

République Algérienne Démocratique et Populaire
Ministère de l'Enseignement Supérieur
et de la Recherche Scientifique
Université de Jijel



ABB.001/08

Faculté des Sciences
Département du Biologie Moléculaire et Cellulaire

01
02

Mémoire

De Fin d'Etudes en Vue de l'Obtention du Diplôme d'Etudes
Universitaires Appliquées en Biologie (D.E.U.A)

Option : ABB

Thème

Lipides : leur exploration chez l'homme



Membre du jury :

- ◆ Encadreur : LAID Essaid
- ◆ Examinateur : BENGUEDOUAR Lamia
- ◆

Présenté par :

- ◆ KHEMISSI Wahiba
- ◆ BOULOSSAKH Farida



Promotion Juin : 2008

Remerciements

Nous remercions dieux le tout puissant qui nous a donnée la force, la volonté pour accomplir ce modeste travail.

Nous tenons à formuler notre gratitude et notre profonde reconnaissance à l'égard de notre promoteur Monsieur « Laïb Saïd » qui a suivi notre travail avec patience et beaucoup d'intérêt.

- *Les membres de Jury qui ont accepté de juger notre travail.*
- *Les enseignants de l'institut des sciences de la nature de l'université de Jijel.*
- *Toute personne ayant contribué à l'élaboration de ce travail de près ou de loin surtout nôtres familles , Hadjira , Morad et Dris.*

« W F H »



SOMMAIRE

INTRODUCTION

CHAPITRE I : CLASSIFICATIONS ET FONCTIONS DES LIPIDES

I-Classifications des lipides.....	01
1-Les lipides simples.....	01
A-Glycérides(acylglycérols).....	01
A-1-Monoacylglycérol(mono glycérides).....	01
A-2-Diacylglycérols:diglycérides.....	01
A-3-Triacylglycérol(triglycerides).....	01
B-Cérides.....	02
C-Stérides.....	02
2-Les lipides complexes.....	02
A-Sphingolipides.....	02
A-1-Céramides.....	03
A-2-Sphingomyélines.....	03
A-3-Les glycolipides acides.....	03
A-4-Glycolipides neutres(cérébrosides).....	04
B-Glycérophospho lipides(phospho glycérides).....	04
B-1-Plasmalogène(alkényl phosphatides).....	05
B-2-L'acides phosphatidique.....	05
B-3-Dérivés d'acide phosphatidique.....	05
B-3-1-Phosphatidyl-cholines(lécithines).....	05
B-3-2-L'éthanolamine dans les phosphatidyl-éthanolamines(PE).....	05
B-3-3-La sérine dans les phosphatidil-sérines(PS).....	06
B-3-4-Le glycérol dans les phosphatidyl-glycérols(PG).....	06
B-3-5-L'inositol un polyalcool cyclique,dans les phosphatidyl-inositols.....	06
B-3-6-Les diphosphatidyls glycérols (les glycérophosphatides«doubles»).....	06
3-Les acides gras.....	06

3-A-Les acides gras saturés.....	06
3-B-Les acides gras insaturés	07
4-Les eicosanoïdes.....	07
4-A-Les prostaglandines(PG).....	07
4-B-Les thromboxanes (PX).....	08
4-C-Les leukotéïènes(LT).....	08
II-Fonctions des lipides.....	09

CHAPITRE II :METABOLISME DES LIPIDES DANS L'ORGANISME

A-Principales voies de synthèses et de dégradation intracellulaires des lipides...10	
1-Synthèses des acides gras	10
2-Interconversion des acides gras	10
3- β -oxydation mitochondriale et peroxysomiale.....	11
4-Synthèse des TG et des glycérolipides.....	12
5-Synthèse de sphingolipides.....	14
6-Protéines de transport des phospholipides.....	15
7-Synthèse du cholestérol et des dérivés isoprénoides.....	15
8-Catabolisme du cholestérol,synthèse des acides biliaires.....	16
B-Absorption intestinale des lipides.....	17
1-Hydrolyse intestinale des lipides.....	17
2-Passage transintestinal.....	18
C-Transport extracellulaire des lipides.....	19
1-Lipoprotéines.....	19
2-Métabolisme des lipoprotéines	21
a-Vois oxogène.....	22
b-Vois endogène.....	22
c-vois inverse.....	22
D-Régulation physiologiques.....	23
1-Synthèse et sécrétion des lipoprotéines.....	24
2-Catabolisme des lipoprotéines.....	26
3-Remodélage extracellulaire des lipoprotéines.....	30

CAPITRE III :PHYSIOPATHOLOGIE DU METABOLISME LIPIDIQUE(DYSLIPIDIMIES)

1-Lien causale avec L'athérosclérose	31
2-Dyslipidémies primitives.....	32
3- Dyslipidémies monogéniques.....	32
4- Dyslipidémies polygéniques et multifactorielles.....	33
5-Exploration des Dyslipidémies chez l'homme.....	34
6-Autres situation physiopathologiques impliquant les lipides.....	36
a-Obésité et diabète.....	36
b-Réactions inflammatoires	36
c-Lipides cancérogène.....	37
d-Dyslipidoses cellulaires	37

CHAPITRE IV :PERSPECTIVES THERAPEUTIQUES

1-Nutrition.....	38
2-Hypolipémiants.....	38
3-Thérapie génique.....	40

CONCLUSION

REFERENCES

Listes des Figures

(figure.01) Glycérol.....	p1
(figure.02) Monoacylglycérol.....	p1
(figure.03) diacylglycérol.....	p1
(figure.04) triacylglycérol	p1
(figure.05) Structure du palmitate de acétyle.....	p2
(figure.06) Noyau cyclopentanoperhydrophenanthrene.....	p2
(figure.07) sphingosine.....	p3
(figure.08) une céramide.....	p3
(figure.09) Structure de sphingomyélines.....	p3
(figure.10) Structure de gangliosides.....	p4
(figure.11) Structure de cérébrosides.....	p4
(figure.12) 1,2-diglycérides phosphatidates(glycérophosphoriques).....	p4
(figure.13) Plasmaloogène.....	p5
(figure.14) Acide phosphatidique.....	p5
(figure.15) Choline.....	p5
(figure.16) Ethanolamine.....	p5
(figure.17) sérines.....	p6
(figure.18) Glycérol.....	p6
(figure.19) Inositol.....	p6
(figure.20) cardiolipines.....	p6
(figure.21) Arachidonat.....	p7
(figure.22) Structure chimique de la prostaglandine.....	p8
(figure.23) Thromboxane.....	p8
(figure.24) Leukotriènes.....	p8
(figure.25) Synthèse des acides gras.....	p10
(figure.26) β -oxydation mitochondriale des acides gras	p12
(figure.27) Voies de synthèse des phospholipides.....	p14
(figure.28) Synthèse du cholestérol.....	p16
(figure.29) Synthèse des acides biliaires.....	p17
(figure.30) Structure générale d'une lipoprotéine.....	p19
(figure.31) Hélice à amphiphile.....	p21
(figure.32) Métabolisme des lipoprotéines : le trois grande voies de régulation	p21
(figure.33) assemblage des lipoprotéines riche en apo-B.....	p24
(figure.34) édition de l'acide ribonucléique messenger (ARNm) de l'apo-B.....	p25
(figure.35) lipoprotéine lipase (LPL) au carrefour des trois voies du Métabolisme des lipoprotéines.....	p26
(figure.36) Endocytose des lipoprotéines de basse densité (LDL) Médiée par le récepteur des LDL.....	p27
(figure.37) Famille des récepteurs de lipoprotéine.....	p28

LISTES DES TABLEAUX

TABLEAU I : Les types des lipides est leurs fonctions.....p9.

TABLEAU II :Composition des lipoprotéines.....p20.

Les abréviations

- 3) x **CE**: Cholestérol Estérifié.
- 2) x **CL** : Cholestérol Libre.
- 1) x **TG** :Triglycérides
- 4) **PL** :Phospholipides.
Prot :Protéines.
NM :Nanometre.
- 5) x **VLDL** :Very Low Density Lipoprotein.
- 6) x **IDL**:Intermediate Density Lipoprotein.
- 7) x **LDL**:Low Density lipoprotein.
- 8) x **HDL**:High Density lipoprotein.
- # **LP(a)**:Lipoprotein-(a).
- 9) x **LPL**:Lipoprotéines Lipase.
PC:Phosphatidyl Choline.
PE:Phosphatidyl Ethanolamine .
PS:Phosphatidyl Sérines.
- 5 x **ACAT**:Acyl-CoA Cholesterol Acyl Transférase.
ACD:Acyl-CoA Déshydrogénase.
RAP: Receptor Associated protein.
- 9 x **ACTI**:Acyl-CoA Carnitine , AcyltransféraseI.
apo-B:apoprotéine-B.
- x **CETP** :Cholesterylester Transfert protein.
- 5 x **PLTP** :Phospholipide Transfert protein.
MTP :Protéine de Transfert microsomial.
PDI :Disulphideisomérase Des Protéines.



Introduction

Introduction

Le professeur Jacques Polonovski avait subdivisé les lipides en deux catégories de substances : les lipides de réserve d'une part et les lipides de structure d'autre part. Mais, en dix années, les progrès de la recherche dans les sciences du vivant ont fait exploser cette classification. À un abord descriptif et assez statique s'est substituée une vision des lipides qui place d'abord leur fonction dans un contexte cellulaire et intégratif.

