الجمهورية الجزائرية الديمقراطية الشعبية
وزارة التعليم العالي و البحث العلمي

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

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

Intitulé

La lipoprotéine (a) : son intérêt dans l'interprétation du bilan lipidique dans le cas des pathologies par l'athérosclérose

Membres de Jury :

Examinateur : HIRECHE Saliha

Encadreur : BENSEGHIER Salima

Présenté par :

ACHOUCHE Yasmin
AMARA Hana.

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 e BENESGHRIER Salima pour sa bonne direction et à notre examinateur Me HIRECHE Saliha.

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

Yasmin et Hana.

جامعة جيجل
مكتبة الكلية

Sommaire

Introduction 1

Chapitre I : rappel sur les maladies cardiovasculaires

I.1. Les données de l'épidémiologie..... 2
I.1.1. La mortalité..... 2
I.1.2. Les facteurs de risque 2
I.2. L'importance biologique des lipides..... 5
I.2.1. L'importance énergétique 5
I.2.2. L'importance structurale 5
I.2.3. L'importance fonctionnelle et métabolique 5
I.3. Classification des lipides 6
I.3.1. Le Cholestérol 6
I.3.2. Les Triglycérides 6
I.4. Les lipoprotéines 6
I.4.1. Structure générale 7
I.4.2.classification des lipoprotéines 7
I.4.3.Les apolipoprotéines 9
I.4.4. Métabolisme des lipoprotéines 9

Chapitre II : athérosclérose et ces complications

II.1.Les manifestations cliniques de l'athérosclérose 12
II.1.1. Localisation cardiaque de l'athérosclérose 12
II.1.2. Localisation cérébrale 12
II.1.3. Les atteintes des artères des membres inférieurs 13
II.1.4. Atteinte athéromateuse des artères rénales 13
II.2. Description anatomopathologique de l'athérosclérose 13
II.3.Physiopathologie de l'athérosclérose 14
II.3.1. Physiologie 14
II.3.2. Pathogénèse de l'athérosclérose 16
II.3.3. Evolution de la plaque 20

Chapitre III : la lipoprotéine (a)

III.1. La nomenclature 24
III.2. Caractéristiques physico-chimiques de La Lp(a) 24
III.3. Structure de la lipoparticule Lp(a) 24
III.3.1. La structure de l'apo B 25
III.3.2. La structure de gène de l'apo B 25
III.3.3. La Structure de l'apolipoprotéine(a) 25
III.3.5. La structure du gène de l'apolipoprotéine(a) 27

III.4. Polymorphisme de taille de l'apo(a) 28
III.5. la biosynthèse de Lp(a) 29
III.6. La concentration plasmatique de la lipoprotéine(a) 29
III.7. Rôles physiologiques de la lipoprotéine(a) 30

Chapitre IV : lipoprotéine (a) et l'athérosclérose

IV.1. Les mécanismes pathogéniques de Lipoprotéine(a) 31
IV.1.2. Les rôles physiopathologiques de la Lp(a) dans l'athérome 31
IV.1.3. Les rôles physiopathologiques de la Lp(a) dans la thrombose 31
IV.2. La lipoprotéine (a) et pathologie athérosclérotique 33
IV.2.1. Atteint par athérosclérose primitive 33
IV.2.2. Les pathologies avec athérosclérose secondaire 34

Conclusion 37
Les références bibliographiques..... 38
Glossaire

Liste des Tableaux

Tableau 01 : propriétés physico-chimique et fonction des lipoprotéines 8

Tableau 02 : site de synthèse et fonction des apolipoprotéine 9

Tableau 03 : Classification des lésions de l'athérosclérose..... 13

Tableau 04 : cellules inflammatoire de la plaque d'athérome 16

Liste des figures

Figure 01 : la structure des lipoprotéines.....7

Figure 02 : Métabolisme des lipoprotéines.....11

Figure 03: Structure de la paroi artérielle.....15

Figure 04 : La plaque d'athérome..... 17

Figure 05 : Oxydation des LDL..... . 19

Figure 06 : Le recrutement des monocytes et la formation des cellules spumeuses ..... .20

Figure 07 : Structure de la particule de la Lp(a)..... .24

Figure 08 : l'homologie structurelle entre l'apo (a) et le plasminogène.....26

Figure 09 : Structures des kringles et du domaine inter-kringle.....27

Figure 10 : Structure schématique du gène de l'apolipoprotéine(a)..... 28

Figure 11: principales voies d'action potentielles de la Lp(a) au niveau de la paroi vasculaire.....33

Les abréviations

ACAT: Acyl-COA-Cholestérol-Acyl Transférase

Apo: Apolipoprotéine

AVC: Accident Vasculaire Cérébral

CE : Cholestérol Estérifié

Chol : Cholestérol

CL : Cholestérol Libre

CM : Chylomicrons

CML: Cellule Musculaire Lisse

HDL: High Density Lipoproteins

HMG-COA-réductase: 3-Hydroxy-3-MéthylGlutaryl-CoA réductase

HTA: HyperTeneion Artérielle

ICAM-1: Inter Cellular Adhesion Molecule-1

IDL: Intermediate Density Lipoproteins

IL: InterLeukine

K: Kringles

LBS: Lysine Binding Site

LCAT: Lécithine Cholestérol Acyl Transférase.

LDL: Low Density Lipoproteins

LDLox: LDL oxydée

LFA-1: Lymphocyte Function associated Antigen-1

Lp (a): Lipoprotéine (a)

LPL: LipoProtéine Lipase

MCP-1: Monocyte Chemotactic protein-1

MMPs: Matrix MetalloProtinase

M-CSF: Monocyte Colony Stimulating Factors

NO: Oxide de Nitrique

OMS : Organisation Mondiale de la Santé

PA : Pression Artérielle

PAI-1 Inhibiteur des Activateurs du Plasminogène

PL : PhosphoLipide

PDGF: Platelet Derived Growth Factor

RE: Réticulum Endoplasmique

SR-A: Scavenger Receptor A

TGLH: TriacylGlycérol-Lipase-Hépatique

TG: Triglycéride

TNF: Tumor Necrosis Factor

t-PA: tissu Plasminogen Activator

u-PA: activateur urinaire du plasminogène

VLA-4 Very Late Antigen-4

VLDL: Very Low Density Lipoproteins

Introduction

Les maladies cardiovasculaires (MCV), au premier rang desquelles les cardiopathies ischémiques et les accidents cérébrovasculaires, constituent la première cause de mortalité et de morbidité dans les pays occidentaux. L'Organisation Mondiale de la Santé (OMS) prédit qu'elles constitueront aussi la première raison d'handicaps et de décès dans de très nombreux pays à la fin de la décennie (Bonnet, 2005).

L'athérosclérose est une maladie chronique de la paroi artérielle, d'évolution lente, à l'origine d'évènements ischémiques aigus tels que l'infarctus du myocarde, l'accident vasculaire cérébral ou l'artériopathie oblitérante des membres inférieurs (Ingueneau, 2010). L'athérosclérose est caractérisée par l'accumulation de lipides dans la tunique interne du vaisseau (athérome) et d'une substance anormale, semblable à de la bouillie accompagnée d'une réaction de sclérose. Elle a pour conséquences générales une sténose progressive des artères, parfois brusquement aggravée, qui est responsable d'une diminution ou d'une interruption du flux sanguin artériel (ischémie). Lorsque la plaque d'athérome est devenue de taille suffisamment importante, elle perturbe la circulation du sang dans l'artère ainsi l'athérosclérose peut alors provoquer des crises d'angor, des accidents neurologiques ou des douleurs dans les membres, tout dépend de la localisation de la plaque d'athérome.

La cause de l'athérome n'est pas encore totalement élucidée, certains facteurs de risque sont associés à une plus grande incidence où il y a la prédisposition génétique. Il existe plusieurs facteurs de risque qui sont actuellement bien connus, comme l'âge, le tabac, le diabéte l'hypertension artérielle et les dyslipidémies, d'autres comme la lipoprotéine (a) sont moins bien connus (Guimont, 1998).

De nombreuses études ont actuellement très bien établi la pluralité des désordres pouvant entraîner l'apparition d'athérosclérose. Parmi ces facteurs, la lipoprotéine (a), elle a été identifiée comme un facteur de risque majeur et indépendant d'athérosclérose. Cette lipoprotéine a été considérée à l'origine comme une forme polymorphe des LDL (Gonbert, 2002). Elle est composée d'esters de cholestérol, d'une molécule d'apolipoprotéine B_{100} et de l'apolipoprotéine (a). La Lp(a) possède une forte homologie avec le plasminogène du fait de son marqueur, protéique spécifique: l'apolipoprotéine(a), elle possède également une action prothrombogène/antifibrinolytique. Le risque cardiovasculaire pourrait être lié à son activité antifibrinolytique par compétition avec le plasminogène (Laraqui, 2006)

Un grand nombre d'études ont été publiées sur l'association entre des concentrations élevées de la Lp(a) et les pathologies par athérosclérose primitive et secondaire, Certaines associations n'ont pas été confirmées. Des études on montre qu'il existe une association positive entre des concentrations élevées de Lp(a) et la survenue d'infarctus cérébraux et l'artériopathie des membres inférieurs et que la concentration de Lp(a) des patients avec maladie coronarienne sévère, sont presque deux fois supérieures à celles des sujets normaux. La lipoprotéine (a) représente l'une des conséquences directes de l'augmentation dramatique du diabète de type II et de l'insuffisance rénale chronique (Guimont, 1998).

Notre travail se focalise essentiellement sur l'étude de l'intérêt d'inclure la détermination de la lipoprotéine (a) dans le bilan lipidique de patients à risque des maladies cardiovasculaires et la relation entre la lipoprotéine (a) et l'athérosclérose.

Chapitre I :

Rappel sur les maladies cardiovasculaires

Les maladies cardiovasculaires rassemblent des pathologies affectant le cœur et les vaisseaux, pathologies le plus souvent consécutives à des artériopathies. Les principaux artériopathies comprennent l'artériosclérose, les anomalies de structure congénitales, les affections inflammatoires et les maladies touchant principalement les petits vaisseaux. (Guimont, 1998).

I.1. Les données de l'épidémiologie

I.1.1. La mortalité

Les maladies cardiovasculaires constituent la première cause de mortalité dans le monde. Elles sont responsables chaque année du décès de plus de 17,3 millions de personnes, soit 30 % de la mortalité dans le monde. Parmi ces décès, on estime que 7,3 millions sont dus à une cardiopathie coronarienne et 6,2 millions à un (AVC) accident vasculaire cérébral (statistiques 2008), selon l'Organisation Mondiale de la Santé, dont les ¾ ont lieu dans les pays à faible et moyen revenus et touchent presque également les hommes et les femmes 25 millions de décès sont prévus en 2020 (Igor, 1994; Emmerich, 1998).

I.1.2. Les facteurs de risque

Les études épidémiologiques ont révélé que plusieurs facteurs accélèrent l'incidence d'athérosclérose. On distingue les facteurs de risque non modifiables et les facteurs de risque modifiables (Luc et al., 1991).

I.1.2.1. Les facteurs non modifiables

A- L'âge

La fréquence des complications cardiovasculaires liées à l'athérosclérose notamment coronarienne, augmente avec l'âge. Ceci est le fait, du vieillissement normal de l'organisme en général et de la sclérose des parois artérielles, en particulier. L'athérosclérose apparait le plus souvent à un âge supérieur ou égal à 50 ans chez l'homme et à 60 ans chez la femme (Luc et al., 1991).

B- Sexe

L'homme a un risque d'athérosclérose beaucoup plus élevé que la femme :
Sur 100 infarctus, seulement 20 surviennent chez la femme. Cette protection est rattachée à l'influence bénéfique des œstrogènes naturels sur le profil lipidique: les œstrogènes semblent augmenter les taux de HDL, alors que la testostérone les fait diminuer (Fernet et al., 2005).
Cette protection disparaît 10 à 15 ans après la ménopause et explique l'âge tardif de survenue des complications de l'athérosclérose chez la femme (Turpin et al., 1999).

C- Hérédité: les antécédents cardiovasculaires familiaux

Toutes les enquêtes réalisées ne permettent aucune conclusion sur le rôle de l'hérédité. Elle peut être liée à une vulnérabilité particulière de la paroi artérielle est la transmission génétique par l'intermédiaire d'un trouble qui est lui-même un facteur de risque: diabète ou hypertension (Delarue et Laumonier, 1969; Delattre et al., 2005).

Des études ont montrés la survenue d'un décès d'origine coronarienne chez un parent de premier degré augmentait de 30% le risque de maladie coronarienne. Ainsi les accidents vasculaires précoces (avant 55 ans chez l'homme, et avant 65 ans chez la femme) chez un parent de premier degré, sont retenus comme facteurs de risque cardiovasculaire (Faure, 2012).

I.1.2.2. Facteurs modifiables

A-Tabagisme

Les études épidémiologiques ont montré que le tabac était l'un des quatre principaux facteurs de risque cardiovasculaire modifiable avec l'hypertension artérielle, le diabète et Les dyslipidémies. L'action néfaste du tabac réside dans les points suivants:
- La nicotine entraine chez l'adulte sain une augmentation significative de la tension artérielle.
- Favorise une moins bonne oxygénation des tissus.
- L'oxyde de carbone accélère également le processus d'athérosclérose en fragilisant la paroi des artères et en provoquant : des modifications plaquettaires, une thrombose, une hyper adhésivité, un trouble de l'équilibre lipidique avec une baisse du HDL- cholestérol et élévation des LDL-cholestérol (Turpin et Burchert, 1998).

B- L'hypertension artérielle (HTA)

L'hypertension est un facteur de risque majeur pour les maladies cardiovasculaires et cérébrovasculaires, mais la coexistence hypertension/athérosclérose détermine un risque plus élevé d'accidents vasculaires (Luc et al., 1991).
Ce facteur intervient par plusieurs mécanismes :
- En premier lieu, l'augmentation de la tension sanguine altère les cellules de la paroi vasculaire, facilitant l'adhésion des plaquettes sanguines à niveau.
- L'hypertension semble aussi augmenter la perméabilité des cellules de la paroi aux lipides athérogène (notamment le LDL) (Bounhoure, 2001; Delattre et al., 2005).
- Enfin, l'augmentation de la pression sanguine au niveau des parois des vaisseaux, provoque l'augmentation des structures musculaires contenues dans ces parois (Bounhoure, 2001).

C- Le diabète

Le diabète est un facteur de risque majeur, car le risque cardio-vasculaire chez un diabétique est fortement augmenté comparé à celui d'un non diabétique. Ainsi le risque relatif est de 2 à 3 pour l'homme diabétique et de 3 à 5 pour la femme diabétique. Le diabète favorise la maladie par des mécanismes divers :
- Favorise différents types distincts d'hyperglycémie.
- Entraîne une modification quantitative et qualitative des lipoprotéines donc une hypertriglycéridémie, une baisse de HDL-cholestérol, des paramètres de l'hémostase (augmentation de fibrinogène et de l'inhibiteur de l'activation de plasminogène) et une augmentation de la pression artérielle (Cattera et Bourassa, 1984; Turpin et Burchert, 1998).

D- La dyslipidémie

La dyslipidémie mixte est la modification des teneures en LDL-cholestérol et HDL cholestérol et des triglycérides sanguine. L'élévation du LDL-cholestérol et des triglycérides est délétère sur le plan cardiovasculaire. La diminution du HDL-cholestérol est aussi un facteur de risque indépendant de maladie cardiovasculaire (< 0,4 g/l). Il semble aussi que les concentrations élevé de LDL- cholestérol (> 1.6 g/l) peuvent accélérer l'agrégation plaquettaire aux sites des lésions de l'endothélium, favorisant ainsi la formation d'une plaque athérosclérotique.

L'élévation du HDL-cholestérol est protectrice, le HDL-cholestérol a un rôle protecteur très important, plus il est élevé, plus le risque baisse (> 0,6 g/l) (Motreff, 2005).

E- Hypercholestérolémie

Le corps fabrique 70 à 80% du cholestérol et l'alimentation lui fournit le reste, le cholestérol circule sous deux forme dans le sang : le bon cholestérol ou HDL qui ramasse l'excédent de cholestérol dans le sang et ramène vers le foie, ce qui favorise la marche cardiovasculaire et le mouvais cholestérol ou LDL qui transporte le cholestérol du foie vers les cellules et le déverse dans le sang. L'excès de cholestérol ou l'hypercholestérolémie est un facteur de risque majeur de maladie cardiovasculaire, elle correspond à une élévation isolée du LDL-cholestérol. Plus le taux est élevé, plus la fréquence des maladies s'élève (Giroud et Hagege, 1994).

F- Hypertriglycéridémie

Les triglycérides sont la forme de stockage des graisses dans les aliments. On les trouve dans notre sang après qu'ils ont été digérés par notre organisme. Leur teneur élevée dans le sang (> 2g/l) traduit par une augmentation des chylomicrons et des VLDL au sein de la circulation est associée a une augmentation du risque des maladies cardiovasculaires et en particulières coronarien, hypertriglycéridémie et leur incidence sur le processus athérogène sont mal connues (Baudat, 2008).

G- La lipoprotéine (a)

La majorité des études prospectives ont montré qu'une concentration élevée de Lp(a) (le plus souvent définie comme supérieure à 0,3 g/l) était un facteur de risque des maladies coronaires, cérébrovasculaires et d'artériopathie oblitérant des membres inférieurs (Gonbert, 2002).

H- La Sédentarité

Le manque d'activité physique régulière est associé à une augmentation du risque de mortalité cardiovasculaire dans la plupart des études épidémiologiques. L'activité physique modifie certains facteurs de risque (maintien d'un poids normal, diminution de la consommation de tabac et modification du régime alimentaire). Par ailleurs, l'activité physique diminue le LDL-cholestérol, augmente le HDL-cholestérol et diminue la pression artérielle (Ruiz et al., 2002).

I- Le régime alimentaire

Le régime alimentaire est un déterminant important du risque coronarien. L'effet athérogène du régime alimentaire repose sur la modification de plusieurs facteurs de risque tels que les lipides, la glycémie, l'HTA et est très intriqué avec des facteurs de risque comme l'obésité. C'est la consommation d'acides gras saturés qui est athérogène en augmentant le LDL-cholestérol. Le régime méditerranéen (pauvre en acides gras saturés et riche en acides gras insaturés) est associé au risque cardiovasculaire le plus bas et à l'espérance de vie la plus longue (Motref, 2005).

J- Le stress

Le stress est un facteur de risque indépendant peut faire monter la tension par contraction vasculaire. Par ailleurs, l'adrénaline molécule libérée par l'organisme lors d'un stress favorise le métabolisme lipidique est induit une augmentation des acide gras. Cette augmentation des acides gras a peut participer à la formation de lésion d'athérosclérose (Fernet et al., 2005).

