

La dyslipidémie

I. Définition

La dyslipidémie signifie une anomalie du taux des lipides dans le sang. Les principaux lipides du plasma sont les acides gras, les triglycérides, le cholestérol et les phospholipides. Les lipides ne sont pas solubles dans l'eau, donc ils ne sont pas solubles dans le sang. Ils sont donc transportés par les lipoprotéines : les chylomicrons, les VLDL, les LDL et les HDL.

II. Les deux types de dyslipidémie

Les dyslipidémies sont une perturbation dans le sang soit du taux des lipides principaux (cholestérol, triglycérides...), soit de leurs transporteurs (chylomicrons, LDL).

Les dyslipidémies sont classées en

II.1 Les hyperlipidémies

Il s'agit de l'hypercholestérolémie, l'hyperchylomicronémie (augmentation du taux des chylomicrons), l'hypertriglycéridémie.

Le risque des hyperlipidémies est l'athérosclérose (processus responsable de la plupart des maladies cardiovasculaires) surtout en ce qui concerne l'hypercholestérolémie.

Le traitement repose sur le régime pauvre en graisses et sur les médicaments hypocholestérolémiants.

II.2 Les hypolipidémies

Elles sont rares. La baisse du taux des lipides sanguins est représentée par l'hypocholestérolémie et certaines hypolipidémies (baisse du taux global de lipides) dont les causes sont la malabsorption, les malnutritions ou certaines maladies génétiques.

III. Les lipides principaux

III.1 Les triglycérides : ou trigacylglycérols, sont constituées par une molécule de glycérol estérifiée, par trois acides gras à longue chaîne (**Figure 01**) comme l'acide stéarique (18 atomes de carbones) ou l'acide palmitique (16 atomes de carbones). Les triglycérides sont présents dans l'alimentation et peuvent être synthétisés par le foie et le tissus adipeux pour constituer des réserves énergétiques ; celles-ci peuvent être métabolisées si nécessaire, par exemple au cours du jeûne.

Bien que la majorité des acides gras de l'organisme soient saturés, certains acides gras insaturés sont importants, en tant que précurseurs des prostaglandines (produites par la rate, le cœur et les reins : elle joue un rôle dans la vasodilatation, l'inhibition de l'agrégation plaquettaire, migration et prolifération lymphocytaire et elle est à l'origine de la fièvre) et dans l'estérification du cholestérol.

Les triglycérides qui contiennent des acides gras saturés et insaturés sont des constituants importants des membranes cellulaires.

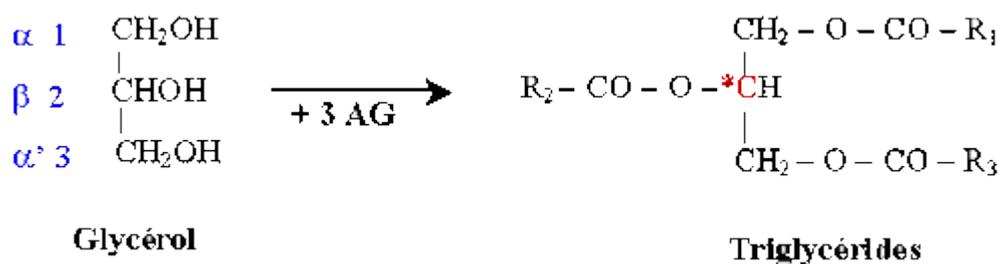


Figure01 : Les triglycérides

III.2 Le cholestérol : il joue un rôle essentiel dans la structure des membranes et il est le précurseur des hormones stéroïdiennes et des acides biliaires. Le cholestérol (**Figure 02**) est présent dans la ration alimentaire et peut être synthétisé par le foie, selon un mécanisme soumis à une régulation métabolique très fine. Le cholestérol est

excrété dans la bile en l'état, ou après transformation en acides biliaires.