La grande masse des lipides de l'organisme constitue des vecteurs énergétiques à haute efficacité ou le substratum des membranes cellulaires. Ils constituent également la source d'une vaste famille de molécules informatives, dénommées médiateurs lipidiques, qui agissent sur des récepteurs membranaires ou intracellulaires.

L'hydrophobie est le caractère commun à tous les lipides, mais leur variété est immense dans les organismes vivants et l'évolution a profité de cette diversité pour conférer un large éventail de fonctions à ces molécules.

De plus, la génétique moléculaire a envahi tout le champ de la pathologie et le domaine de la lipidologie a été, pour elle, un secteur d'application particulièrement fécond. C'est ainsi que l'interaction entre les lipoprotéines de basse densité (*low density lipoprotein* [LDL]) et leur récepteur, puis leur entrée dans la cellule qui s'ensuit, représentent autant le paradigme des mécanismes moléculaires de l'endocytose des macromolécules que celui d'un mécanisme moléculaire unique d'une maladie métabolique conduisant, à terme, à l'infarctus du myocarde.

Ainsi, les hypercholestérolémies homozygotes résultant d'une anomalie de ce récepteur ont été choisies comme l'une des premières applications de la thérapie génique. Pour toutes ces raisons, ce travail a été profondément remanié pour intégrer des connaissances qui vont de la biologie moléculaire et cellulaire à la physiopathologie.

Chapitre I

Classification et fonction des lipides

Les lipides sont définis sur la base d'un critère physique commun :
Ils sont peu ou pas solubles dans l'eau et solubles dans les solvants organiques (éther, benzène,...) [1].

I - Classification des lipides :

On peut classer les lipides selon la nature et l'agencement de leurs acides gras et alcools [1] :

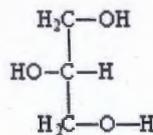
1- Les lipides simples :

Classement se fait selon la nature de l'alcool qui estérifie les acides gras [2] :

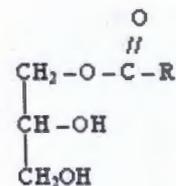
A - Glycérides (acylglycérols) :

Les glycérides sont les lipides les plus simples composés d'un alcool à trois carbones, le glycérol [3]. Ce sont les composés obtenus par estérification des fonctions alcool du glycérol par des acides gras [4] .

A-1- Monoacylglycérol (mono glycérides) [5]:

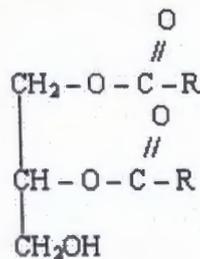


(Fig.01) Glycérol



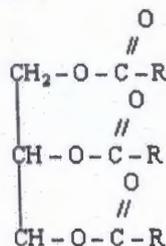
(fig.02) Monoacylglycérol

A-2- Diacylglycérols: diglycérides [5]:



(fig.03)

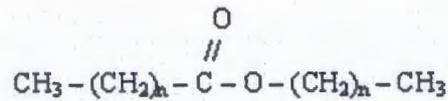
A-3- Triacylglycerol (triglycerides) [5] :



(fig.04)

B – Cérides :

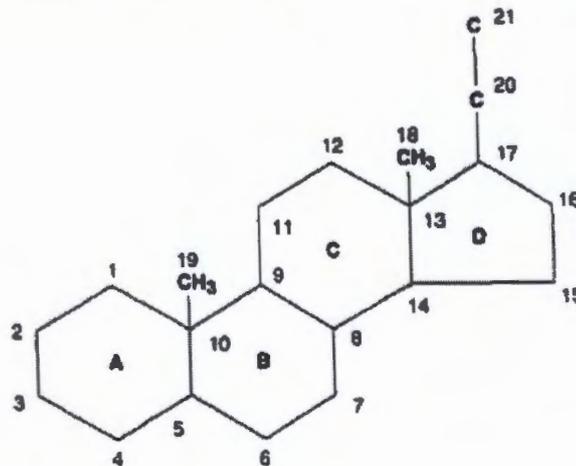
Esters d'un acide gras et d'un alcool à longue chaîne aliphatique [1]. Ce sont des esters ayant jusqu'à 50 carbones formés par l'union d'acide gras et d'alcool à longue chaîne (Exemple : le palmitate de acétyle) [4].



(Fig.05) Structure du palmitate de acétyle[4].

C – Stérides :

Les stérides gras sont estérifiés par un stérol : c'est un alcool cyclique dérivant du noyau cyclopentanoperhydrophénanthréne [2].



(fig.06) Noyau cyclopentanoperhydrophénanthréne[2].

C'est un groupe très important de lipides que l'on trouve chez tout les eucaryotes. Les stérols donnent par estérification de la fonction alcoolique en 3 par acide gras des stérides [4].

2 - Les lipides complexes :

Représentés par les phospholipides (lipides qui contiennent du phosphore) [6], regroupés en 2 grandes classes [4] :

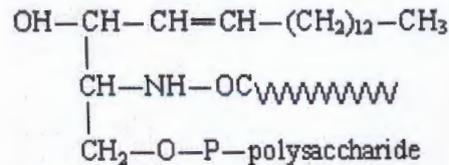
A – Sphingolipides :

Les sphingolipides, qui sont aussi des constituants importants des membranes biologiques, sont des dérivées des amino- alcools en C₁₈ comme la sphingosine [7].

A-3- Les glycolipides acides :

Appelés gangliosides, ils sont plus complexes [3].

Les gangliosides dont l'oligosaccharide est caractérisé par la présence d'acides sialiques (acide neuraminique N-acétylé ou N-glycosylé), on les trouve principalement dans les membranes du système nerveux central [1].

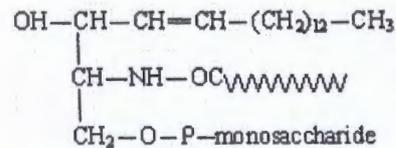


(fig.10) Structure de gangliosides [1].

A-4- Glycolipides neutres (cérébrosides) :

Les cérébrosides, les plus simples des sphingoglycolipides (appelés également glycosphingolipides), sont des céramides dont les glycosphingolipides, qui ont un résidu β -D- glucose à la place du β -D- galactose. Cependant, les résidus galactose de certains galactocérébrosides sont sulfamides. On trouve des sphingolipides plus complexes dont les groupements de «tête» sont des oligosaccharides linéaires ayant jusqu'à quatre résidus de sucre [7].

Les cérébrosides dans le monosaccharide est le plus souvent le galactose (on les trouve principalement dans les membranes du système nerveux central) [1].



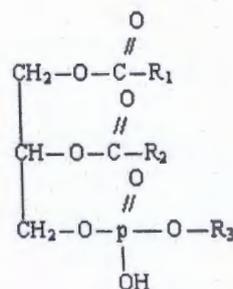
(fig.11) Structure de cérébrosides [1].

(1,2- diglycérides phosphatidates (Glycéro phospholipides)).

A - Glycéro phospholipides (phosphoglycérides) :

On les appelle aussi phosphatides, ce sont les représentants les plus nombreux de la grande famille des phospholipides [4]

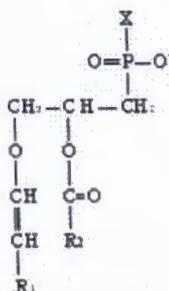
Les Glycéro phospholipides sont 1,2-diglycérides unis à un alcool par une liaison phosphodiester [1].



(fig.12) 1,2-diglycérides phosphatidates (glycérophospholipides)[7].

B - 1 - Plasmalogène (alkényl phosphatides) :

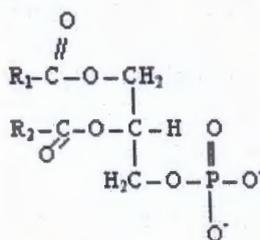
Il se distinguent des diacyles phosphate par le fait que l'acide gras fixé sur la position 1 du glycérophosphate est remplacé par un aldéhyde gras, lié par liaison éther oxyde éthylénique [4].



(fig.13) Plasmalogène [7].

B-2- L'acide phosphatidique :

L'acide phosphatidique est composé d'un glycérol dont les alcools en C1 et C2 sont estérifiés par deux acides gras R1 et R2 qui constituent la partie hydrophobe, l'alcool en C3 est estérifié par l'acide phosphorique et forme une tête polaire hydrophile [3].



(fig.14) Acide phosphatidique [3].

B-3- dérivés d'acide phosphatidique :

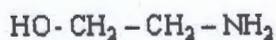
Certains Glycérophospholipides ont des noms usuels [7], par exemples :

B-3-1- phosphatidyl – cholines (lécithines) :

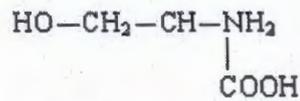
Ces composés comportent une molécule de choline (un composé à annuonium quaternaire ayant une fonction alcool) estérifiée par l'acide phosphorique, lequel est engagé dans une liaison phosphodiester [4].



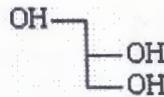
(fig.15) Choline [1].

B-3-2- L'ethanolamine dans les phosphatidyl-ethanolamines (PE) [4] :

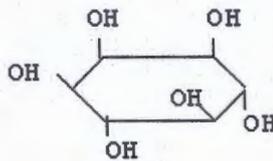
(fig.16) Ethanolamine [1].

B-3-3- la serine dans les phosphatidyl-sérines (PS) [4] :

(fig.17) Sérines [1].