K - La consommation d'alcool

La consommation d'alcool importante est classiquement associée à une mortalité importante. La consommation excessive d'alcool est susceptible d'augmenter la pression artérielle, le poids et les triglycérides (Marchina, 1993).

I.2. L'importance biologique des lipides

Les lipides, également appelés graisses, sont des substances organique hétérogènes définies par leur insolubilité dans l'eau et leur solubilité dans les solvants organique. Toute fois certains d'entre eux, les triglycérides constitues d'acides gras à chaine courte et moyenne (inférieure à 12 atomes de carbone) sont hydrosolubles. Les lipides sont formés d'acides gras (élément structural commun) unis à d'autres molécules telles que le glycérol, le cholestérol et certains alcools particuliers (Guimont, 1998).

I.2.1. L'importance énergétique

Les lipides sont indispensables au bon fonctionnement de l'organisme. Leur valeur énergétique est très élevée, on estime qu'un gramme de lipide fournit 9 Kcal, soit deux fois plus que les glucides et les protéines (Medina et al, 1995). En fait l'excès des lipides est stocké sous forme de graisses constituant un compartiment de réserve énergétique, essentiellement constitué par les TG du tissu adipeux blanc (Couet et al., 1991; Moussard, 2004).

I.2.2. L'importance structurale

Les lipides contribuent à l'architecture des membranes cellulaires ainsi que celle de divers organites intracellulaires (réticulum endoplasmique; appareil de Golgi et mitochondrie) (Dawn, 1998). Ils se présentent sous forme de bicouche lipidique essentiellement constituée de phospholipides et de cholestérol. Cette constitution membranaire permet les interactions avec les protéines membranaires à activité biologique telles que les enzymes, les transporteurs membranaires, les canaux ioniques et les récepteurs hormonaux (Moussard, 2004). En plus les lipides fournissent des précurseurs lipidiques pour les différents médiateurs inflammatoires impliqués dans les fonctions immunitaires (Guimont, 1998).

I.2.3. L'importance fonctionnelle et métabolique

Les lipides contribuent à la synthèse des hormones notamment les hormones sexuelles, entrent dans la composition des neurones, facilitent la transmission des influx nerveux et donnent de la saveur aux aliments (Raisonnier, 2003).
De plus ils servent de moyen de transport à certaines vitamines dites liposolubles (A.D.E.K) et facilitent leur absorption (Medina et al., 1995; Raisonnier, 2003). Les lipides permettent aussi un fonctionnement correct des systèmes circulatoires, anti-inflammatoires et immunitaire. Les lipides servent comme activateurs de la transcription génique (stéroïdes, acide gras), cofacteur enzymatiques et transporteurs d'électrons (Couet et al., 1991).

I.3. Classification des lipides

Les lipides peuvent être divisés en deux groupes : lipide simple et complexe. La classification est faite selon la nature et l'agencement de leurs acides gras et alcools constitutifs et la structure de leur squelette carboné (atomes de carbones chaînés, cycliques, présence d'instaurations...). Ainsi selon la dernière classification, 8 catégories sont définis: Les acides gras, les acylglycérols, les phosphoacyl-glycérols, les sphingolipides, les stérols, les phénols, les polypeptides et les saccharolipides. Les principaux lipides ayant une importance médicale sont le cholestérol et les triglycérides (Moussard, 2004).

I.3.1. Le Cholestérol

Le cholestérol est une molécule à 27 atomes de carbone, dont la structure comprend quatre cycles accolés. Il est composé d'une partie hydrophobe et d'une queue hydrophile, c'est une molécule amphiphile. Le cholestérol est la substance lipidique la plus abondante du monde animal et la plus importante du point de vue métabolique et d'intérêt médical.
Le cholestérol est un stérol qui à deux origines: une origine exogène (30% de l'alimentation) et une origine endogène (70%) synthétisé principalement dans le foie mais aussi dans de l'intestin et des glandes corticosurrénales (Moussard, 2004; Weinman et Methul, 2004).

Le cholestérol est présent dans toute les cellules et peut se présenter sous deux formes: la forme libre non associée et la forme estérifiée liée à un acide gras pour former les stérides. C'est un composant majeur des membranes cellulaires qui contribue à leur stabilité et au maintien de leurs structures en s'intercalant entre les phospholipides. Il est également un précurseur de nombreuses molécules tel que la vitamine D3, les hormones stéroïdes, les acides biliaires,... (Koohman et Rohm, 2003).

Les taux normaux du cholestérol total sont de 0,5 à 2.10 g/l, ils augmentent avec l'âge jusqu'à 2,5g/l. Cependant l'excès de cholestérol dans le sang conduit à la formation de plaque athéromateuse sur la paroi des artères. Il constitue un facteur de risque très important dans les maladies cardiovasculaires (Weinman et Methul, 2004).

I.3.2. Les Triglycérides

Ce sont des glycérides composés d'une molécule de glycérol dont les trois fonctions alcool sont estérifiées par trois acides gras semblables ou différents. Les acides gras qui entrent dans la composition des triglycérides (TG) sont caractérisés par leur longueur de chaînes qui peut comporter de 4 à 14 atomes de carbones. Dans la nature, ce nombre est quasiment toujours pair (Alais et Linden, 1997).
Les TG sont des graisses neutres de molécules volumineuses très légères et les moins mouillables, essentiellement portés par les VLDL et dépendent en grande partie du métabolisme des sucres (Moussard, 2004). Les TG ont un rôle de stockage et constituent une réserve d'énergie très importante, cette réserve est stockée dans les cellules du tissu adipeux qui comporte 75% des TG (Couet et al., 1991). Les TG proviennent des lipides alimentaires ou synthétisés dans le corps à partir d'autres sources énergétiques telles que les carbohydrates.

Le taux normal des TG est inférieur à 1.5 g/l alors que des niveaux élevés de TG représentent un facteur de risque indépendant pour les maladies cardiovasculaires (Alais et Linden, 1997). L'élévation de 1mmol/l augmente ce risque de 15% chez les hommes et de 30% chez les femmes (Turpin, 1992).

I.4. Les lipoprotéines

Les lipoprotéines sont constituées d'une fraction protéique et d'une fraction lipidique. Leur rôle est de transporter les lipides dans la circulation sanguine.

Une grande majorité des lipoprotéines sont riches en cholestérol ou triglycérides et transportent les lipides dans tout l'organisme pour qu'ils soient captés par les cellules (Hames et al., 2000).

I.4.1. Structure générale

Les lipoprotéines sont des molécules sphériques de diamètres variables, leur structure est adaptée au transport des lipides et comportent:
- Un cœur lipidique hydrophobe formé de TG provenant de l'absorption intestinale et des esters de cholestérol.
- Une enveloppe hydrophile formée de lipides polaires (Le cholestérol libre et les phospholipides) associée à de fraction protéique appelée apolipoprotéine à leur surface (figure 01) (Rahal, 2009).

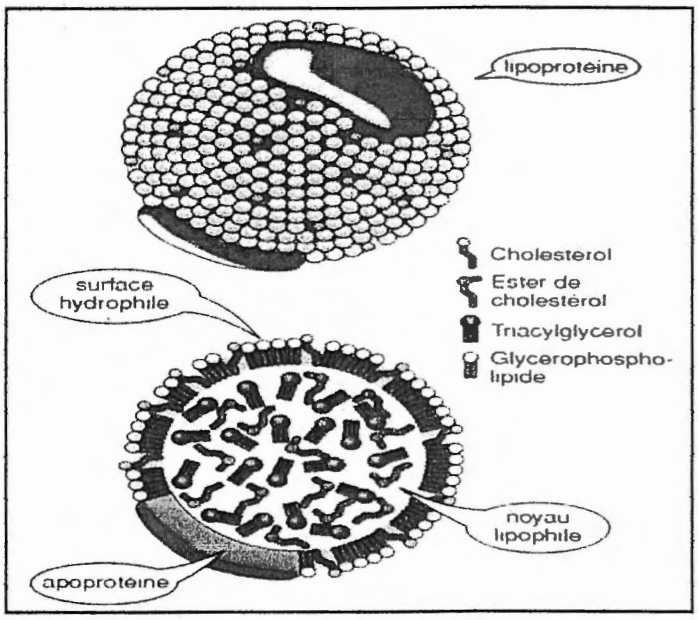

Figure 01 : la structure des lipoprotéines (Valet et Richard, 1997).

I.4.2.Classification des lipoprotéines

Les différents types des lipoprotéines forment plusieurs classes distinctes selon leur composition et leur propriété physique. De nombreuses techniques permettent d'isoler les lipoprotéines à partir du plasma. L'ultracentrifugation sépare les principales d'entre elles par densité croissante: les chylomicrons (CM) (sur les échantillons postprandiaux), les VLDL (Very Low Density Lipoprotein), les LDL (Low Density Lipoprotein) et les HDL (High Density Lipoprotein). L'électrophorèse sur gel d'agarose, plus rarement utilisée, sépare les lipoprotéines en fonction de leur charge électrique (α pré β et β). Enfin, des techniques de précipitation permettent de fractionner les lipoprotéines contenant ou non de l'apolipoprotéine B_{100} (tableau 01) (Valdiguié, 1995).

I.4.2.1. Les CM (chylomicrons)

S'isolent à une densité inférieure à celle des VLDL. Ils existent chez le sujet normal pendant les périodes postprandiales. Ils sont riches en triglycérides car ils proviennent de la digestion des lipides. Ils transportent les substances lipidiques d'origine alimentaire vers leur lieu de stockage ou d'utilisation (Raisonnier, 2003).

I.4.2.2. Les VLDL (Very Low Density Lipoproteins)

Constituent moins de 15 % des lipoprotéines du plasma à jeun. Elles sont très riches en triglycérides mais elles possèdent aussi de nombreux acides gras libres. Elles assurent le transport des triglycérides et le cholestérol d'origine endogène, vers des tissus périphériques.

I.4.2.3. Les IDL (Intermediate Density Lipoproteins)

Une zone de faible amplitude appelée IDL représente une sous-fraction de densité intermédiaire entre celle des LDL et des VLDL et est quantitativement mineure à jeun. Elle possède un rôle dans le catabolisme des VLDL (Brun et Rudoni, 1999).

I.4.2.4. Les LDL (Low Density Lipoproteins)

Constituent 55 % des lipoprotéines du plasma à jeun. Elles sont chargées en cholestérol et résultent de la dégradation des VLDL. Elles assurent le transport du cholestérol vers les cellules périphériques; ils ont tendance à déposer le cholestérol sur les parois des artères et à les obstruer c'est le « mauvais » cholestérol (Koohman et Rohm, 2003; Weinman et Methul, 2004). La Lp(a) représente une classe particulière composée d'une molécule de LDL complexée par un pont disulfure à l'apo(a) (Brun et Rudoni, 1999).

I.4.2.5. Les HDL (High Density Lipoproteins)

Elles ont une teneur élevée en protéines et subdivisées en deux sous unités: les HDL2, et les HDL3 constituent 30 % des lipoprotéines du plasma à jeun. Elles récupèrent le cholestérol déposé dans les vaisseaux et les organes qui sont en surcharge, et le ramènent au foie où il est éliminé c'est le « bon » cholestérol (Koohman et Rohm, 2003; Weinman et Methul, 2004).

Tableau 01 : propriétés physico-chimique des lipoprotéines (Turpin, 1997).

la Lp	Densité (g/L)	Composition PL/CL/CE/TG (% masse)	Mobilité Electropho -rétique	Diamètre moyen (nm)	Apo majeures	Origine
CM	<0.99	5/1/2/90	origine	1000-500	B_{48}, C, E	Intestin
VLDL	0.99-1.006	16/7/13/54	Pré B	500-50	B_{100}, C, E	Foie
IDL	1.006-1.019	20/9/34/20	Pré B/B	50-30	B_{100}, E	Circulation
LDL	1.019-1.063	21/11/41/4	B	28-24	B_{100}	Circulation
HDL2	1.085-1.125	35/5/13/5	α	12.9-8.8	A-I, A-II	Foie
HDL3	1.125-1.21	23/3/15/3	α	8.8-7.2	A-I, A-II	Foie et l'intestin
Lp(a)	1.055-1.085	18/9/36/3	Pré B	25	B_{100}	Foie

(PL: phospholipide/CL: cholestérol libre /CE: cholestérol estérifié /TG: triglycéride)

I.4,3.Les apolipoprotéines

Les apolipoprotéine c'est la partie intelligente de la lipoprotéine. Elle est identifiée par une lettre (A, B, C, D ou E) pour les apoprotéines majeures selon la classification d'Alanpovic, cette lettre peut être suivie d'un chiffre si dans une même famille apolipoprotéine la structure primaire varie (tableau 02) (Hames et al., 2000; Moussard, 2004).

Tableaux 02 : site de synthèse et fonction des apolipoprotéine (Raisonnier, 2003; Arbouche, 2007).

Apo-Lipoproteins	Presence dans	Fonction, rôle	Synthèse
Apo A-I	HDL, CM	Structural, activation LCAT	Foie, intestine
Apo A-II	HDL	Activation TGLH	Foie
Apo A-IV	CM	Active LCAT	Foie, intestine
Apo B100	VLDL, LDL	Structural, reconnaissance des récepteur de LDL	Foie
Apo B48	CM	Structural	Intestine
Apo C	CM, VLDL, LDL, HDL, IDL	Apo C-I: Active la LCAT	Foie
		Apo C-II: Active la LPL	
		Apo C-III: Inhibe LPL et liaison Apo E-récepteurs	
Apo-E	CM, HDL, LDL	Reconnaissance des récepteur Apo B/E	Foie

I.4.4. Métabolisme des lipoprotéines

I.4.4.1. Les CM (chylomicrons)

Après absorption des graisses alimentaires par l'intestin, la première lipoprotéine mise en circulation est le chylomicrons (Turpin, 1999; Brun et Rudoni, 1999).
Une partie des triglycérides exogènes (alimentaires) est hydrolysée dans l'estomac. Dans le duodénum, les acides gras à chaîne courte ou moyenne (moins de 12 atomes de carbone) sont absorbés directement via le système portal et le foie, puis passent dans la circulation générale.
Au niveau de l'entérocyte, les triglycérides peuvent alors être resynthétisés à partir des acides gras libres et s'associent avec les apolipoprotéines synthétisés dans la muqueuse intestinale pour former les chylomicrons (Raisonnier, 2003).

Les triglycérides des chylomicrons sont hydrolysés par la lipoprotéine lipase (LPL). Cette enzyme reconnaît l'apolipoprotéine C-II comme cofacteur activateur et les apolipoprotéines C-III comme inhibiteur de cette activation (Kazi-Aoul, 1989). Les acides gras sont captés essentiellement par les tissus adipeux et musculaires. Les chylomicrons appauvris en triglycérides sont appelés chylomicrons « remnants » qui signifie: reste ou résidu de Chylomicrons (Turpin, 1999).

Les « remnants » de chylomicrons sont apportés au foie par la circulation (Kazi-Aoul, 1989) et sont captés par un récepteur hépatique reconnaissant l'Apo-E (Raisonnier, 2003). Ils sont alors soit complètement catabolisés soit transformés en VLDL, l'enzyme responsable de cette transformation est la triacylglycérol-lipase-hépatique (TGLH) qui ne reconnait pas de cofacteur activateur ni inhibiteur (figure 02) (Kazi-Aoul, 1989).

I.4.4.2. La VLDL (Very Low Density Lipoproteins)

L'intestin sécrète parallèlement aux chylomicrons des VLDL véhiculant les lipides exogènes (Kazi-Aoul, 1989). En dehors des périodes postprandiales, Le foie synthétise et met en circulation une nouvelle lipoprotéine : la VLDL qui subit l'action de la lipoprotéine lipase, et est transformée successivement en IDL et LDL (Turpin, 1999).
Les IDL peuvent être captés par le foie (récepteur des remnants) ou transformées en LDL toujours sous l'action de la lipoprotéine lipase (figure 02) (Raisonnier, 2003).

I.4.4.3. La LDL (Intermediate Density Lipoproteins)

Les LDL peuvent provenir pour une très faible part du catabolisme des chylomicrons et pour une part beaucoup plus importante des VLDL d'origine hépatique et il existe aussi des LDL directement sécrétées par le foie (Kazi-Aoul, 1989).
Environ 70 % du cholestérol est transporté par les LDL qui permettent sa distribution aux cellules de l'organisme. Les LDL se fixent sur les récepteurs Apo B/E présent sur les membranes cellulaires de l'organisme. Au total, 70 % des récepteurs aux LDL sont situés au niveau du foie (Raisonnier, 2003). Les LDL sont internalisées dans les cellules qui sont dégradées par les enzymes lysozomieux. Le cholestérol libéré, rétro-inhibe la synthèse cellulaire du cholestérol par action sur la 3-Hydroxy-3-MéthylGlutaryl-CoA réductase (HMG-CoA-réductase). Le cholestérol libre est soit échangé avec le cholestérol membranaire, soit stocké après réestérification par l'acyl-cholestérol-acyl-transférase (ACAT) intracellulaire (figure 02) (Kazi-Aoul, 1989).

I.4.4.4. Les HDL (High Density Lipoproteins)

Les HDL sont essentiellement synthétisées par le foie (Turpin, 1999) et accessoirement par l'intestin, elles assurent le « transport reverse » du cholestérol des tissus périphériques vers le foie (Raisonnier, 2003). Au niveau des tissus périphériques, les HDL se rechargent en cholestérol qui sera estérifié et transporté au niveau du foie qui le dégrade en acides biliaires ou l'élimine dans la bile (figure 02) (kazi-Aoul, 1989; Turpin, 1999).

