

الجمهورية الجزائرية الديمقراطية الشعبية
وزارة التعليم العالي و البحث العلمي

République Algérienne Démocratique et Populaire
Ministère de l'enseignement Supérieur et de la recherche Scientifique

المكتبة
رقم الجرد : 1801



Université de Jijel

Faculté des Sciences Exactes et Sciences
de la Nature et de La Vie

Département de Biologie Moléculaire
et Cellulaire

جامعة جيجل

كلية العلوم الدقيقة وعلوم الطبيعة والحياة

قسم البيولوجيا الجزيئية والخلوية

*Mémoire De Fin D'études Pour L'obtention Du Diplôme
Des Etudes Supérieures en Biologie*

Option : Biochimie

Intitulée

**Intérêt du bilan lipidique dans le diagnostic
des hyperlipidémies**

Membres de Jury :

Examineur : Mr HANDIS Mohamed Essadek

Encadreur : Mr LAIB Essaid



Présenté par :

BOUGHABA Hassiba

BOUROUAIEH Meriem

Année Universitaire : 2011- 2012



Remerciement

Tout d'abord, nous remercions Dieu tout puissant de nous donner la santé, la volonté, et la force pour réaliser ce modeste travail.

Nous tenons à exprimer notre remerciement et notre respect à notre encadreur : M^r Laib Essaid pour sa bonne direction et à notre examinateur : Mr Handis Mohamed Essadek. A tous les enseignants qui ont été un bon bénéfice durant notre étude ainsi que nos parents qui sont très chers, tous nos amis et tous ceux qui nous ont témoigné leur affection et leur soutien durant ces longues années.

Merci à tous

Hassiba et Meriem

Sommaire

Introduction.....	01
Chapitre I : Les lipides	
1. Définition des lipides.....	02
2. Classification des lipides.....	02
2.1. Les lipides simples.....	02
2.2. Les lipides complexes.....	03
3. Absorption des lipides.....	05
4. Le cholestérol.....	06
4.1. Définition.....	06
4.2. Origine et biosynthèse du cholestérol.....	06
4.3. Catabolisme du cholestérol.....	08
4.4. La régulation du métabolisme du cholestérol	09
5. Les triglycérides.....	09
5.1. Définition et Structures	09
5.2. Origine du glycérol-3-P.....	09
5.3. Métabolisme des triglycérides.....	10
6. Les lipoprotéines.....	12
6.1. Composition.....	12
6.2. Classification des lipoprotéines.....	13
6.3. Caractéristiques physicochimiques des lipoprotéines.....	14

6.4. Les apolipoprotéines.....	15
6.5. Métabolisme des lipoprotéines.....	16
Chapitre II : Les hyperlipidémies	
1. Définition.....	19
2. Classification.....	19
2.1. Hyperlipidémies primaires.....	19
2.1.1. Hyperchylomicronémie (type I).....	19
2.1.2. Hypercholestérolémie pure (Type II a).....	19
2.1.3. Hypercholestérolémie mixte (type II b).....	20
2.1.4. Hypertriglycémie (type IV).....	20
2.1.5. Hypertriglycémie (type V).....	20
2.2 Hyperlipidémies secondaires.....	20
3. Complications des hyperlipidémies.....	21
3.1. Obésité.....	21
3.2. Pancréatite.....	21
3.3. Athérosclérose.....	21
3.4. Diabète sucré.....	22
3.5. Syndrome néphrotique.....	22
3.6. Hypothyroïdie.....	23
3.7. Alcoolisme.....	23
3.8. Cholestase.....	23
3.9. Régimes riches en matières grasses.....	23
3.10. Hyperadrénocorticisme.....	23

Chapitre III : Diagnostic des hyperlipidémies

1. Hyperlipidémies primaires.....	25
1.1. Hyperchylomicronémie (type I).....	25
1.2. Hypercholestérolémies pures (type IIa).....	26
1.3. Hypercholestérolémie mixte (type IIb).....	27
1.4. Hypertriglycéridémie (type IV).....	28
1.5. Hypertriglycéridémie (type V).....	29
2. Hyperlipidémies Secondaires.....	30
2.1. Obésité.....	30
2.2. Pancréatite.....	30
2.3. Diabète sucré.....	31
2.4. Syndrome néphrotique.....	31
2.5. Cholestase.....	32
Chapitre IV : Traitement des hyperlipidémies	
1. Régime pauvre en matières grasses.....	33
2. Supplémentation en acides gras omiga-3.....	33
3. Traitement médicamenteux.....	34
Conclusion.....	35

Références

Les abréviations

ADP : Adénosine Diphosphate.

ACAT : Acyl-COA cholestérol acyl-transférase.

AMP_C : Adénosyl-MonoPhosphate.

APO : Apoprotéines.

ATP : Adénosine triphosphate.

CE : Cholestérol Estérifié.

CETP : Protéine de Transfert des Esters de Cholestérol.

CL: Cholestérol.

CT : Cholestérol Total.

CM: Chylomicrons.

HDL: High Density Lipoprotein.

HMG -COA réductase : Hydroxy-Méthyl-Glutaryl-COA réductase.

HTg : Hypertriglycémie.

IDL : Intermediat Density Lipoprotein.

LCAT : Lécithine-Cholestérol Acyl-Transférase.

LDL: Low Density Lipoprotein.

LHS: Lipase Hormonosensible.

LP : Lipoprotéines.

LPL : Lipoprotéines Lipase.

PL: Phospholipides.

TGLH: Triglycéride lipase hépatique.

TG: Triglycerides.

TM: Transmembranaires.

VLDL: Very Low Density Lipoprotein.

Liste des figures

Figure 01 : Classification des lipides.....	04
Figure 02 : Absorption des lipides.....	05
Figure 03 : Structure de cholestérol.....	06
Figure 04 : Biosynthèse du cholestérol.....	08
Figure 05: Structures du triacylglycérol	09
Figure 06 : Structure de glycérol.....	09
Figure 07 : Métabolisme des triglycérides.....	11
Figure 08 : Structure générale d'une lipoprotéine.....	13
Figure 09 : Métabolisme des lipoprotéines.....	18

Liste des Tableaux

Tableau 1 : Composition des principales lipoprotéines plasmatiques humaines.....	14
Tableau 2 : Caractéristiques fonctionnelles des apoprotéines.....	15

Introduction

Introduction

Les hyperlipoprotéïnémies sont des troubles du transport des lipides dues à une accélération de la synthèse ou à un retard de la dégradation des lipoprotéines qui assurent le transport plasmatique du cholestérol et des triglycérides.

Les dyslipidémies peuvent être d'origine héréditaire (le plus souvent) ou secondaire à une maladie particulière. La première cause de l'hyperlipidémie est la consommation de matières grasses, mais il existe aussi d'autres causes comme la consommation élevée d'alcool et/ou de tabac.

Cette maladie est fréquente et grave, puisqu'elle prend la deuxième place derrière l'hypertension artérielle dans le facteur de risque des maladies circulatoires (4 à 10 %) au sein de la population générale, les dyslipidémies forment un groupe d'affections hétérogènes de physiopathologies et de traitements différents, mais en général associées à une augmentation du risque cardiovasculaire car 99 % sont athérogènes de façon variable, tels que l'athérosclérose, le diabète sucré, la pancréatite... etc. donc, elle est devenue un problème de santé publique.

Alors, dans la très grande majorité des cas, quels sont des éléments à doser systématiquement et qui affirme la dyslipidémie à fin de rechercher les facteurs de risque cardiovasculaire, pour la détection et la surveillance d'un traitement susceptible de modifier le bilan lipidique ?

Dans ce travail, nous étudierons les propriétés des lipides, leur classification, la structure et le métabolisme du cholestérol et des triglycérides ainsi que les propriétés, la classification et le métabolisme des lipoprotéines.

Le second chapitre est consacré pour l'étude des hyperlipidémies et leurs complications.

Le troisième chapitre présente les signes cliniques et le diagnostic biologique des hyperlipidémies.

Quant au dernier chapitre, il est destiné à l'étude du traitement des hyperlipidémies.

Chapitre I :
Les lipides

I- Les lipides

1. Définition des lipides

Sont constitués d'un groupe de substances chimiquement hétérogènes qui sont insoluble dans l'eau et les solvants polaires, mais solubles dans les solvants non polaires tels que le chloroforme, les hydrocarbures (Stryer, 1997).

Les lipides ont plusieurs fonctions :

- Ce sont des composants essentiels de la structure des membranes biologiques.
- Ce sont des substances de réserves métaboliques intracellulaires.
- Elles servent au transport de l'énergie métabolique
- Ce sont des composants structuraux de protection externe de la cellule (David, 1996).

La grande diversité des lipides impose pour leur classification un critère fonctionnel :

- Lipide de réserve énergétique: les triacylglycérols.
- Lipides de structure: acide phosphatidique et ses dérivés, sphingolipides, stérides,.....etc.
- Lipides à vocation de molécule informatrice : prostaglandines, thromboxanes, hormones stéroïdes (Stryer, 1997).

2. Classification des lipides

Il est aussi possible de classer les lipides en deux grands groupes en fonction de leur composition atomique : les lipides simples et les lipides complexes.

2.1. Les lipides simples

Ils sont constitués d'atomes de carbone, d'hydrogène et d'oxygène. Cette catégorie recouvre les acides gras, les glycérides et les cérides.

2.1.1. Acides gras

Ces molécules organiques sont constituées d'un seul groupement fonctionnel : Une fonction carboxylique. Le reste de la molécule est constitué d'une chaîne carbonée plus au moins longue, dite chaîne aliphatique.

Ils se divisent en deux classes :

- Acides gras saturés

Les chaînes aliphatiques des acides gras saturés ne présentent pas de double liaison d'où leur nom générique. De ce fait, seul la fonction carboxylique est dotée de propriétés réactionnelles (Masson, 2007).

- Acides gras insaturés

Caractérisés par présences d'une ou de plusieurs doubles liaisons dans la chaîne grasse, ce qui leur confère :

- ✓ Une réactivité chimique plus grande (oxydation).
- ✓ L'existence possible d'une isomérisation cis / trans (Aoul, 1989).

2.1.2. Glycérides

Appelés aussi acylglycérols, les glycérides sont des esters d'acides gras et de glycérol. Le glycérol est un alcool constitué de trois atomes de carbone présentant chacun une fonction alcool donc trois sites potentiels d'estérification.

On peut donc former des monoglycérides (glycérol + acide gras), des diglycérides (glycérol + 2 acide gras), et des triglycérides (glycérol + 3 acide gras) ou triacylglycérol (Masson, 2007).

2.1.3. Cérides

Les acides gras sont estérifiés par un alcool à longue chaîne aliphatique

$\text{CH}_3-(\text{CH}_2)_n-\text{CH}_2\text{OH}$ (Kessus, 2007)

2.2. Les lipides complexes

Ils sont constitués d'atome de carbone, d'hydrogène, d'oxygène et de phosphore, l'azote ou le soufre. Elles comportent :

2.2.1. Phospholipides

- Phosphoglycérides

Ils contiennent des acides gras estérifiés par le glycérol en position 1 et 2 et un groupe phosphoryle en position 3.

- Sphingolipides

Ces lipides complexes résultent de la condensation d'un acide gras avec un alcool aminé : la sphingosine.

- Sphingomyéline contient de la phosphocholine.
- Cérébrosides contiennent des résidus glucidiques.
- Gangliosides contiennent plusieurs résidus glucidiques (Marks, 1998).

2.2.2. Glycolipides

Ils sont des cérébrosides qui associent des glucidiques et lipidiques (Aoul, 1989).