B-3-4- le glycérol dans les phosphatidyl- glycérols (PG) [4]:

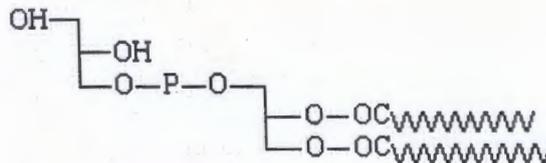
(fig.18) Glycérol [1].

B-3-5- : l'inositols un polyalcool cyclique, dans les phosphatidyl- inositols [4] :

(fig.19) Inositol [1].

B-3-6- : les diphosphatidyl glycérols (les Glycéro phospholipides «doubles»)

Ils sont appelés cardiolipines (car ils ont été isolés pour la première fois du muscle cardiaque [7]. Il est formé par l'union de 2 molécules d'acide phosphatidique dont les atomes de phosphate sont liés par l'intermédiaire d'une molécule de glycérol [4].



(fig.20) Cardiolipines [1].

3-Les acides gras :

Les acides gras existent rarement à l'état libre dans la cellule, ce sont alors des lipides à part entière, mais le plus souvent, ils sont liés à un alcool pour former un lipide [3]. Les acides gras sont des acides carboxyliques ($\text{R}-\text{COOH}$) à longue chaîne aliphatique. On distingue les acides gras saturés et les acides gras insaturés (à une ou plusieurs doubles liaisons) [1].

3-A- les acides gras saturés :

Les acides gras saturés sont constitués d'une chaîne hydrocarbonée ne comportant pas de double liaison carbone – carbone. Leur formule générale est :

$\text{CH}_3-(\text{CH}_2)_n-\text{COOH}$. Le plus souvent la chaîne possède un nombre pair de carbones [3]. Les plus fréquemment rencontrés sont l'acide palmitique (C16) et l'acide stéarique (C18). Ils sont généralement présents dans certains types de lipides [4].

3-B- les acides gras insaturés :

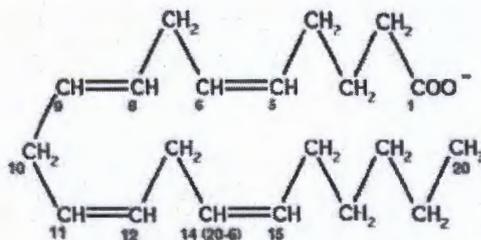
Les acides gras insaturés ont une ou plusieurs doubles liaisons entre deux atomes de carbone successifs – $\text{HC} = \text{CH} -$ [3].

Les principaux acides gras insaturés sont [4] :

- les acide gras mono insaturés, l'unique double liaison se trouve le plus souvent entre C_9 et C_{10} [3].
- les acides gras poly insaturés portent plusieurs doubles liaisons qui ne sont jamais conjuguées (liaison simple et double liaison en alternance : $-\text{CH} = \text{CH} - \text{CH} = \text{CH} -$), mais toujours séparées par un ou plusieurs groupes méthylènes :
 $-\text{CH} = \text{CH} - \text{CH}_2 - \text{CH}_2 - \text{CH} = \text{CH} -$ [3].

1-Les eicosanoides :

La majorité des eicosanoides sont dérivés de l'acide arachidonique [8].



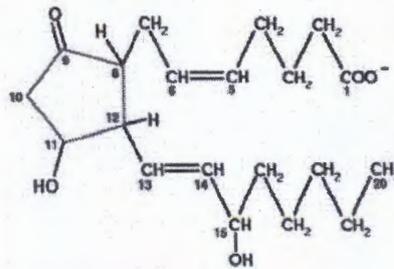
(fig.21) Arachidonate [9].

Il s'agit d'une famille complexe et nombreuse de molécules à 20 atomes de carbone (eikosi signifie 20 en grec) dérivées d'acides gras insaturés dont le principal est l'acide arachidonique. Ces molécules se comportent à la fois comme des médiateurs intercellulaires et des hormones locales et elles jouent de nombreux rôles physiologiques et physiopathologiques, notamment dans les processus douloureux inflammatoires.

Les eicosanoides, comme les hormones, jouent des rôles physiologiques importants à très faibles concentrations [7]. On en distingue trois groupes : les prostaglandines, les thromboxanes, et les leukotriènes [10].

4-A- les prostaglandines (PG) :

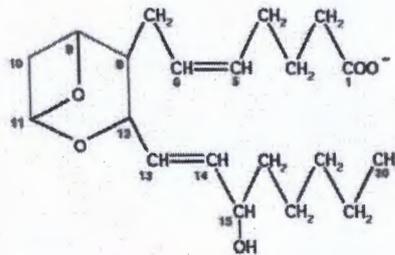
Elle présentent dans leur molécule un cycle de cinq atomes de carbone [10].



(fig.22) Structure chimique de la prostaglandine E₂ (PGE₂) [9].

4-B- les thromboxanes (TX) :

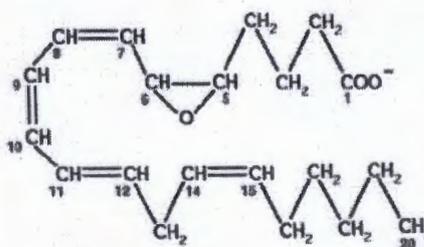
Sont caractérisés par un cycle de six atomes de carbone avec un éther intra cyclique [10].



(fig.23) Thromboxane A₂ [9].

4-C- les leukotriènes (LT) :

Trouvés pour la première fois dans les leucocytes, contiennent trois doubles liaisons conjuguées. Tout les leukotriènes sont des agents contracturats et stimulent la libération de prostaglandines et de thromboxanes par le poumon [10].



(fig.24) Leukotriènes A₄ [9].

II - Fonctions des lipides :

Les lipides jouent un rôle capital pour tous les organismes vivants selon leurs fonctions, on distingue les lipides qui jouent un rôle dans le métabolisme, les lipides de structure et les lipides de réserve [8].

Tableau I : Les types des lipides et leurs fonctions [6].

Types des lipides	Fonctions
Triglycérides (graisse neutre)	Triglycérides, molécules à fort potentiel énergétique : Ils constituent des molécules de stockage d'énergie métabolique hautement concentrée.
Phospholipides	Les phospholipides constituent les membranes cellulaires.
<u>Stéroïdes</u> : Cholestérol	Constituant de toutes les membranes cellulaires animales : Précurseur des sels biliaires de la vitamine D et, des hormones stéroïdes.
Sels biliaires	Substances qui provoquent l'émulsion ou la suspension des graisses avant la digestion et l'absorption de ces graisses nécessaires liposolubles (A, D, E et K).
Vitamine D	Produit dans la peau exposée à un rayonnement ultra violet ; aide à la régulation de la concentration de calcium dans le corps, nécessaire à la croissance ou développement à la réparation de l'os.
Hormones sexuelles	L'oestrogène et la progestérone (produites en grande quantité par la femme) de même que la testostérone (produite en grande quantité par l'homme). Stimulent les fonctions reproductrices et les caractéristiques sexuelles.
Lipoprotéines	Divers types de particule de lipides et de protéines dans le sang qui aident à transporter les lipides jusqu'aux foie et tissus adipeux. (graisse) conduisent le cholestérol jusqu'au tissu et enlèvent le cholestérol excédentaire contenu dans le sang
Eicosanoïdes	Lipides associés aux membrane formé par la plupart des cellules corporelles et qui ont des effets divers sur la coagulation sanguine, l'inflammation l'immunité. Les sécrétions acides stomacales, le diamètre des voies respiratoires, la dégradation des lipides de même que la contraction des muscles lisses de l'utérus et du tube digestif.
<u>Autres substances lipidiques</u> Carotènes	Pigment dans le jaune d'œuf, la carotte et la tomate : La vitamine A est un composant de tous les photos pigments (pigments visuels) de la rétine de l'oeil.
Vitamine E	Peut faciliter la cicatrisation prévenir les cicatrices de même que contribuer à la structure et à la fonction normale du système nerveux ; agit comme un antioxydant, car elle empêche l'oxydation de certaines molécules dans le corps.
Vitamine K	-indispensable dans la synthèse de certaines protéines nécessaires à la coagulation du sang.

Chapitre II

Métabolisme des lipides dans l'organisme

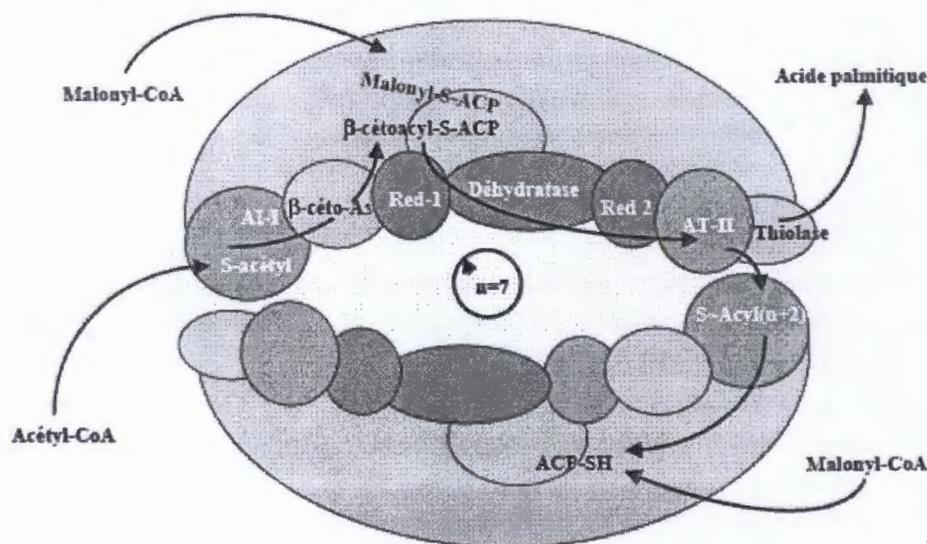
II -Métabolismes des lipides dans l'organisme :

A- Principales voies de synthèse et de dégradation intracellulaires des lipides :

1-Synthèse des acides gras :[11]

Malgré l'apport alimentaire, la biosynthèse des acides gras est un phénomène constant dans les tissus et la plupart des cellules disposent des enzymes nécessaires. Ce sont surtout les hépatocytes et les adipocytes qui constituent les sites privilégiés de cette synthèse dans la plupart des espèces. Cependant, chez les humains, la lipogenèse a lieu essentiellement dans le foie. Celle-ci permet une mise en réserve immédiate des excédents nutritifs de la cellule relativement à sa dépense énergétique en ATP. Ainsi, l'arrivée au foie des glucides alimentaires déclenche-t-elle aussitôt la lipogenèse. L'expression des gènes responsables est sous le double contrôle de l'insuline, du glucagon et du glucose lui-même.