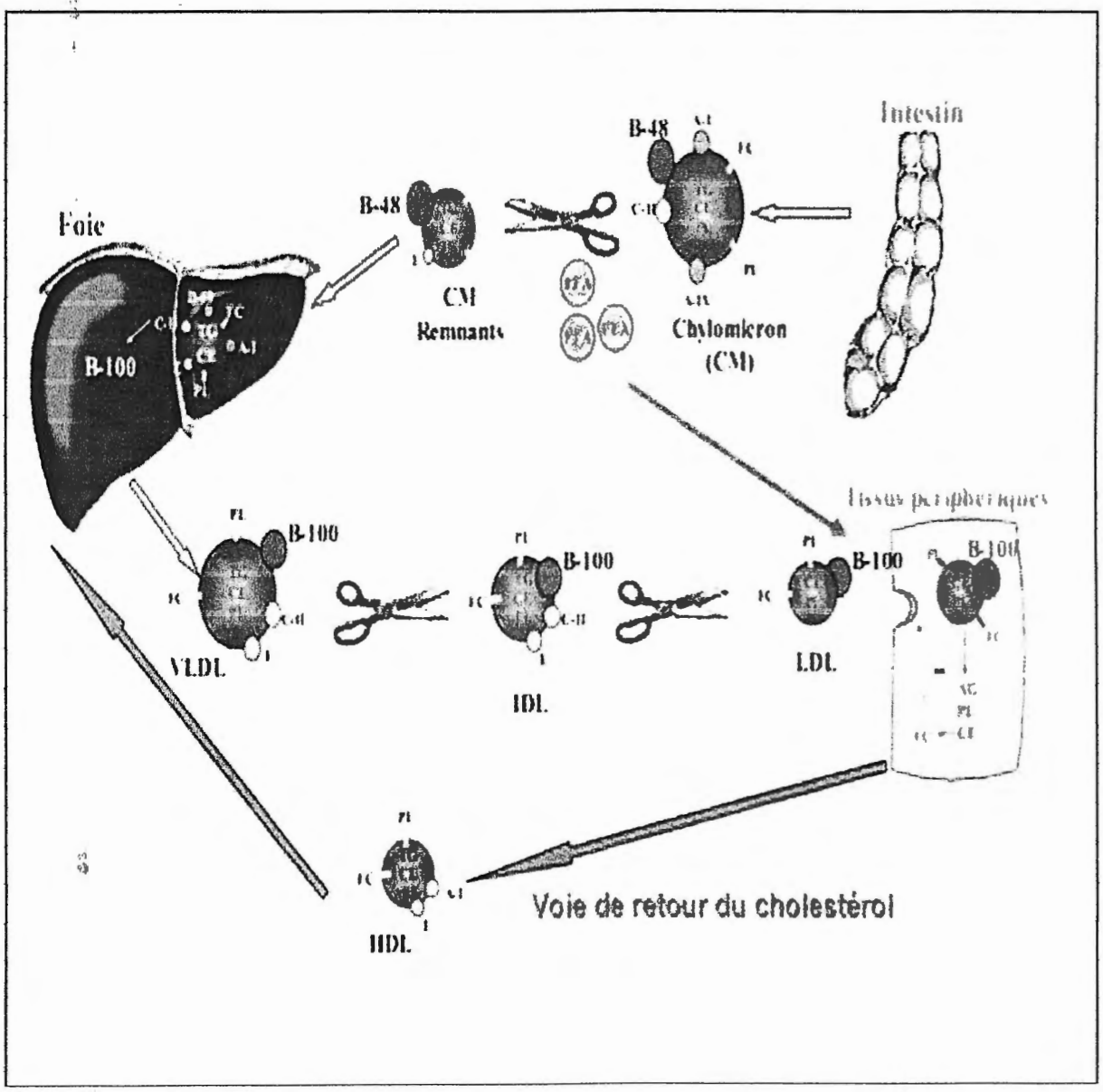

Figure 02 : Métabolisme des lipoprotéines (Dairou, 1998).

جامعة جيجل
مكتبة الكلية
كلية العلوم الدقيقة وعلوم الطبيعة والحياة

Chapitre II : L'athérosclérose et ces complications

L'athérosclérose est définie selon l'Organisation Mondiale de la Santé comme «une association variable de remaniements de l'intima des artères de gros et moyen calibre, consistant en une accumulation locale de lipides, de glucides complexes, de sang et de produits sanguins, de tissu fibreux et de dépôt calcaires; le tout s'accompagnant de modifications de la media» (Léoni, 2001). L'athérosclérose, ou blocage des artères, est une maladie des artères où règne une pression élevée, c'est à dire des artères de la grande circulation, et uniquement celles d'un certain calibre c'est à dire les artères à paroi élastique (aorte, carotides, iliaques) et les artères à paroi musculaire qui s'en détachent ou leur font suite (Gimont, 1998).

II.1.Les manifestations cliniques de l'athérosclérose

Le processus athéromateux débute dès l'enfance et évolue pendant longtemps de façon Infraclinique. Les premières complications de l'athérosclérose sont liées à l'épaississement de la paroi qui accompagne la progression de la plaque. Le diamètre artériel peut se réduire localement dans les lésions avancées sténosantes (Ingueneau, 2010). L'athérosclérose peut toucher les grosses et les moyennes artères du cerveau, du cœur, des reins et des jambes. Quand l'athérosclérose bloque partiellement une artère qui irrigue le cœur, elle provoque une douleur dans la poitrine qu'on appelle angine de poitrine. Si le blocage devient complet et entraîne la mort d'une partie du muscle cardiaque, c'est la crise cardiaque (infarctus du myocarde). Quand le même phénomène se produit à la suite de l'obstruction totale d'une artère du cerveau, c'est l'accident vasculaire cérébral. L'athérosclérose est donc la cause sous-jacente de la majeure partie des problèmes cardiaques et circulatoires graves (Bonnet, 2005).

II.1.1. Localisation cardiaque de l'athérosclérose

L'insuffisance coronarienne (ou maladie cardiaque ischémique) peut prendre principalement deux formes: l'angine de poitrine (angor) et l'infarctus du myocarde, appelé couramment crise cardiaque, sont attribuables aux mêmes facteurs et la douleur qui s'y associe est très similaire (Sabbah, 2007). Une différence fondamentale les distingue cependant, dans le cas de l'angine, l'insuffisance de sang est temporaire et ne cause aucun dommage permanent au muscle cardiaque. Par contre, dans le cas de la crise cardiaque, il se produit une interruption totale de l'irrigation d'une partie du muscle cardiaque; le tissu privé de sang finit par mourir pour être remplacé par un tissu cicatriciel qui n'est pas fonctionnel (Deramchia, 2010). L'infarctus du myocarde peut entraîner la mort immédiate, ou au contraire être asymptomatique, ou encore se manifester sous sa forme la plus classique, avec dans ce cas des signes cliniques plus ou moins importants se caractérisant essentiellement par une douleur rétro sternale intense, des troubles du rythme cardiaque et une chute de la tension artérielle (Mestre et al., 1998).

II.1.2. Localisation cérébrale

L'ischémie cérébrale focale résulte d'une réduction de l'apport sanguin à une partie du cerveau. Elle peut être purement fonctionnelle, c'est à dire entraîner une perturbation du métabolisme des neurones sans aller jusqu'à leur destruction, comme dans les accidents ischémiques transitoires, mais plus souvent elle aboutit à une destruction tissulaire (Bauters et al., 2001). Il peut y avoir des épisodes de cécité des trouble de l'articulation phonique, une diminution progressive de la mémoire, des troubles de l'orientations dans l'espace et dans le temps, des baisse imprévues et passagère de la force musculaire d'un ou plusieurs membre et une altération de la sensibilité cutanée aux stimulus extérieurs (Bounhounre, 2001).

II.1.3. Atteintes des artères des membres inférieurs

On désigne le manque de sang dans les jambes sous le nom d'ischémie des membres inférieurs. Ce sont les muscles qui souffrent en premier du manque de sang (ischémie musculaire) (Priollet et Samama, 1994). Lors d'un effort, cela provoque des douleurs, des crampes musculaires lors de la marche, la peau s'épaissit et devient pale. La température cutanée diminue si l'atteint est importante et ce la peut aboutir a la nécrose (Perdu et al., 2003).

II.1.4. Atteinte athéromateuse des artères rénales

Le rein est l'un des organes cibles de la maladie athérosclérose, qui représente la quatrième cause de néphropathie chronique. Cette sténose à partir de 50 % de réduction en diamètre peut être responsable d'une insuffisance rénale grave (Boizel, 2000).

II.2. Description anatomopathologique de l'athérosclérose

La description anatomo-pathologique simplifiée de l'athérosclérose retient trois stades évolutifs: la strie lipidique, la lésion fibrolipidique, et enfin la lésion compliquée. En 1994, Stary (Tableau 03) à proposé une séquence des différentes étapes de formation de la plaque (Besson, 2006), en divisant cette évolution en 07 stades.

Tableau 03: Classification des lésions de l'athérosclérose (Tedgui et Chapman, 2004).

Type lésionnel	Terme proposé	Description
I	Macrophages spumeux isolés	Macrophages spumeux isolés dans l'intima. Absence de lipides extracellulaires.
II	Strie lipidique	Couches de macrophages spumeux. Cellules musculaires lisses dans l'intima chargées de lipides. Fines particules lipidiques extracellulaires disséminées.
III	Préathérome	Modifications de type II associées à de multiples dépôts lipidiques extracellulaires formant de petits agrégats.
IV	Athérome	Modifications de type II associées à de multiples dépôts lipidiques extracellulaires massifs et confluents (noyau lipidique).
V	Plaque athéroscléreuse	Modifications de type IV associées à des dépôts massifs de collagène (chape fibreuse) recouvrant le noyau lipidique (type Va), avec calcifications (type Vb).
VI	Plaque athéroscléreuse compliquée	Modifications de type V avec rupture de la chape fibreuse (VIa), hémorragie intraplaque (VIb) ou thrombose (VIc).
VII	Plaque fibreuse	Épaississement massif de l'intima par sclérose collagène; lipides intra et extracellulaires absents ou présents en quantité négligeable.

II.3.Physiopathologie de l'athérosclérose

II.3.1. Physiologie

II.3.1.1. La paroi artérielle saine

Les artères répondent toutes à un modèle commun d'organisation. Leur paroi est constituée de trois tuniques concentriques qui sont dénommées de l'intérieur vers l'extérieur : l'intima, la media et l'adventice (figure 03) (Douzat et al., 1999; Renaudin et al., 2003; Deramchia, 2010).

A. L'intima

L'intima est la tunique la plus interne et la plus fine; c'est à ce niveau que se développe l'athérosclérose (Besson, 2006). Elle est constituée :
-D'une couche unique de cellules endothéliales, imbriquées les unes dans les autres et formant une couverture étanche (D'alché, 1999; Besson, 2006).
-Une couche sous-endothéliale de tissu conjonctif ou membrane basale sur laquelle reposent les cellules endothéliales, cette couche sous-endothéliale d'épaisseur variable et de nature conjonctive est constituée de fibres de collagène, quelques fibres élastiques, des fibres musculaires lisses et des fibroblastes qui produisent des protéoglycannes, des glycosaminoglycannes en particulier des héparane-sulfates, du glycogène, de l'élastine et de la laminine; elle renferme également un grand nombre de cellules du système immunitaire.
-La limitante élastique interne qui sépare l'intima du média. Elle est particulièrement développée dans les artères élastiques de gros calibre et les artères musculaires de moyen calibre et disparait au niveau des capillaires (Guimont, 1998).

B. La média

La média ou tunique moyenne: responsable de l'essentiel de l'épaisseur de la paroi artérielle à l'état normal (Besson, 2006), la média est constituée de cellules musculaires lisses entourées de macromolécules de matrice extracellulaire et est limitée par des fibres élastiques. Les cellules musculaires lisses de la média sont de phénotype contractile (Léoni, 2001).
La média et l'adventice sont séparées par une couche de fibres élastiques, c'est la limitante élastique externe (D'alché, 1999).

C. L'adventice

Elle est de nature fibreuse (donc plus résistante que les deux autres), plus rigide et contient des vaisseaux qui vont permettre l'apport des nutriments et de l'oxygène aux grosses artères: les vasa vasorum (Guimont, 1998; D'alché, 1999).

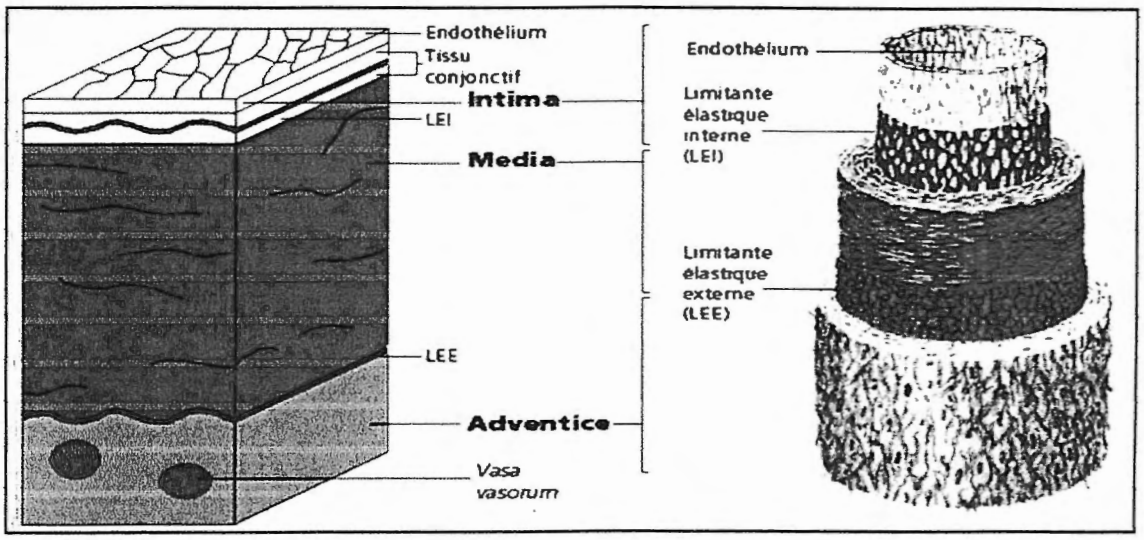

Figure 03: Structure de la paroi artérielle (Léoni, 2001).

II .3.1.2. Rôle physiologique de l'endothélium

L'endothélium vasculaire est constitué d'une monocouche de cellules endothéliales qui ecouvrent la surface interne des vaisseaux sanguins. Pendant de nombreuses années, l'endothélium n'a été considéré que comme une simple barrière physique séparant le flux sanguin des tissus sous-jacents. Il est désormais considéré comme une véritable glande endocrine capable de sécréter des molécules impliquées dans la régulation du tonus vasculaire, dans la réponse inflammatoire et dans la coagulation sanguine. L'endothélium joue un véritable rôle dans le maintien de l'homéostasie vasculaire, en modulant des réponses physiologiques résultant de l'écoulement sanguin et de la synthèse de médiateurs endocrines (Ingueneau, 2010). Il existe un équilibre entre la synthèse de facteurs relaxants et contractants, procoagulants et anticoagulants, inflammatoires et anti-inflammatoires, fibrinolytiques et antifibrinolytiques, oxydants et antioxydants. Les cellules endothéliales constituent une zone d'échanges privilégiés avec le sang et de contrôle de certains constituants. En cas d'hypoxie, ces cellules captent activement l'angiotensine II, l'un des principaux facteurs hypertenseurs, et la détruisent, probablement pour ralentir la circulation, diminuer les échanges sanguins et économiser l'oxygène. Elles sécrètent dans le sang l'histamine, diverses substances participant à la genèse des chocs anaphylactiques (Borel et al, 1999).
La principale substance protectrice synthétisée par l'endothélium est l'oxyde nitrique (NO), synthétisé par les synthases d'oxyde nitrique (NOS). Le NO relaxe les cellules musculaires lisses et inhibe l'agrégation des plaquettes. De plus, le NO stimule la prolifération des cellules endothéliales, permettant ainsi la réparation des blessures à l'endothélium, et il inhibe la prolifération des cellules musculaires lisses. Le NO est aussi un puissant antioxydant, qui élimine les espèces réactives d'oxygène (ROS), dont l'anion superoxyde, qui peut endommager l'endothélium (oxydation des LDL) (Cailluaud et al., 2001). En revanche les cellules endothéliales, du fait de leur situation, assurent trois fonctions principales:

- **Des activités métaboliques :** synthèse de substances vasoactives (endothéline, NO,...).
- **Thromborésistance :** synthèse de l'activateur tissulaire du plasminogène.
- **Fonction immunitaire :** synthèse d'IL-1 (Léoni, 2001).

II. 3.2. Pathogénèse de l'athérosclérose

II. 3.2.1. Genèse de la plaque

La description de l'athérosclérose fait intervenir plusieurs stades évolutifs successifs : la strie lipidique, la lésion fibre-lipidique et la plaque compliquée. Les acteurs qui jouent un rôle prépondérant dans la genèse de la plaque sont maintenant connus : les lipoprotéines et quatre types cellulaires : Les macrophages, les cellules endothéliales, les cellules musculaires lisses et les lymphocytes. Plusieurs mécanismes s'associent pour aboutir à la formation de la plaque : la pénétration des lipoprotéines dans l'intima artériel; le recrutement des monocytes et leur transformation en macrophages puis en cellules spumeuses ; la réaction inflammatoire et enfin, la formation de la chape fibreuse (Luc et al., 1991).

A. Constitution d'une plaque d'athérome

Histologiquement, la plaque de l'athérosclérose non compliquée (type IV et V de Stary) est constitue d'un épaississement fœtal de l'intima, fait de deux composantes principales: un centre graisseux (athérome) entouré d'un tissu fibro-cellulaire (sclérose). (Emmerich, 1998; Capron et Wyplosz, 1999; Delattre, 2003).

a- Le cœur lipidique

Le centre athéromateux est former essentiellement de lipide libérés après dégénérescence des cellules spumeuses (cellules dérivées des macrophages et des cellules musculaires, chargées de vésicule lipidiques). Ces lipides sont : des esters de cholestérol (50%), du cholestérol (25%), des phospholipides (25%) (Bauters et al., 2001).

b- La chape fibreuse

La Chape fibromusculaire qui isole le centre athéromateux de la lumière artérielle. Elle comporte des cellules musculaires lisses et des protéines de matrice extracellulaire (collagène, élastine, protéoglycannes) (Cattera et bourrasse, 1984).
L'intégrité de la chape fibreuse est un élément déterminant de la stabilité des plaques d'athérosclérose, en effet c'est l'importance de cette fibrose qui détermine la rigidité de la plaque (Cattera et bourrasse, 1984).

B. Composition cellulaire de la plaque d'athérome

Les trois populations cellulaires retrouvées dans la plaque d'athérome, chez l'homme sont la cellule musculaire lisse qui prédomine dans la coque fibreuse superficielle, le macrophage qui abonde dans le cœur lipidique et le lymphocyte retrouvé dans le cœur lipidique et la coque fibreuse (tableau04) (Luc et al., 1991).

Tableau 04: cellules inflammatoire de la plaque d'athérome (Luc et al., 1991).

	La coque fibreuse	Le centre lipidique
Macrophage	24%	60%
Les cellules musculaires lisses	57%	31%
Lymphocyte T	18%	09%
Lymphocyte B	01%	0.1%

Ainsi que l'aspect macroscopique de la plaque est (figure 04) :
-Elevure sous forme d'un nodule jaunâtre et correspond à un épaississement local (focal) de l'intima.
-A la coupe apparait une zone profonde jaunâtre et moelle constituant une sorte de bouillie (Aure, 2000).