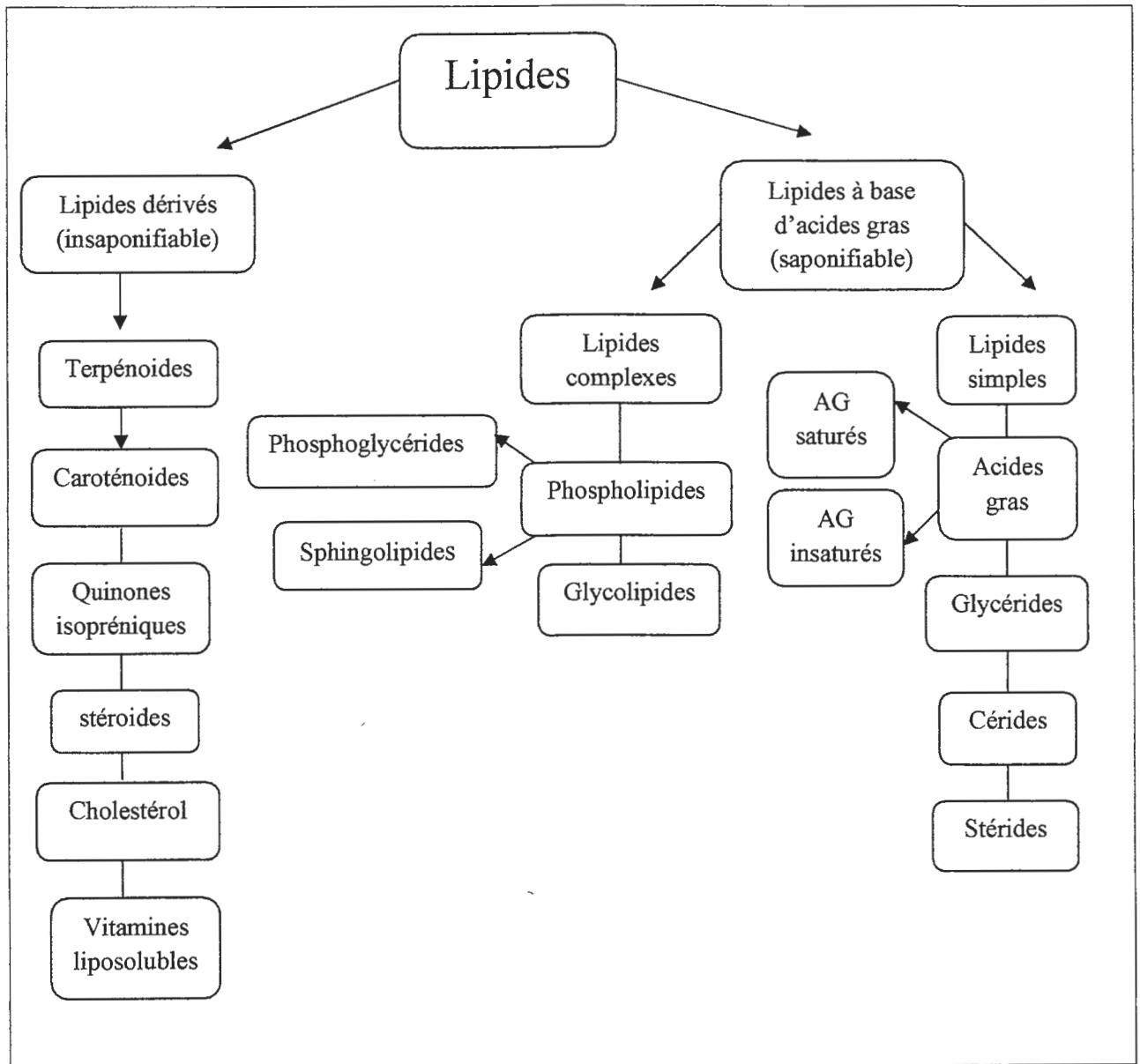
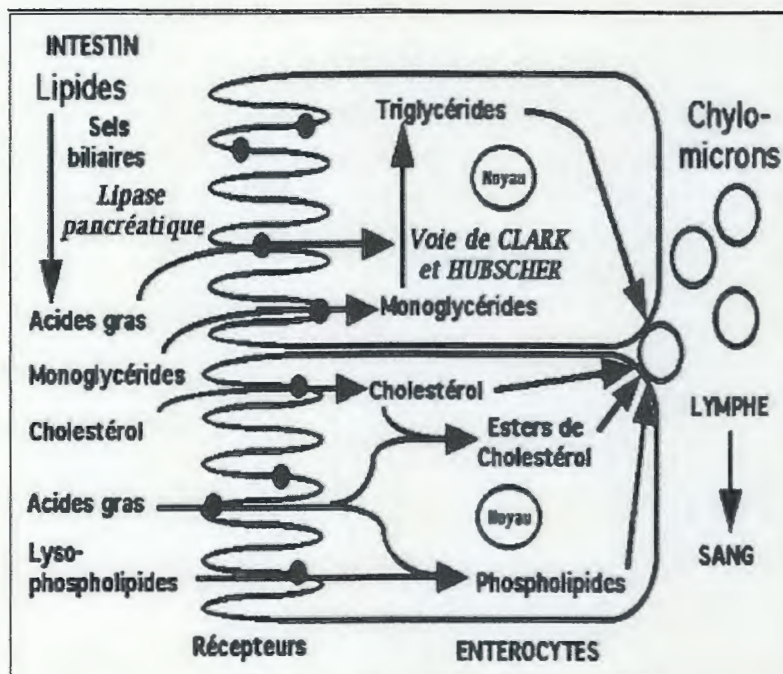


Figure 01 : Classification des lipides

3. Absorption des lipides



Les lipides du chyme sont hydrolysés dans le duodénum par les enzymes pancréatiques. Les produits de la digestion des lipides sont des monoglycérides, des acides gras, du cholestérol et des lysophospholipides. Dans les entérocytes les lipides sont synthétisés à nouveau, Les chylomicrons sont synthétisés par les entérocytes et drainés par les chylifères lymphatiques.

Figure 02 : Absorption des lipides (Raisonnier, 2003).

- Les lipides du chyme sont hydrolysés dans le duodénum par les enzymes pancréatiques : lipase, phospholipase, cholestérol estérase. L'hydrolyse des lipides nécessite une émulsification en gouttelettes grâce aux sels biliaires. Les sels biliaires sont indispensables à l'action de la lipase pancréatique ainsi qu'un cofacteur protéique, la colipase.
- Les produits de la digestion des lipides sont des monoglycérides, des acides gras, du cholestérol et des lysophospholipides. Ces nutriments sont associés aux sels biliaires sous forme de micelles qui permettent leur absorption par la bordure «en brosse» des entérocytes.
- Dans les entérocytes les lipides sont synthétisés à nouveau à partir du glycérophosphate pour les phospholipides et des monoglycérides pour les triglycérides. Le cholestérol est en partie estérifié dans les entérocytes et en partie réexcrété vers la lumière intestinale.
- Les chylomicrons sont synthétisés par les entérocytes avec une partie centrale riche en triglycérides avec très peu d'esters de cholestérol et une couche superficielle contenant des apolipoprotéines (apoB48, apoA-I et apoA-IV), des phospholipides et du cholestérol libre.
- Les chylomicrons sont drainés par les chylifères, lymphatiques qui déversent la lymphe dans le sang veineux. Au cours de ce transport la couche superficielle des chylomicrons s'enrichit en apolipoprotéines d'origine hépatique (apoA-I, apoC-II, apoE) (Raisonnier, 2003).

4. Le cholestérol

4.1. Définition

Le cholestérol est une biomolécule très répandue chez la plupart des animaux, absent des végétaux et des microorganismes, il est remplacé par les phytostérols.

Dans la cellule le cholestérol existe sous forme libre, dans certains tissus le cholestérol est présent sous forme estérifié : c'est la forme de réserve du cholestérol (Kessous, 2007).

Le cholestérol est le point de départ de la biosynthèse des hormones stéroïdes sécrétée par les glandes endocrines, et les glandes surrénales produisent deux hormones, l'aldostérone qui régule la balance k^+ , Na^+ , eau et la pression sanguin, et le cortisol qui déclenche la gluconéogénèse (Guilloton *et al.*, 1999).

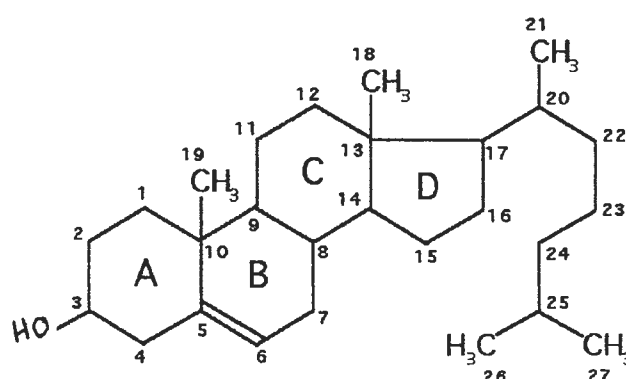


Figure 03 : Structure de cholestérol (Garrett, 2000).

4.2. Origine et biosynthèse du cholestérol

Une partie du cholestérol de l'organisme provient de l'alimentation (origine exogène), une autre est formée par synthèse à partir d'acetyl-CoA (origine endogène). Cette biosynthèse est possible dans toutes les cellules, elle est plus active dans les cellules hépatiques, intestinales, cortico-surrénales. La part prise par la synthèse endogène dans la fourniture de cholestérol dépend de l'apport exogène (Borel *et al.*, 1997).

4.2.1. Etapes de la biosynthèse du cholestérol

La biosynthèse du cholestérol peut être divisée en cinq étapes :

4.2.1.1. Biosynthèse du mévalonate

Deux molécules d'acetyl-CoA, réaction catalysée par la *thiolase* cytosolique, l'acétoacetyl-CoA se condense avec une autre molécule d'acetyl-CoA pour donner l'HMG-CoA, réaction catalysée par l'*HMG-CoA synthase*. L'HMG-CoA est réduit en mévalonate par l'*HMG-CoA réductase* de NADPH (Weinman *et al.*, 2003).

4.2.1.2. Formation des unités isopréniques

Le mévalonate est dépendente décarboxylation phosphorylé de façon séquentielle par l'ATP grâce à trois kinases, et après, il y a formation de l'unité isoprénique activée, l'isopentényl diphosphate (Koolman *et al.*, 1999).

4.2.1.3. Six unités isoprénique forment le squalène

Il y a isomérisation de l'isopentényl diphosphate par déplacement de la double liaison et formation du diméthylallyl diphosphate, qui en suite condensé avec une autre molécule d'isopentényl diphosphate pour former l'intermédiaire à 10 atomes de carbone, le géranyl di phosphate.

Une autre condensation avec l'isopentényl diphosphate forme la farnésyl diphosphate. Deux molécules de farnésyle diphosphate se condensent en joignant leurs extrémités diphosphate, ce qui forme le squalène (Murray *et al.*, 2010).

4.2.1.4. Formation de lanostérol

Le squalène est transformé en 2,3-époxy squalène par la *squalène epoxydase*, une oxydase à fonction mixte du réticulum endoplasmique.

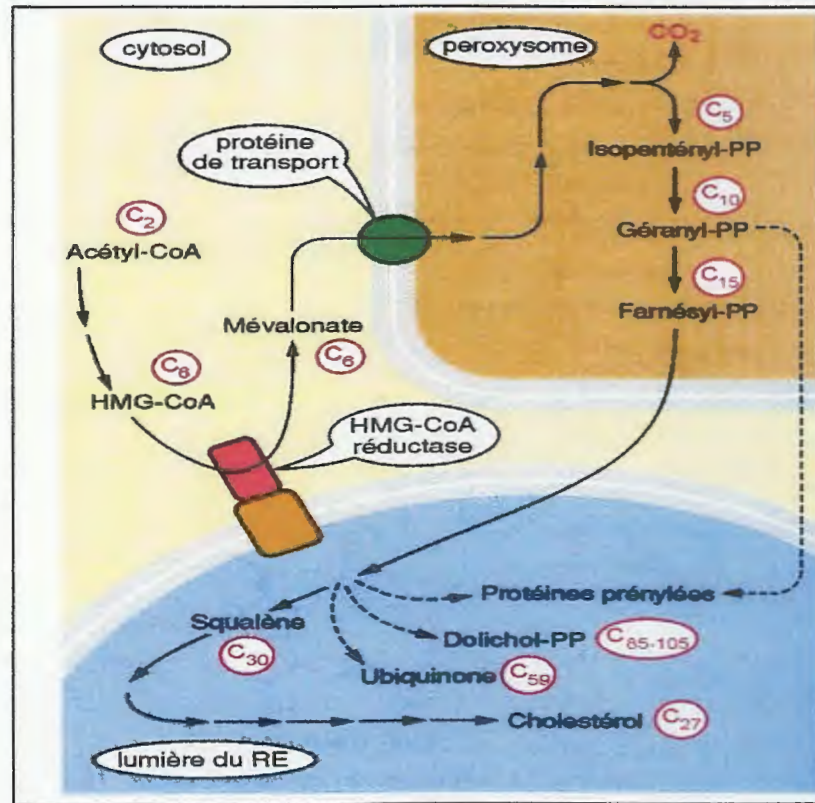
Lors de la cyclisation, le groupement méthyle du C₁₄ va se fixer sur le C₁₃ et celui du C₈ sur le C₁₄, cette réaction est catalysée par l'oxydosqualène : *lanostérol cyclase* (Hennen, 2006).

4.2.1.5. Formation du cholestérol

La formation du cholestérol à partir de lanostérol, les groupements méthyles fixés sur le C₁₄ et le C₄ sont éliminés pour former le 1,4-diméthyl lanostérol puis le zymostérol. La double liaison entre C₈ et C₉ est ensuite déplacée entre C₅ et C₆ en deux étapes pour former le desmostérol.

Enfin, la double liaison de la chaîne latérale pour produire le cholestérol (Murray *et al.*, 2010).





Trois molécules d'acetyl-CoA associées pour donner l'HMG-CoA, qui est réduite en mévalonate, mévalonate est dépendante d'une décarboxylation phosphorylée pour former l'unité isoprénique activée. Six unités isopréniques forment le squalène, et enfin la formation du cholestérol à partir de lanostérol.

Figure 04 : biosynthèse du cholestérol (Müller-Estrel, 2007).

4.3. Catabolisme du cholestérol et son élimination

Chez l'homme, la majeure partie du cholestérol est convertie dans le foie en *acides biliaires* (sels biliaires) (Lehn, 2007). Rappelez-vous que les HDL reconduisent au foie une quantité notable de cholestérol. Le cholestérol subit une réduction en 5B, catalysée par une *5B-réductase*. Un nombre variable de mono-oxygénations se produit en 3,7 et/ou 12, elles donnent toujours des groupements -OH position α , elles sont catalysées par des mono-oxygénases microsomiales, ayant le NADP réduit comme coenzyme. Parmi les intermédiaires, on trouve le *3 α , 7 α , 12 α -trihydroxycoprostané*. L'amputation partielle et l'oxydation de sa chaîne latérale conduit à l'*acide cholique*, la conjugaison par la glycine ou la taurine met en jeu le produit d'acylation du coenzyme A par tel ou tel acide biliaire.

Les acides biliaires sont sécrétés par les voies biliaires dans le duodénum. Bien que la mono-oxygénation et la conjugaison soient des efforts vers une plus grande solubilité dans l'eau, les acides biliaires tendent à précipiter ; ils donnent des calculs biliaires. Une partie importante des acides biliaires est réabsorbée dans l'intestin et retourne au foie. C'est le cycle entéro-hépatique (des acides biliaires). Il entrave l'épuration du cholestérol.

Des substances, administrées par voie buccale, comme la cholestyramine, sont à même de séquestrer les acides biliaires dans le tube digestif et de favoriser leur élimination fécale, elles accroissent l'élimination du cholestérol (Delaunay, 1988).