Le système enzymatique qui réalise la synthèse des acides gras est une enzyme spécifique constituée par un homo dimère d'une protéine volumineuse dont les monomères sont disposés tête-bêche (fig. 25). Le gène est stimulé par l'insuline et inhibé par le glucagon et par le cholestérol ou ses métabolites oxygénés. Les monomères isolés ne présentent pas d'activité enzymatique. Ces monomères portent sept activités enzymatiques différentes et un domaine capable de lier la chaîne grasse en croissance par une fonction thioester.



(fig. 25) Synthèse des acides gras[11].

2-Interconversion des acides gras :[11]

Le palmitoyl-CoA ne peut s'accumuler dans les cellules sans être aussitôt utilisé pour la synthèse des lipides, directement ou après transformation en acides gras plus longs ou plus insaturés. Ce mécanisme appelé inter conversion permet aussi la synthèse des AGPI précurseurs des eicosanoïdes à partir des acides gras alimentaires. L'inter conversion des acides gras a lieu dans toutes les cellules, mais elle n'est quantitativement importante que dans le foie. Trois mécanismes principaux sont impliqués, l'élongation, la désaturation et la rétro conversion. Les enzymes impliquées sont situées dans le réticulum endoplasmique, au voisinage des étapes initiales de la synthèse des lipides. Les réactions d'élongation impliquent des étapes identiques à celles décrites pour la synthèse de novo

mais elles sont réalisées par des enzymes différentes. Elles donnent naissance à des acides gras à 18, 20, 22 ou 24 carbones. Les désaturases agissent sur des acides gras activés sous forme d'acyl-CoA, leur spécificité résulte d'un positionnement particulier du site actif par rapport au groupement carbonyle-CoA.

Le rétro conversion des acides gras permet la synthèse d'acides gras moins longs et moins insaturés que leurs précurseurs. Elle s'effectue essentiellement par des mécanismes voisins de ceux de la β -oxydation. Son rôle physiologique, ainsi que les enzymes impliquées, sont encore inconnus.[11]

3. β -oxydation mitochondriale et peroxysomiale :

La β -oxydation constitue une source privilégiée d'ATP pour la plupart des tissus, et d'abord pour le coeur et les muscles squelettiques [11].

La β -oxydation hépatocytaire permet, de plus, la synthèse de corps cétoniques (acétoacétate et β -hydroxybutyrate). Ceux-ci sont exportés et servent de carburants importants pour les tissus extra hépatiques, en particulier le cerveau lorsque la glycémie s'abaisse. La β -oxydation est un mécanisme essentiellement aérobie situé dans les mitochondries. Le transfert des acides gras dans les mitochondries nécessite au préalable leur activation sous forme d'acyl-CoA et implique un système complexe qui fait intervenir des transporteurs d'acides gras, les acyl-CoA : carnitine, acyltransférases I et II (ACTI et ACTII), situées de part et d'autre de la membrane mitochondriale interne (fig 26). L'ACTII transfère l'acyle de la carnitine vers le CoA intra mitochondrial, l'ACTIF charge le résidu acyle sur la carnitine au niveau de la membrane mitochondriale externe, elle est inhibée par le malonyl-CoA.

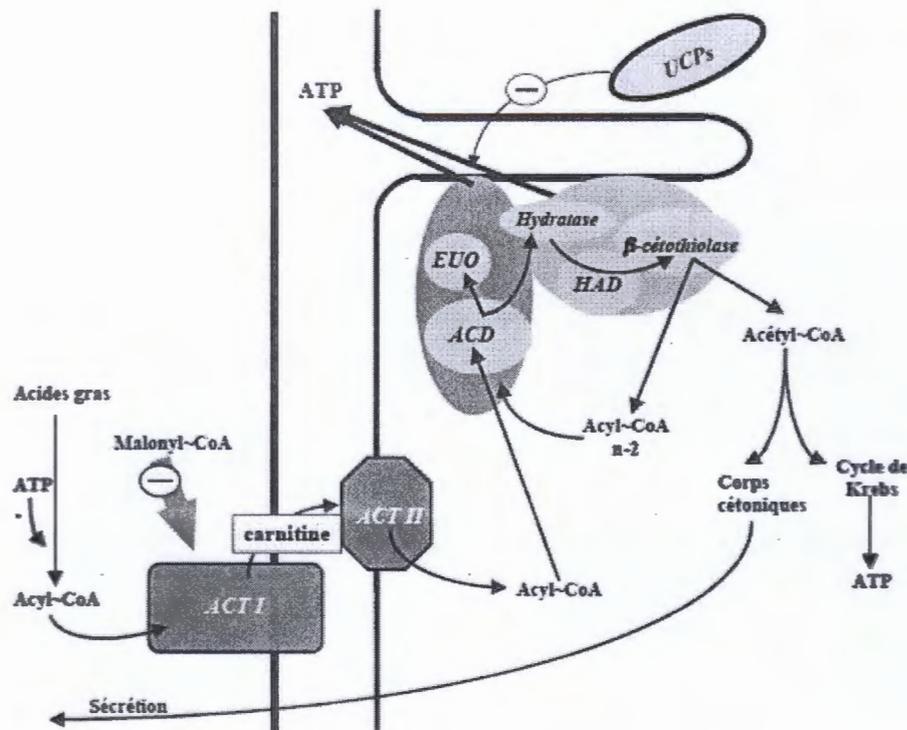
Dans le foie, en période postprandiale, lorsque la glycémie est élevée, les acides gras libres sont abaissés et le malonyl-CoA est élevé, ce qui bloque l'ACTI et la bêta oxydation. Lors du jeûne, la lipolyse adipocytaire augmente le taux des acides gras libres, le malonyl-CoA cellulaire diminue puisque, dans ces conditions, l'ACC- α est inactivée par la kinase dépendant de l'AMP.

L'ACTI est activée, la β -oxydation est stimulée, ce qui produit de l'ATP et des corps cétoniques. Dans le tissu musculaire, l'activité de l'ACTI est aussi contrôlée par le malonyl CoA dont le taux diminue brutalement en période de contraction musculaire. Ceci résulte d'une inhibition rapide de l'ACC- β provoquée par son hyperphosphorylation sous l'influence de l'AMPK[11].

La β -oxydation mitochondriale implique deux complexes enzymatiques distincts. Le premier est constitué par l'acyl-CoA déshydrogénase (ACD), une flavoprotéine transporteur d'électrons (ETF) et l'ETF-ubiquinone oxydoréductase (EUO). Ce complexe catalyse la formation d'un 2-énoyl-CoA, les deux électrons arrachés aux hydrogènes transférés sur le FADH₂ de l'ETF sont ensuite envoyés sur l'ubiquinone de la chaîne respiratoire. Le second complexe est un hétéro-octamère trifonctionnel qui associe quatre sous-unités possédant une activité énoyl-CoA hydratase à longue chaîne et une activité β -hydroxyacyl-CoA-déshydrogénase (HAD) et quatre sous-unités portant l'activité β -cétotiolase à longue chaîne. Ce second complexe libère un acyl-CoA ayant deux carbones de moins et un acétyl-CoA. Les hydrogènes extraits lors de l'étape d'oxydation du 3-hydroxyacyl-CoA sont transportés par le nicotinamide-adénine-dinucléotide (NADH) vers la chaîne respiratoire. Ces différentes enzymes existent sous plusieurs

isoformes présentant des spécificités variées en fonction de la longueur des chaînes d'acyl-CoA à oxyder. Certaines isoformes spécifiques des chaînes courtes ne semblent pas être associées aux complexes et se trouvent dans la matrice mitochondriale. Il existe un contrôle intramitochondrial de la β -oxydation. Le β -cétoacyl-CoA régule négativement l'ACD et l'acétyl-CoA inhibe la β -cétothiolase. Cependant, le facteur limitant apparaît être surtout l'état d'oxydoréduction de la chaîne respiratoire, l'accumulation d'intermédiaires réduits entraîne l'inhibition de l'ACD. Ces réactions sont couplées à la synthèse d'ATP et, dans le tissu adipeux brun, il existe des protéines découplantes (UCP) qui permettent que l'énergie soit dissipée sous forme de chaleur.