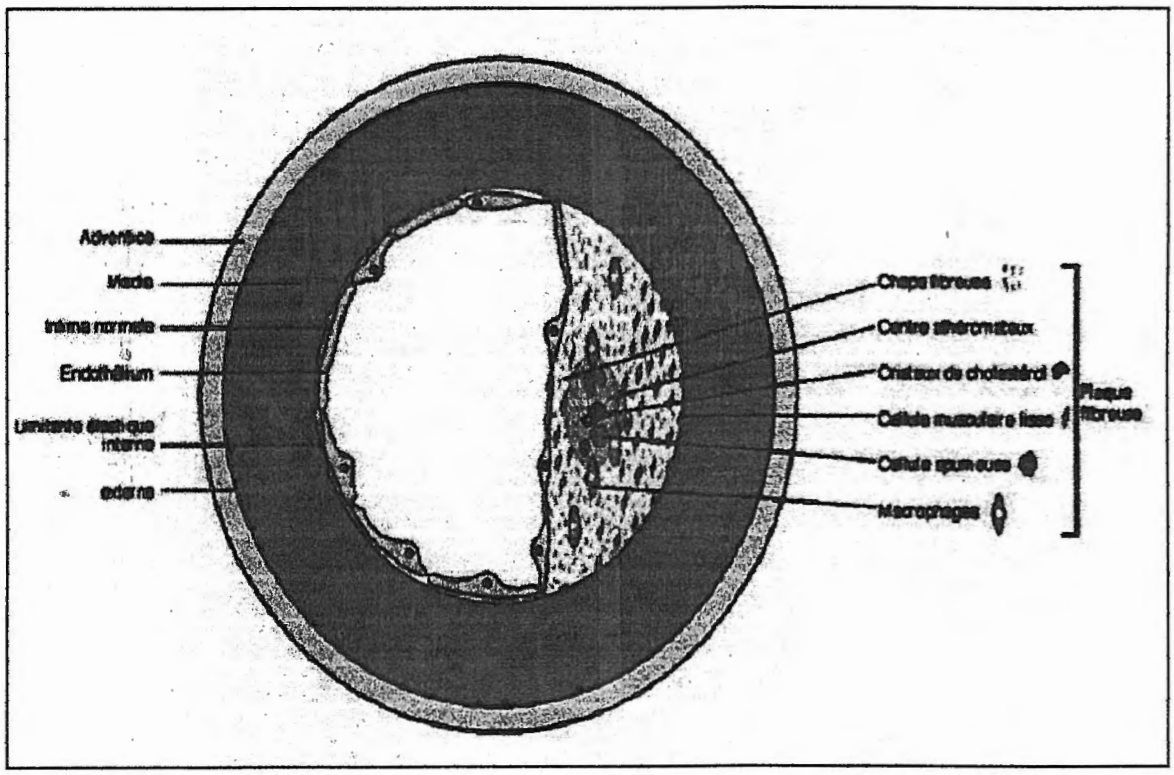

Figure 04 : La plaque d'athérome (Emmerich, 1998).

II .3.2.2. Les étapes de la formation de la plaque

A- La dysfonction endothéliale

La première étape clé de l'athérosclérose est la dysfonction endothéliale. Les grandes fonctions endothéliales et particulièrement la capacité de contrôler la vasodilatation artérielle vont être touchées très précocement, avant même l'apparition des premières lésions artérielles cliniquement détectables (Bonnet, 2005).
La dysfonction endothéliale est un débalancement des facteurs homéostatiques de l'endothélium. Cet état est caractérisé par une diminution de la biodisponibilité du NO, par un tonus vasculaire anormal et par une augmentation de la croissance des cellules musculaires lisses (Russo et al., 2002). La diminution de la biodisponibilité du NO est une conséquence centrale car, en plus de la diminution des effets protecteurs du NO, elle entraîne l'augmentation du stress oxydant qui favorise alors l'oxydation des particules LDL (Pakozdi et al., 2009).
En revanche lorsque cette dysfonction endothéliale existe on observe :
- Une vasoconstriction.
- Une expression d'intégrines ou de protéines d'adhésion telles que VCAM-1 (Vascular Cell Adhesion Molecule) ou ICAM-1 (Inter Cellular Adhesion Molecule) à la surface de l'endothélium, participant à la réaction inflammatoire en favorisant l'adhésion puis la pénétration dans l'espace sous-intimal de cellules inflammatoires comme les monocytes.

- Une activation plaquettaire et une coagulation imparfaite favorisant les thromboses (Ingueneau, 2010).
- Une augmentation de la perméabilité endothéliale facilitant la pénétration des lipoprotéines athérogènes présentes en plus ou moins grande quantité (Cattera et Bourassa, 1984).

B- pénétration des LDL dans la paroi

L'accumulation de LDL-cholestérol dans l'intima artérielle est la conséquence de l'augmentation de la perméabilité endothéliale. L'une des fonctions essentielles de l'endothélium capillaire normale est de faciliter le transport des protéines, lipoprotéines et autres composantes solubles de masse moléculaire élevée de la lumière du vaisseau vers les tissus sous-jacents. La pénétration et la rétention sous-endothéliale des lipoprotéines contenant l'apoB_{100} constituent les événements initiateurs de l'athérogènes (Grimaltidi, 2004).
L'accumulation des LDL au niveau intimal reflète un déséquilibre entre leurs flux d'entrée et de sortie. Il peut résulter d'une augmentation de la perméabilité endothéliale, de la présence de protéoglycannes ou de collagène qui fixent les LDL. Une concentration plasmatique élevée de LDL, favorise également un flux d'entrée élevé de ces particules (Tedgui et Chapman, 2004).

C- L'oxydation des LDL

L'oxydation des LDL est une étape essentielle des processus athéroscléreux. Elle se produit majoritairement in situ dans la paroi. Les LDL peuvent êtres oxydées au contact des cellules endothéliales, des cellules musculaire lisses ou des macrophages (Tedgui et Mallat, 2001).
Les mécanismes potentiels par lesquels les LDL oxydées peuvent favoriser l'athérogènes sont indiqués dans ce qui suit :
- Elles ont un effet chimiotactique pour les monocytes vers l'intima.
- Elles inhibent la migration des macrophages, les maintiens dans l'espace sous-endothéliale (Grimaltidi, 2004).
- Captation rapide par les macrophages, entraînant la formation des cellules spumeuses.
- Augmentation de l'expression des récepteurs scavengers macrophagique, induisant ainsi leur propre captation.
- Une plus grande sensibilité à l'agrégation, conduisant à leur captation par les récepteurs scavengers.
- L'induction de la synthèse du facteur tissulaire et l'agrégation plaquettaire (Delattre, 2003).

L'oxydation des LDL se déroule en quatre étapes: une initiation par oxydation d'acides gras, une propagation à d'autre lipide, une dégradation et la libération de fragments lipidiques puis une dégradation de l'apolipoprotéine(a) (figure 05) (Léoni, 2001).

جامعة محمد الصديق بن يحيى
مكتبة الكلية
كلية علوم الطبيعة و الحياة

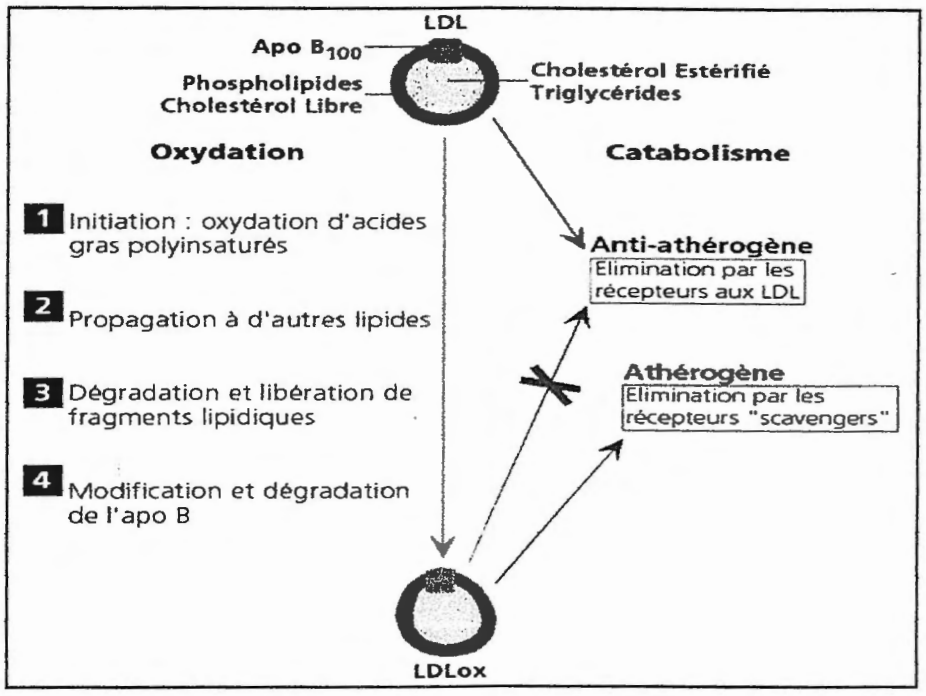

Figure 05: Oxydation des LDL (Léoni, 2001; Rousseaux, 2005).

D- Le recrutement des monocytes

L'endothélium normal à les capacités d'inhiber l'adhésion des monocytes circulants; le recrutement des monocytes circulants passe donc par une étape de dysfonction et/ou d'activation endothéliale. Cette activation qui conduit à l'expression à la surface endothéliale de molécules d'adhésion dépend largement, au moins au début, de la présence de LDL-oxydées dans l'intima (Tedgui et Mallat, 2001). Ces molécules d'adhésion (VCAM-1: Vascular Cell Adhesion molécule ou ICAM-1: Intercellulaire Adhesion Molécule) ont la capacité de se lier à des ligands de la famille des intégrines présents sur la membrane des leucocytes (monocytes et lymphocytes) VLA-4 et LFA-1 (Cunningham et Gotlieb, 2005). Un certain nombre des leucocytes circulants peuvent ainsi adhérer à la surface de l'endothélium.
Après adhésion, le monocyte pénètre dans l'espace sous-endothélial où il se transforme en macrophage. Ces étapes sont sous l'influence de divers facteurs: le MCP-1 (monocyte chemotactic protein-1) est nécessaire au passage des monocytes entre les cellules endothéliales; le M-CSF (monocyte-colony stimulating factor) est nécessaire à la différenciation des monocytes en macrophages et à leur prolifération (Tedgui et Mallat, 2001; Bounhounre, 2001).

E- La formation des cellules spumeuses

Certains macrophages ce transforment en cellules spumeuses en phagocytant les LDLox par l'intermédiaire des récepteurs dit éboueurs (scavengers: SR-AI, SR-AII) (Cattera et Bourassa, 1984; Tedgui et Mallat, 2001).

Les cellules endothéliales produisent des radicaux libres qui peuvent venir attaquer l'apo B_{100} des LDL prisonnières de l'intima ou les lipoprotéines qui ne font que traverser la paroi artérielle. La molécule d'apo B_{100} ainsi modifiée sera reconnue par le système immunitaire comme étant une substance étrangère et les macrophages recrutés au niveau de la lésion pourront alors les internaliser via les récepteurs spécifiques ou le récepteur des LDL oxydées (Ingueneau, 2010).

Les macrophages se surchargent en cholestérol et se transforment en cellules spumeuses qui vont s'accumuler dans la paroi artérielle pour former les stries graisseuses caractéristiques des lésions précoces de l'athérosclérose. Ces cellules sont capables de sécréter de la myélopéroxydase, qui va stimuler l'oxydation des LDL (figure 06) (Tedgui et Mallat, 2001). La majorité des cellules spumeuses retrouvées dans les lésions athéroscléreuse proviennent des macrophages, mais les cellules musculaires lisses peuvent également se surcharger en lipides provenant de la captation des LDL modifiées (et/ou oxydées) par l'intermédiaire des récepteurs scavengers (Ingueneau, 2010).

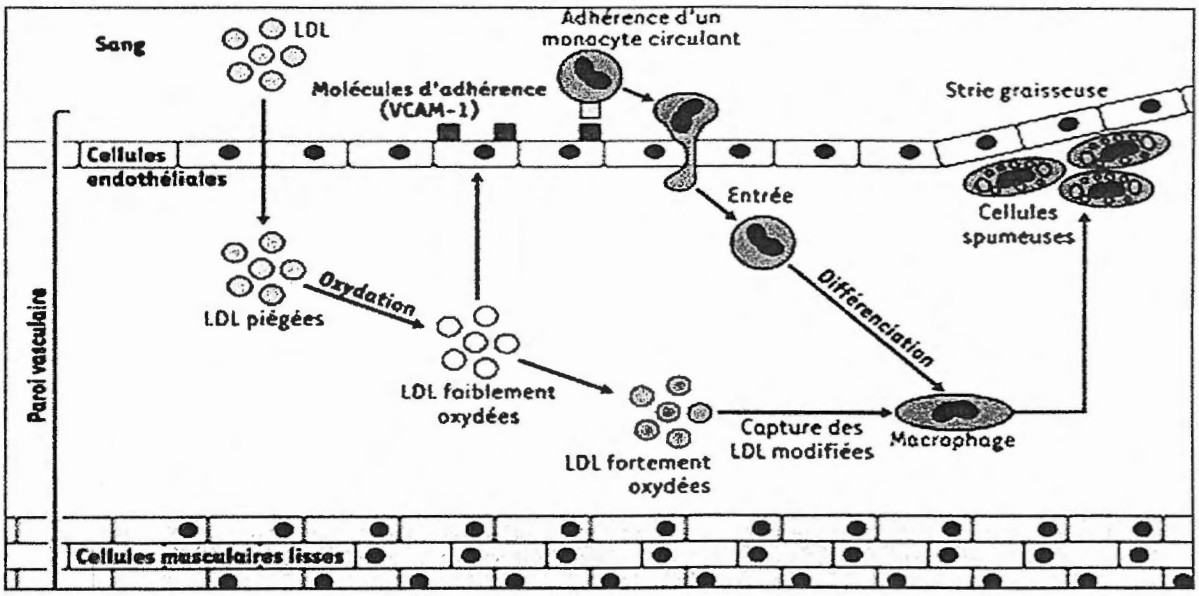

Figure 06 : Le recrutement des monocytes et la formation des cellules spumeuses (Belkheiri, 2010).

F- La formation du centre athéromateux et de la chape fibreuse

Les lipides de la plaque sont d'abord essentiellement intracellulaires puis aussi extracellulaires; à ce stade, ils se regroupent pour former un amas appelé cœur lipidique ou centre athéromateux. La plaque athéroscléreuse adulte se caractérise par la formation d'une chape fibromusculaire qui isole le centre lipidique de la lumière artérielle. Les cellules musculaires lisses proviennent de la média ; elles migrent à travers la limitante élastique interne vers l'intima où elles prolifèrent sous l'influence de facteurs de croissance tels que le PDGF (platelet derived growth factor) (Bauters et al., 2001). Cette réaction de croissance est tributaire d'un changement de phénotype des cellules musculaires lisses et transition d'un phénotype différencié (contractile) vers un phénotype dédifférencié (sécrétoire). Ces cellules musculaires lisses activées vont augmenter la synthèse de la collagène fibrose sous l'influence de TNFα. D'autre part, il ya une fragmentation de la matrice extracellulaire (élastine, protéoglycannes) favorisée par une cascade enzymatique de métalloprotéinases de CMLs activées, exprimées sous l'induction de TNFα8 et l'IL-1 et ainsi la destruction des fibres élastique des parois vasculaire (Tedgui et Mallat, 2001).

II.3.3. Evolution de la plaque

Même si l'athérome débute très tôt dans l'enfance, sous forme d'accumulations des lipoprotéines dans l'intima et présence de lipides dans les macrophages. L'évolution de la plaque d'athérosclérose se déroule sur de nombreuses années.

Cette plaque d'athérome entraîne progressivement un rétrécissement de la lumière artérielle conduisant à la formation d'une sténose qui reste modeste pendant une longue durée grâce à des phénomènes compensateurs de l'artère appelés remodelage vasculaire. Ce mécanisme est ensuite dépassé et la sténose devient significative et serrée (Reno, 2004).

II.3.3.1. Mécanisme de remodelage

L'augmentation de volume d'une plaque n'entraîne pas nécessairement d'effet proportionnel sur la lumière artérielle. Jusqu'à un stade déjà avancé, le développement de la plaque dans la paroi du vaisseau peut être compensé par une augmentation de taille du vaisseau ; ce phénomène a été décrit sous le terme de remodelage compensateur. Une lumière artérielle de taille normale est donc tout à fait compatible avec l'existence de plaques athéroscléreuse très volumineuses. Toutefois, lorsque le remodelage compensateur a atteint son maximum, toute augmentation de taille de la plaque retentit sur la lumière artérielle. D'autres formes de remodelage ayant a priori des conséquences néfastes ont aussi été décrites. Le remodelage constrictif est l'inverse du remodelage compensateur, avec une diminution de calibre du vaisseau en regard d'une plaque qui n'aurait pas eu en elle même le potentiel d'entraîner une sténose significative (Bauters et al., 2001).

II .3.3.2. Formation de La plaque compliquée

La plaque d'athérosclérose peut évaluer vers deux phénotypes :

- Un phénotype dit stable non dangereux dans la mesure où l'épaisseur de la chape fibreuse consolide la plaque où il se produit un remodelage artériel correspondant à une augmentation du diamètre préserve une lumière suffisante pour permettre la circulation sanguine malgré la sténose (Sirol, 2006).
- Un phénotype dit instable ou vulnérable qui caractérise la plaque dangereuse. Dés lors la gravité de l'athérosclérose tien essentiellement au risque d'accident aigu qui fait suit a la rupture de plaque et qui fait intervenir un processus thrombotique (Broisat et al., 2005).

La comparaison de la composition de plaques instables avec celle de plaques stables montre que les premières contiennent plus de macrophages. De même, la concentration en macrophages activés et en métalloprotéinases est plus importante dans les échantillons provenant de plaques instables. Le degré de protéolyse dans la chape fibreuse est donc un déterminant important de la stabilité d'une plaque d'athérosclérose (Sirol, 2006).

Ces plaques sont une vraie source de préoccupation car elles augmentent la résistance à l'écoulement du sang, forçant le cœur à travailler davantage et contribuant de ce fait à l'augmentation de la pression artérielle (hypertension) et à la constitution d'une insuffisance cardiaque. Elles réduisent également l'apport d'oxygène aux organes vitaux, déterminant ainsi de graves problèmes circulatoires, et deviennent des sites propices à la formation de caillots sanguins qui sont susceptibles de se détacher et de créer une oblitération aigüe dans les veines et dans les artères (Guimont, 1998).

II.2.2.3. Les principales complications :

A- La calcification

La calcification des lésions athéromateuses est prédominante dans la coque fibreuse de la plaque et, à un moindre degré ; dans son centre athéromateux ce qui le rend plus rigide (Emmerich et Bruneval, 2000).