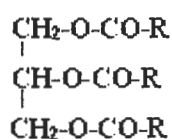
4.4. La régulation du métabolisme du cholestérol

- La vitesse de synthèse du cholestérol est fortement diminuée par l'apport de cholestérol exogène.
- L'étape soumise à cette régulation est celle qui correspond à la réduction du HMG-CoA en mévalonate en présence de HMG-CoA réductase enzyme clef, de la synthèse du cholestérol.
- Le jeûne freine la synthèse du cholestérol en limitant les apports (Acetyl-CoA, NADPH₂, ATP), par contre une perte de bile stimule la synthèse du cholestérol.
- Lipide insoluble, le cholestérol est transporté par des lipoprotéines LDL surtout, et HDL (Kazi-Aoul, 1989).

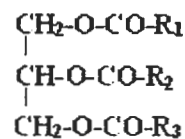
5. Les triglycérides

5.1. Définition et structures :

Les triacylglycérols mixtes ou non sont les acylglycérols les plus abondantes. Ce sont les composés Principaux des lipides de dépôt ou de réserve des végétaux et des animaux (Kessous, 2007).



Triacylglycérol simple



Triacylglycérol mixte

Figure 05: Structures du triacylglycérol (Voet, 2005).

5.2. Origine du glycérol-3- Phosphate

Le glycérol est un trialcool, c'est le dérivé réduit du glycéraldéhyde ou de dihydroxyacétone. Il comporte trois atomes de carbone, symétrique (Delaunay, 1988)

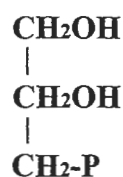


Figure 06 : structure de glycérol (Weil, 2005).

5.3. Métabolisme des triglycérides

5.3.1. Lipogénèse

La fonction lipogénique de l'adipocyte est essentiellement constituée de la synthèse *de novo* d'acide gras à longue et/ou de la captation d'acide gras exogène (provenant des lipoprotéines circulantes) et de leur estérification.

La synthèse *de novo* des acides gras nécessite la production de molécules en C₂ fournies notamment par le catabolisme du glucose circulant, le pyruvate issu de la glycolyse est transformé en acétyl-CoA dans la mitochondrie par le complexe *pyruvate déshydrogénase*. L'acétyl-CoA traverse la membrane mitochondriale en formant du citrate avec l'oxaloacétate.

Le citrate possédant un système de transport spécifique vers le cytoplasme sert de navette pour les groupements acétyle, puis l'ATP citrate régénère l'acétyl-CoA.

La biosynthèse *de novo* des acides gras s'effectue à partir de la transformation de ce dernier par l'action séquentielle de deux systèmes enzymatiques du cytosol: l'*acétyl-CoA carboxylase* (en présence de biotine) et le complexe multienzymatique *acides gras synthase* associé à une protéine spécifique du transport des intermédiaires de réactions :

L'acyl-carrier protéine, ces enzymes clés de la lipogénèse peuvent être diversement contrôlées par exemple, le complexe *pyruvate déshydrogénase* est activé par l'insuline, qui le déphosphoryle, et inactivé par un *pyruvate déshydrogénase kinase* (elle-même inhibée par le NAD, le CoA et l'ADP). Les régulations allostériques ont été montrées pour l'*acétyl-CoA carboxylase* dont l'activité augmente avec les niveaux d'ATP et diminue en parallèle avec la formation de NADPH. Le contrôle peut également être génique, une stimulation insulinaire augmente la transcription du gène de cette enzyme.

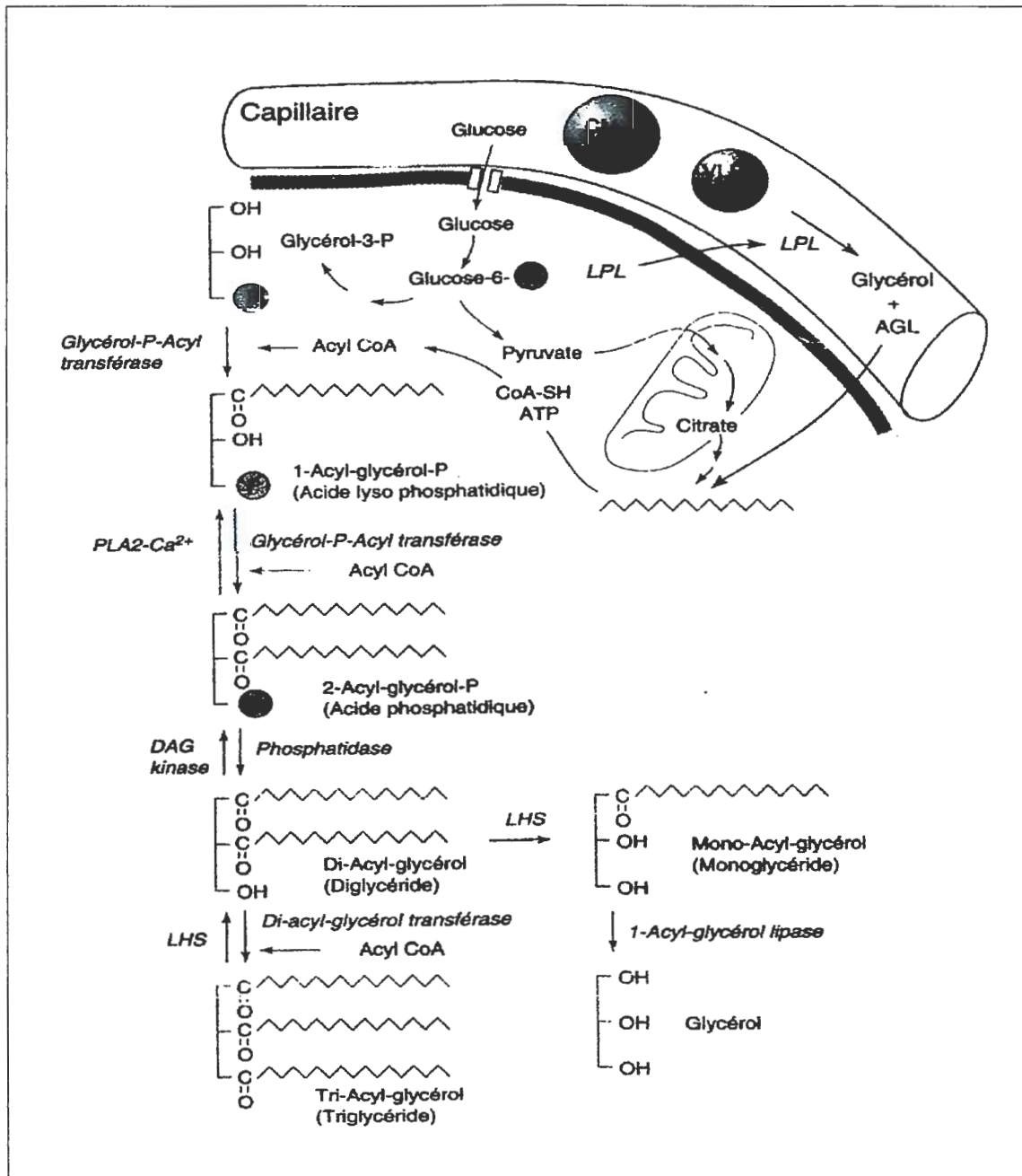
Chez l'homme, l'hydrolyse des triglycérides venant du foie ou de l'intestin, et transportés par les VLDL et les chylomicrons, représente le principal apport en acides gras exogènes. Cette hydrolyse est catalysée par la *lipoprotéine de lipase* (LPL), enzyme synthétisée par le réticulum endoplasmique des adipocytes sous forme monomère inactif puis transportée jusqu'à l'appareil de Golgi où elle acquiert ses caractéristiques d'enzyme active (lipolyse).

Seulement 20 % sont ensuite sécrétés et se déplacent graduellement jusqu'à la surface luminale des capillaires sanguins.

L'apolipoprotéine C_{II}, présente à la surface des chylomicrons et des VLDL, sert de cofacteur essentiel à cette hydrolyse.

Au niveau de l'adipocyte, les acides gras peuvent diffuser directement au travers de la bicouche lipidique des membranes ou être transportés grâce à l'intervention d'un transporteur spécifique (le même que celui de l'entérocyte).

La dernière étape permettant la mise en réserve des acides gras captés (ou synthétisés), sous forme de triglycérides, est l'estérification de ces substrats dans l'adipocyte (Valet *et al.*, 1997).



Le pyruvate issu de la glycolyse est transformé en acétyl-CoA par le complexe pyruvate déshydrogénase. L'acétyl-CoA traverse la membrane mitochondriale en formant du citrate avec l'oxaloacétate. Trois molécules d'acyl CoA associées avec le glycérol-3-P pour former le triacylglycérol.

Figure 07 : Métabolisme des triglycérides (Valet *et al.*, 1997).

5.3.2. L'hydrolyse des triglycérides : lipolyse

L'évènement initial dans l'utilisation des graisses comme source d'énergie est l'hydrolyse des TG par les lipases ; cet évènement est appelé : lipolyse.

La lipase du tissu adipeux est activée par l'adrénaline, noradrénaline, le glucagon et l'hormone adrénocorticotrope dans les cellules adipeuses ces hormones déclenchent les récepteurs 7 TM qui activent l'adénylate cyclase, l'augmentation du taux d'AMP_C stimule alors la protéine kinase A qui active la lipase en la phosphorylant.

L'adrénaline, noradrénaline, le glucagon et l'hormone adrénocorticotrope induisent dans la lipolyse.

En revanche, l'insuline inhibe la lipolyse, les acides gras libérés ne sont pas solubles dans le plasma sanguin, une fois libérés, ils se fixent donc sur la sérum albumine qui joue le rôle de transporteur.

Par ce moyen, les acides gras libres deviennent une source d'énergie accessible aux autres tissus (Stryer *et al.*, 2003).

6. Les lipoprotéines

6.1. Composition

Les lipoprotéines sont des macromolécules sphériques de diamètre variable (jusqu'à 1 000 nm) et leur structure adaptée au transport des lipides dans le plasma comporte une enveloppe hydrophile et un noyau hydrophobe, les TG provenant de l'absorption intestinale et les esters de cholestérol constituent le noyau, les lipides plus polaires (phospholipides et cholestérol) forment l'enveloppe avec des protéines sphériques (apoprotéines).

Grâce à leur interaction avec les systèmes enzymatiques et les récepteurs membranaires, les apolipoprotéines dirigent le transport de chaque classe de lipoprotéines vers le site où elles seront dégradées en vue de l'utilisation des acides gras et du cholestérol.

Les lipoprotéines fonctionnent donc comme un système de transport permettant de véhiculer les lipides d'origine endogène ou exogène, vers leur site d'utilisation.

Le sang transporte ainsi plusieurs classes des lipides sous forme de lipoprotéines

(Valet *et al.*, 1997).

Les lipides sériques véhiculés par les lipoprotéines sont :

- Le cholestérol,
- Les phospholipides,
- Les triacylglycérols,
- Accessoirement les acides gras libres qui sont surtout véhiculés par l'albumine (Kazi-Aoul, 1989).

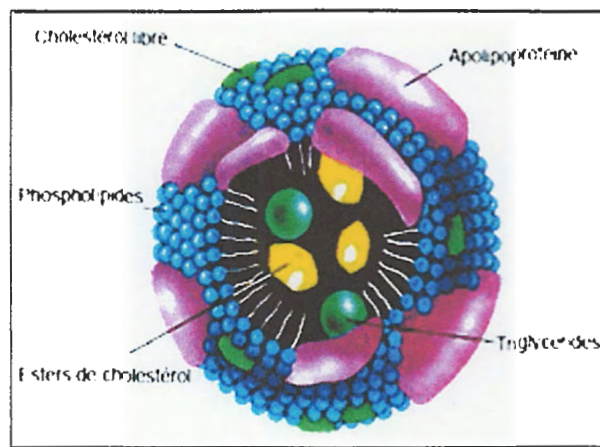


Figure 08 : Structure générale d'une lipoprotéine (Callias, 2007).

6.2. Classification des lipoprotéines

Les lipoprotéines sont divisées en quatre classes :

6.2.1. Les chylomicons

Les chylomicons représentent la forme d'assimilation et de transport des lipides alimentaires (TG : 80g/j, cholestérol : 100 à 200 g/j), ne se trouve jamais chez le sujet normal à jeun.

Synthétisés dans la muqueuse intestinale en présence d'apoprotéine B48, ils sont déversés dans la lymphe (Borg *et al.*, 2004). Leur demi-vie plasmatique est courte, de l'ordre de 6 minutes (Belkheiri, 2010).

6.2.2. Les VLDL: (Very Low Density Lipoprotein)

Contient plus de 90% des lipides, synthétisées dans le foie, elles prennent en charge, une partie de cholestérol et des acides gras d'origine exogène libérés lors de la dégradation complète des remnants de chylomicons (Charrel, 1991).

Environ 10% des VLDL, sont synthétisés dans la muqueuse intestinale (Kruh, 1989). Leur demi-vie plasmatique est de l'ordre de 6 heures (Belkheiri, 2010).

6.2.3. Les LDL: (Low Density Lipoprotein)

Contient environ 20% des protéines et 80% des lipides, les LDL sont considérées comme la principale forme de transport du cholestérol vers les cellules des tissus périphériques. En effet le cholestérol apporté par les LDL est utilisé préférentiellement (Bernard, 1985). Leur demi-vie plasmatique est de l'ordre de 4 jours (Belkheiri, 2010).

6.2.4. Les HDL: (High Density Lipoprotein)

Contient environ moitié de protéines – moitié des lipides (Charrel, 1991), Ils sont synthétisée au niveau du foie et de la muqueuse intestinale sous forme de HDL native, petit sacs en double feuillet constitués de phospholipides, de cholestérol et essentiellement des apoprotéines A et CII (Bernard, 1985). Ils se divisent en deux classes HDL₂ et HDL₃ (Valet *et al.*, 1997). Leur demi-vie plasmatique est d'environ 6 jours (Belkheiri, 2010).

6.3. Caractéristiques physicochimiques des lipoprotéines

Tableau 1 : Composition des principales lipoprotéines plasmatiques humaines (Marshall *et al.*, 2005 ; Borel, 2006).