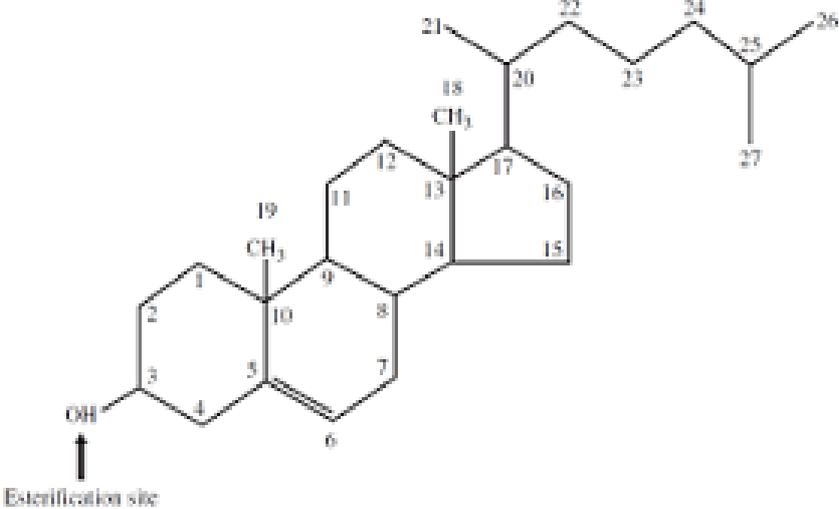


Figure 02 : Le cholestérol

III.3 Les phospholipides : ils ont une structure (Figure 03) comparable à celle des triglycérides mais un résidu acide gras est remplacé par un phosphate et une base azotée.

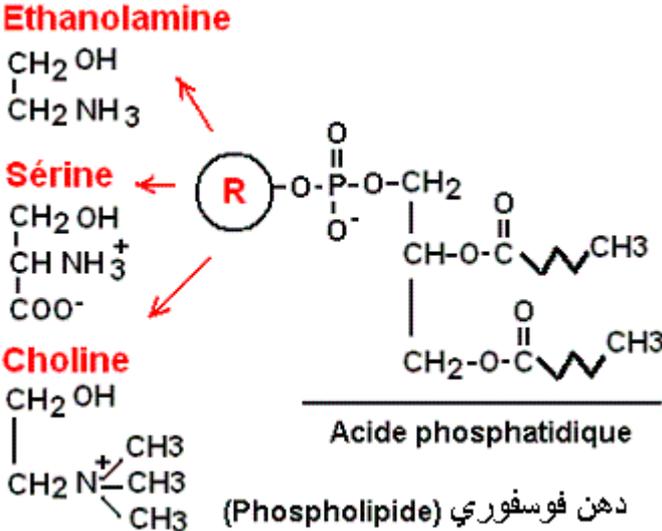


Figure 03 : Les phospholipides

Par ce qu'ils ne sont pas solubles dans l'eau, les lipides sont transportés dans le plasma en association avec des protéines.

L'albumine est le principal transporteur des acides gras non estérifié, les autres lipides circulent sous forme de complexes appelés lipoprotéines.

Les lipoprotéines (Figure 04) sont constituées par un cœur apolaire de triglycérides et d'esters de cholestérol, entouré par une couche de phospholipides, de cholestérol non estérifié et de protéines appelées apolipoprotéines. Celles-ci sont d'une grande importance structurale et métabolique.

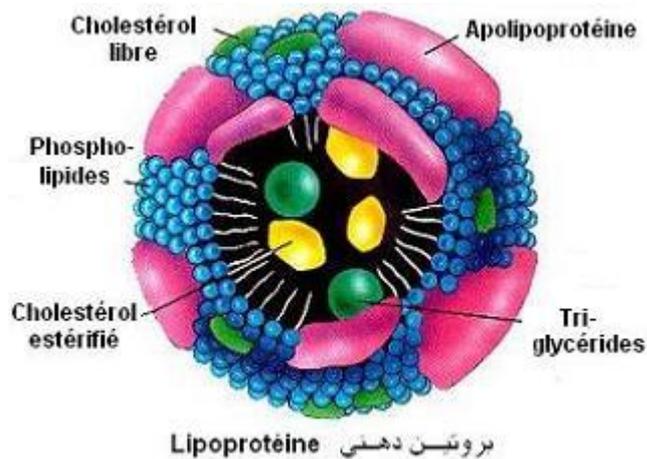


Figure04 : Structure d'une lipoprotéine

IV. Classification des lipoprotéines

Les lipoprotéines (Figure 05) sont classées en fonction de leur comportement en ultra centrifugation en cinq groupes. Ce sont des moins denses au plus denses :

IV.1 Les Chylomicrons : ils sont constitués de 95% de triglycérides d'origine alimentaire, de 7% de cholestérol, de 7% de phospholipides et de 1% de protéines (apoprotéines) : B48 (spécifique à cette catégorie), l'Apo E , A, CI, CII CIII.

