de chylomicrons ne sont pas épurés par la lipase hépatique, qui détermine l'augmentation des concentrations plasmatiques des IDL.

**HLP de type III** a les caractéristiques biologiques et cliniques suivantes :

- Aspect du sérum : trouble, opalescent.
- hypertriglycémie jusqu'à 10 g/l + hypercholestérolémie supérieure à 3 g/l (enrichissement par cholestérol de l'IDL).
- HDL diminué.
- Électrophorèse : présence d'une large bande (IDL) du début de la zone  $\beta$  à la fin des pré $\beta$  lipoprotéines.
- Les patients présentent un processus accéléré d'athérosclérose des vaisseaux coronariens et de quelques grands vaisseaux.

#### VI.1. 3.2. L'hyperlipidémie familiale combinée (HLP de type IIb)

Le défaut génétique inconnu qui provoque l'augmentation de VLDL et LDL, où il y a une augmentation de la synthèse de l'apo B, donc une augmentation des VLDL et des LDL et la diminution des HDL.

Les caractéristiques **biologiques** et **cliniques** de l'HLP de type **I**II**** sont :

- Sérum est plus ou moins opalescent voire trouble.
- Cholestérol total très élevé : 2,5 - 3,5g/l.
- Diminution Cholestérol HDL.
- Augmentation des TGs : 1,5 - 5g/l.
- A l'électrophorèse, on retrouve une augmentation des  $\beta$  et des  $\text{pr}\beta$  lipoprotéines.
- ATS accélérée début précoce de la maladie coronarienne.

## VI.2. Les hyperlipoprotéïnémies (HLP) secondaires

Sont les plus fréquentes dans la pratique médicale. Selon la maladie sous-jacente, il s'agit soit des **hypercholestérolémies** soit des **hypertriglycéridémies**. Les principales causes sont présentées dans le Tableau 3 et les types d'hyperlipoprotéïnémies correspondantes selon **Fredrickson** dans le Tableau 4.

**Tableau 3. Principales causes des hyperlipidémies secondaires.**

<b>Hypercholestérolémies</b>	<b>Hypertriglycéridémies</b>
Régime riche en acides gras saturés	Régimes riches en glucides
Hypothyroïdie	Alcoolisme chronique
Cholestase	Obésité (androïde)
Syndrome de Cushing	Diabète sucré
Contraception orale	Syndrome néphrotique
	Bétabloquants, diurétiques thiazidiques
	Glucocorticoïdes
	Contraception orale

**Tableau 4. Principales types (selon Fredrickson) des hyperlipidémies secondaires.**

Hyperlipidémies secondaires	Types selon Fredrickson	Cholestérol	TG
Diabète (type I ou II)	IV ou IIb	N ou +	+
Insuffisance rénale	IV ou IIb	N ou +	+
Syndrome néphrotique	IIb ou IV		+
Hypothyroïdie	IIa ou IIb	++	N ou ++
<b>Hyperlipoprotéïnemies iatrogènes</b>			
Contraceptifs œstrogéniques	IIb ou IV	N ou +	+
Bétabloquants	IV	N	+
Diurétiques thiazidiques	IIb	+	+
Corticoïdes	IV ou IIb	N ou +	+

### VI.2.1. Hyperlipoprotéïnémie secondaire du diabète

L'insuline active la lipoprotéine-lipase et inhibe la lipolyse au niveau adipocytaire. La pathogenèse de l'hypertriglycéridémie diffère dans le diabète insulino-dépendant (diabète type 1) et non insulino-dépendant (diabète type 2) :

- Chez le diabétique insulino-dépendant, l'hypertriglycéridémie résulte surtout d'un défaut d'activation de la lipoprotéine-lipase (LPL) lié à la carence en insuline.
- Chez le diabétique non insulino-dépendant, l'hyperinsulinisme associée à l'insulinorésistance conduit à augmenter la synthèse hépatique de triglycérides et la sécrétion de VLDL.

*Université des Frères Mentouri Constantine-1.  
Faculté des Sciences de la Nature et de la Vie  
Appliquée.*

*Département de Biochimie & BMC.  
Master 1 Biochimie*

**Mm KLIBET Fahima**