Des systèmes enzymatiques d'oxydation des acides gras, distincts de ceux des mitochondries, existent dans les peroxysomes. Ils ne sont pas couplés à la chaîne respiratoire générant du peroxyde d'oxygène (H_2O_2). L'entrée des acides gras dans les peroxysomes est assurée par la protéine non spécifique de transport des lipides (nsL-TP). Cette protéine stimule la β -oxydation des acides gras à très longue chaîne, des AGPI et des acides gras branchés. Les peroxysomes assurent aussi le catabolisme des acides dicarboxyliques et des eicosanoïdes dont l'oxydation peroxysomiale est assurée par trois enzymes, une acyl-CoA oxydase, une protéine multifonctionnelle (MFP1), ayant une activité énoyl-CoA-hydratase et une activité 3-hydroxyl-CoA déshydrogénase, et une 3-cétothiolase[11].



(fig. 26) β -oxydation mitochondriale des acides gras[11].

4-Synthèse des TG et des glycérolipides [12] :

Dans toutes les cellules, la synthèse des phospholipides et des TG commence par deux étapes d'acylation du glycérophosphate provenant de la réduction des trio ses phosphates (fig 27). Deux enzymes distinctes catalysent la biosynthèse du 1-acyl-glycérophosphate puis du 1,2-diacyl-glycérophosphate (acide phosphatidique). Le premier

favorise l'introduction d'acides gras saturés en position 1 ; le second favorise l'introduction d'acides gras insaturés en position 2. L'acide phosphatidique est transformé en DG et les deux composés constituent le carrefour métabolique de la synthèse de tous les glycérolipides. Ils sont interconvertis rapidement l'un en l'autre grâce à deux enzymes qui constituent un cycle futile : la phosphatidate-phosphatase et la DG-kinase.

Les DG peuvent être acylés en TG dans toutes les cellules et chacune possède un petit stock de TG de réserve. Cette voie de synthèse est extrêmement développée dans les entérocytes, les hépatocytes et les adipocytes. Dans les entérocytes, elle permet l'assimilation des acides gras alimentaires et leur intégration dans les chylomicrons ; dans les hépatocytes, elle participe à la lipogenèse endogène, au remodelage des lipides alimentaires et à la synthèse des VLDL (*very low density lipoprotein*) ; dans les adipocytes, elle permet le stockage énergétique. Il n'est donc pas surprenant que l'acyl-CoA DG-ACT soit régulée de manière concertée avec les autres enzymes de la lipogenèse.

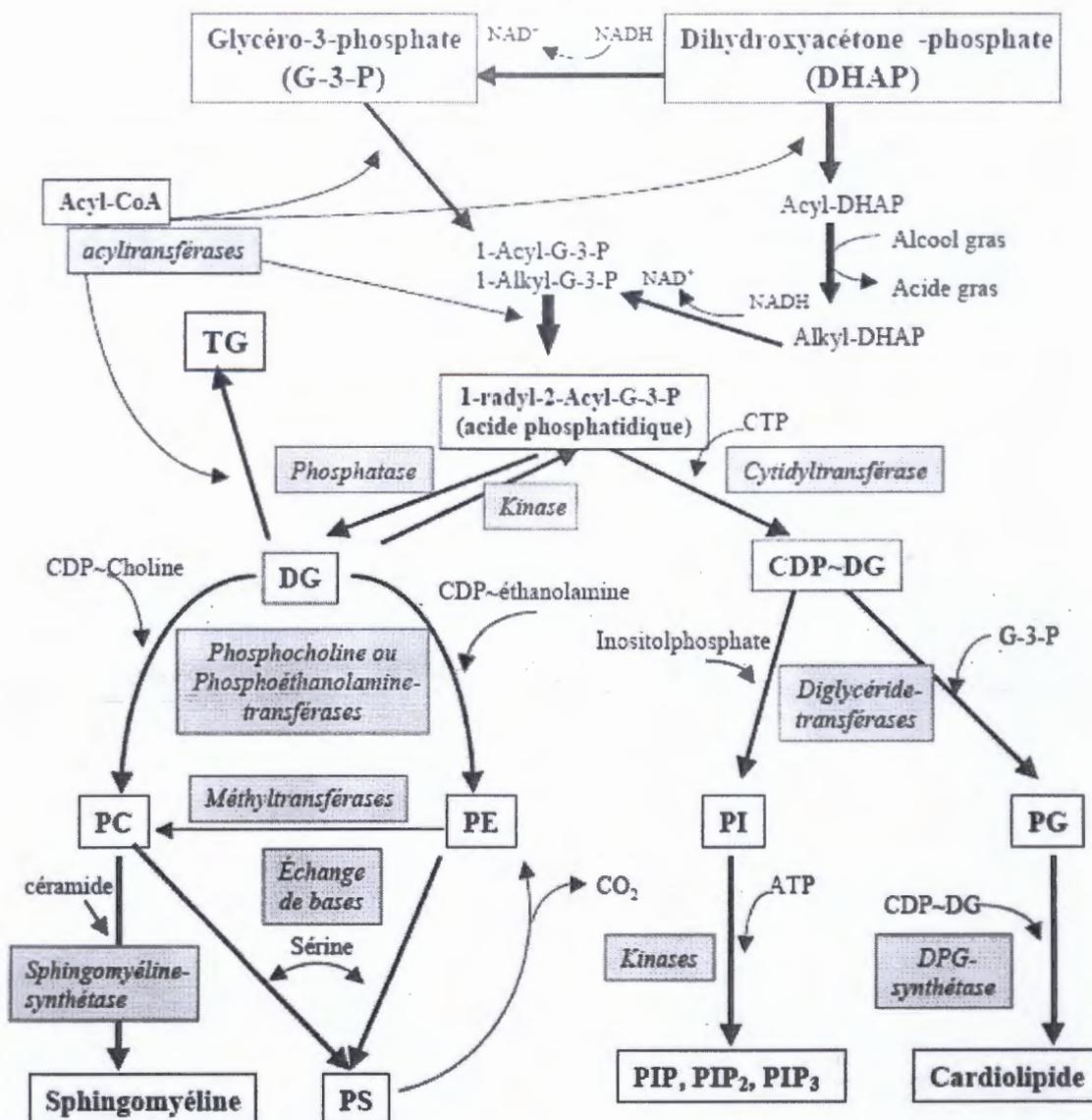
Les TG sont principalement hydrolysés par trois enzymes : la lipase hormonosensible, la lipoprotéine-lipase et la lipase hépatique dont la régulation sera discutée ultérieurement.

Les DG sont également substrats pour deux transférases pour donner la PC et la PE, phospholipides majeurs des membranes des cellules eucaryotes.

Les étapes essentielles de la synthèse des éther lipides ont lieu dans les peroxysomes. Leur synthèse est initiée par deux enzymes, la phosphodihydroxyacétone-acyltransférases et l'alkyl - dihydroxy acétone phosphate synthétase.

La première enzyme transfère un groupement acide gras (palmitique en général) sur le phosphodihydroxyacétone et la seconde échange ce résidu acyle contre un alcool gras. Les alkyls phospholipides obtenus peuvent alors être désaturés sur la position 2,3 de l'éther gras et donner les alkényls phospholipides[12].





(fig. 27) Voies de synthèse des phospholipides[12].

5-Synthèse des sphingolipides :[12]

Dans les cellules de mammifères, les sphingomyélines sont principalement synthétisées dans l'appareil golgien par transfert d'une molécule de choline de la PC vers une céramide par la sphingomyéline-synthétase (fig 27). Les céramides sont constituées par une base aminée à longue chaîne doublement hydroxylée et désaturée, la sphingosine, amidifiée par un acide gras (acides palmitique 16 : 0, nervonique 24 : 1, lignocérique 24 : 0 ou béhénique 22 : 0, par importance décroissante). La synthèse des céramides commence, en fait, par le transfert du résidu palmitoyl du palmitoyl-CoA sur le deuxième carbone de la sérine, avec départ d'une molécule de CO₂. Après réduction et amidification par un acide gras, on obtient un dihydrocéramide, lequel est ensuite désaturé en céramide. La synthèse de céramide a lieu dans le réticulum endoplasmique et il doit être transporté vers l'appareil de Golgi pour générer la sphingomyéline.

6-Protéines de transport des phospholipides :[12]

Les phospholipides constituant les membranes cellulaires participent aux mouvements intracellulaires. L'échange entre les différents compartiments de l'organisme se fait principalement par l'intermédiaire de deux mécanismes : les mouvements vésiculaires et les protéines de transport. Les mouvements vésiculaires comportent des mécanismes d'endocytose, d'exocytose et de transport vésiculaires entre les différents organites endocellulaires.

Les protéines de transfert des phospholipides sont responsables du transport individuel des molécules de phospholipides entre des membranes d'organites différents. Elles sont présentes dans toutes les cellules. La protéine de transport la mieux connue est celle qui transporte la PC (PC-TP) ; elle peut aussi transporter d'autres phospholipides avec une spécificité moins importante. Il existe une protéine de transport spécifique du PI (PI-TP) et une nsL-TP qui transporte dans les peroxysomes, outre les phospholipides, le cholestérol, les glycolipides, mais aussi les acides gras libres et les acyl-CoA.

7-Synthèse du cholestérol et des dérivés isoprénoïdes :[12]

Le cholestérol est un constituant nécessaire des membranes cellulaires et le précurseur des hormones stéroïdes. Il existe en majorité sous forme libre, au sein des membranes, et sous forme estérifiée dans des vacuoles de réserves.