Nom de lipoprotéine	Densité	Pourcentage des diverses constituant					Apo-protéines	Lieu de formation	La taille	Demi-vie	Fonction principale
		CL	TG	PL	CE	Pro					
CM	<0,95	1%	85%	8%	2%	2%	B ₄₈ , C _I , C _{II} , C _{III} , E	intestin	75- 1200 nm	6 min	Transport des TG et de CL provenant de la digestion vers le foie
VLDL	0,96- 1,006	7%	55%	20%	10%	10%	B ₁₀₀ , C _I , C _{II} , C _{III} , E	Foie	30- 80 nm	6 heurs	Transport des TG et CL du foie vers les organes périphériques
IDL	1,007- 1,019	8%	26%	23%	30%	17%	B ₁₀₀ , E	à partir des VLDL	25- 35 nm	-	Précurseur des LDL.
LDL	1,02- 1,063	10%	10%	20%	35%	23%	B ₁₀₀	à partir des IDL	18- 25 nm	4 jours	Transport du cholestérol
HDL	1,064- 1,21	5%	8%	25%	15%	48%	A _I , A _{II} , A _{IV} , C _I , C _{III} , E	Foie, intestin	5-12 nm	6 jours	Transport reverse du cholestérol vers le foie

6.4. Les apolipoprotéines

Les apolipoprotéines ont un rôle structural et métabolique, elles sont indispensables à la solubilisation des lipides dans le plasma et à la formation microémulsion que représente une lipoprotéine.

Certaines interviennent comme co-facteur des enzymes et/ou comme ligands des récepteurs participant au métabolisme des lipoprotéines, des variations de leur structure ou de leur conformation, peuvent donc moduler le métabolisme des lipoprotéines (Luc *et al.*, 1991).

Tableau 2 : Caractéristiques fonctionnelles des apoprotéines (Valet *et al.*, 1997).

Apo-protéine	Poids mol. (en DA)	Fonction	Constituant		Site de synthèse
			Dans la lymphe	Dans le plasma	
A _I	28 300	Active LCAT	CM, VLDL, HDL	HDL	Intestin Foie
A _{II}	17 000	?	CM, VLDL, HDL	HDL	Intestin Foie
A _{VI}	46 000	?	CM, VLDL	CD, d >1,21	Intestin >Foie
B ₁₀₀	459000	Sécrétion des CM, VLDL. Transport des TG	CM, VLDL, LDL	CM remnant de CM	Foie
B ₄₈	264000	Sécrétion des CM, VLDL. Transport des TG	CM, VLDL, LDL	VLDL, LDL	Intestin
C _I	6331	Inhibe la captation hépatique des remnant de CM.	CM, VLDL	HDL, CM	?
C _{II}	8837	Active la lipase ; inhibe la captation hépatique des remnants de CM	CM, VLDL	HDL, CM	Foie > Intestin
C _{III}	8764	Inhibe la lipase ; inhibe la captation hépatique des remnants.	CM, VLDL	HDL, CM	Foie >Intestin
D	22 100	?	CM	HDL	?
E	33 000	Fixation sur le récepteur hépatique des remnant de CM.	CM, VLDL	CM, remnant de CM, VLDL, HDL	Foie

6.5. Métabolisme des lipoprotéines

6.5.1. Chylomicrons

Les chylomicrons constituent la principale forme de transport des lipides exogènes (alimentaires).

Les TG représentent 90% de leurs constituants lipidiques, les TG sont libérés des chylomicrons par l'action d'une enzyme : *la lipoprotéine lipase* ; localisée au niveau de la lumière de l'endothélium capillaire dans le tissu adipeux, les muscles cardiaque et squelettique, et les glandes mammaires.

La LPL est activée par l'apo CII, l'apo A et l'apo B48 sont synthétisées au niveau intestinal et présent dans les chylomicrons nouvellement formés ; l'apo CII et l'apo E sont transférées aux chylomicrons depuis les HDL.

Au fur et à mesure que les TG des chylomicrons sont hydrolysées par l'action de LPL, ceux-ci deviennent plus petit ; le cholestérol, les phospholipides, l'apo A et l'apo CII sont libéré de la surface des particules et captés par les HDL.

Le cholestérol estérifié est transféré aux remnants de chylomicrons à partir des HDL, en échange de TG, par le *cholestérol ester transfer protein* (CETP).

Les remnants de chylomicrons, appauvris en TG et enrichis en ester de cholestérol, sont épurés de la circulation sanguine par les cellules hépatiques parenchymateuses.

Bien que leur fonction principale soit le transport des lipides alimentaires, les chylomicrons transportent aussi le cholestérol de l'alimentation et les vitamines liposolubles au foie (William *et al.*, 2005).

6.5.2. Les VLDL

Les VLDL sont la principale forme de transport des TG endogènes et leur métabolisme est du moins au départ, semblable à celui des chylomicrons, avec l'hydrolyse des TG par action de la LPL.

Au fur et à mesure que les particules de VLDL deviennent plus petites, les phospholipides, le cholestérol libre et les apoprotéines sont libérés de leur surface et capté par les HDL, de sorte que les VLDL se transforment en lipoprotéines plus denses : les IDL.

Le cholestérol qui a été transféré aux HDL par action de la CETP, en échange de TG. D'autres molécules de TG sont hydrolysées par la triglycéride lipase hépatique (*TGLH*), localisée à la surface de l'endothélium des capillaires hépatiques, et les IDL sont alors converties en LDL, composées majoritairement d'esters de cholestérol, d'apo B-100 et de phospholipides.

Une partie des IDL est captée par le foie via les récepteurs LDL, ces récepteurs appelés aussi « Récepteurs B, E », sont capable de se lier à l'apo B-100 et à l'apo E.

À l'état physiologique, il y a très peu d'IDL dans la circulation en raison de leur captation rapide ou de leur conversion en LDL (William *et al.*, 2005).

6.5.3. Les LDL

Les LDL se forment à partir des VLDL via les IDL, les LDL peuvent passer par les jonctions intercellulaires entre les cellules endothéliales capillaires et se fixent aux récepteurs LDL des membranes cellulaires, qui reconnaissent l'apo B-100. Cette reconnaissance est suivie par l'internalisation et la dégradation lysosomale, avec libération de cholestérol. Il peut aussi y avoir une synthèse de cholestérol dans ces tissus, mais l'enzyme limitante ; l'*HMG-COA réductase* (hydroxyméthylglutaryl COA réductase) est inhibée par le cholestérol. Le cholestérol libre est également capable d'induire sa propre estérification en stimulant l'enzyme *Acyl COA cholestérol acyltransférase* (ACAT).

Les récepteurs LDL sont saturables et soumis à un contrôle négatif sous l'effet de l'augmentation du cholestérol intracellulaire.

Les macrophages, issus des monocytes circulants, peuvent capter les LDL par l'intermédiaire de récepteurs scavengers. Ce processus intervient à concentration normale en LDL, mais il est majoré en cas d'augmentation de la fraction LDL et par modification de ces lipoprotéines.

La captation des LDL par les macrophages au niveau de la paroi artérielle est un événement important dans la pathogène de l'athérosclérose (William *et al.*, 2005).

6.5.4. Les HDL

Les HDL naissantes sont de forme discoïdale, dans la circulation, elles captent l'apo C et l'apo A à partir des autres lipoprotéines et des tissus extrahépatiques, et en cela prennent une forme sphérique.

Le cholestérol libre est estérifié par l'enzyme *lécithine-cholestérol acyltransférase* (LCAT), qui est présente dans les HDL naissantes et activée par son cofacteur; l'apo A. cela augmente la densité des particules HDL, qui sont ainsi converties d'HDL₃ en HDL₂.

Les esters de cholestérol sont transférés des HDL₂ aux différentes particules résiduelles, en échange de TG, par action de la CETP.

Les esters de cholestérol sont captés par le foie à partir des remnants de chylomicrons et des IDL, puis excrétés dans la bile, en partie après métabolisme en acides biliaires.

Les HDL₂, enrichies en TG, sont reconverties en HDL₃ sous l'action hydrolysante de la triglycéride Lipase hépatique, localisée au niveau de l'endothélium des capillaires hépatiques (William *et al.*).

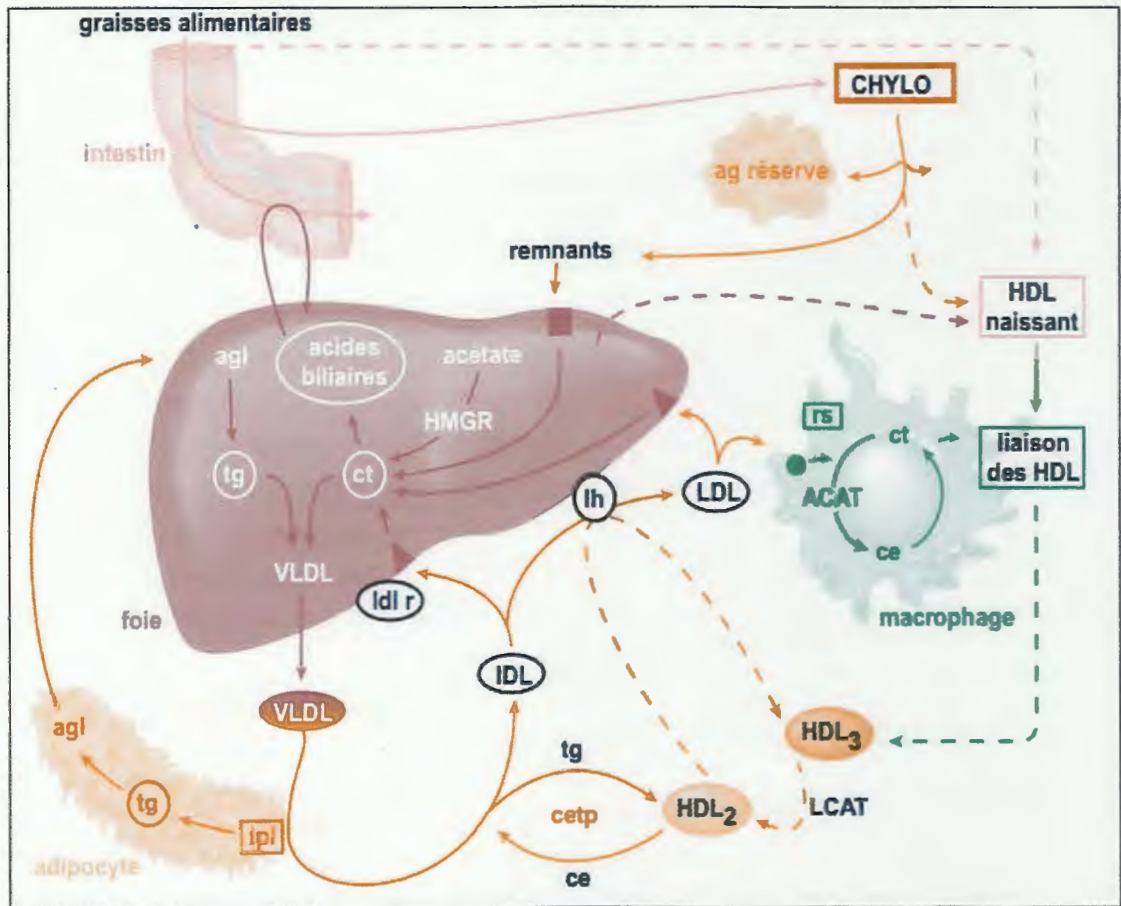


Figure 09 : Métabolisme des lipoprotéines (Dairou, 1998).



Chapitre II :
Les
hyperlipidémies

II- Les hyperlipidémies

1. Définition

Les hyperlipidémies traduisent une élévation des taux de lipides sanguins circulants, principalement le cholestérol et les triglycérides qui ont un double origine, alimentaire (exogène) et hépatique (endogène) (Miramond, 2012).

Cette élévation résulte des modifications du métabolisme des lipoprotéines (Colas, 2010).

2. Classification

Il existe trois sortes d'hyperlipidémies:

- Excès de cholestérol ou hypercholestérolémie.
- Excès de triglycérides ou hypertriglycéridémie.
- Excès de cholestérol et triglycérides ou hyperlipidémie mixte.

La connaissance du métabolisme des lipoprotéines a permis d'établir une classification intentionnelle des dyslipoprotéïnémies.

Les dyslipoprotéïnémies résultent de l'augmentation ou de la diminution des différentes fractions lipoprotéiques. Elles constituent un ensemble de pathologies complexes dont le risque le plus grave est l'athérosclérose (Lezoul, 2007).

On peut diviser les hyperlipidémies en deux classes : primaires et secondaires.

2.1. Hyperlipidémies primaires

Les hyperlipidémies primaires sont d'origine génétique, et leur classification internationale de frederickson est basée sur les propriétés physico-chimiques des lipoprotéines en excès. Son inconvénient est d'ignorer l'hétérogénéité des lipoprotéines ainsi définies mélange de particules distinctes dont la signification est différente (Lubetzki, 1991).

2.1.1. Hyperchylomicronémie (type I) :

Les formes avec hyperchylomicronémie exclusive (type 1) sont rares, le poids de la génétique est alors majeur et les facteurs environnementaux au second plan, plus le déclenchement est précoce plus la probabilité de mutation sous jacente est importante.

Elles résultent le plus souvent de la décompensation transitoire d'une prédisposition génétique partielle compensée. Elles ont un caractère athérogène débattu (Borel, 1999).

2.1.2. Hypercholestérolémie pure (Type IIa) :

L'hypercoléstérolémie pure est la plus fréquente des dyslipidémies. (44 % des cas) (Lokrou, 1998).

Elle correspond à une élévation isolée du LDL-cholestérol (LDL-c) liée à un défaut de son catabolisme.

Il en existe deux formes :

- Forme polygénique : liée à l'association de défauts protéiques d'origine génétique et d'erreurs alimentaires ou de médicaments iatrogènes.
- Forme monogénique : connue sous le nom d'hypercholestérolémie familiale à transmission autosomique dominante.