IV.2 Les VLDL (Very Low Density Lipoprotein) : constituées de 60% de triglycérides d'origine endogènes, 20% de cholestérol, 10% de phospholipides et de 10% de protéines (apoprotéines B100, E, CI, CII et CIII).

IV.3 Les IDL (Intermediate Density Lipoprotein) : riches en cholestérol, triglycérides et Apo E.

IV.4 Les LDL (Low Density Lipoprotein) : constituées de 25% de protéines, 10% de triglycérides de 40% de cholestérol et de 20% de phospholipides. Les apoprotéines sont : B100 et essentiellement Apo CI, CII, CIII et E.

IV.5 Les HDL (High Density Lipoprotein) : sont composés de 50% de protéines qui sont les apoprotéines A1 et A2, CI, CII, 10% de triglycérides, de 20% de cholestérol et de 20% de phospholipides.

I.4. Composition des Lipoprotéines

Fractions lipidiques (% poids)					
Lp	TG	Chol. T.	Chol. Est.	PL	Apo Majeur
Chylomicrons	86-94	0,5-1	1-3	3-8	1-2 AI,AII,AIV,B48
VLDL	55-65	6-8	12-14	12-18	5-10 B-100,CI,CII,CIII
LDL	8-12	5-10	33-40	20-25	20-24 B-100
HDL	3-6	3-5	14-18	20-30	45-50 AI,AII,CI,CII,CIII

Figure 05 : Composition des lipoprotéines

V. Origine des lipides transportés par les lipoprotéines

Les lipoprotéines sont synthétisées avec les lipides d'origine exogènes et endogènes.

V.1 Apports lipidiques exogènes : les lipides alimentaires sont d'origine végétale et animale. Ils sont hydrolysés dans le duodénum par les enzymes pancréatiques, phospholipase, cholestérol estérase. L'hydrolyse des lipides nécessite une émulsification en gouttelettes grâce aux sels biliaires. Ces derniers sont indispensables à l'action de la lipase pancréatique, ainsi qu'à son cofacteur protéique qui est la colipase.

Pour l'hydrolyse des triglycérides en acides gras, les triglycérides sont d'abord libérés dans le chyme et transportés par les micelles de sels biliaires. La lipase agit progressivement sur ces triglycérides en produisant des diglycérides puis des monoglycérides et des acides gras qui seront absorbés par les entérocytes.

La cholestérol estérase est une enzyme du suc pancréatique qui effectue la digestion des esters de cholestérol alimentaire. Elle catalyse l'hydrolyse de ces stérides en cholestérol libre et acides gras libres, qui sont absorbés dans les micelles lipidiques avec les produits de digestion de la lipase pancréatique.

Les phospholipases hydrolysent les phospholipides. Elles sont au nombre de 4 : A1, A2, C et D. Les phospholipases A1 et A2 libèrent respectivement les acides gras qui estérifient les fonctions alcool primaire et secondaire du glycérol. Les composés résultants sont appelés lysophospholipides. La phospholipase C hydrolyse la liaison ester entre le glycérol et le groupement phosphate. Enfin la phospholipase D libère l'alcool qui spécifie le phospholipide.

Les produits de la digestion de tous les lipides sont : des acides gras, des monoglycérides, du cholestérol non estérifié et des lysophospholipides. Ces nutriments sont associés aux sels biliaires sous

forme de micelles qui permettent leur absorption par les bordures en brosse des entérocytes (diffusion passive) et transportés par un transporteur spécifique qui les achemine dans le réticulum endoplasmique lisse. Ils sont ensuite recombinaés en triacylglycérols (triglycérides) par les enzymes du réticulum endoplasmique.