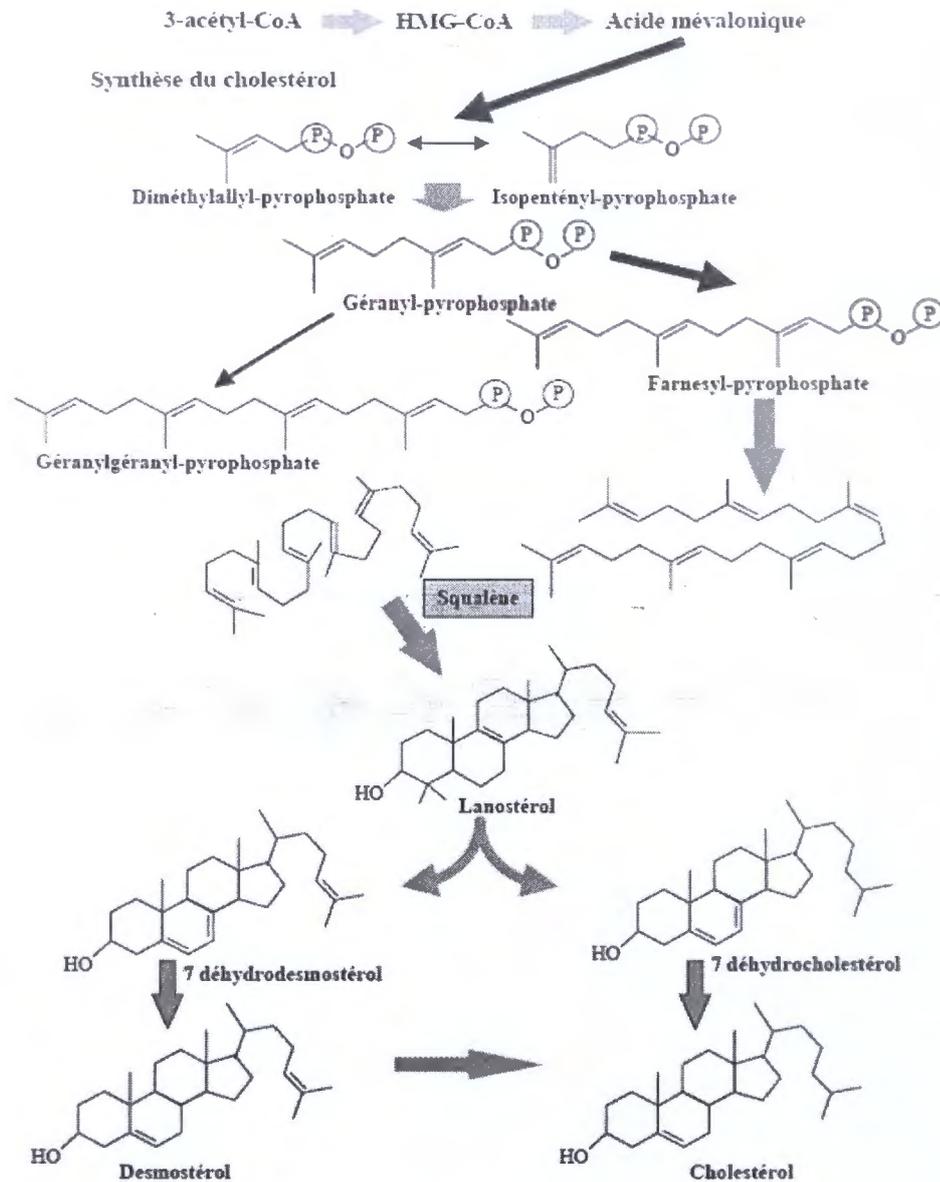
Toutefois, les cellules ont une faible capacité à le stocker, excepté les hépatocytes, les adipocytes, les macrophages et les cellules stéroïdogéniques.

Il est véhiculé, comme les TG, au sein des lipoprotéines. Le corps humain contient une centaine de grammes de cholestérol. Il est réparti dans des pools tissulaires dont la taille et le renouvellement sont très inégaux.

L'accumulation anormale de cholestérol dans les cellules et les espaces extracellulaires de la paroi artérielle constitue une source majeure de dysfonctionnement à l'origine de l'athérosclérose.

Lorsque les cellules ont besoin de cholestérol, elles mettent d'abord en jeu des mécanismes de captage à partir des lipoprotéines plasmatiques, par le biais de récepteurs spécifiques. Ce n'est que lorsque la quantité de cholestérol importée est insuffisante que les processus de synthèse endocellulaires se déclenchent. Si toutes les cellules sont équipées pour réaliser la synthèse du cholestérol, ce sont les hépatocytes et les entérocytes qui sont les plus actifs.

La synthèse du cholestérol s'effectue principalement au sein du réticulum endoplasmique à partir de l'acyl-CoA, et accessoirement à partir des corps cétoniques (fig. 28).

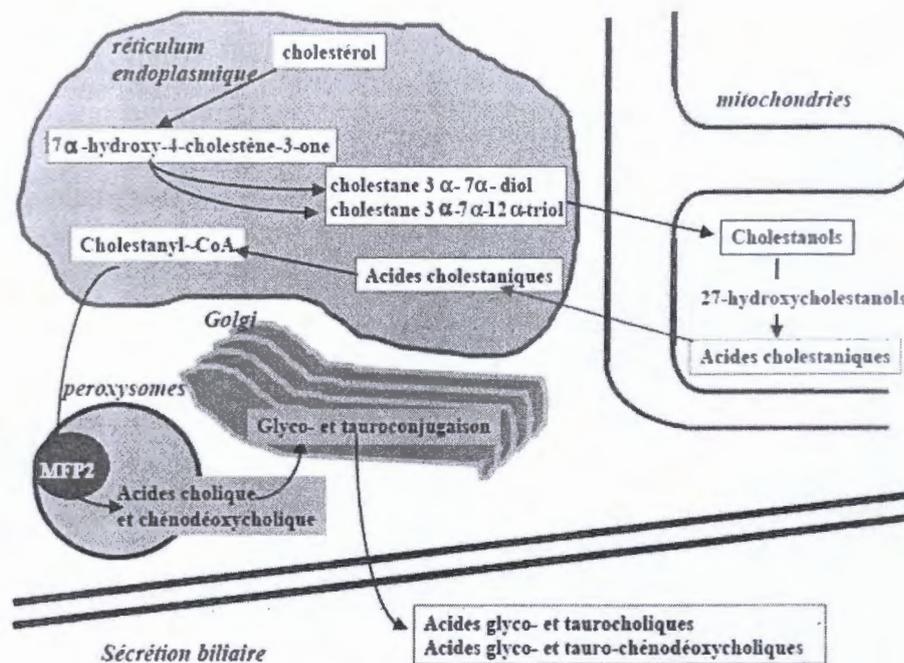


(fig. 28) Synthèse du cholestérol[12].

8-Catabolisme du cholestérol, synthèse des acides biliaires :[12]

Le cholestérol est une molécule autant indispensable que toxique pour les cellules. Toutefois, si les voies de biosynthèse du cholestérol sont présentes dans toutes les cellules, celles-ci sont incapables de dégrader sa structure tétracyclique. Le cholestérol doit donc retourner au foie, seul organe capable de le solubiliser et de l'éliminer vers la lumière intestinale, sous forme libre ou par le biais de la synthèse des sels biliaires. Les sels biliaires sont également indispensables à la sécrétion biliaire elle-même, à l'émulsion et à la digestion des graisses alimentaires et à l'absorption intestinale des lipides et des vitamines liposolubles. Ils ont un effet régulateur sur la dégradation du cholestérol, 95 % des sels biliaires excrétés dans l'intestin sont réabsorbés.

La transformation du cholestérol en acides biliaires implique au moins 15 étapes différentes qui se succèdent dans différents compartiments cellulaires (fig 29).



(fig. 29) Synthèse des acides biliaires[12].

Récemment, une voie alterne de synthèse des sels biliaires a été mise en évidence. Dans cette voie, l'oxydation mitochondriale en C₂₆ de la chaîne latérale du cholestérol précède l'action d'une stérol-7- α -hydroxylase et n'aboutit qu'à la synthèse d'acide chénodésoxycholique. Elle deviendrait prépondérante dans certaines atteintes hépatiques lorsque le cycle entérohépatique des acides biliaires est interrompu.

Les bactéries de la flore intestinale sont capables de déconjuguer les sels biliaires et de les transformer en acides biliaires secondaires par l'action d'une 7-hydroxyréductase. L'acide cholique donne l'acide désoxycholique, et l'acide chénodésoxycholique, l'acide lithocholique. Ce dernier est particulièrement délétère. Lors de son retour au foie, il est sulfoconjugué de telle façon que son élimination ultérieure ne soit pas suivie d'une réabsorption intestinale[12].

B-Absorption intestinale des lipides :[13]

1-Hydrolyse intestinale des lipides :[13]

Pour que les lipides alimentaires soient absorbés par la paroi intestinale, il est nécessaire qu'ils soient hydrolysés. Cette hydrolyse a principalement lieu dans le duodénum et requiert des enzymes lipolytiques dont les principaux sont la lipase et la phospholipase pancréatiques. Les lipases hydrolysent préférentiellement les TG sur les positions 1 et 3 du glycérol, donnant naissance à des 2-monoglycérides et à des acides gras libres. L'enzyme s'attache aux gouttelettes lipidiques et agit à l'interface lipides/eau. Les ions calcium sont nécessaires, ainsi qu'une colipase. Les sels biliaires doivent émulsionner les lipides mais ils inhibent la lipase. La colipase bloque l'effet inhibiteur des sels biliaires, mais également l'effet inhibiteur des acides gras produits. Il existe également des lipases gastriques et linguales qui peuvent hydrolyser certains TG alimentaires à chaîne courte.