Elle découle soit d'une anomalie du LDL-R, soit d'une mutation de l'apoprotéine B100 son ligand ou encore d'une mutation activatrice de PCSK9 (proprotein convertase subtilisin/kexin type 9) un inhibiteur naturel du LDL-R (Miramond, 2012).

2.1.3. Hypercholestérolémie mixte (type II b)

Elle est ainsi nommée combinée car il existe une augmentation combinée du cholestérol total et des triglycérides (Turpin, 1999). elle touche environ 39,9 % des cas (Lokrou, 1998). Elle est également familiale, transmise selon un mode autosomique dominant. Il on voit à la fois une augmentation des VLDL et des LDL.

Cette hyperlipidémie peut donner lieu à des dépôts de cholestérol et à une athérosclérose importante (Boulangier, 1977).

2.1.4. Hypertriglycéridémie (type IV)

Est la plus fréquente des dyslipidémies, elle touche 1% de la population (Brue, 2008). Elle correspond à une élévation des triglycérides (due aux triglycérides des VLDL) est en générale provoquée par une alimentation trop riche en alcool ou en glucides (Maunand, 1993).

Il existe une forme familiale à transmission autosomique dominante, mais la forme la plus fréquente est liée à des facteurs d'environnement (Brue, 2008).

2.1.5. Hypertriglycéridémie (type V)

Cette affection rare est caractérisée par une hypertriglycéridémie à la fois endogène et exogène associée à une augmentation des VLDL et des chylomicrons.

Elle est lie à un défaut d'activité de *lipoprotéine lipase* et souvent associée à une obésité, un diabète et une hyperuricémie. La maladie peut se compliquer d'une pancréatite aigue (Borel, 1999).

2.2 Hyperlipidémies secondaires

Les dyslipidémies secondaires sont très fréquentes, elles doivent systématiquement être recherchées, notamment en cas de résistance au traitement hypolipémiant (Perlemuter *et al.*, 2000).

De nombreuses affections sont responsable d'une élévation du CL et/ou des TG (Tourniaire *et al.*, 1994). Il est également possible qu'une hyperlipidémie secondaire vienne majorer une hyperlipidémie primaire (Perlemuter *et al.*, 2000).

L'hyperlipidémie secondaire est une caractéristique bien connue de plusieurs maladies qui se divise en gros, en deux catégories :

- Les maladies cliniquement évidentes comme l'insuffisance rénale, le syndrome néphrotique.
- Les maladies cachées qui peuvent se manifester par l'hyperlipidémie ; il s'agit notamment de l'hyperthyroïdie, du diabète sucré, et de l'alcoolisme (Gaw *et al.*, 2004).

3. Complications des hyperlipidémies

Les maladies qui compliquent l'hyperlipidémie résultent d'une accumulation de facteur de risque qui entraîne des altérations de code génétique et de métabolisme des graisses dans l'organisme.

Ces facteurs de risque sont nombreux, certains sont héréditaires ou irréversibles (âge et sexe), d'autres en revanche ne sont pas héréditaires et plus facilement domptable (Riquier, 2011) :

3.1. Obésité

On définit l'obésité comme un excédent de plus de 20 % de la masse corporelle de référence pour l'âge du sujet. Elle résulte généralement d'un déséquilibre entre le manque d'exercice physique et une alimentation trop riche en calories (consommation excessive de matière grasse de boisson sucrées ou alcoolisé (Borel, 1999).

L'obésité est la première cause d'hyperlipidémie avec une hypercholestérolémie totale, une augmentation du LDL-cholestérol, une diminution de l'HDL-cholestérol, une augmentation du rapport LDL/HDL et une hypertriglycéridémie (Dubot-Guais, 2005).

3.2. Pancréatite

La pancréatite induit des modifications de la teneur en lipides et en protéines des lipoprotéines (Chikamune *et al.*, 1998). Inversement, une hypertriglycéridémie majeure se complique souvent de la pancréatite, surtout si elle est alcool-dépendante (Serge, 1984).

La pancréatite est associée à une diminution de l'activité de la lipoprotéine lipase. Cela peut se traduire par une augmentation des taux de triglycérides, avec une élimination plus lente des chylomicrons (Hazzard *et al.*, 1984).

3.3. Athérosclérose

L'athérosclérose est une maladie dégénérative des parois des artères, à l'intérieur desquelles se forme une plaque d'athérome qui entraîne des rétrécissements pouvant toucher toutes les artères de moyen calibre (Monin, 2000), leur facteur de risque est l'alimentation riche en graisses animales et en protéines (Emile, 2007).

Cette maladie progressive débute avec le dépôt intracellulaire de lipides, principalement des esters de cholestérol dans les cellules de la paroi artérielle du muscle lisse.

Ces liaisons deviennent fibreuses, se calcifient en plaques qui vont rétrécir et éventuellement obturer les artères. Des caillots de sang peuvent aussi plus vraisemblablement se former, en pouvant arrêter le flot sanguin et priver les tissus d'oxygène.

Si ces obturations se produisent dans les artères coronaires, celles qui desservent le cœur, il en résulte un infarctus du myocarde ou une attaque cardiaque, cause de mortalité la plus courante dans les pays occidentaux industrialisés (Hames, 2006).

Le risque d'athérosclérose augmente lorsque le taux d'apo A_I diminue et le d'apo B augmente (Landry *et al.*, 2009).

3.4. Diabète sucré

Le diabète sucré est une maladie chronique, non curable actuellement, qui se définit comme une élévation chronique de la glycémie (Maynard, 2006). Le diabète est associé à un risque élevé de maladies vasculaires (risque de 2 à 4 fois plus élevé qu'en l'absence de diabète), la maladie cardiovasculaire étant la principale cause de décès chez les personnes atteintes de diabète de type 1 ou de type 2 (Roglic *et al.*, 2005).

Une prise en charge énergique de tous les facteurs de risque cardiovasculaire, dont la dyslipidémie, est donc en général nécessaire (Gaede *et al.*, 2003).

En présence de diabète de type 2, l'anomalie des lipides la plus courante est une hypertriglycéridémie accompagnée d'un faible taux de cholestérol des lipoprotéines de haute densité (HDLc) et d'un taux plasmatique normal de cholestérol des lipoprotéines de basse densité (LDLc).

Toutefois, même si l'hypertriglycéridémie est légère, les particules de LDLc sont généralement petites et denses, et peuvent être plus susceptibles d'être oxydées. De plus, une hyperglycémie chronique favorise la glycation du LDLc et on croit que ces deux processus augmentent l'athérogénicité du LDLc.

En présence de diabète de type 1, les taux plasmatiques de lipides et de lipoprotéines peuvent être normaux, mais il peut y avoir une oxydation et une glycation des lipoprotéines qui peuvent en altérer la fonction et/ou en accroître l'athérogénicité (Booth *et al.*, 2002).

3.5. Syndrome néphrotique

Il comporte une hyperlipidémie secondaire dont l'évolution suit celle de la protéinurie avec élévation de toutes les classes de lipoprotéines. Il n'y a pas de dépôt extravasculaire de cholestérol dans cette hyperlipidémie acquise. La formule lipidique est celle d'un type IIa ou IIb avec une hypercholestérolémie parfois considérable (Perlemuter *et al.*, 2000).

3.6. Hypothyroïdie

L'hypothyroïdie est attribuable au fait que les niveaux d'hormones thyroïdiennes sont trop bas. L'insuffisance thyroïdienne est susceptible de modifier toutes les fonctions corporelles; les conséquences peuvent aller de bénignes à graves (Smeltzer *et al.*, 2006).

L'hypercholestérolémie peut être une conséquence de l'hypothyroïdie (ralentissement de la destruction du CL) et peut donc révéler la maladie.

En l'absence de facteur de risque vasculaire personnel ou d'antécédent familial de dyslipidémie, il faut évoquer le diagnostic (Petit *et al.*, 2005).

3.7. Alcoolisme

Elle résulte de l'accumulation de TG résultant d'une synthèse accrue à partir de la charge glucidique et d'une réduction de la synthèse des protéines (Gaw *et al.*, 2004).

Les graisses fixent peu l'alcool, ce qui explique les grandes variations d'alcoolémie en fonction de la masse graisseuse pour un même poids et une même ingestion (Marc, 1994).

3.8. Cholestase

Dans les hyperlipidémiantes ayant une augmentation de la synthèse hépatique du CL et d'une baisse de pool des acides biliaires (Chazouillères *et al.*, 2009).

Le cholestase est l'ensemble des manifestations liées à la diminution ou l'arrêt de la sécrétion biliaire. L'absence d'acides biliaires dans la lumière intestinale entraîne une malabsorption des graisses (Belghiti *et al.*, 2000).

3.9. Régimes riches en matières grasses

La consommation d'un régime riche en matières grasses peut entraîner une hyperlipidémie et une augmentation modérée du taux sérique de cholestérol. Dans ce cas, la majorité du cholestérol est transportée par les HDLc (HDL1) (Mahley *et al.*, 1974). Une partie substantielle des HDL observée en réponse après ingestion de cholestérol est d'origine périphérique (Sloop *et al.*, 1983). Lorsque ces HDL arrivent dans le plasma, elles sont transformées en HDLc sous l'action de la LCAT, qui présente une activité accrue (Bauer, 2003).

Les concentrations de LDL et d'IDL augmentent et les concentrations de HDL2 diminuent.

Les régimes très riches en matières grasses (plus de 50 %) peuvent en outre provoquer une augmentation des triglycérides, avec parmi d'autres modifications, une diminution marquée des LDL circulantes (Reynolds *et al.*, 1994).

3.10. Hyperadrénocorticisme

L'hyperadrénocorticisme présente des augmentations du cholestérol et des triglycérides (Friedman *et al.*, 1996). L'activité de la lipoprotéine lipase est diminuée, avec augmentation de l'activité de la lipase hépatique (Berg *et al.*, 1990).

En outre, l'hypercortisolisme stimule la production de VLDL par le foie. L'excès de glucocorticoïdes stimule la lipolyse et cette dégradation excessive des graisses dépasse la capacité d'élimination du foie.

La survenue d'une hépatopathie stéroïdienne en cas d'hyperadrénocorticisme peut entraîner une stase biliaire aggravant les perturbations du métabolisme lipidique (Taskinen *et al.*, 1983).

Chapitre III :
Diagnostic des
hyperlipidémies

III- Diagnostic des hyperlipidémies

1. Hyperlipidémies Primaires

La clinique des HTg est variable selon leur phénotype.

1.1. Hyperchylomicronémie (type I)

➤ Signes cliniques

Cette maladie se révèle en générale chez des bébés ou des enfants et se manifeste par des accès répétés des douleurs abdominales liées à des poussées de pancréatite provoquées par des repas riches en graisses. Le tableau clinique complet associe des épisodes abdominaux douloureux témoignant des poussées de pancréatite aigue, une lipémie rétinienne, une hépatosplénomégalie et un xanthome éruptif (Beers *et al.*, 1999).

Il s'agit de papules jaunâtres disséminées sur les fesses et les faces d'extension des bras et des jambes. On peut aussi observer des paresthésies des mains, une neuropathie périphérique et des pertes de mémoire (Brun *et al.*, 1995).

➤ Diagnostic biologique

L'hyperchylomicronémie est une maladie génétique de transmission autosomique récessive (Brun *et al.*, 1995).

Les problèmes posés par cette dyslipémie sont d'abord d'ordre diagnostique : identifier les épisodes douloureux comme des épisodes de pancréatite et penser à demander chez l'enfant un dosage des chylomicrons qui ne présente pas de difficultés particulières. Le sérum est lactescent à jeûne.

Les triglycérides sont très élevés (10g/l), est atteignent parfois des valeurs supérieures à 10g/l. le cholestérol total est normal (Turpin, 1999).

Cette pathologie est liée le plus souvent à un déficit congénital en LPL ou en son activateur, l'apoprotéine C_{II} (Borel, 1984). Le diagnostic se fait par la mesure de l'activité LPL post-héparine qui est diminuée.

La normalisation du test après adjonction d'apoprotéine C_{II} différencie les deux pathologies et fait le diagnostic de déficit en apoprotéine C_{II} (Brun *et al.*, 1995).

✚ Déficit en LPL

C'est un trouble autosomique récessif peu fréquent causé par l'absence ou la diminution importante de l'activité de l'enzyme LPL.

Ce déficit provoque un blocage dans le métabolisme des chylomicrons avec une accumulation excessive de ces LP dans le plasma.

Le taux de LPL est dans les limites de la normale chez la plupart des patients, avec une HTG modéré (2,8 à 6,5m mol/l) (Harrison *et al.*, 1992).

✚ **Déficit en apoprotéine C_{II}**

Cette maladie rare autosomique récessive est due à l'absence d'apo C_{II} cofacteur essentiel de la LPL.

Le déficit de ce polypeptide est à l'origine d'une carence fonctionnelle de la LPL ; le syndrome qu'il entraîne est similaire mais non identique au déficit en LPL.

En raison du déficit en apo C_{II}, la LPL n'est pas activée, ce qui entraîne l'accumulation dans le sang de ces deux substrats, chylomicrons et LDL.

Le diagnostic est porté chez l'enfant ou l'adulte en présence d'épisodes récidivants de pancréatite ou par la constatation fortuite d'un plasma lactescent.

Il est affirmé par la mise en évidence d'une absence de l'apo C_{II} par électrophorèse sur gel des apoprotéines VLDL.

La transfusion du plasma normal chez le malade est suivie d'un effondrement des taux plasmatiques des TG.

Les hétérozygotes, dont les taux d'apo C_{II} sont diminués de 50 % peuvent présenter des taux légèrement élevés de TG mais ne font pas de pancréatite (Harrison *et al.*, 1992).