V.2 Apports lipidiques endogènes : la synthèse endogène des acides gras se fait grâce à un complexe enzymatique (acide gras synthase) à l'intérieur du cytosol d'un adipocyte, du foie ou des glandes mammaires et la présence du précurseur des acides gras l'acétyl-COA. Celui-ci provient de :

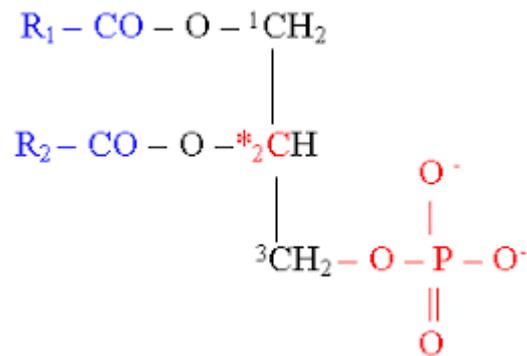
- La β oxydation des acides gras (intra-mitochondriale)
- L'oxydation du pyruvate mitochondrial (cycle de krebs)
- La dégradation oxydative des acides aminés dits cétoènes (mitochondrie des hépatocytes)

La synthèse endogène des triglycérides est effectuée dans le réticulum endoplasmique. Ils sont intensément fabriqués dans le foie et dans les cellules adipeuses (adipocytes) ➔ Triglycérides endogènes et intestinales (triglycérides alimentaires).

Chez les animaux et même les végétaux supérieurs, les triglycérides ont deux précurseurs ; le glycérol 3 phosphate formé au cours de la glycolyse qui va se lier à 3 acétyl-COA.

La formation des triglycérides se fait en plusieurs étapes qui sont résumés comme suit :

- **Formation de l'acide phosphatidique :** Deux acyl-COA réagissent avec le glycérol-P pour donner l'acide phosphatidique. L'enzyme responsable de cette réaction est l'acyl transférase.



- **Formation des diacylglycérols (des diglycérides) :** c'est le résultat du départ du groupement phosphate par la phosphatidate phosphatase.

- **Formation des triacylglycerols (triglycérides) :**
 diacylglycérol + 1 acyl-COA $\xrightarrow{\text{Acyl COA transferase}}$ Triglycérides

La synthèse des phospholipides utilise les mêmes étapes enzymatiques que celles des triglycérides jusqu'au niveau des diacylglycérols. Une étape spécifique des phospholipides est la fixation de l'alcool supplémentaire par exemple un alcool aminé : la choline dans la phosphatidylcholine, un phospholipide

qu'on trouve essentiellement dans les lipoprotéines et les membranes.

La synthèse du cholestérol se fait dans le cytoplasme des cellules surtout du foie est de l'intestin (apport exogène). La synthèse débute par la condensation de 3 molécules d'acétate en hydroxyméthylglutarate (6 molécules de C), en plusieurs étapes, il y'aura formation de squalène (30 molécules de C) qui va subir l'action de la squalène cyclase qui va créer les cycles du cholestérol à partir des insaturations présentes dans le squalène.

VI. Métabolisme des lipoprotéines (Voir le détail dans l'exposé)

Les chylomicrons : ce sont des lipoprotéines qui permettent le transport des triglycérides d'origine alimentaire de l'intestin vers le tissu adipeux et les muscles.

C'est donc au niveau des cellules intestinales que ce type de lipoprotéines est synthétisé.

Au niveau de la lumière intestinale les triglycérides alimentaires sont coupés par des lipases pour donner des monoacylglycérols et des acides gras (les autres lipides sont également catabolisés par les autres enzymes) qui vont pénétrer les cellules intestinales et c'est au niveau du réticulum endoplasmique lisse que ces lipides vont être reconstitués. Parallèlement, au niveau du réticulum endoplasmique rugueux, sont fabriquées des protéines (notamment les apoprotéines B48). Au niveau de l'appareil de golgi, les lipides et les apoprotéines B48 vont se rassembler et former des chylomicrons naissants. Ces chylomicrons vont tout d'abord traverser la lymphe et ensuite le sang où ils vont rencontrer d'autres lipoprotéines et notamment les HDL qui portent à leur surface l'Apo protéine A, CII et E. Il va y avoir

échange d'apoprotéines entre ces deux lipoprotéines et les chylomicrons vont récupérer l'apoprotéine CII et E (les chylomicrons vont être donc matures). Ces chylomicrons matures vont par le biais du sang rejoindre les tissus qui ont besoins d'acides gras et qui le constitue, notamment les muscles qui vont récupérer ces derniers en dégradant les triglycérides par une lipoprotéine lipase, les acides gras obtenus vont être dégradés grâce à la β oxydation (pour avoir de l'énergie sous forme d'ATP) . Le tissu adipeux va lui aussi récupérer des acides gras à partir des triglycérides grâce à une lipoprotéine lipase pour les mettre en réserve sous forme de triglycérides. Une fois que ces chylomicrons deviennent pauvres en triglycérides, ils seront appelés chylomicrons remnants. Ils vont rejoindre les cellules hépatiques et vont être reconnus au niveau de ces dernières (par des récepteurs hépatiques) grâce à leur apoprotéines. Les chylomicrons vont ensuite subir une endocytose (endosomes) au niveau des cellules hépatiques et vont fusionner avec des lysosomes. Les lipides restants et les apoprotéines vont être dégradés et recyclés en cholestérol, acides gras et acides aminés.