Les gouttelettes lipidiques se transforment ainsi en particules plus petites constituées de monoglycérides, d'acides gras, de phospholipides et de sels biliaires. Ces particules peuvent traverser la couche aqueuse périmembranaire où elles se dissocient et leurs constituants, à l'exception des acides biliaires, sont captés par les membranes entérocytaires. Les acides biliaires, quant à eux, sont réabsorbés dans le bas intestin.

Le cholestérol alimentaire est en grande partie non estérifié. Lorsqu'il est apporté sous une forme estérifiée, une estérase digestive détache l'acide gras et tout le cholestérol est absorbé sous forme libre. Les stérols végétaux ne sont normalement que très peu absorbés, ils joueraient un rôle inhibiteur sur l'absorption du cholestérol.

Il existe également des phospholipases A2 d'origine pancréatique, des phospholipases B et des lysophospholipases qui participent au processus d'absorption intestinale des lipides. Les phospholipases A2 et la colipase pancréatique sont sécrétées sous forme de précurseurs inactifs et nécessitent une activation par protéolyse trypsique dans le duodénum, comme les autres zymogènes pancréatiques. Les phospholipides qui participent à la digestion sont, pour une part importante, d'origine biliaire. La bile apporte en effet quotidiennement à l'intestin environ 3 à 7 g de phospholipides, 10 à 15 g de sels biliaires et 1 à 1,5 g de cholestérol.

2-Passage transintestinal : [13]

Les lysophospholipides et les monoglycérides diffusent à travers la membrane entérocytaire, de même que les acides gras. Ceux-ci sont pris en charge par les protéines de transport (cf supra). Les acides gras libres sont immédiatement activés par l'acyl-CoA. Des ACT rattachent ces radicaux d'acides gras aux monoglycérides, puis aux DG pour former des TG. Si les acides gras sont en excédent, ils sont transférés sur le glycéro-3-phosphate pour donner de l'acide phosphatidique, lequel est ensuite converti soit en TG, soit en phospholipides.

La quantité de cholestérol introduite dans les chylomicrons (environ 4 g/j) est de beaucoup supérieure à la quantité de cholestérol provenant de l'alimentation (0,5 g/j) ou de la sécrétion biliaire (1 g/j), d'autant plus que la moitié de celui-ci se retrouve dans les matières fécales, en partie transformée en coprostérol par la flore intestinale. Le reste provient d'une part de la synthèse intestinale, estimée à 0,5 g/j, et, d'autre part, du captage à partir de la circulation générale (2 g/j). Le cholestérol intestinal est en partie estérifié par l'acyl-CoA-cholestérol-acyl-transférase (ACAT) de sorte que, dans les chylomicrons, on trouve environ sept molécules de cholestérol libre, huit à 15 molécules de cholestérol estérifié et sept molécules de phospholipides pour 100 molécules de TG.

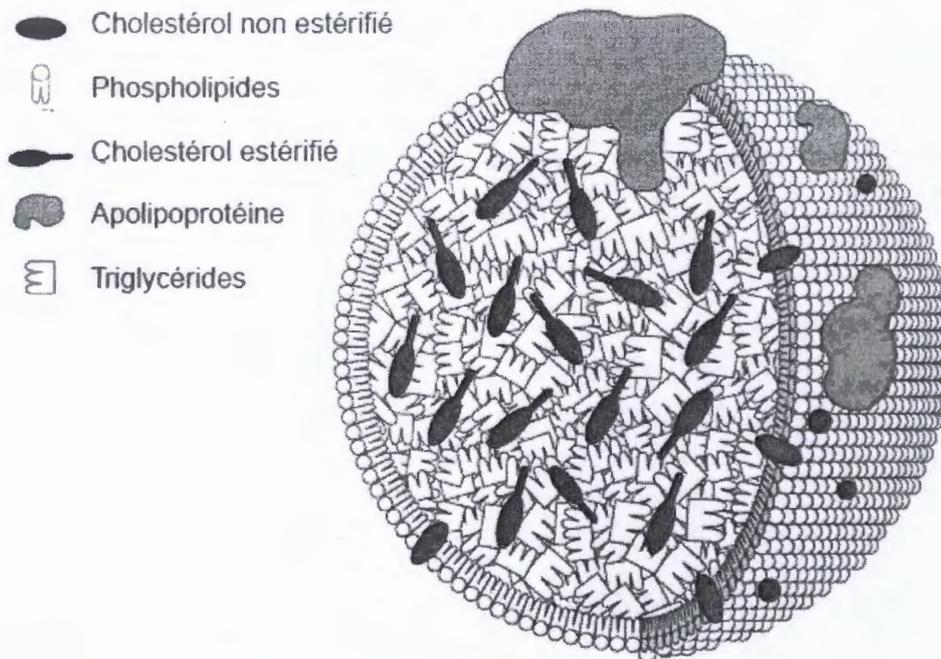
Normalement, les lipides ne s'accumulent pas dans les entérocytes. Ils sont sécrétés du côté lymphatique, constituant le chyle qui est ensuite transporté dans la circulation sanguine au niveau du tronc veineux brachio-céphalique gauche. La forme sous laquelle les lipides peuvent quitter les entérocytes est celle d'édifices lipoprotéiniques appelés chylomicrons. Leurs dimensions sont suffisamment volumineuses pour rendre le plasma sanguin opalescent ou lactescent et leur richesse en TG leur confère une densité inférieure à celle de l'eau.

C- Transport extracellulaire des lipides :[12]

Les besoins en lipides sont un impératif de survie pour les cellules, qui peuvent être comblés par la biosynthèse de novo. Celles-ci réalisent l'épargne énergétique de leur synthèse en captant les lipides extracellulaires. Ceux-ci étant hydrophobes, les organismes vivants dotés d'un système circulatoire se sont pourvus d'un système de transport adapté.

1-Lipoprotéines :[12]

Les lipoprotéines furent reconnues comme des édifices complexes et labiles, constitués d'un noyau lipidique hydrophobe composé de TG et d'esters de cholestérol, entouré d'une monocouche de phospholipides, de cholestérol libre et de protéines amphiphiles, les apolipoprotéines (fig. 30).



(fig. 30) Structure générale d'une lipoprotéine[12].

Vers le milieu du siècle, Gofman et son équipe surmontaient la difficulté que représentait l'hétérogénéité des lipoprotéines, en fournissant un moyen d'en isoler les différentes espèces par ultracentrifugation. Ils définirent une classification basée sur leur densité de flottation : HDL (*high density lipoprotein*), LDL, IDL (*intermediate density lipoprotein*), VLDL et chylomicrons. Ces grandes classes correspondent à des populations de particules qui ont des contenus spécifiques en lipides et en apolipoprotéines (tableau I). Comme attendu, ce sont les particules les plus riches en lipides qui sont les moins denses, et celles qui sont les plus riches en protéines qui sont les plus denses. La densité reflète aussi leur capacité de chargement en lipides, et donc leur volume. Ainsi, il existe environ un facteur 100 entre la taille des chylomicrons et celle des HDL.

Tableau II. – Composition des lipoprotéines[12].

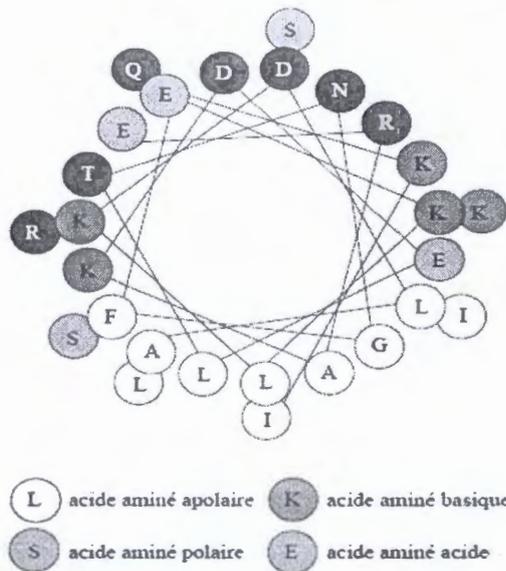
Lipoprotéine	Taille nm	Densité	% de la masse totale					Apoprotéines
			3	1	80	4	2	
Chylomicrons	75-1200	<0,98	3	1	80	4	2	A, B-48, C, E
VLDL	30-80	0,98-1,006	12	8	60	14	8	B-100, C, E
IDL	25-35	1,008-1,019	28	10	30	20	14	B-100, C, E
LDL	15-25	1,019-1,063	40	11	5	22	22	B-100
HDL	5-12	1,063-1,121	18	5	7	25	45	A, C, D, E
Lp(a)	25	1,050-1,120	33	9	3	22	33	B-100, (a)

Les lipoprotéines peuvent charger ou décharger rapidement des lipides, en modifiant leur volume et leur contenu, sans perdre leur affinité pour les lipides. Ces fonctions sont assurées par le type et le nombre des apolipoprotéines qui les composent. Leur élément moléculaire commun est un motif de 11 acides aminés, formant une hélice de 3,6 acides aminés/tour.

Ceux qui sont polaires sont regroupés sur une face et les acides aminés apolaires sur l'autre face de l'hélice, lui conférant des caractéristiques d'hélice à amphiphile.