B- Ulcération

L'ulcération correspond à une destruction partielle du revêtement normal de la lumière vasculaire (endothélium), qui met en contact le sang et le milieu interstitiel. Cette ulcération se produit soit au centre d'une plaque non calcifiée soit à la périphérie d'une plaque calcifiée. L'ulcération peut être la source d'embolies par libération de matériel athéromateux ou de cristaux de cholestérol dans la circulation (Luc et al., 1991).

C-La rupture

La rupture survient le plus souvent au niveau des zones de fragilité de la plaque. Ces régions sont, en effet, riche en macrophages produisant des métallo-protéase qui en détruisant la matrice extracellulaire, favorisant la rupture (Luc et al., 1991). En effet, La rupture se situe au niveau de la chape fibreuse et met en contact le sang avec les éléments thrombogènes du centre lipidique ; la conséquence est un phénomène de thrombose (implication des plaquettes puis du système de la coagulation) (Passeron, 1999).

C- Hémorragies

Les hémorragies peuvent être de deux origines :
-Soit à la rupture des vasa vasorum de la paroi artérielle qui demeure d'une faible importance.
-Soit; plus probablement, à la pénétration de sang venant de la lumière à travers une ulcération (dissection aortique, anévrysme).
Ces hémorragies entrainent une augmentation brutale de la plaque (par des phénomènes de thrombose), rétrécissant ainsi la lumière artérielle (Luc et al., 1991).

D- Erosion de la plaque

La desquamation des cellules endothéliales forme des régions propices à la formation du thrombus plaquettaire. En effet, le contact des éléments thrombogènes de la matrice avec le sang circulant provoque l'activation et l'adhésion plaquettaire aboutissant à la formation d'une thrombose. Ces phénomènes d'érosion sont dans 75% des cas asymptomatique et sans conséquence. Le thrombus formé peut subir une thrombolyse et se résorber (Deramchia, 2010).

E- Les embolies

Il peut s'agir soit d'emboles de type athéromateux à partir d'une plaque ulcérée (réalisant parfois un syndrome des emboles cholestéroliques); soit d'emboles fibrinocruoriques à partir d'un thrombus; soit d'un embole à partir d'une plaque décollée consécutivement à la création d'un hématome sous plaque (Belmatoug et Cohen, 2002).

F- La Thrombose

La thrombose est l'événement majeur de l'évolution de l'athérosclérose. Lorsque la barrière endothélial rompue, il apparait un contacte entre le sang circulant et le sous endothélium provoquant l'adhésion des plaquettes au collagène (Cattera et Bourassa, 1984). Le thrombus formé peut, par son volume ou sa localisation, entraîner une occlusion partielle ou complète de la lumière artérielle, se morceler ou migrer dans un autre territoire artériel, ou être incorporé à la plaque par un processus de cicatrisation qui participe à la croissance de la plaque (Tedgui et Mallat, 1999).

Le phénomène de thrombose à des conséquences différentes selon le type de plaque :
-les plaques fibreuses stables qui évoluent très progressivement.
-les plaques fibreuses instables, "molles", comportant un core (noyau) lipidique important et qui présente un risque évolutif aigu.
Il s'agie initialement d'une thrombose fibroplaquettaire (Luc et al., 1991). D'abord ces plaquettes activées secrètent localement l'inhibiteur du plasminogène (PAI-1) qui inhibe la fibrinolyse naturelle. Ces intermédiaires recrutent des plaquettes circulantes et les activent à leur tour des dépôts moléculaires fixent ensuite les plaquettes circulantes aux plaquettes déjà déposées, constituant peu à peu le thrombus plaquettaire. Ce thrombus peut être responsable d'une occlusion vasculaire, d'une embolie, ou encore, s'il est de petite taille, va s'intégrer à la plaque lorsqu'il sera recouvert par les cellules endothéliales voisines, et contribuer ainsi à la progression de l'athérosclérose (Jobin, 1995).

Chapitre III :

La lipoprotéine (a)

La lipoprotéine (a) Lp(a), a été découverte en 1963 par Berg, comme étant un variant de la LDL. Pendant de nombreuses années, la Lp(a) a été considérée comme une entité pathogénique. Puisqu'elle est considérée comme un facteur de risque cardio-vasculaire indépendant (Ducobu et al., 2010)

III.1. La nomenclature

Le facteur présent dans le sérum d'un sujet répondeur est nommé Lp(a), "Lp" pour lipoprotéine et "(a)" pour le premier antigène mis en évidence dans ce nouveau système. Les individus possédant cet antigène sont dits Lp (a+), les autres sont dits Lp (a-).
En toute rigueur, le terme Lp(a) désigne l'antigène détecté par l'immunsérum spécifique et le terme "lipoprotéine Lp(a)" est la classe de lipoprotéines possédant cet antigène dans sa structure. Cependant, il est devenu habituel de parler de lipoprotéine(a), (en abrégé Lp(a)) et de prononcer lipoprotéine "petit" a (Guimont, 1998).

III.2. Caractéristiques physico-chimiques de La Lp(a)

La Lp(a) est une lipoprotéine dont la composition lipidique, très riche en ester de cholestérol, est semblable à celle des LDL. La Lp(a) contient également la protéine majoritaire des LDL, l'apolipoprotéine B_{100} (apo B_{100}) mais se distingue de celles-ci par la présence glycoprotéine de haut poids moléculaire, l'apolipoprotéine(a) [apo(a)]. Ces deux protéines sont liées de façon covalente par un pont disulfure (Kassam et Stewart, 2001). Bien que la Lp(a) et les LDL soient des lipoprotéines de composition très voisine, ils sont distingués par un ensemble de propriétés physico-chimiques. Leur mobilité électrophorétique sur gel d'agarose est différente [migration β pour les LDL et pré-β pour la Lp(a), ainsi que leur densité hydratée. Les LDL sont isolées par ultracentrifugation séquentielle dans le spectre de densité (1,020-1,063) g/ml, tandis que la Lp(a) est retrouvée dans la zone de densité (1,050 - 1,12) g/ml. Toutefois, l'apo(a) est une protéine dont la taille est très variable. Ce polymorphisme de taille influence le rapport protéine/lipide de la Lp(a) et la densité hydratée moyenne de celle-ci est légèrement variable.

L'observation de la Lp(a) par microscopie électronique montre que cette particule est d'aspect plutôt sphérique, en conformité avec le modèle général des lipoprotéines. Son diamètre apparent (220-270 Å) est légèrement supérieur à celui des LDL (200-250 Å). Le traitement de la Lp(a) par des agents réducteurs, permet d'isoler l'apo(a) de la partie lipoprotéique contenant l'apo B_{100}, appelée Lp(a-). L'apo(a) obtenue présente peu d'affinité pour les lipides. La particule Lp (a-) possède une composition chimique très proche de celle des LDL. Sa densité hydratée, sa mobilité électrophorétique sur gel d'agarose, sont similaires à ceux des LDL. La composition en acides aminés ainsi qu'en sucres de l'apo B_{100} de la Lp(a-) est identique à celle de l'apo B_{100}des LDL. Ces résultats présentent la Lp(a) comme une LDL à laquelle serait attaché l'apo(a) (Guimont, 1998; Philip et Connelly, 2003; Laraqui, 2006).

III.3. Structure de la lipoparticule Lp(a)

La lipoprotéine(a) est de type lipoprotéine de faible densité (LDL) dont l'apolipoprotéine B_{100} (apoB) est liée de façon covalente, par un pont disulfure, à l'apolipoprotéine(a), glycoprotéine qui lui est spécifique (figure 07). La lipoprotéine(a) est composée de 65 % de lipides, 27 % de protéines et 8 % d'oses. La composition lipidique de la lipoprotéine(a) est très similaire à celle des lipoprotéines de faible densité. Elle contient environ 6% de triglycérides, 50% de cholestérol et 22% de phospholipides. La partie protéique est constituée d'une molécule d'apolipoprotéine B et d'une molécule d'apolipoprotéine(a) (Christophe et al, 1998; Goussault, 2002; Edjeme-Ake et al., 2007).

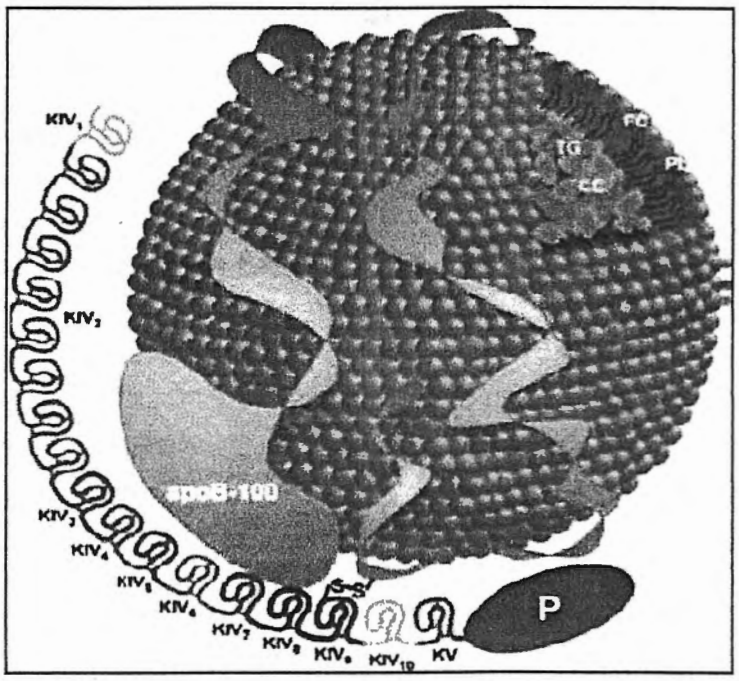

Figure 07 : Structure de la particule de la Lp(a) (Ducobu et al, 2010)

III.3.1. La structure de l'apo B

L'apo B100 est une glycoprotéine de 4536 acides aminés, de masse moléculaire d'environ 513 kDa. La présence de séquences très hydrophobes lui permet d'importantes interactions avec le noyau lipidique, permettant ainsi la solubilisation et la stabilisation du noyau en milieu aqueux (Guimont, 1998; Laraqui, 2006; Sabbah, 2007).

III.3.2. La structure de gène de l'apo B

Le gène de l'apo B_{100} est localisé dans la région p23-24 du chromosome 2 et s'étend sur une longueur de 43kb. Ce gène code pour une protéine de 4536 acides aminés (PM = 513 kDa) qui après l'apo(a), est la plus grande des apolipoprotéines (Laraqui, 2006).

III.3.3. La Structure de l'apolipoprotéine(a)

Les premières informations précises concernant la séquence polypeptidique et la conformation spatiale de l'apolipoprotéine(a) ont été fournies par l'étude de l'ADN complémentaire de l'apolipoprotéine(a), réalisée en 1987 par McLean révélant une très importante homologie de structure entre l'apo(a) et une autre protéine du plasma «le plasminogène » (figure 08). L'apo(a) comporte un domaine formé de "kringles" et un domaine protéasique (Tiahou et al., 2005; Goussaul, 2002; Gonbert et Maachi, 2002).

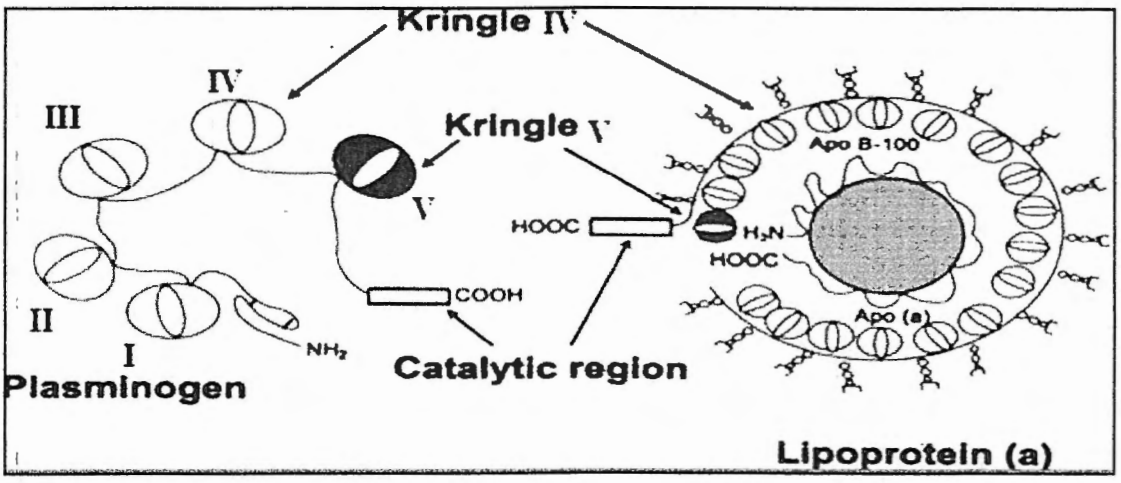

Figure 08 : L'homologie structurelle entre l'apo (a) et le plasminogène (Goussault, 2002)

III.3.3.1. Le domaine des kringles

Les kringles sont des motifs protéiques retrouvés dans la structure de protéines impliquées dans les processus physiologiques de la coagulation et de la fibrinolyse et particulièrement les protéases à sérine telles que le plasminogène. Le nombre de kringles détermine la taille de l'isoforme d'apo(a) qui est inversement proportionnelle à la concentration plasmatique de Lp(a) (Kassam et Stewart, 2001).

Les kringles sont des structures polypeptidiques de 110 à 120 acides aminés caractérisées par la présence de six résidus cystéine liés deux à deux sous forme de ponts disulfures, permettant à la séquence polypeptidique de prendre une forme en triple boucle. Le mot Kringle vient de la forme de ces boucles qui évoquent un petit biscuit danois appelé" kringle" (on pourrait traduire ce mot en français par " bretzel") (figure 09) (Goussault, 2002; Laraqui, 2006; Sabbah, 2007).

La majorité des kringles de l'apo(a) ont été appelés kringle IV (K IV) car ils présentent une très forte homologie de séquence avec le quatrième des cinq kringles du plasminogène. L'apo(a) contient également une copie du kringle V et du domaine protéasique du plasminogène et dix types de K IV qui sont similaires, mais qui ne sont pas strictement homologues entre eux (figure 07). Le premier est dit de type 1 (K IV-1), suivi de 28 kringles IV de type 2A et 2B (K IV-2), puis de 8 Kringles IV différents (K IV-3 à K IV-10).

Le nombre variable des copies du KIV de type 2 détermine l'existence de plusieurs isoforme. On parle ainsi d'isoforme de masse moléculaire élevée et d'isoforme de faible masse moléculaire (Christophe et al., 1998; Goussault, 2002; Sabbah, 2007).

Le Kringle IV de type 10 présente des sites de liaison forte à la lysine (Lysine Binding Sites ou LBS), tandis que des LBS plus faibles sont présents dans les kringles IV type 5 (Goussault, 2002). Le Kringle "élargi" est divisé en 7 segments : le segment 1 est le peptide de tête et comprend 11 acides aminés, suivi des segments 2 à 6 qui constituent le kringle proprement dit comprenant 78 ou 80 acides aminés et enfin le segment 7 ou peptide de fin qui comporte 25 acides aminés (figure 09).

Les kringles IV de l'apo(a) sont séparés les uns des autres par environ 36 résidus d'acides aminés sont très riches en sérine, thréonine et proline correspondent aux segments 7 et 1 donc aux régions inter-kringles (Laraqui, 2006; Guimont, 1998).

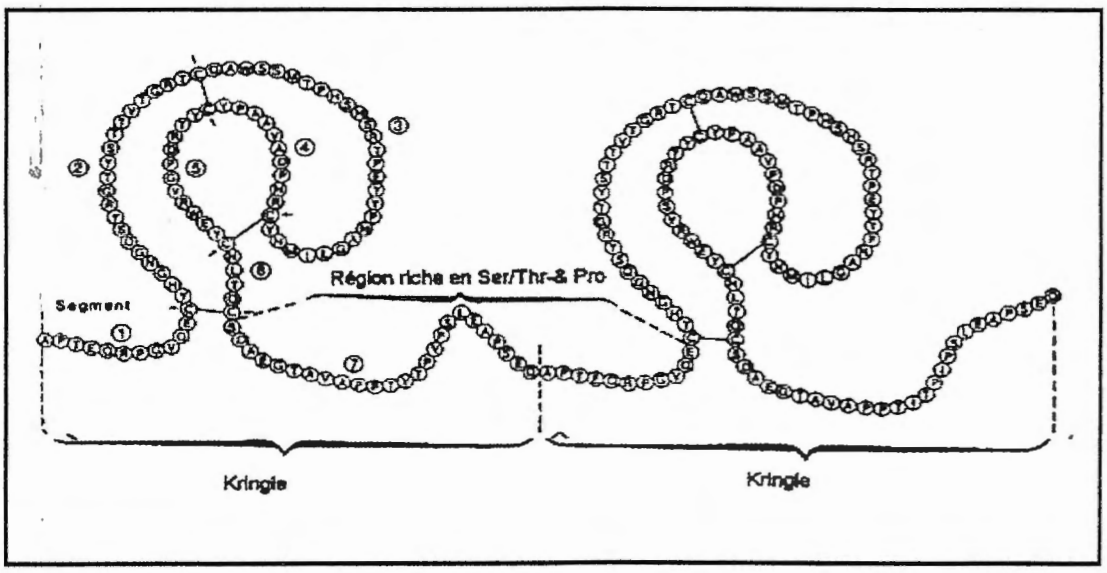

Figure 09 : Structures des kringles et du domaine inter-kringle (Guimont, 1998).

III.3.3.2. Le domaine protéasique

La structure primaire de l'apo(a) indique également la présence d'un domaine protéasique de 236 aminoacides, présentant une homologie de plus de 85% avec celui du plasminogène (figure 08) : on y retrouve notamment les trois aminoacides constituant la triade catalytique spécifique des protéases à sérine. Cependant, à l'inverse du plasminogène, l'apo(a) reste un zymogène inactif ; une mutation dans la zone correspondant au site de clivage du plasminogène (Arg_{4329} devient un Ser) par ses activateurs (le t-PA activateur tissulaire du plasminogène ou par u-PA activateur urinaire du plasminogène), empêche l'activation du domaine protéasique de l'apo(a) et sa transformation en enzyme active (Christophe et al., 1998; Guimont, 1998).

III.3.4. La liaison entre l'apo(a) et l'apo(B)

L'étude de la liaison de l'apolipoprotéine(a) à la lipoparticule de type lipoprotéine de faible densité a permis à Huby (1997) de proposer l'existence de deux domaines fonctionnels distincts au sein de l'apolipoprotéine(a). Le domaine C-terminal de l'apolipoprotéine(a), de taille constante (170 kDa), assurerait la liaison à l'apolipoprotéine B par l'intermédiaire d'un pont disulfure unique qui s'établit entre la cystéine libre de l'avant dernier kringle IV de l'apo(a) et la région de l'apoB située entre les acides aminés 3345 et 3381, région portant le domaine de fixation au récepteur des LDL. mais également par des liaisons non covalentes établies entre les deux protéines, lysines (Lysine Binding Site : LBS) situés sur les kringles IV7-8 de l'apo(a) et des résidus lysine de l'apo B_{100}. Le second domaine, N-terminal, ne serait pas lié à l'apolipoprotéine B et serait de taille variable selon l'isoforme d'apolipoprotéine(a) (Christophe et al., 1998; Guimont, 1998; Laraqui, 2006).