1.2. Hypercholestérolémies pures (type IIa)

➤ **Signes cliniques**

Les sujets hétérozygotes sont souvent détectés à la naissance par le dosage du cholestérol-LDL dans le sang du cordon ombilical contenant des concentrations de LDL 2 à 3 fois supérieures à la normale et donc une augmentation similaire du CL total.

Les taux plasmatiques élevés de LDL persistent durant toute la vie, mais les symptômes typiques ne se développent pas avant 30 ou 40 ans.

La manifestation clinique la plus importante est l'établissement d'une athérosclérose coronaire précoce et accélérée.

A partir de 30 ans, des infarctus du myocarde commencent à apparaître chez les hommes atteints avec une incidence accrue entre 40 et 50 ans. Vers 60 ans, environ 85 % des patients ont déjà subi une atteinte cardiaque.

La seconde manifestation clinique prédominante à l'état hétérozygote est représentée par les xanthomes tendineux (Gotto *et al.*, 1999).

L'apparition de xanthomes tendineux pose pratiquement le diagnostic d'une hypercholestérolémie dans la mesure où de tels xanthomes ne se développent pas chez les malades atteints d'autres formes d'hyperlipidémie (Beers *et al.*, 1999).

➤ **Diagnostic biologique**

Le diagnostic de l'hypercholestérolémie hétérozygote est suggéré par une augmentation isolée de CL plasmatique sans modification du taux des TG.

Dans la majorité des cas une telle augmentation de la cholestérolémie est causée par une augmentation de la concentration plasmatique en LDL.

Dans l'hypercholestérolémie, le taux de CL plasmatique est généralement plus élevé. Ainsi, un taux compris entre 9 et 10 mmol/l (350 et 400 mg/dl) est hautement représentatif d'une hypercholestérolémie hétérozygote. Cependant de nombreux patients atteints d'une hypercholestérolémie hétérozygote ont un taux de CL compris entre 7 et 9 mmol/l (285 et 350 mg/dl).

L'augmentation de CL plasmatique dans les formes présumées hétérozygotes peut arriver à 2-3 fois les valeurs normales, suite à l'augmentation des LDL (Harrison *et al.*, 1992).

Le plasma est généralement translucide parce que les LDL ne réfractent pas la lumière, indépendamment de leur niveau, et les taux de triglycérides sont normaux ou modérément augmentés (Ayoub, 2004).

Le diagnostic de l'hypercholestérolémie peut être fait dans des laboratoires spécialisés, par la mesure directe du nombre de récepteurs aux LDL sur des cultures de fibroblastes.

L'hypercholestérolémie homozygote peut également être diagnostiquée *in vitro* par la mise en évidence d'une absence de récepteurs aux LDL sur des cellules de liquide amniotique en culture.

Des gènes mutants du récepteur aux LDL peuvent aussi être visualisés directement dans l'ADN génomique des individus atteints à l'aide des enzymes de restriction (Harrison *et al.*, 1992).

1.3. Hypercholestérolémie mixte (type IIb)

➤ **Signes cliniques**

Cette maladie n'est généralement pas révélée pendant l'enfance. L'augmentation des taux plasmatiques de CL et/ou de TG n'apparaît qu'à la puberté et persiste durant toute la vie.

L'augmentation de la lipidémie est généralement faible et sujette à des variations, de sorte que les patients peuvent avoir une cholestérolémie moyennement élevée lors d'une consultation et/ou triglycéridémie moyenne lors d'une consultation ultérieure. Les xanthomes ne sont pas constants (Beers *et al.*, 1999).

➤ **Diagnostic biologique**

Cette pathologie est liée une anomalie des récepteurs LDL d'apo B₁₀₀ (Borel, 1984).

Les explorations biologiques reposent sur le bilan à la recherche d'anomalies lipidiques réalisés après 12 heures de jeûne et comportant les dosages du cholestérol total, des triglycérides et du cholestérol-HDL, avec calcul du cholestérol-LDL (si les triglycérides sont inférieurs à 4 g/L).

Un dosage de l'apoB plasmatique élevé conforte le diagnostic. La détermination de la taille des LDL n'est pas indispensable en routine si les triglycérides sont élevés, car la taille des LDL est réduite dans la plupart des cas (Bernard, 2001).

🚩 **Déficit familial en apo B:**

Le déficit en apo B est une affection très rare causée par la mutation du gène de l'apo B, qui rend la protéine peu reconnaissable ou non reconnaissable par le récepteur pour le LDL. Les niveaux de LDL sont plus bas que dans l'hypercholestérolémie familiale, et les xanthomes sont rares. Ces patients présentent un risque augmenté de coronaropathie (Beers *et al.*, 1999).

1.4. Hypertriglycéridémie type IV

➤ **Signes cliniques**

Cette maladie ne se manifeste en générale pas avant la puberté ou le début de l'age adulte. Au début, la triglycéridémie à jeûne est modérée, de l'ordre de 2 à 6 mmol/l (Harrison *et al.*, 1992). Ces dyslipémies sont extrêmement fréquentes : elles toucheraient un individu sur 300 (Gotto *et al.*, 1999).

Le plus souvent asymptomatiques, elles sont en général découvertes lors d'un examen systématique ou sur un bilan après un accident cardiovasculaire car elles sont particulièrement athérogènes. Elles surviennent chez des patients porteurs d'un syndrome d'insulinorésistance. Ces patients sont faciles à identifier cliniquement, car porteurs d'une obésité androïde (ou abdominale) (Harrison *et al.*, 1992).

➤ **Diagnostic biologique**

La simple mesure de la circonférence abdominale permet leur dépistage : un tour de taille supérieur à 102 cm chez l'homme et à 88 cm chez la femme est, en général, associé à la présence de perturbations métaboliques.

La découverte d'une augmentation modérée de la triglycéridémie accompagnée d'un taux normal de cholestérol doit faire évoquer la possibilité d'une hypertriglycéridémie familiale (Harrison *et al.*, 1992).

La découverte d'une HTg sur un bilan biologique doit faire d'abord vérifier les conditions de prélèvement. La triglycéridémie varie considérablement en fonction de l'état de jeûne ou non et du régime alimentaire des jours précédents de prélèvement (Sagot, 2002).

La concentration plasmatique des Tg est, en général, comprise entre 2 et 5 g/L.

Il peut s'agir de la seule anomalie, mais la plupart du temps, elle est associée aux autres éléments du syndrome métabolique, en particulier à une concentration plasmatique de HDL basse ; la concentration plasmatique des LDL est normale, mais ces LDL sont petites et denses.

L'HTg serait liée à l'état d'insulinorésistance qui siègerait dans le tissu adipeux, entraînant une sécrétion inappropriée d'acides gras (Howard, 1999).

L'augmentation de la graisse viscérale expose le foie à un flux accru d'acides gras et de glucose servant de substrats pour une augmentation de la production des VLDL ; ces particules sont de grande taille et enrichies en apoprotéine E. Le catabolisme de ces VLDL est, de surcroît, diminué du fait d'une activité moindre de la LPL (Turpin, 1999).

Dans le sérum lactescent à jeûne, les TG atteignent 10 mmoles, mais l'électrophorèse montre que cette augmentation intéresse les VLDL (Bernard, 1984).

Ces anomalies altèrent également le transfert des phospholipides et des apoprotéines des particules riches en Tg vers les HDL et les échanges d'ester de cholestérol et de Tg entre HDL et VLDL.

Les HDL s'enrichissent en Tg. Par ailleurs, la clairance des HDL est accélérée du fait d'une augmentation de l'activité de la lipase hépatique.

Cet état s'accompagne aussi de changements de la composition des LDL qui deviennent moins riches en esters de cholestérol, plus denses, plus petits et plus athérogènes (Turpin, 1999).

1.5. Hypertriglycéridémie type V

➤ Signes cliniques

Sa clinique est proche de celle de l'hyperlipémie de type I et le diagnostic est souvent fait devant des douleurs abdominales témoignant d'épisodes de pancréatite.

Le début à un âge plus tardif (après 20 ans) et l'association fréquente à des troubles du métabolisme du glucose permettent de faire la différence (Labrousse, 2001).

➤ Diagnostic biologique

La génétique des dyslipémies de type V reste mal connue : des mutations du gène de la lipoprotéine lipase ont, là aussi, été décrites : une mutation non-sens de l'exon 8 du gène de la LPL a ainsi été trouvée chez une femme d'origine japonaise qui présentait une HTg modérée s'aggravant nettement lors de grossesses successives

En pratique, on rencontre surtout des hyperlipémies de type V dites « secondaires » qui correspondent à des phases évolutives aiguës d'une hyperlipémie de type IV.

La concentration plasmatique des Tg, antérieurement comprise entre 2 et 5 g/L, est alors supérieure à 10 g/L (Labrousse, 2001). Les niveaux plasmatiques de TG sont élevés avec seulement une augmentation modeste du CT, le plasma est trouble à opaque avec une couche crémeuse superficielle distincte. Les niveaux de lipoprotéine lipase sont généralement normaux (Ayoub, 2004).

Ces épisodes, qui peuvent être responsables de pancréatite aiguë, sont provoqués par une prise excessive d'alcool, un régime riche en sucres purs (boissons sucrées), un déséquilibre glycémique ou un traitement par corticoïdes par exemple (Daubert, 2010).

L'alcool comme les régimes riches en sucres purs augmentent en effet la synthèse hépatique des VLDL.

On peut aussi observer une dyslipémie de type V à l'occasion d'une contraception œstroprogestative ou lors d'une grossesse chez une patiente présentant antérieurement une dyslipémie de type IV ou même de type I (Suga *et al.*, 1998).

En effet, les œstrogènes augmentent la synthèse hépatique des VLDL et la grossesse est une cause classique d'aggravation des HTg.

Enfin, une hypothyroïdie, un syndrome néphrotique, une dysglobulinémie, peuvent aussi être à l'origine d'une dyslipémie de type V (Picard, 2000).

2. Hyperlipidémies secondaires

2.1. Obésité

Le bilan lipidique présente une augmentation de taux sérique de triglycérides et une légère augmentation du cholestérol sérique.

Les acides gras libres sont augmentés, le taux de triglycérides est augmenté à la fois dans les VLDL et les HDL, et le HDL-cholestérol peut être diminué. La concentration en phospholipides est augmentée dans les VLDL et les LDL, et diminuée dans les HDL2. (Chikamune *et al.*, 1998). Il y a diminution modérée de l'activité de la lipoprotéine lipase (Schenck, 2001).

2.2. Pancréatite

Les LDL présentent une augmentation des triglycérides, du cholestérol total et des phospholipides, ainsi qu'une augmentation de l'apoprotéine B100. Le cholestérol total et les phospholipides augmentent dans les VLDL. Les HDL présentent une réduction du cholestérol total et des phospholipides, une augmentation de l'apoprotéine A-IV et une diminution de l'apoprotéine AI.

La pancréatite est associée à une diminution de l'activité de la lipoprotéine lipase. Cela peut se traduire par une augmentation des taux de triglycérides, avec une élimination plus lente des chylomicrons (Schenck, 2001).

2.3. Diabète sucré

Lors de diabète, les taux sériques de cholestérol et surtout de triglycérides augmentent classiquement. Le taux de cholestérol augmente dans les VLDL et les IDL et diminue dans les HDL.

Un traitement insulinique diminue habituellement le taux sérique de triglycérides, mais la cholestérolémie peut rester élevée en raison de l'augmentation de la synthèse du cholestérol.

Chez l'homme diabétique, l'activité de la lipoprotéine lipase est diminuée, avec une augmentation des acides gras libres et de l'activité de la lipase hépatique.

Le taux urinaire de mévalonate est à peu près multiplié par 6, ce qui indique une augmentation de la synthèse globale du cholestérol.

L'activité de la HMG-CoA réductase est augmentée. L'absorption intestinale du cholestérol peut également s'élever en cas de diabète.

L'élimination des VLDL de la circulation est altérée, il y a diminution du nombre et de l'affinité pour les récepteurs LDL.

La rétention prolongée des lipoprotéines résiduelles peut contribuer à une augmentation de la fourniture de cholestérol aux tissus extra-hépatiques.

La concentration accrue de HDL1 reflète un trouble du transport du cholestérol des cellules périphériques vers le foie ((Schenck, 2001; Wilson *et al.*, 1986).

2.4. Syndrome néphrotique

Chez l'homme, les perturbations des lipoprotéines associées au syndrome néphrotique et à la maladie rénale chronique ont été bien caractérisées : la progression de l'insuffisance rénale est corrélée au cholestérol sérique total. L'activité de la lipoprotéine lipase est diminuée, la diminution de la clairance des lipoprotéines expliquant alors l'hypertriglycéridémie.

Il y a diminution de la clairance des LDL à cause d'une diminution de l'expression des récepteurs des LDL. Le taux élevé de LDL peut également refléter une augmentation de leur synthèse. L'activité de la HMG-CoA réductase est augmentée au niveau hépatique et le cholestérol en hausse ne régule pas les récepteurs des LDL. Le transport inverse du cholestérol est altéré et l'activité de l'ACAT dans le foie est accrue, alors que celle de la LCAT diminue. Les VLDL augmentent en raison d'une diminution de leur catabolisme ((Schenck, 2001).

2.5. Cholestase

En cas de cholestase, il y a classiquement une hypercholestérolémie modérée et éventuellement une légère hypertriglycéridémie. La concentration des LDL augmente et celle des HDL1 diminue. Dans les LDL, la teneur en phospholipides augmente et le taux de triglycérides diminue, mais il n'y a pas de modification de la composition des HDL. Le taux plasmatique des esters de cholestérol et l'activité de la LCAT augmentent ((Schenck, 2001).

Chapitre IV :
Traitement des
hyperlipidémies

3. Traitement médicamenteux

Les médicaments sont indiqués lorsqu'un contrat a été fait pour suivre un régime pendant 6-12 mois et que le LDL cholestérol reste élevé au dessus de 190 mg/dl ou que le CL total est supérieur à 270 mg/dl (Khan, 1995).