Les VLDL : Elles sont synthétisées au niveau des cellules hépatiques essentiellement à partir de triglycérides endogènes (le plus grand pourcentage de lipides qui les constituent). Les triglycérides sont synthétisés au niveau du réticulum endoplasmique lisse et les apoprotéines (notamment la B 100) sont synthétisées au niveau du réticulum endoplasmique rugueux. Comme pour les chylomicrons, leur fonction principale est de transporter les triglycérides vers les tissus périphériques (muscles et tissus adipeux), l'ensemble des lipides et des apoprotéines B100 vont être rassemblés au niveau de l'appareil de golgi pour constituer les VLDL naissants. Ces VLDL naissants vont passer dans la circulation sanguine et subir une maturation en récupérant des apoprotéines des autres lipoprotéines (HDL), telles que l'apoprotéine E (qui permettra la reconnaissance de ces VLDL par les tissus périphériques) et CII (qui permettra l'activation des

lipoprotéines lipases). Les VLDL matures (à leur surface les apoprotéines B100, E et CII) vont rejoindre les cellules musculaires (ATP) et adipocytes (tissus adipeux : réserve de triglycérides) qui ont besoin d'acides gras. Ces cellules vont récupérer ces derniers grâce à la lipoprotéine lipase. A la suite de cette distribution, on obtient des VLDL pauvres en triglycérides que l'on appelle les IDL. Ces dernières peuvent être recyclées au niveau des cellules hépatiques (recycler le cholestérol, apoprotéines et le reste des triglycérides qu'elles contiennent). Ces IDL peuvent subir une deuxième voie, une autre transformation en LDL en perdant l'apoprotéine E, des triglycérides et des phospholipides en les donnant aux HDL. Ces LDL peuvent eux aussi être récupérées par les cellules hépatiques grâce à des récepteurs spécifiques. Elles sont riches en cholestérol. Ce dernier peut être distribué à d'autres cellules telles que les cellules des glandes synthétisant les hormones stéroïdiennes. Ces dernières vont récupérer le cholestérol soit par distribution à la surface soit grâce à des récepteurs spécifiques aux LDL (en les internalisant par endocytose). Les LDL pauvres en cholestérol vont être acheminées vers les cellules hépatiques ou elles vont être recyclées (les hépatocytes ont des récepteurs spécifiques aux LDL → endocytose des LDL). Si le cholestérol recyclé, restant des LDL est en grande quantité, il va être déversé dans la bile.

Remarque : les lipoprotéines lipases sont des enzymes plasmatiques spécifiques ce qui veut dire que le plasma est le compartiment dans lequel elles sont actives physiologiquement. Elles permettent l'hydrolyse des triglycérides des lipoprotéines chylomicrons et VLDL (grâce au cofacteur qui est l'apoprotéine CII). Ces enzymes sont synthétisées par les cellules musculaires et adipeuses. Elles sortent des cellules et se fixent sur les cellules endothéliales des capillaires qui irriguent les tissus qui utilisent les acides gras libres comme nutriments. La sérualbumine fixe par la suite les acides gras libérés

par les LPL et permet leur transport jusqu'aux cellules qui les utilisent (cellules musculaires et adipocytes)

Les HDL : sont synthétisées au niveau des cellules hépatiques. Elles sont riches en apoprotéines. Leur rôle est de récupérer à partir des tissus périphériques, le cholestérol qui a été distribué en excès par les LDL. Les HDL vont être riches en cholestérol et vont retourner vers les cellules hépatiques, où il y'aura endocytose et recyclage du cholestérol et de tout le contenu des HDL. Si le cholestérol est en grande quantité, il sera par la suite déversé dans la bile.

Le taux normal des principaux lipides et lipoprotéines dans le sang :

LDL < 1.6 g/l

HDL > 0.35 g/l

Triglycérides < 1.5 g/l

Cholestérol total < 2 g/l