III.3.5. La structure du gène de l'apolipoprotéine(a)

Le gène de l'apolipoprotéine(a) est localisé sur le bras long du chromosome 6 (6q27) à proximité du gène du plasminogène ; il possède quatre domaines structuraux (figure 10):

- Une séquence-signal (S) pratiquement identique à celle du plasminogène.
- Une région contenant de multiples copies de la séquence répétitive K IV permettant le codage des K IV.
- Une copie unique KV assurant le codage du KV.
- Une région codant pour le domaine protéasique.

Les copies de K IV ne sont pas identiques dans leur séquence : le premier K IV, nommé K IV_1 et les huit derniers, K IV_3 à K IV_{10}, diffèrent des répétitions de K IV_2 par 11 à 71 nucléotides. Tous les allèles de l'apolipoprotéine(a) (34 ont été identifiés à ce jour) contiennent au moins une copie de chaque K IV, suggérant que ces différents types de K IV ne sont pas fonctionnellement identiques, mais seuls les K IV_2 sont présents en nombre variable sur les différents allèles conférant son polymorphisme à la molécule d'apolipoprotéine(a) (Goussault, 2002; Laraqui, 2006; Sabbah, 2007).

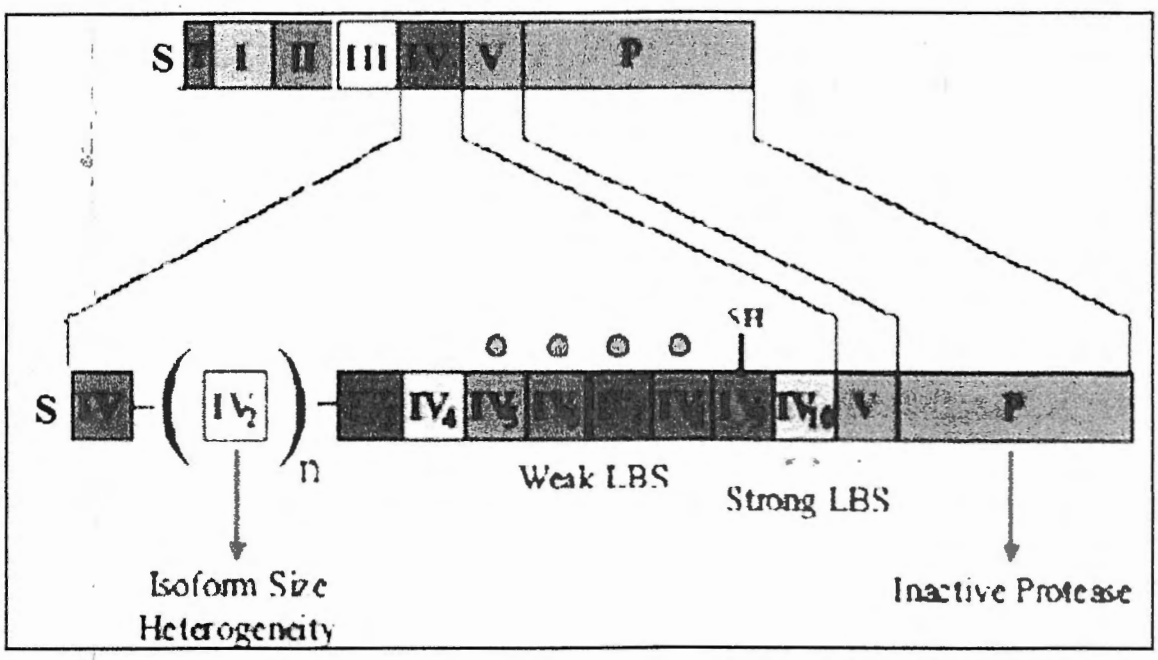

Figure 10 : Structure schématique du gène de l'apolipoprotéine(a) (Ducobu et al., 2010).

III.4. Polymorphisme de taille de l'apo(a)

Uterman et al (1987) furent les premiers à mettre en évidence le polymorphisme de taille de l'apo(a) au niveau protéique. Ils caractérisèrent six isoforme d'apo(a), de masses moléculaires apparentes allant de 250 à 800 kDa, Chaque individu présente une ou deux isoformes distinctes donnant lieu à une quinzaine de phénotypes possibles (Uterman et al., 1987; Guimont, 1998).

Le gène de l'apo(a) présente un grand polymorphisme, et 38 allèles sont recensés actuellement Le nombre de séquences codant le kringle IV de type 2 est à l'origine de l'hétérogénéité de la taille de l'apo(a) et est inversement corrélé à la concentration sérique de Lp(a). Le polymorphisme de taille de l'apo(a) explique les variations de masse moléculaire. Celle ci est également influencée par le polymorphisme de répétition d'un pentanucléotide de la région 5 du gène LP(A). Il s'agit de différentes variantes TTTTA en position 1373 paires de bases, et un polymorphisme G/A en position 914. Ces différents polymorphismes semblent intervenir dans la détermination de la concentration de Lp(a) (Sabbah, 2007).

III.5. La biosynthèse de Lp(a)

A- La Synthèse de l'apo(a)

Le foie est le lieu principal de la synthèse d'apo(a). L'apo(a) est synthétisé sous forme d'un précurseur de faible masse moléculaire, qui subit d'importantes modifications post-traductionnelles. Le temps de séjour de l'apo(a) au sein du réticulum endoplasmique semble directement lié à la taille de l'isoforme synthétisée. Le temps de maturation est plus long pour les isoformes de plus grande taille, et le pourcentage de molécule d'apo(a) subissant une maturation complète est plus faible. Les formes non matures étant retenues et dégradées au niveau-même du réticulum, l'existence de ce processus de maturation partielle expliquerait la moindre sécrétion par les hépatocytes des isoformes d'apo(a) de grande taille, ainsi la relation statistique inverse observée entre la taille de l'apo(a) et la concentration sérique de la Lp(a). Les travaux de Rader ont montrés chez des sujets hétérozygotes que le taux de production de la plus petite isoforme est en moyenne double de celui de la plus grande (Rader et al., 1994). Certaines variations de séquence de l'apo(a) liées à des mutations ponctuelles rendraient impossible l'étape de maturation au niveau du réticulum endoplasmique et la protéine néo-synthétisée serait alors immédiatement dégradée (Utermann et al., 1987).

B-Lieu d'assemblage de la Lp(a)

Deux modes de formation de la particule Lp(a) sont proposés: L'apo(a) serait secrétée sous forme libre par les cellules hépatiques, puis s'associerait ensuite à l'extérieur de la cellule avec des LDL pour former une particule Lp(a) (assemblage extracellulaire). Le deuxième mode correspondrait à l'association de l'apo(a) à l'apo B_{100} de façon covalente à l'intérieur de la cellule, puis ce complexe serait sécrétée par l'hépatocyte sous forme d'un précurseur ou de Lp(a) mature (assemblage intracellulaire). L'hypothèse d'un assemblage extracellulaire de la Lp(a) est celle qui est étayée par le plus grand nombre de données expérimentales, aussi bien in vivo qu'in vitro et qui, à l'heure actuelle est la plus probable (Ernst et al., 1995).

III.6. La concentration plasmatique de la lipoprotéine(a)

A la naissance, la concentration de Lp(a) est environ 5 fois plus faible qu'à l'âge adulte. Dans les premiers jours de la vie, la concentration de l'apo B double alors que celle de la Lp(a) n'est pas significativement modifiée. Il se produit ensuite une augmentation linéaire des concentrations de Lp(a) qui atteignent les valeurs de l'adulte entre 1 et 2 ans. Après 2 ans, l'âge influe peu sur la concentration de Lp(a) qui est relativement stable tout au long de la vie chez un individu donné (Guimont, 1998).

La Lp(a) présente dans le plasma de tous les individus par des concentrations plasmatique est extrêmement variable d'un individu à l'autre, de moins de 0,01 g/l à 0,2, voire 0,3 g/l. Dès les années 70, l'association entre des concentrations élevées de lipoprotéine(a) (le plus souvent définie comme supérieure à 0,3 g/l) et l'apparition précoce de pathologies cardiovasculaires a été suggérée. La distribution des concentrations de Lp(a) diffère selon les groupes ethniques: les plus faibles valeurs sont retrouvées chez les Caucasiens, les plus hautes chez les Africains et les Noirs-Américains. Le facteur génétique majeur qui détermine la quantité de Lp(a) circulante au sein d'une même ethnie (Clavel, 1998; Boland, 2000; Gonbert, 2002).

Le polymorphisme de séquence au sein du gène de l'apolipoprotéine(a) participe également à la variabilité des concentrations plasmatiques de la lipoprotéine(a). Ils ya une corrélation inverse est observée entre la taille des isoformes de l'apo(a) et le taux plasmatique de Lp(a) (Edjeme-Ake, 2007).

III.7. Rôles physiologiques de la lipoprotéine(a)

Malgré les récentes et importantes avancées réalisées dans la connaissance de la lipoprotéine(a), particulièrement au niveau structural et épidémiologique, aucun rôle physiologique n'a pu lui être attribué jusqu'à présent. Quatre fonctions physiologiques de la lipoprotéine(a) ont néanmoins été proposées:

- **une fonction de sentinelle au cours de la fibrinolyse**

En raison de l'homologie de structure de l'apolipoprotéine(a) avec le plasminogène, la lipoprotéine(a) inhiberait la fixation de celui-ci au niveau des cellules endothéliales vasculaires; il en résulterait une limitation de la génération de plasmine au niveau des lésions endothéliales, évitant ainsi une lyse excessive du thrombus (Ducobu et al., 2010).

- **la réparation des dommages cellulaires**

La fixation cellulaire de la lipoprotéine(a) apporterait du cholestérol aux cellules lésées de l'endothélium, permettant ainsi la réparation de leurs structures membranaires.

- **une fonction liée à son activité enzymatique**

Malgré la substitution d'un aminoacide au niveau du site protéinique, une activité protéolytique de la lipoprotéine(a) vis-à-vis de la fibronectine a été décrite, selon un mécanisme d'action proche de celui de la plasmine.

- **une activité anti-oxydante**

Par sa localisation à la surface de la lipoparticule, l'apolipoprotéine(a) pourrait retarder les processus de peroxydation, en neutralisant les radicaux libres avant qu'ils n'atteignent d'autres cibles tels que les lipides, des lipoprotéines, notamment la lipoprotéine(a) elle-même, et des membranes cellulaires. Rath et Pauling (1990) ont même suggéré que la lipoprotéine(a) pourrait jouer le rôle de substitut de l'acide ascorbique, antioxydant hydrosoluble majeur dans l'organisme (Christophe et al., 1998).

Chapitre IV :

La lipoprotéine (a) et l'athérosclérose

La première description de la lipoprotéine (a) a été faite il y a plus de 40 ans. Son implication dans les pathologies cardio-vasculaires en a fait une cible de recherche incontournable puisqu'elle est actuellement considérée comme un facteur de risque cardiovasculaire indépendant. L'expression du gène de l'apolipoprotéine (a) au sein de la paroi des artères coronariennes et de l'aorte est le témoin de sa production in situ. Des corrélations positives entre la concentration de Lp(a) et la survenue d'accident vasculaire ischémique, d'hypertension artérielle, d'infarctus, de complications macro antipathiques du diabète ont été mises en évidence (Sabbah, 2007).

IV.1. Les mécanismes pathogéniques de lipoprotéine(a)

La Lp(a) est une particule hybride, composée d'une moitié indistinguable du LDL, liée par un pont disulfure à un composant glycoprotéique particulier, l'apolipoprotéine(a). Beaucoup d'arguments épidémiologiques arrivent à la conclusion que l'élévation de la Lp(a) est un facteur de risque cardiovasculaire indépendant (Laraqui et al., 2002). Les similitudes entre la Lp(a) et le LDL d'une part et le plasminogène d'autre part ont conduit à formuler l'hypothèse que la Lp(a) joue un rôle à la fois dans l'athérogenèse et la thrombogènes (Edjeme-Ake et al., 2007). De plus, l'apo(a) possède des propriétés spécifiques qui expliquent que la Lp(a) peut affecter la fonction plaquettaire et aussi contribuer à la dysfonction endothéliale. Les similitudes entre la Lp(a) et le plasminogène ont suggéré que la Lp(a) jouait un double rôle dans la pathogénie de la maladie athéro-thrombotique en raison de sa structure hybride :

- La partie LDL contribuant à l'athérogenèse.
- L'apo(a) favorisant la thrombogenèse (Tiahou et al., 2005).

IV.1.2. Les rôles physiopathologiques de la Lp(a) dans l'athérome

Des études immunohistochimiques ont révélé la présence de la lipoprotéine(a) au niveau des plaques athéromateuses, où l'importance de son dépôt est corrélée à sa concentration plasmatique. La lipoprotéine(a) est retrouvée dans les cellules spumeuses, mais surtout dans l'espace extracellulaire où elle est colocalisée avec l'apolipoprotéine B et la fibrine. Qualitativement, la lipoprotéine(a) existe sous forme intacte, mais également sous des formes chimiquement modifiées (oxydées par exemple) ou partiellement dégradées (Giumont, 1998).

La lipoprotéine(a) possède la capacité de se lier avec certains constituants de la matrice extracellulaire de la paroi vasculaire telles la fibronectine par l'intermédiaire de son apo(a), les protéines riches en résidus proline et hydroxyproline (collagène, élastine), les polysaccharides sulfatés (glycosaminoglycanes, protéoglycanes). L'interaction de la lipoprotéine(a) avec les polysaccharides sulfatés conduit à l'augmentation de son temps de présence au sein de l'intima artériel, ce qui multiplie les possibilités de modification oxydative de la lipoprotéine(a) et finalement sa captation par les macrophages et la formation des cellules spumeuses (Pitré et al., 1998). La Lp(a) oxydée, comme les LDL oxydées, altère les cellules vasculaires de diverses manières. Elle induit une dysfonction endothéliale. Plusieurs études ont montré que la Lp(a) stimule l'expression des molécules d'adhésion, tout en diminuant la production de NO. Des études in vitro ont montré que la Lp(a) stimule la croissance des cellules musculaires lisses (facteur de croissance) (Ducobu et al., 2010).

IV.1.3. Rôles physiopathologiques de la Lp(a) dans la thrombose

L'homologie de structure entre l'apolipoprotéine(a) et plusieurs sérines protéases du système fibrinolytique a fait suspecter une interaction de la lipoprotéine(a) avec le processus physiologique de lyse du caillot sanguin.

Ainsi, au cours d'un infarctus du myocarde, la lyse spontanée du thrombus serait plus facile chez les sujets qui ont une concentration plasmatique de lipoprotéine(a) faible. Cependant, les études réalisées chez les sujets sains et les patients atteints de coronaropathie n'ont pas mis en évidence de relation entre la concentration plasmatique de la lipoprotéine(a) et les marqueurs biologiques de la fibrinolyse déterminés in vitro, bien que l'activité fibrinolytique globale du sérum de sujets sains avec une concentration de lipoprotéine(a) élevée soit plus faible que chez ceux avec une concentration faible de lipoprotéine(a) (Pitré et al., 1998).

IV.1.3.2. Action thrombogenèse de la lipoprotéine(a)

La lipoprotéine(a) pourrait intervenir dans les phénomènes de thrombose en raison de son analogie de structure avec le plasminogène, précurseur de la plasmine impliquée dans la fibrinolyse (De Brouckère et al., 2011). La lipoprotéine(a) est peut-être un compétiteur du plasminogène sur ses sites de fixation sur la fibrine, ceci entraînant une moindre lyse du caillot sanguin (Gonbert, 2002).

La fibrinolyse est un processus protéolytique multifonctionnel, qui permet d'une part la dégradation des dépôts de fibrine intra et extra vasculaires, et d'autre part la dégradation de la matrice extracellulaire (rôle important dans le cadre du remodelage tissulaire) (Sabbah, 2007). L'interaction de la lipoprotéine(a) avec le système fibrinolytique n'est pas liée à une activité protéolytique intrinsèque, mais s'effectue à plusieurs niveaux (figure 11)

A. Au niveau du récepteur du plasminogène

La lipoprotéine(a) est capable d'inhiber la fixation du plasminogène à son récepteur endothélial avec la même intensité que le plasminogène natif, alors que les lipoprotéines de faible densité sont inactives (Gonbert, 2002).

B. Au niveau des molécules régulatrices de l'activation du plasminogène

La lipoprotéine(a) inhibant la sécrétion endothéliale de l'activateur du plasminogène (t-PA ou tissu Plasminogen Activator) ou active son inhibiteur (PAI-1 ou Plasminogen Activator Inhibitor-1) (Gonbert, 2002).

C. Au niveau du fibrinogène et de la fibrine

La lipoprotéine(a) est capable de se fixer avec une grande affinité à la fibrine, empêcherait ainsi le nettoyage de l'artère par la plasmine et le dépôt de la Lp(a) initierait la formation de la plaque d'athérome, ce qui explique sa colocalisation avec celle-ci au niveau des plaques athéroscléreuse (Renaud, 2011). La fixation à la fibrine fait intervenir différents déterminants structuraux de la lipoprotéine(a), assurant la liaison à des groupements lysine (le site LBS ou Lysine Binding Site contenus dans les domaines protéasique de type kringle).
De récents travaux ont montré que, à la différence de l'interaction fibrine-plasminogène qui est assurée en quasi-totalité par les résidus lysine, la fixation de la lipoprotéine(a) à la fibrine pourrait impliquer au moins deux types d'interactions: la fixation de l'apolipoprotéine (a) médiée par la lysine, qui pourrait dépendre de la taille de l'apolipoprotéine (a), et la fixation non médiée par la lysine, indépendante de la taille de l'isoforme de l'apolipoprotéine (a). La lipoprotéine (a) semble entrer en compétition avec le plasminogène ou le t-PA sur leurs sites de fixation à la fibrine, empêchant ainsi la formation du complexe ternaire t-PA-plasminogène-fibrine nécessaire à l'activation efficace du plasminogène en plasmine, l'apolipoprotéine(a) peut également interagir avec le plasminogène en formant un complexe apolipoprotéine(a)/plasminogène ayant une faible affinité pour le site de fixation du plasminogène à la fibrine.

Enfin, la Lp(a) permet l'agrégation des plaquettes et inactive l'inhibiteur du facteur tissulaire (TFPI), qui est un régulateur majeur de la coagulation (Ducobu et al., 2010).