3.1. Les inhibiteurs de l'HMG CoA réductase (statine)

Sont les hypolipémiants introduits le plus récemment, ils sont plus efficaces pour abaisser le CL total et le CL associé aux LDL et diminuer ainsi les accidents coronaires et la mortalité. Les inhibiteurs de la HMG CoA réductase bloquent la synthèse de CL dans le foie (qui capte la plupart du médicament). Il existe des évidences que les statines abaissent le taux de CL plasmatique en augmentant principalement le nombre de récepteurs LDL. C'est la raison pour laquelle ces traitements échouent chez les patients qui présentent une hypercholestérolémie familiale homozygote qui n'expriment pas de récepteurs LDL (Neal, 2003).

3.2. L'acide nicotinique

Il réduit la libération de VLDL, raison pour laquelle il abaisse les taux de TG plasmatique (de 30-50 %), il abaisse également les taux de CL (de 10-20 %) et augmente ceux des HDL. Ce médicament inhibe également la sécrétion de lipoprotéine hépatique, déterminant une diminution des LDL. (Khan, 1995).

3.3. Les fibrates : bézafibrate, gemfibrozil

Ils induisent une faible diminution du taux de LDL (environ 10 %) et une augmentation de HDL (environ 30 %) en stimulant apparemment l'activité de la lipoprotéine lipase. Les fibrates constituent les médicaments de première ligne pour les patients qui présentent des taux élevés de TG plasmatiques et un risque de pancréatite (Sagot, 2002).

IV- Traitement des hyperlipidémies

1. Régime pauvre en matières grasses

Le traitement initial de l'hyperlipidémie primaire implique le passage à un régime pauvre en matières grasses et à teneur modérée en protéine (Polzin *et al.*, 1983). Les régimes à teneur protéique trop faible peuvent provoquer une augmentation du taux sérique de CL et sont donc déconseillés, à moins d'une affection concomitante ne justifie leur utilisation (Hansen *et al.*, 1992).

La plupart des aliments annonçant moins de 8 % de matières grasses apportent en effet moins de 25 g de matières grasses /1000 kcal, il existe des exceptions : lorsque le taux de fibres de l'aliment est très important, le niveau de matières grasses par rapport à l'énergie métabolisable doit être relativisé.

Des régimes pauvres en matières grasses ne peuvent à eux seuls supprimer l'hyperlipidémie, en particulier lorsqu'il y a une concentration élevée de TG endogènes (Bauer, 1995).

2. Supplémentation en acides gras oméga-3

Lorsque le régime hypolipidique ne se fait pas à contrôler l'hyperlipidémie, il faut prescrire un supplément d'huile de poisson (acide gras oméga-3).

Un enrichissement important de l'alimentation en acides gras insaturés (oméga-3) augmente les risques d'oxydation des lipides membranaires. Les huiles de poisson peuvent avoir un effet bénéfique sur l'hyperlipidémie en stimulant l'activité de la lipoprotéine lipase (Levy *et al.*, 1993), diminuant l'absorption intestinale du glucose et des lipides (Thomson *et al.*, 1993), augmentant la sécrétion de cholestérol dans la bile (Smit *et al.*, 1991) et diminuant l'absorption du cholestérol. Les huiles de poisson diminuent également la concentration sérique des acides gras libres, ce qui pourrait être important dans la prévention de la pancréatite et du diabète (Singer *et al.*, 1990).

L'effet préventif vis-à-vis du développement de l'athérosclérose pourrait s'expliquer par une inhibition de la prolifération des cellules musculaires lisses induit par les mitogènes (Pakala *et al.*, 2000).

Conclusion

Conclusion

On dit classiquement qu'il existe une hyperlipémie lorsque les concentrations sanguines en triglycérides et cholestérol dépassent largement la normale, qui augmente régulièrement avec l'âge.

Les dyslipidémies font partie de ces maladies chroniques incurables, essentiellement asymptomatiques nécessitant des examens sanguins dont le but de la prise en charge est de prévenir un potentiel risque d'accident cardio-vasculaire aux quels tout adulte devrait avoir la sagesse de se soumettre régulièrement.

Le bilan lipidique est ainsi un des éléments de la première étape de la stratégie de prévention des maladies cardiovasculaires. Ce bilan lipidique permet la détermination du LDL-cholestérol, du HDL-cholestérol et des triglycérides, qui sont les paramètres fondamentaux du bilan lipidique systématique, à pratiquer sur sérum ou plasma, qu'il soit réalisé en dépistage de la maladie athéromateuse ou à l'occasion d'un syndrome clinique précis.

Glossaire

Glossaire

Artère : Vaisseau qui véhicule le sang du cœur vers les tissus.

Athérogène : Qui produit l'athérome, plaques constituées de lipides se fixant sur la paroi interne des artères.

Athérome : Dépôt lipidique sur la surface interne de la paroi des artères. La plaque d'athérome est visible sur la paroi de l'artère sous forme d'une simple tache jaunâtre ou blanchâtre, qui prend du relief, contrastant avec le reste de la surface resté sain. Ces plaques sont de taille variable : de quelques millimètres à plusieurs centimètres de diamètre.

Athérosclérose : Maladie dégénérative de l'artère ayant pour origine la formation d'une plaque d'athérome (dépôt lipidique) sur sa paroi.

Athérosclérose coronaire : Dépôt de cholestérol, de calcaire et de caillots au niveau de la paroi des artères coronaires.

Caillot : Masse semi-solide formée par des filaments de fibrine du sang lors de la coagulation, capable de bloquer les globules rouges.

Calcul : Concrétion pierreuse qui se forme par précipitation de certains composants (calcium, cholestérol) de la bile ou de l'urine.

Cardiovasculaire : Qui concerne le cœur et les vaisseaux (l'infarctus de myocarde, l'hypertension artérielle sont des maladies cardio-vasculaires).

Cordon ombilical : le cordon ombilical est l'organe reliant le placenta de la femelle en gestation à son embryon puis son fœtus au niveau du nombril.

Coronaropathie: Incapacité des artères coronaires à fournir l'apport en sang oxygéné correspondant aux besoins du cœur.

Diabète sucré : Toute maladie caractérisée par l'élimination excessive d'une substance dans les urines. On distingue le diabète insipide, perte excessive d'eau caractérisée par une émission massive d'urine ; le diabète sucré, présence excessive de sucres dans les urines due à une hyperglycémie. Employé sans épithète, le mot diabète désigne le diabète sucré.

Diabète type I : Affection chronique caractérisée par une glycosurie (présence de sucre dans les urines) provenant d'une hyperglycémie (excès de sucre dans le sang).

Dysglobulinémie : Anomalie quantitative ou qualitative des globulines, l'un des groupes de protéines du sang.

Fibroblaste : Cellule du tissu conjonctif qui sécrète les composés de la matrice extracellulaire (laminine, fibronectine, collagène...) et les protéines du tissu conjonctif.

Hépatosplénomégalie : Augmentation simultanée du volume du foie et de la rate.

Hyperuricémie : Augmentation du taux d'acide urique dans le sang.

Hypothyroïdie : Affection caractérisée par un déficit en hormones thyroïdiennes (thyroxine et triiodothyronine).

Iatrogène : Se dit des troubles provoqués par un traitement médical ou un médicament.

Infarctus : Nécrose (la mort tissulaire) survenant dans une région d'un organe et liée à un arrêt brutal de la circulation sanguine.

Insuffisance rénale : Réduction de la capacité des reins à assurer la filtration et l'élimination des produits de déchet du sang, à contrôler l'équilibre du corps en eau et en sels et à régulariser la pression sanguine.

Liquide amniotique : est contenu dans la cavité amniotique. Il entoure l'embryon complètement à partir du 4^e mois de grossesse.

Mitogène : Une substance ayant la propriété de déclencher une activation mitotique du noyau cellulaire.

Mortalité : Fréquence ou probabilité de survenue d'un décès dans une population sur une période donnée.

Obésité : Définie par un index de masse corporelle (IMC) supérieur à 30, elle est associée à un excès de tissu adipeux.

Pancréatite aiguë : C'est une inflammation aiguë du pancréas, qui correspond à un œdème et/ou à une nécrose d'intensité et de gravité variables.

Paresthésie : est un trouble de la sensibilité tactile, regroupant plusieurs symptômes, dont la particularité est d'être désagréable mais non douloureux.

Syndrome néphrotique : Ensemble de symptômes accompagnant un très grand nombre de glomérulonéphrites (maladies rénales caractérisées par une atteinte chronique des glomérules).

Xanthomes éruptifs : sont des tâches regroupées en amas évolue par poussées. Il est habituellement entouré d'une auréole rouge et apparaît brutalement sur les fesses, le dos, l'abdomen, sur la face d'extension des extrémités.

Xanthomes tendineux : sont des tuméfactions situées sous la peau associant toujours des troubles du métabolisme des lipides. La caractéristique principale de ce type de xanthome est sa fermeté, son adhérence aux tendons et sa mobilité sous la peau.

*Références
bibliographiques*

Références

A

Aoul, T.K. (1989). Cours de biochimie, étude des lipides et des lipoprotéines. Office des publications universitaires. P: 5-6, 55-56, 64, 77.

Ayoub, S. (2004). Notions utiles fiche techniques, Sémiologie médecine interne. Office des publications universitaires. P: 100.

B

Bauer, J.E. (1995). Evaluation and dietary considerations in idiopathic hyperlipidemia in dogs. *J Am Vet Med Assoc.* 206(11): 1684-1688.

Bauer, J.E. (2003). Comparative lipoprotein metabolism and lipid abnormalities in dogs and cat Part II. Diagnostic approach to hyperlipemia and hyperlipoproteinemia. American College of Veterinary Internal Medicine.

Beers, M.H., Berow, R. (1999). Le Manuel Merck de Diagnostic et thérapeutique. Copyright. Paris. P: 199-201.

Belghiti, J., Durind, F., Vilgrain, V. (2000). Maladie du foie et des voies biliaires. Flammarion Medicine-science. Paris. P : 21.

Belkhiri, N. (2010). Dérivés phénoliques à activités anti-athérogènes. Thèse doctorat de l'université de Toulouse. P : 21-22.

Berg, AL., Hansson, P., Nilsson-Ehle, P. (1990). Salt resistant lipase activity in human adrenal gland is increased in Cushing's disease. *J Intern Med.* 228(3): 257-60.

Bernard, S. (1985). Biochimie clinique, instrument et technique de laboratoire diagnostic médicaux-chirurgicaux. Maloine. Paris. P : 164.

Bernard, S. (2001). Hyperlipidémie mixte. Encyclopédie Médico-Chirurgicale. (EMC). 10-368-C-10. 6p.

Booth, G.L., Rothwell, D., Fung, K. (2002). Diabetes and cardiac disease. In: Hux, J.E., Booth, G., Laupacis, A, eds. *Diabetes in Ontario: An ICES Practice Atlas.* 5.95-5.127.

Borel, J.P., Caron, J., Chanard, J., Gougeon, J., Leutenegger, M., Maquart, F-X., Potron, G., Randoux, A., Zeitoun, P. (1984). Comment prescrire et interpréter un examen de biochimie. Maloine. Paris. P : 109.

Borel, J.P., Maquart, F.X., Le Peuche, C., Randoux, A., Gillery, P., Bellon, G., Monboisse, J.C. (1997). Biochimie dynamique. De Boeck et Larcier. Paris. P : 735-736.

Borel, J.P. (1999). Biochimie pour le clinicien, mécanismes moléculaires et cliniques à l'origine des maladies. Frison-Roche. Paris. P : 194-195.

Borel, J-P., Gillery, P.H., Maquart, F-X. (2006). Précis de Biochimie et biologie moléculaire, de la biologie à la clinique. Frison-Roche. Paris. P : 48.

Borg, J., Reeber, A. (2004). Biochimie métabolique. Ellipses édition Marketing. P :86.

Boulangier, P., Polonovski, J., Tayau, F., Mandel, P., Biserte, G. (1977). Biochimie médicale. Masson. Paris Newyork Barcelone Milan. P : 295.

Brue, T., Carstinetti, F., Gaborit, B. (2008). Endocrinologie Diabétologie Nutrition. Ellipses. Paris. P : 276.

Brun, J.M., Drouin, P., Berthezene, F., Jcotot, B., Pometta, D. (1995). Dyslipidémies du patient diabétique : recommandations de l'ALFEDIAM. Diabète Métabol. 21 : 59-62.

C

Calias, C. (2007). Les alicaments dans la lutte contre l'hypercholestérolémie. Bulletin de la société des enseignants neuchâtelois de science. P : 7.

Charpentier, B.M. (2006). Endocrinologie Diabétologie. Elsevier Masson. Paris. P : 29

Charrel, M. (1991). Sémiologie biochimique. Copyright. P : 95-97.

Chazouillères, O., Regimbeau, J.M. (2009). Maladie des voies biliaire, hépatogastroenterologie. Doin Editeur. France. P : 168.

Chew, D.J. Clinical and metabolic findings in dogs. In: Harrison, T.R. (1992). Principe de médecine interne. Flammarion médecine-science. Paris. P: 1819-1823.

Chikamune, T., Katamoto, H., Nomura, K., Ohashi, F. (1998). Lipoprotein profile in canine pancreatitis induced with oleic acid. *J Vet Med Sci.* 60(4): 413-21.

Colas, R. (2010). Syndrome métabolique et diabète chez l'homme, composition lipidique et oxydation des lipoprotéines de basse densité (LDL) plasmatique en relation avec l'activation des plaquettes sanguines. Thèse doctorat de l'université de Lyon. P: 28.

D

Dairou, F. (1998). Hyperlipoprotéïnémies, diagnostic et traitement.

Encyclopedie médico-chirurgicale. (ECM). 3-0880.10 p

Daubert, J.C. (2010). Cardiologie. Elsevier Masson. Paris. P : 25.

David, J.C. (1996). Biochimie métabolique. Technique et Documentation. Canada. P : 225.

Delaunay, J. (1988). Biochimie. Hermann éditeur des sciences et des arts. P : 477-478.

Dubot-Guais, P. 2005. La présentation de l'obésité chez l'enfant et l'adolescent. Thèse pour le doctorat en médecine, Faculté mixte de médecine et de pharmacie de Rouen. P : 197.

E

Emile, J.F., Leteutre, E., Guyetant, S. (2007). Pathologie générale, collège universitaire français des pathologies. Elsevier Masson. Paris. P: 77.

F

Friedman, T.C., Mastorakos, G., Newman, T.D., Mullen, N.M., Horton, E.G., Costello, R., Papadopoulos, N.M., Chrousos, G.P. (1996). Carbohydrate and lipid metabolism in endogenous hypercortisolism: shared features with metabolic syndrome X and NIDDM. *Endocr.* 43(6): 645-55.

G

Gaede, P., Vedel, P., Larsen, N. (2003). Multifactorial intervention and cardiovascular disease in patients with type 2 diabetes. *N Engl J Med.* 348:383-393.

Garret, G. (2000). Biochimie. De Boeck université. Paris. P : 255.

Gaw, A., Murphy, M.J., Cowan, R.A., Denis, J.O., Reilly, J., Stewart, M.J., Shepherd, J. (2004). Biochimie Clinique. Elsevier. France. P: 128-129.

Gotto, A.M., Pownall, H. (1999). Manual of lipid disorders. Reducing the risk for coronary heart disease. Baltimore : Lippincott- Williams and Wilkins: 231-232.

Guilloton, M., Quintard, B. (1999). Biochimie. Dunod. Paris. P : 113.

H

Hames, B.D., Hooper, N.M., Houghton, J.D. (2006). L'essentiel en biochimie. Bert édition. Paris. P : 327-328.

Hansen, B., Dibartola, S.P., Chew, D.J., Brownie, C., Nagode, L. (1992). Clinical and metabolic findings in dogs with chronic renal failure fed two diets. *Am J Vet Res.* 53(3): 326-34.

Hazzard, W.R., Kushwaha, R.S., Applebaum-Bowden, D., Haffner, S.M., Steinmetz, A., Foster, D.M. (1984). Chylomicron and very low-density lipoprotein apolipoprotein B metabolism: mechanism of the response to stanozolol in a patient with severe hypertriglyceridemia. *Metabolism.* 33(10): 873-81.

Hennen, G. (2006). Biochimie, approche bioénergétique et médicale. Dunod. Paris. P: 309.

Howard, B.V. (1999). Insulin resistance and lipid metabolism. *Am J Cardiol.* 84 (suppl 1A) : 28J-32J

K

Kessous, C. (2007). Biochimie structurale. Office des publications universitaires. P : 122, 134, 147.

Khan, M.G. (1995). Traitement médical des maladies cardiovasculaire. Frison-Roche. Paris. P : 313-314.

Koolman, J., Röhm, K.H. (1999). Atlas de proche de biochimie. Flammarion. P : 166.

Kruh, J. (1989). Biochimie, étude médicale et biologique. Hermann. Paris. P : 136-137.

L

Labrousse, F. (2001). Hypertriglycéridémie. Encyclopédie Médico-chirurgicale. (EMC). 10-368-D-10. 5p.

Landry, Y., Gies, J.P. (2009). Pharmacologie, des cibles vers l'indication thérapeutique. Dunod. Paris. P: 283.

Lehn, J.M. (2007). Biochimie et biologie moléculaire. Dunod. Paris. P: 568.

Levy, E., Thibault, L., Turgeon, J., Roy, C.C., Gurbindo, C., Lepage, G., Godard, M., Ryvard, G-E., Sedmane, E. (1993). Beneficial effects of fish-oil supplements on lipids, lipoproteins, and lipoprotein lipase in patients with glycogen storage disease type I. *Am J Clin Nutr.* 57(6): 922-929.

Lezoul, Z.A. (2007). Les effets du traitement substitutif post ménopausique chez la diabétique du type 2, sur le métabolisme des lipoprotéines et le métabolisme glucidique. P: 28.

LoKrou, A. (1998). Hyperlipidémie et diabète en cote d'ivoire. *Médecine d'Afrique noir.* 54(10). P: 555.

Lubetzki, J. (1991). Endocrinologie et maladies métaboliques. Flammarion médecine-sciences. Paris. P:527.

Luc, G., Lecerf, J.M., Bard, J.M., Hachulla, E., Fruchart, J.C., Devulder, B. (1991). Cholestérol et athérosclérose. Masson. Paris. P: 03.

M

Mahley, R.W., Weisgraber, K.H., Innerarity, T. (1974). Canin lipoproteins and atherosclerosis. II. Characterization of the plasma lipoproteins associated with atherogenic and nonatherogenic hyperlipidemia. *Circ Res.* 35(5): 722-33

Marc, B. (1994). Médecine légale et toxicologie. Markiting ellipses. P: 11.

Marks, D.B. (1998). Biochimie. Paradel. France. P: 197-198, 211.

Marshall, W.J., Bangert, S.K., Raynaud, E. (2005). Biochimie médicale, physiopathologie et diagnostic. Elsevier. Française. P: 245-248.

Masson, O. (2007). Biochimie, base biochimique de la diététique. Lavoisier. P: 83-86, 91.

Maunand, B. (1993). Endocrino : L'infirmière en endocrinologie. Lamarre. Paris. P: 83-86, 91, 304.

Miramond, M. (2012). Le rôle de pharmacien d'officine dans la prise en charge des dyslipidémies: de la sécurisation à l'accompagnement. Thèse doctorat à la faculté de pharmacie de grenoble. P: 28.

Monin, J.L., Marin, A., Gosse, A. (2000). Soins infirmiers aux personnes atteintes d'affections cardiovasculaires. Masson. Paris. P: 19.

Müller-Estrel, W. 2007. Biochimie et biologie moléculaire. Dunod. P : 565.

Murray, R.K., Bender, D.A., Botham, K.M., Kennelly, P.J., Rodwell, V.W., Weil, P.A. (2010). Biochimie de harper. De Boeck. Paris. P: 224.

N

Neal, M. (2003). Pharmacologie médicale. De Boeck Diffusion. Paris. P: 47.

P

Pakala, R., Sheng, W.L., Benedict, C.R. (2000). Vascular smooth muscle cells preloaded with eicosapentaenoic acid and docosahexaenoic acid fail to respond to serotonin stimulation. *Atherosclerosis* .153(1): 47-57.

Perlemuter, L. (2000). Soins infirmiers aux personnes atteintes du diabète et d'affection métabolique. Masson. Paris. P: 117.

Perlemuter, L., Collin, G., Selam, J.L. (2000). Diabète et maladie métabolique. Masson. Paris. P: 311.

Petit, M.J., Altman, J., Belon, J.P. (2005). Endocrinologie diabétologie, thérapeutique pour le pharmacien. Masson. Paris. P: 10.

Picard, S. (2000). Autre dyslipidémie génétique. Encyclopedie médico-chirurgicale (EMC). 10-368-E-10. 5p.

Polzin, D.J., Osborne, C.A., Hayden, D.W. (1983). Effects of modified protein diets in dogs with chronic renal failure. *J Am Vet Med Assoc* .183(9): 980-6.

R

Raisonnier, A. (2004). Biochimie métabolique et régulation, lipides et lipoprotéines. Faculté de médecine. Université Paris. P:15,100.

Reynolds, A.J., Fuhrer, L, Dunlap, H.L. (1994). Lipid metabolite responses to diet and training in sled dogs. *J Nutr*. 124(12 Suppl): 2754S-2759S.

Riquier, E. (2011). La levure de riz rouge, son impact sur le cholestérol et sa toxicité. Thèse doctorat de médecine et de pharmacie de rouen. P: 45-46.

Roglic, G., Unwin, N., Bennett, P.H., Mathers, C., Tuomilehto, J., Nag, S., Connolly, V., King, H. (2005). The burden of mortality attributable to diabetes: realistic estimates for the year 2000. *Diabetes Care*. 28:2130-2135.

S

Sagot, C. (2002). Traitement des dyslipidémies. Encyclopédie médico-chirurgicale (EMC). 10-368-G-10. 13p.

Schenck, P. 2001. Encyclopédie de la Nutrition Clinique Canine. Royal Canin. P : 129-131

Singer, P., Berger, I., Moritz, V., Förster, D., Taube, C. (1990). N-6 and N-3 PUFA in liver lipids, thromboxane formation and blood pressure from SHR during diets supplemented with evening primrose, sunflowerseed or fish oil. *Prostaglandins Leukot Essent Fatty Acids*.

39(3): 207-11.

Sloop, C.H., Dory, L., Hamilton, R., Krause, B.R., Roheim, P.S. (1983). Characterization of dog peripheral lymph lipoproteins: the presence of a disc-shaped "nascent" high density lipoprotein. *J Lipid Res*. 24(11):1429-40.

Smeltzer, S., Bare, B. (2006). Soins infirmiers en médecine et en chirurgie. Edition du renouveau pédagogique. P: 332.

Smit, M.J., Temmerman, A.M., Wolters, H., Kuipers, F., Beynen, A.C., Vonk, R.J. (1991). Dietary fish oil-induced changes in intrahepatic cholesterol transport and bile acid synthesis in rats. *J Clin Invest*. 88(3): 943-51.

Stryer, L. (1997). La biochimie, acide gras et lipide. Flammarion. P: 65.

Stryer, L., Berg, J.M., Tymoczko, J.L. (2003). Biochimie. Flammarion médecine science. Paris. P: 605.

Suda, T. (1998). Identification of homozygous lipoprotein lipase gene mutation in a woman with recurrent aggravation of hypertriglyceridaemia induced by pregnancy. *J Int Med*.

243 : 317-321.

Suga, S., Tamasawa, N., Kinpara, I., Murakami, H., Kasai, N., Onuma, T., Ikeda, Y., Takagi, A.,

T

Taskinen, M.R., Nikkila, E.A., Pelkonen, R., Sane, T. (1983). Plasma lipoproteins, lipolytic enzymes, and very low density lipoprotein triglyceride turnover in Cushing's syndrome. *J Clin Endocrinol Metab*. 57(3):619-26.

Thomson, A.B., Keelan, M, Lam, T., Rajotte, R.V., Garg, M.L., Clandinin, M.T. (1993). Fish oil modifies effect of high cholesterol diet on intestinal absorption in diabetic rats. *Diabetes Res*. 22(4): 171-83.

Tourniaire, J. (1994). Endocrinologie, diabète nutrition pour praticien. Simep. Paris. P: 386.

Turpin, G., Bruckert, E. (1999). Hypercholestérolémie. Masson. Paris. P: 11-12, 96.

V

Valet, P., Richard, D. (1997). Les lipides et la cellule adipeuse. Nathan. Paris.

P: 23-27, 69-71.

Voet, D., Voet, J.G. (2005). Biochimie. De Boeck. P: 384.

W

Weil, J.H. (2001-2005). Biochimie générale. Dunod. Paris. P:313.

Weinman, S., Méhul, P. (2004). Toute la biochimie. Dunod. Paris. P: 326.

Réalisé par : ❖ Boughaba Hassiba ❖ Bourouaieh Meriem	Encadreur : M^r Laib Essaid Date de soutenance : 28/06/2012
---	--

Thème : Intérêt du bilan lipidique dans le diagnostic des hyperlipidémies

Résumé

Il existe plusieurs maladies héréditaires associées entre autre à une accumulation tissulaire des lipides, et d'autres caractérisées par une diminution des concentrations plasmatiques de certaines classes de lipoprotéines. Cependant, les plus fréquentes sont de loin les hyperlipidémies. Les hyperlipidémies, connue également sous le nom des hyperlipémies représentent l'augmentation de la quantité globale de lipides contenus dans le sang. Elles sont assez graves puisqu'elles sont directement en rapport avec la circulation sanguine, elles peuvent être primaires (génétique) ou secondaires. Le dépistage et le suivi des hyperlipidémies dépendent non seulement sur le diagnostic clinique mais aussi sur le diagnostic biologique qui repose sur trois examens essentiels : L'aspect du sérum, le dosage du cholestérol et des triglycérides, et enfin le dosage du HDLc.

Mots clés

Hyperlipidémies, Hyperlipémies, Lipoprotéines, Cholestérol, Triglycérides, HDLc.

Abstract

There are several inherited diseases associated with each other in a tissue lipids accumulation, and others characterized by decreased plasma concentrations of certain classes of lipoproteins. However, the most common are by far the hyperlipidemias knowns under the name of hyperlipimias are increasing the overall amount of fat in the blood. They are quite serious as they are directly related to the bloodstream, they can be primaries (genetic) or secondaries.

Screening and monitoring of hyperlipidemia depend not only on clinical diagnosis but also on the biological diagnosis based on three essential tests: The appearance of serum, the assay of cholesterol and triglycerides, and finally the determination of HDLc.

Key words

Hyperlipidemias, hyperlipimias, Lipoproteins, Cholesterol, Triglycerides, HDLc.

المخلص

هناك العديد من الأمراض الوراثية المرتبطة مع بعضها البعض في تراكم الدهون في الأنسجة، وأخرى تتميز بانخفاض التراكيز البلازمية لبعض فئات البروتينات الدهنية. وأكثرها انتشارا الآن زيادة الليبيدات في الدم. زيادة الليبيدات تمثل ارتفاع الكمية الإجمالية للدهون في الدم، وهي خطيرة لأنها على ارتباط مباشر بالتوراة التومية، قد تكون أولية (وراثية) أو ثانوية.

فحص ورصد الدهون لا تعتمد فقط على التشخيص السريري ولكن أيضا على التشخيص المخبري بناء على ثلاثة اختبارات أساسية: مصل الدم، وتركيز الكولسترول والدهون الثلاثية، وأخيرا تحديد HDLc.

الكلمات المفتاحية

البروتينات الدهنية، زيادة الليبيدات في الدم، الكولسترول، الدهون الثلاثية، HDLc.