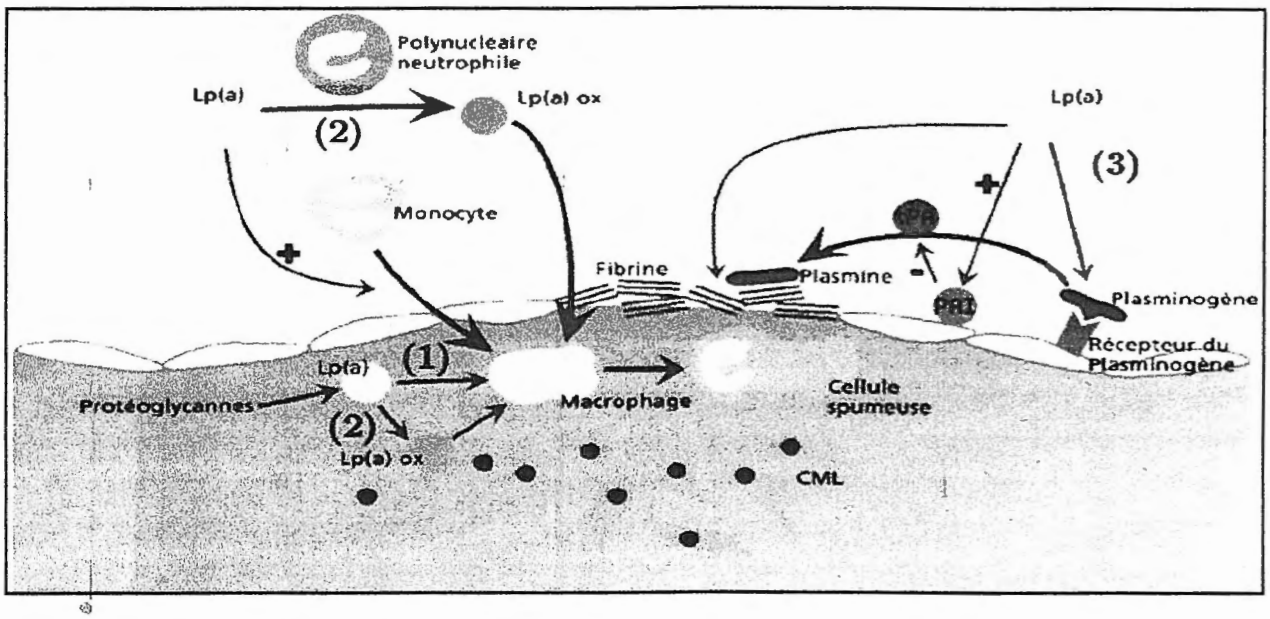

Figure 11: principales voies d'action potentielles de la Lp(a) au niveau de la paroi vasculaire (Christophe et al., 1998).

(1) Formation de complexes Lp(a)-protéoglycannes rapidement captés par les macrophages.

(2) Oxydation de la Lp(a) par les cellules circulantes et/ou par les cellules de la paroi favorisant sa captation par les macrophages résidants.

(3) Action sur l'homéostasie fibrinolytique locale, par modulation de la synthèse et de la sécrétion du tPA et du PAI-1.

IV.2. La lipoprotéine (a) et pathologie athérosclérotique

La lipoprotéine (a) est considérée comme un facteur de risque de survenue précoce de l'athérosclérose. Plusieurs hypothèses ont été mises pour expliquer l'implication de la Lp (a) dans la pathogénie de l'athérosclérose. Une relation positive a été décrite entre la concentration de Lp(a) et l'incidence de maladies cardiovasculaires, infarctus du myocarde et angor instable, de maladies cérébrovasculaires, d'artérite oblitérant des membres inférieurs. La Lp(a) a aussi été impliquée dans le développement accéléré de l'athérosclérose chez les patients diabétiques et chez les sujets insuffisants rénaux hémodialysés (Turpin et al., 1997).

IV.2.1. Atteint par athérosclérose primitive

Depuis la découverte de la Lp(a), de nombreuses études, ont montrés une association entre concentrations élevées de Lp(a) et maladies par athérosclérose (le plus souvent définie comme supérieure à 0,3 g/l). La concentration de Lp(a), qui reste relativement stable au long de la vie, est considérée comme un important facteur de risque indépendant d'infarctus du myocarde précoce, en particulier chez les sujets jeunes avec antécédent familiaux de maladie vasculaire et sans autre facteur de risque. Il en est de même chez les sujets où la présence d'une Lp(a) se surajoute à une autre dyslipidémie (Guimont, 1998).

IV.2.1.1. Lp(a) et athérosclérose coronarienne

Depuis le début des années 1980, le dosage de la Lp(a) par des méthodes immunologiques quantitatives, a permis de confirmer l'association entre Lp(a) et maladies coronariennes. Des études ont montrés que la concentration de Lp(a) des patients avec maladie coronarienne sévère, sont presque deux fois supérieures à celles des sujets normaux, ceci indépendamment de la taille des isoforme d'apo(a) (Laraqui et al., 2002). D'autres études ont montré aussi que les concentrations de Lp(a) pourraient inhiber la fibrinolyse intrinsèque et que les survivants d'infarctus ayant un taux élevé de Lp(a) ont une persistance de l'occlusion plus fréquente que ceux à plus faible taux (Couderc et Maachi, 1999).

IV.2.1.2. Lp(a) et maladies cérébrovasculaires

Des études montrent une association positive entre concentrations élevées de Lp(a) et la survenue d'infarctus cérébraux par occlusion d'une artère corticale. Cependant, la taille de l'apo(a) a un rôle déterminant dans cette augmentation du risque d'AVC. En effet, plus la taille de l'apo(a) est petite, plus le risque d'AVC est grand, à concentration de Lp(a) identique (Markush et al., 1997). L'augmentation de la Lp(a) et la diminution des HDL sont les paramètres les plus discriminants entre présence et absence d'ischémie cérébrale, y compris chez les sujets normolipidémiques, et doivent être pris en considération en plus des autres facteurs classiques (Philip et Connelly, 2003).

IV.2.1.3. La lipoprotéine (a) et l'artériopathie des membres inférieurs

Les concentrations de Lp(a) sont significativement plus élevées chez les malades, mais ne sont pas associées à la sévérité de la maladie, le tabagisme et le diabète restent les principaux facteurs de risque mais le fibrinogène et la Lp(a) sont également à prendre en considération (Guimont, 1998).

IV.2.2. Les pathologies avec athérosclérose secondaire

Un certain nombre de maladies entraînent des perturbations du métabolisme des lipoprotéines (dyslipidémies secondaires) qui vont favoriser, en l'absence de traitement de la maladie primitive, le développement de l'athérosclérose et augmenter le risque de pathologies vasculaires qui constituent souvent la première cause de décès de ces maladies. Certaines dyslipidémies secondaires peuvent être découvertes avant l'apparition des signes cliniques de la maladie primitive (hypercholestérolémie et hypothyroïdie, hypertriglycéridémie et diabète), d'autres accompagnent l'évolution de la maladie (dyslipidémies du syndrome néphrotique, de l'insuffisance rénale, ...) (Guimont, 1998).

IV.2.2.1. La lipoprotéine (a) et l'insuffisance rénale chronique

La Lp (a) a été régulièrement trouvée élevée chez une proportion importante des patients protéinuriques ou au stade d'insuffisance rénale terminale. La concentration plasmatique de la Lp (a) est génétiquement déterminée, principalement par le polymorphisme de taille de l'apo (a). Toutefois, chez les patients protéinuriques, néphrotiques ou dialysés, l'élévation de la Lp (a) n'est pas liée seulement au polymorphisme de taille de l'apo (a). Il a été suggéré que la taille des particules d'apo (a) et la concentration plasmatique de la Lp (a) ont un effet synergique sur l'athérome avancé (Descamps et Persu, 2010).

L'urémie peut être considérée comme un état d'activation de la réponse de phase aiguë. Des concentrations élevées de l'interleukine-6 et de la protéine C réactive (CRP) prédisent l'évolution globale et la mortalité cardiovasculaire chez les patients hémodialysés. Dans ce milieu micro-inflammatoire, un grand nombre de protéines athérogène [fibrinogène, Lp (a)] ont un taux sérique élevé tandis que de nombreux facteurs antiathérogènes sont diminués. Parmi ces derniers, un taux faible du cholestérol HDL et de l'apolipoprotéine A1 est l'anomalie la plus importante (Marcovina et koschinsky, 1999).

IV.2.2.2. La lipoprotéine (a) et le diabéte

L'athérosclérose est la complication la plus fréquente du diabète et le risque de maladie coronarienne chez le diabétique est multiplié par 2 ou 3 par rapport à la population générale, notamment en cas de mauvais contrôle de la glycémie (Farnier, 2002). En effet, un mauvais contrôle du diabète s'accompagne toujours d'un profil lipidique athérogène, car les altérations du métabolisme glucidique entraînent des modifications du métabolisme des lipoprotéines.

L'hypertriglycéridémie est l'anomalie lipidique la plus fréquente chez le diabétique (Giumont, 1998).

A. Le diabète non insulinodépendant

Chez les diabétique de type 2 les facteurs de risque comme l'obésité, les dyslipidémies et l'HTA, n'expliquent pas complètement l'augmentation des pathologies cardiovasculaires. La rigidité vasculaire fait partie des facteurs de risque indépendants des autres facteurs cardio-vasculaires. Elle est due à l'accumulation des cellules musculaires et de calcium dans le vaisseau, entrainant ainsi une perte d'élasticité de la paroi. Le diabète de type 2 est un des éléments favorisant la rigidité vasculaire.

Une étude récente met en évidence une corrélation positive entre la concentration de la Lp(a) et la rigidité aortique dans le diabète de type 2 (Leutenegge, 1995). Ainsi, la Lp(a) est un facteur de risque de macro angiopathie dans le diabète de type 2 La concentration de Lp(a) serait également inversement corrélée a l'insulinémie (Gimont, 1998).

Ainsi l'hyperinsulinisme retrouve dans le diabète de type 2 serait responsable de la diminution de la concentration de Lp(a), La concentration de Lp(a) est inversement proportionnelle à sa masse moléculaire, et donc à la taille de l'isfoforme. Ainsi, les isoformes de plus faible masse moléculaire correspondent à une concentration élevée de Lp(a). Une étude a rapporté la répartition identique des phénotypes d'apo(a) dans une population de diabétiques de type 2 et une population témoin. Une étude plus récente observe une fréquence plus élevée des isoformes d'apo(a) de faible masse moléculaire dans une population de diabétiques de type 2 (Gimont, 1998).

B. Le diabète insulinodépendant

Dans le diabète de type 1, des controverses identiques avec des études mettant en évidence une augmentation de la concentration de Lp(a), et d'autres ne confirmant pas cette observation. L'étude de Kronenberg et al en 1999 montre chez les patients diabétiques de type 1 avec 15 ans d'évolution des concentrations de Lp(a) élevées comparées au groupe contrôle, principalement associées à des isoforme de faible masse moléculaire.

Une étude portant sur 148 patients diabétiques (59 patients de type 1 et 89 de type 2) met en évidence une plus grande fréquence des isoformes de faible masse moléculaire dans la population des diabétiques de type 2 (Ribault et al., 2000). A l'inverse, les études sur le phénotype de l'apo(a) dans le diabéte de type 1 ne montrent pas de différence significative (Sabbah, 2007).

IV.2.2.3. L'hypothyroïdie

Les hormones thyroïdiennes, thyroxine (T4) et triiodothyronine (T3) agissent à plusieurs niveaux du métabolisme lipidique. Chez les hypothyroïdiens, il existe une relation très étroite entre l'index de thyroxine libre, reflet du statut thyroïdien, et la concentration de Lp(a). Le risque accru d'athérosclérose précoce chez les hypothyroïdiens a été attribué aux concentrations augmentées de cholestérol des LDL et d'apoB mais les concentrations augmentées de Lp(a) trouvées chez ces patients pourraient accélérer le développement de la maladie.

Des mécanismes hormono-dépendants sont susceptibles d'expliquer l'influence du statut thyroïdien sur les concentrations de Lp(a). Les taux de Lp(a) sont génétiquement déterminés par le taux de synthèse hépatique de l'apo(a), or il a été montré que l'administration de T3 diminue le taux de synthèse hépatique de l'apoB. Comme l'apoB et la Lp(a) se comportent de façon parallèle chez les hyperthyroïdiens, des travaux ont considérés comme probable que les hormones thyroïdiennes diminuent la synthèse d'apo(a) et la sécrétion de Lp(a). Toutefois chez les hypothyroïdiens, c'est la diminution d'activité des voies cataboliques des LDL (récepteurs des LDL et récepteurs scavenger) qui expliquerait l'augmentation des concentrations de Lp(a) plus qu'une augmentation de synthèse (Guimont, 1998).

Conclusion

L'athérosclérose est une maladie multifactorielle et polygénique. Les lipoprotéines, chargées du transport du cholestérol dans l'organisme, sont également un facteur important parmi lesquels la lipoprotéine Lp(a); une particule proche des LDL qui occupe une place particulière.

Le mécanisme d'action de cette lipoprotéine n'est pas encore clairement établi ; il est cependant admis que la Lp(a), en raison de sa structure particulière, elle possède également une action prothrombogène/antifibrinolytique, par l'homologie de structure de l'apolipoprotéine(a) avec le plasminogène, qui lui permet d'interférer avec les actions physiologiques de ce dernier, en particulier pour sa fixation à la fibrine ou à ses récepteurs endothéliaux.

L'intérêt porté à cette lipoprotéine a été suscité par l'incidence élevée des coronaropathies chez les individus ayant des taux plasmatiques élevés de Lp(a). Des études confirment chez les sujets coronariens des résultats publiés dans la littérature générale. Ainsi, il a été montré que des valeurs de Lp(a) supérieures à 0.3 g/l sont associées à la survenue de l'athérosclérose coronaire.

Enfin il a été montré qu'il existe une association positive entre les concentrations élevées de la Lp(a) et la survenue des accidents cardiovasculaire par occlusion d'une artère, donc il existe une forte relation entre la lipoprotéine (a) et l'athérosclérose.

Références bibliographiques

Les références bibliographiques

Alais C et Linden G. (1997). Abrégé de biochimie alimentaire. Edition Masson. Paris. 4eme édition. P : 63, 69- 72.

Arbouche Z. (2007). Les effets du traitement substitutif post ménopausique chez la diabétique de type, sur le métabolisme glucidique. Thèse de doctorat. Université d'Alger. Faculté de Médecine. P : 34.

Aure P. (2000). Cardiologie. Tout le programme de l'internat en question et réponses. Edition ESTEM. P : 189-192.

Baudat N. (2008). Nutrition. Edition lamarre. P : 215-216.

Bauters C., Amouyel P., Ferrières., Durand I. (2001). Athérothrombose Tome I. Edition John Libbey Eurotex. Paris. P : 4, 6, 18, 19.

Belkheiri N. (2010). Dérives phénoliques à activités antiathérogènes. Thèse de doctorat. Université Toulouse. Spécialité : Chimie-Biologie-Santé. P : 22.

Belmatoug N., Cohen A. (2002). Cœur et médicine interne tome II .Edition ESTEM. Paris. P: 1690.

Besson N. (2006). Analyse biochimique du bis (monoacylglycérol) phosphate dans les cellules monocycytique THP-1 et études de son rôle sur le trafic intracellulaire du cholestérol. Thèse de doctorat. Institut national des sciences appliquées de lyon. P : 12, 21, 22.

Boland B, Chenue P, Descamps O, Hermans M, Selvais PH, Prévost C, Jeanjean M et Brohet CH. (2000). Les dyslipidémies en médecine générale détection, attitude et traitement. *Louvain Med.*119: 79-90.

Bonnet J. (2005). Athérosclérose. Edition Elsevier SAS. P: 445, 447.

Boizel R. (2000). Athérosclérose et artériosclérose des petits vaisseaux chez l'insuffisant rénal chronique et après transplantation : facteurs lipidiques. *Néphrologie.* 21 (7) : 329-332.

Borel J.P., Maquart., F.X., Gillery P et Exposito, M. (1999). Biochimie pour le clinicien. Mécanismes moléculaires et chimiques à l'origine des maladies. Editions Fraison Roche. Paris. P : 108.

Bounhounre J.p. (2001). Paroi artérielle et complication de l'hypertension artérielle. Edition médicale. P : 5-17.

Broisat A., Riou L., Fagret D., Ghezzi C. (2005). Physiopathologie de la plaque d'athérome vulnérable. *Médecine Nucléaire - Imagerie fonctionnelle et métabolique.* 29 (4) : 201.

Brun JM et Rudoni S. (1999). Dyslipidémies. Elsevier. Paris. P : 1-4.

Cailluaud D., Galinier M., Elbaz M., carrié D., Peul J. Fauvel M. (2001). Athérosclérose : le rôle de monoxyde (NO). *Presse Med.* 30 (1) : 41.

Capron L et Wyplosz B. (1999). Athérosclérose : description, métabolisme, et étiologie. Edition Elsevier. Paris. P : 2, 3.

Cattera J.P et Bourassa M. (1984). La maladie coronienne. Edition Flamarion medcine sciences. P : 177-128.

Christophe P., Cardon A., Beaudeux J.L et Peynet J. (1998). Aspects physiopathologiques de l'athérothrombogénicité de la lipoprotéine(a). *Sang Thrombose Vaisseaux.* 10(1) : 29-38.

Clavel S., Leaute S., Jouanel P. (1998). Influence de l'exercice physique sur la concentration plasmatique de lipoprotéine(a) chez de jeunes athlètes. Edition Elsevier. Paris. P : 132-134.

Couderc R et Maachi M. (1999). La lipoprotéine (a), intérêt de son dosage pour évaluer le risque cardiovasculaire. *Annales de Biologie Clinique.* 57(2) : 157-67.

Couet C., Schmitz J et Bresson J.L. (1991). Les lipides. Edition Lavoisier-Tec & Doc Ed, Paris. P: 28.

Cunningham K.S., Gotlieb A.I. (2005). the role of shear stress in the pathogenesis of atherosclerosis. *Lab Invest* .85(1) : 9-23.

Dairou F. (1998). Hyperlipoprotéinémies, Diagnostic et traitement. Edition Elsevier Paris. P: 1, 2.

D'alché E.P. (1999). Comprendre la physiologie cardiovasculaire. Edition Flammarion Médécine-Science. P : 68.

Dawn B.M. (1998). Biochimie. Editions Pradel. Paris. P: 6.

De Brouckère V., Liénart F et Ducobu J. (2011). Données nouvelles sur la lipoprotéine (a) Médecine & Nutrition. *Rev Med Brux.* 47 (2) : 11-16.

Delarue J et Laumonier R. (1969). Anatomie pathologique-pathologie spéciale. Édition médicale Flammarion. P : 74-79.

Delattre J., Durand G et Jardillier J.C. (2003). Biochimie pathologique. Aspects moléculaires et cellulaires. Edition Médecine-sciences Flammarion. P : 83, 84, 88, 95, 96, 99, 100.

Delattre J., Durand G et Jardillier J.C. (2005). Biochimie pathologique. Edition Copyright. P : 83-89.

Deramchia K. (2010). Interrogation de la plaque d'athérome par Phage display in vivo: une approche pour un ciblage moléculaire à l'aide d'anticorps humains. Thèse de doctorat. Université de Bordeaux. Option de Biologie cellulaire et Physiopathologie. P: 17 ,42.

Descamps O.S., Persu A. (2010). Maladies rénales chroniques et dyslipidémies. *Louvain Med.* 129 (5): 169-178.

Douzat M., Rabhi Y., Lauraire M.C., Gariépy J., Simon A., Rouvière R., Raczka, V., Laroche, J.P et Janbon, C. (1999). Etude ultrasonographie de la paroi artérielle. Edition Elsevier, Paris. P : 2.

Ducobu J, De Brouckère V et Liénart F. (2010). Données nouvelles sur la lipoprotéine(a) : une curiosité biochimique ou un facteur de risque cardiovasculaire important. *Rev Med Brux.* 31 : 171-176.

Edjeme-Ake A., Garnotel R., Anglés-Cano E et Monnet P. (2007). Valeurs sériques de la lipoprotéine(a) chez l'Ivoirien présumé sain : étude comparée de deux méthodes de dosage immunochimiques. *Gillery, Ann Biol Clin.* 65 (6) : 629-35.

Emmerich J. (1998). Maladies des vaisseaux. Edition Doin. Paris. P: 57-70.

Emmerich J., Bruneval P. (2000). L'athérosclérose. Edition John Libbey CIC. Paris. P: 72.

Ernst A., Helmhold M., Brunner C., Pethoschramm A., Armstrong V.W et Muller H.J. (1995). Identification of two functionally distinct lysine-binding sites in kringle 37 and in kringles 32-36 of human apolipoprotein (a). *J Biol Chem.* 270: 6227-6234.

Farnier M. (2002). Dyslipidémie de diabétique. Edition John Libbey Eurotexte. Paris. P : 59, 60.

Faure P. (2012). Le rôle du pharmacien d'officine dans la prise en charge des dyslipidémies: de la sécurisation a l'accompagnement. Thèse de doctorat. Université joseph fourrier faculté de pharmacie de Grenoble. P : 41.

Fayssoil A. (2010). Pour enfinir avec l'infractuce de myocarde. Edition Puldi book. Paris. P: 22.

Fernet P., Flurence M et Souberan N. (2005). Les cahiers scientifiques et techniques de l'OIV : vin et MCV. Edition OIV. P : 11, 13, 96, 72, 70.

Giroud J.P et Hagege C. (1994). Se soigner seul sans danger : tout sur les 5000 médicaments sans ordonnance. Edition de Rocher. P: 67.

Grimaltidi A. (2004). Dyslipidémie et athérogènes. Edition Elsevier SAS. Paris. P : 228, 230.

Gonbert S. (2002). La lipoprotéine(a).Édition de Médecine Thérapeutique Endocrinologie & Reproduction. Paris. 4eme édition. P: 7-42.

Goussault Y. (2002). La lipoprotéine(a). *Revue Française des Laboratoires.* (340) : 27-28.

Guimont M.C. (1998). La lipoprotéine Lp(a) : son intérêt dans l'interprétation du bilan lipidique. Thèse de doctorat. Université Paris V (Rene Descartes). Faculté des sciences pharmaceutiques et biologiques. P: 43, 49, 120, 164, 165, 178.

Hames B.D., Hooper N.M et Houghton J.D. (2000). L'essentiel en biochimie. Port royal livres, Paris. P : 324-328.

Igor B. (1994). L'encyclopédie médicale de la santé guide pratique de la famille. Edition T.D.S/ Litterad. P : 376

Ingueneau C. (2010). Régulation de la signalisation calcique dans l'apoptose induite par les lipoprotéines oxydées. Implication dans l'athérosclérose. Thèse de doctorat. Université Toulouse. Discipline : Biologie Cellulaire. P : 17-25.

Jobin F. (1995). La thrombose. Edition Maloine ISNB. Paris. P : 93

Kassam S et Stewart D. (2001). Facteurs de risque inhabituels de coronaropathie. Cardiologie *Conférences scientifiques.* 5 (8) : 1-2.

Kazi-Aoul T. (1989). Cours de biochimie étude des lipides et des lipoprotéines. Office des publications universitaires. P : 54, 55, 95, 96, 100, 102.

Koohman J et Rohm Kh. (2003). Atlas de poche de biochimie. Edition Médecine-Science Flammarion. 3eme édition. P: 46-49.

Kraft H.G., Menzel H.J., Hoppichler F., Vogel W et Utermann G. (1989). Changes of genetic apolipoprotein phenotypes caused by liver transplantation: Implication for apolipoproteins synthesis. *J Clin Invest.* 83: 137-142.

Laraqui A. (2006). Etude des facteurs métaboliques et polymorphismes génétiques prédisposant à la survenue de l'athérosclérose coronaire. Thèse de doctorat. Université Mohammed V-AGDAL. Faculté des sciences rabat. P: 19-28.

Laraqui A., Bennouar A., Meggouh F., Allami A., Benkouk F., El Haitem N., Benomar A., Fellat S., Benomar M. (2002). Homocystéine, lipoprotéine (a) : facteurs de risque de l'athérosclérose coronarienne. *Annales de biologie clinique.* 60(5): 549-557.

Léoni J. (2001). Physiopathologie de l'athérosclérose. Mécanisme et prévention de l'athérothrombose. Thèse de doctorat. Université de Franche-Comté. P: 10, 11, 17, 18.

Leopold J. A and Loscalzo J. (2000). Clinical importance of understanding vascular biology. *Cardiol.Rev.* 8: 115-123.

Luc G., Lecerf J.M., Hacgulla E., Fruchart J.C et Devulder B. (1991). Cholestérol et l'athérosclérose. Edition Masson. Paris. P: 3, 200, 205.

Marchina J.C (1993). L'hypertension artérielle et les facteurs de risque cardiovasculaires. Edition Albin michel SA. Paris. P: 20.

Marcovina SM et koschinsky ML. (1999). Lipoprotein (a) concentration and apolipoprotein (a) size: asynergistic role in advanced atherosclerosis. *Circulation.* 100: 1151-1153.

Markush S., Kapadia R., Sherwood R.A. (1997). Relatioship between lipoprotein (a) and both stroke and carotid atheroma. *Ann. Clin. Biochem.* 34: 360-365

Medina I, Sacchi R et Aubourg S.P. (1995). Documents de Biologie Cellulaire: structure des lipides. *Journal of the Science of Food and Agriculture.* (69): 445-450.

Mestre C., Graurd A., Fournis Y., Mamelle M., Landtaulte E., Cambrillate N. (1998). Importance de la lipoprotéine (a) comme facteur prédictif de l'athérosclérose coronarienne. *Presse Med* .27 (18) 894.

Motreff P. (2005). Facteurs de risque cardio-vasculaire. Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé. Prise. P : 3-7.

Moussard C. (2004). Biochimie structurale et métabolique médecine, pharmacie, sciences de Boeck et Larcier. 2eme édition. P: 145-149,193-195.

Pakozdi A., Besenyei T., Paragh G., Alisa E., Szekanecz Z. (2009). cellules endothéliales progénitrices dans la vasculogénèse et l'athérocslérose. *Rev Rhum.* 76 (12): 1271-1273.

Passeron J. (1999). Facteurs de risque cardiovasculaire. Edition Elsevier Masson. Paris. P : 16.

Perdu J., Lopez-Sublet M., Mourad J-J. (2003). Prise en charge médicamenteuse du patient Artéritique. *Sang Thrombose Vaisseaux.* 15 (9-10) : 537.

Philip W et Connelly Ph. (2003). La lipoprotéine (a) : Un facteur de risque complexe de coronaropathie. *Endocrinologie conférences scientifiques.* 3 (5) : 1-6.

Priollet, M ; Samama. (1994). Thrombose veineuse des membres, 2eme édition. Paris. P : 87.

Rader D.J., Cain W., Ikewaki K., Talley G., Zech L.A., Usher D et Brewer H.B. (1994). The inverse association of plasma lipoprotein (a) concentrations with apolipoprotéine (a) isoforme size is not due to differences in LP (a) catabolism but to differences in production rate. *J Clin Invest.* 93: 2758-2763.

Rahal, S. (2009). Chimie des produits naturels et des êtres vivants. 2emeédition, Office des publications universitaires. P: 39, 51.

Raisonnier A. (2003). Lipides et lipoprotéines. Thèse de doctorat. Université PARIS-VI Pierre et Marie Curie. Faculté de Médecine. P : 88,101-106.

Renaudin J.M., Chardigny C., Morel P.S.V., Chemla E et Fabiani JN. (2003). Vasoréactivité artérielle et veineuse. Edition Elsevier SAS. Paris. P : 3.

Renaud C. (2011). L'infarctus cérébral artériel du nouveau-né à terme: Présentation clinique, Facteurs de risques et déterminants évolutifs à partir d'une cohorte prospective multicentrique d'épidémiologie descriptive. Thèse de doctorat. Université Jean Monnet – Saint Etienne. P : 4.

Reno P. (2004). Athérome et autoimmunité. *Press Med.* 33 (20): 1471-1474

Ribault A., Durou M., Letellier C., Wojcik F., Poirier J., Ruelland A. (2000). Determination of lipoprotein(a) concentrations and apolipoprotein(a) molecular weights in diabetic patients. *Diabetes Metab.* 26 (2): 107-112.

Rousseaux J. (2005). Lipoprotéines et athérosclérose. Edition Masson. P: 27.

Ruiz J., Keller U., Bulliard C. (2002). Les facteurs de risque des maladies cardio-vasculaires. Agence de santé publique du Canada (ASPC). P: 13.

Russo G., Leopold J. A., and Loscalzo J. (2002). Vasoactive substances: nitric oxide and endothelial dysfunction in atherosclerosis. *Vascul .Pharmacol.* 38:259-269.

Sabbah N. (2007). Influence de l'apolipoprotéine(a) sur les fonctions inflammatoires des monocytes dans un modele in vitro d'interaction avec le collagène de type I. Thèse de doctorat. Université de Reims-Champagne Ardenne. Spécialité de Biochimie et Biologie Moléculaire. P: 24,79-88.

Sirol M. (2006). Caractérisation de la plaque d'athérome en imagerie par résonance magnétique. *MT Cardio.* 2 (6) : 601-610.

Tedgui A et Mallat Z. (1999). Atherosclerotic plaque formation. *Rev Prat.* 49 : 2081-2086.

Tedgui A et Mallat Z. (2001). Athérosclérose et inflammation. Edition médcine science Flammarion. paris.17 :162-169.

Tedgui A. et Chapman J. (2004). Pathogenèse de l'athérosclérose. Edition Elsevier SAS. Paris. P : 3, 5, 6, 7.

Tiahou G., Aveynier E., Djessou P., Sess D et Cristol J.P. (2005). Étude du phénotype de la lipoprotéine (a) chez l'Ivoirien. *Bull Soc Pathol Exot.* 98(2): 99-103.

Turpin H. (1992). Alimentation et nutrition humaine. Edition ESF. P : 151-152.

Turpin G. (1997). Pourquoi, quand, comment traiter les dyslipoproteinémies. Editions Masson. P : 30-67, 70-92, 164-176.

Turpin G et Burchert E. (1998). Hypercholestérolémie. Edition Masson paris. P : 15

Turpin G., Tunstall-Pedoe H., Kuulasmaa K., Amouyel P., Arveiler D et Bruckert E. (1999). L'hypercholestérolémie. Masson Paris. P : 23-60.

Utermann G, Menzel HG, Duba HC, Kemmler HG et Seitz C. (1987). LP (a) glycoprotein phenotypes. Inheritance and relation to Lp (a)-lipoprotein concentrations in plasma. *J Clin Inest.* 80: 458-465.

Valdiguié P. (1995). Biochimie clinique. Editions médicales internationales (EM inter). P : 194.

Weinman S et Methul P. (2004). Toute la biochimie. Edition Dunod. Paris. P: 82-86.

Wilcken D.E., Wang X.L., Greenwood J.L et Lynch J. (1993). Lipoprotein (a) and apolipoprotein B and A-I in children and coronary vascular events in their grandparents. *J Podiatry.* 123: 519-526.

Williams J.K., Bellinger D.A., Nichols T.C., Griggs T.R., Bumol T.F., Fouts R.L et Clarkson TB. (1993). Occlusive arterial thrombosis in cynomologus monkeys with varying plasma concentration of lipoprotein(a). *Arterioscler Throm.* 13: 548-54.

Glossaire

Glossaire

Anévrysme ou Anévrisme : Dilatation d'une artère de la paroi du cœur.

Angor ou Angine de poitrine : Syndrome caractérisé par des douleurs aiguës de la poitrine, dû à une insuffisance coronaire et pouvant évoluer l'infarctus.

Aorte : Artère qui nait à la base du ventricule gauche du cœur et qui est le tronc commun des artères portant le sang oxygéné dans toutes les parties du corps.

Artériopathie : Toute maladie des artères, quelque soit la cause.

Carotide : Chacune des artères qui conduisent le sang du cœur à la tête.

Coronaropathie : maladie affectant les artères coronaires (artères entourant le cœur et l'alimentant en sang). Le rétrécissement de la lumière interne des artères coronaires par la formation d'une plaque d'athérome (accumulation de cholestérol et d'autres lipides, de calcium et d'autres éléments transportés par le sang) en est la cause.

Embolie : obstruction soudaine d'une artère par un caillot ou un corps étranger transporté par le sang.

Hématome: une collection de sang coagulé hors d'une cavité vasculaire

Infarctus : Lésion nécrotique des tissus due à un trouble circulatoire, et s'accompagnant le plus souvent d'une infiltration lipidique.

Ischémie (sténose): affection résultant de la diminution du flux sanguin en raison d'une obstruction. L'ischémie est réversible si le flux sanguin normal peut être rétabli.

Métalloprotéinases Les métalloprotéinases (MMP) secrétées par les macrophages et les cellules musculaires lisses lors de leur migration, telles que les collagénases, élastases et stromelisines, jouent également un rôle majeur dans la déstabilisation de la plaque.

Plaque d'athérome (Lésion Artérielle) : accumulation de calcium, de débris cellulaires, de dépôts lipidiques ou de collagène dans un vaisseau coronaire entraînant le rétrécissement de la lumière

Récepteurs scavengers : Ils sont regroupés en fonction de leur homologie de séquence et de structure, et caractérisés par leur capacité à lier des macromolécules négativement chargées, dont les LDL oxydées et les corps apoptotiques.

Sclérose: augmentation anormale dans le tissu conjonctif d'un organe des fibres de collagène ou élastiques, en quantité et/ou en épaisseur. Synonyme: fibrose. De façon générale, le terme sclérose désigne toute dégénérescence fibreuse d'un tissu ou d'un organe

Thrombose : correspond à la coagulation du sang dans une cavité vasculaire (cœur, artère, veine, capillaire) au cours de la vie.

Thrombus : caillot sanguin formé après la mort (caillots post-mortem ou cadavériques)

Vasa vasorum : micro vaisseaux (capillaires) dont la paroi n'est constituée que d'une seule cellule endothéliale

Réalisé par :

- **Amara Hana**
- **Achouche Yasmina**

Encadreur : BENESGHRIER Salima

Date de soutenance : 28 /06/2012

Thème : La lipoprotéine (a) : son intérêt dans l'interprétation du bilan lipidique dans le cas des pathologies par l'athérosclérose

Résumé

L'athérosclérose est une maladie des artères, à l'origine de la plupart des accidents cardiovasculaires graves. Elle concerne des lésions des parois de toutes les artères de gros et moyenne calibre ; coronaires, carotides, cérébrales et des membres inférieurs qui conduisent à la survenue de thromboses. Les manifestations cliniques de l'athérosclérose sont nombreuses, les principales sont: l'accident vasculaire cérébral ischémique, l'infarctus du myocarde et l'artériopathie oblitérant des membres inférieurs.

L'athérosclérose est une pathologie multifactorielle, parmi ces facteurs, la lipoprotéine (a). Le mécanisme d'action de cette lipoprotéine n'est pas encore clairement établi ; il est cependant admis que la Lp(a), en raison de sa structure particulière, un composant semblable aux lipoprotéines de faible densité (LDL) et une glycoprotéine structuralement proche du plasminogène l'apo(a), serait capable de favoriser les deux états pathologiques : l'athérogenèse et la thrombogenèse.

Mots clés : Athérosclérose, artère, lipoprotéine (a), athérogenèse, thrombogenèse, LDL.

Samary

Atherosclerosis is a disease of the arteries, causing most serious cardiovascular events. It covers damage to the walls of all arteries of large and medium caliber coronary, carotid, cerebral and lower limbs that lead to the occurrence of thrombosis. The clinical manifestations of atherosclerosis are numerous, the principal are: ischemic stroke, myocardial infarction and peripheral arterial occlusive lower limb.

Atherosclerosis is a multifactorial disease, among these factors, lipoprotein (a). The mechanism of action of this lipoprotein is not yet clear, however it is accepted that Lp (a), because of its special structure, a component similar to low density lipoprotein (LDL) and a glycoprotein structurally similar plasminogen apo (a), would be capable of promoting: atherogenesis and thrombogenesis.

Key words: Atherosclerosis, artery, lipoprotein (a), atherogenesis, thrombogenesis, LDL.

الملخص

تصلب الشرايين هو مرض مسؤول عن أغلبية الإصابات الخطيرة للأوعية الدموية للقلب و هو يخص الأضرار التي تصيب جدران جميع الشرايين الكبيرة و المتوسطة؛ الشرايين التاجية، السباتية،المخية و شرايين الأطراف السفلية مما يؤدي إلى حدوث جلطة. المظاهر السريرية لتصلب الشرايين عديدة أهمها : إصابة الأوعية الدماغية، إحتشاء عضلة القلب والأطراف السفلية.

تصلب الشرايين هو مرض متعدد العوامل من بين هده العوامل البروتين الذهني (أ). آلية عمل هدا البروتين الذهني ليست واضحة بعد لكن من المقبول أن يكون قادر على تعزيز الحالتين المرضيتين تصلب الشرايين و تكون الخترات بسبب بنيته الخاصة فهو يحتوي على مكون يشبه البروتين الذهني المنخفض الكثافة (LDL) و بروتين سكري apo(a) يشبه مولد مولد البلازمين.

الكلمات المفتاحية: تصلب الشرايين، الأوعية الدموية، البروتين الذهني(أ)، تكون الخترات، LDL