Les lettres de l'alphabet ont été attribuées à des protéines isolées des lipoprotéines (D, H, J etc), même si celles-ci ne jouent pas un rôle direct sur leur métabolisme. Les apolipoprotéines reconnaissent des cibles cellulaires ou circulantes spécifiques qui vont régir la destinée des lipides auxquels elles sont associées. Le renouvellement du cholestérol et des phospholipides est plus lent que celui des TG et des acides gras libres reflétant le temps de séjour plasmatique des lipoprotéines qui les transportent. Les lipoprotéines échangent des lipides ou des apolipoprotéines entre elles et délivrent des lipides aux tissus, de telle sorte que les différentes espèces circulantes apparaissent ou disparaissent à l'occasion de ces échanges (fig. 31)[12].

-A-L-D-K-L-K-E-F-G-N-T-L-E-D-K-A-R-E-L-I-S-R-I-K-Q-S-



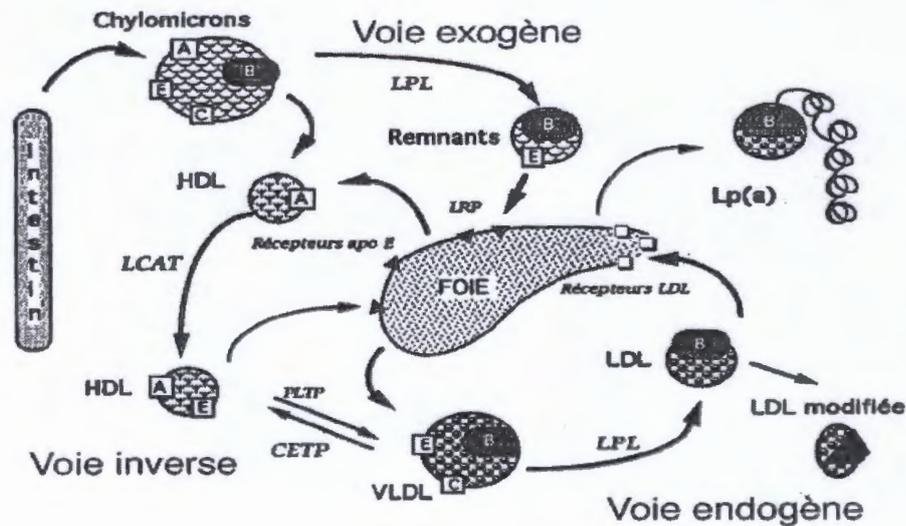
(fig. 31) Hélice à amphiphile[12].

2-Métabolisme des lipoprotéines :[12]

L'absorption, la synthèse, le transport des lipides vers des cibles cellulaires qui les stockent, les transforment ou les catabolisent, sont effectués par un réseau complexe de voies métaboliques interconnectées. Au sein de ce réseau, le métabolisme des lipoprotéines assure le trafic des lipides circulants.

• **Métabolisme des lipoprotéines : trois voies**

Le métabolisme des lipoprotéines est conventionnellement divisé en trois voies principales : la voie exogène, la voie endogène et la voie inverse (fig.32).



(fig. 32) Métabolisme des lipoprotéines : les trois grandes voies de régulation.[12]

a-Voie exogène :[12]

Elle assure la distribution des lipides alimentaires, elle débute par la synthèse intestinale des chylomicrons, volumineuses lipoprotéines dont le contenu en lipides est représenté par 90 % de TG. Arrivées dans le plasma, elles acquièrent à partir des HDL l'apo-CII, activateur de la LPL. La LPL hydrolyse les TG, fournissant des acides gras libres captés par les cellules. La lipolyse des chylomicrons favorise le détachement de composants de surface (phospholipides, cholestérol libre et petites apo-AI, AII et AIV) ce qui génère des particules HDL natives, alors que l'apo-B-48, qui n'est pas échangeable, constitue la charpente des particules résiduelles. La clairance des résidus est assurée par un récepteur hépatique liant l'apo-E, la LRP (*low density lipoprotein receptor related protein*).

b-Voie endogène :[12]

Elle garantit la permanence des apports en quantités importantes de TG et de cholestérol nécessaires aux tissus. Elle débute dans le foie par la production des VLDL, particules riches en TG et en esters de cholestérol, dans un rapport de 4 à 5TGpar ester de cholestérol. L'apo-B100 en constitue la charpente, les apo-C et E étant les apolipoprotéines échangeables les plus abondantes. Les TG sont hydrolysés par la LPL donnant des particules résiduelles, les IDL, rapidement captées au niveau du foie par la LRP ou par le récepteur des LDL par interaction avec l'apo-E. Les quelques particules non captées subissent une lipolyse complémentaire par la LPL ou par la lipase hépatique. La particule enrichit encore son contenu en esters de cholestérol par un transfert provenant des HDL, facilité par les protéines spécifiques CETP (*cholesterylester transfer protein*) et PLTP (*phospholipid transfer protein*). Le produit final de cette voie est donc une population de particules riches en esters de cholestérol, les LDL, reconnues par un récepteur ubiquitaire. Celui-ci lie spécifiquement l'apo-B100 des LDL, dont il réalise l'endocytose, fournissant du cholestérol à la cellule. Le récepteur des LDL est une véritable charnière métabolique de l'homéostasie du cholestérol.

c-Voie inverse :[12]

Elle assure le retour du cholestérol excédentaire des tissus périphériques qui ne peuvent le stocker, vers le foie qui l'excrète. Les particules HDL natives, synthétisées par le foie ou provenant de la lipolyse des particules riches en TG, sont discoïdes et constituées d'une apolipoprotéine échangeable, l'apo-AI, et d'une monocouche de phospholipides et de cholestérol. Elles ont une forte affinité pour le cholestérol libre, lequel est associé aux phospholipides dans les membranes cellulaires. L'efflux de cholestérol des cellules est dépendant de l'interaction de l'apo-AI des HDL natives, avec des domaines membranaires où le cholestérol est peu compacté. Cet efflux de cholestérol serait facilité par l'interaction de l'apo-AI avec des récepteurs membranaires, dans certains types cellulaires.

Les HDL, petites particules à faible capacité de transport, assurent une navette entre les lipoprotéines et les tissus, permettant l'échange des apolipoprotéines et des lipides indispensables à la maturation et à la clairance des particules riches en TG, comme en

atteste le *turnover* 10 à 20 fois plus rapide des lipides des HDL, comparativement à celui de leurs apolipoprotéines.

La description en trois voies du métabolisme des lipoprotéines deviendra trop limitée dans un proche avenir. Elle reflète cependant des faits physiologiques : la distribution rapide et en grosses quantités des lipides exogènes, la distribution des lipides endogènes permanente et régulée, et la navette des HDL entre les cellules et les deux autres voies, qui représente la seule issue d'évacuation du cholestérol.

D- Régulations physiologiques : [13]

Les mécanismes qui régulent les taux de lipoprotéines circulantes sont très variés, tant par le nombre des gènes potentiellement impliqués que par leur mode d'expression. Le contrôle est effectué, de l'intérieur même de la cellule, par des gènes ayant un rôle fondamental sur le maintien des grands équilibres énergétiques dont certains d'entre eux interviennent plus spécifiquement sur le métabolisme lipidique.

On retrouve, à ce niveau, des gènes clés sur la voie de biosynthèse des lipides, tels que celui de l'HMG-CoA-réductase pour le cholestérol. D'autres gènes, qui sont impliqués dans le trafic intracellulaire du cholestérol ou qui régulent le stockage intracellulaire des lipides tel celui de l'ACAT, ont également une grande influence sur le taux de production et le catabolisme des lipoprotéines. D'autres sont des capteurs des niveaux intracellulaires de cholestérol (SCAP/SREBP) ou d'acides gras (PPAR) et régulent l'homéostasie énergétique au niveau transcriptionnel. Ces gènes orchestrent les régulations cellulaires des taux de production, de mise en réserve ou de catabolisme des lipides. Ils peuvent aussi relayer les effets des régimes et constituent des cibles thérapeutiques idéales du métabolisme lipidique. Les capacités de remodelage des lipoprotéines, combinées au contrôle de leur métabolisme par l'homéostasie énergétique intracellulaire, font du transport des lipides un système ouvert et régulé, capable de s'adapter en permanence aux besoins physiologiques de l'organisme et aux changements du milieu environnant.

L'alimentation régule en premier lieu le métabolisme des lipoprotéines.

L'intestin est peu limitant vis-à-vis de l'entrée des lipides dans l'organisme, c'est donc au niveau du foie que s'effectuent les tris énergétiques les plus déterminants. Les TG provenant des chylomicrons qui n'ont pas été utilisés par les tissus, retournent au foie avec le cholestérol contenu dans les résidus de chylomicrons. Ces lipides, et notamment les TG et les acides gras provenant de l'utilisation des glucides et autres nutriments (par exemple, l'éthanol), constituent de puissants stimulants de la biosynthèse et de la sécrétion hépatique des VLDL.

Les besoins des tissus vont également déterminer les niveaux circulants de lipoprotéines, en premier lieu, les besoins énergétiques des muscles squelettiques et cardiaques, gros consommateurs d'acides gras. L'exercice physique, puissant stimulant de la LPL, a pour effet de baisser les taux de VLDL et de résidus de chylomicrons et d'augmenter le taux des HDL. À l'inverse, la sédentarité combinée à un régime excessif en énergie contribue à la surproduction de VLDL, au ralentissement de leur catabolisme et à la baisse du niveau circulant des HDL.

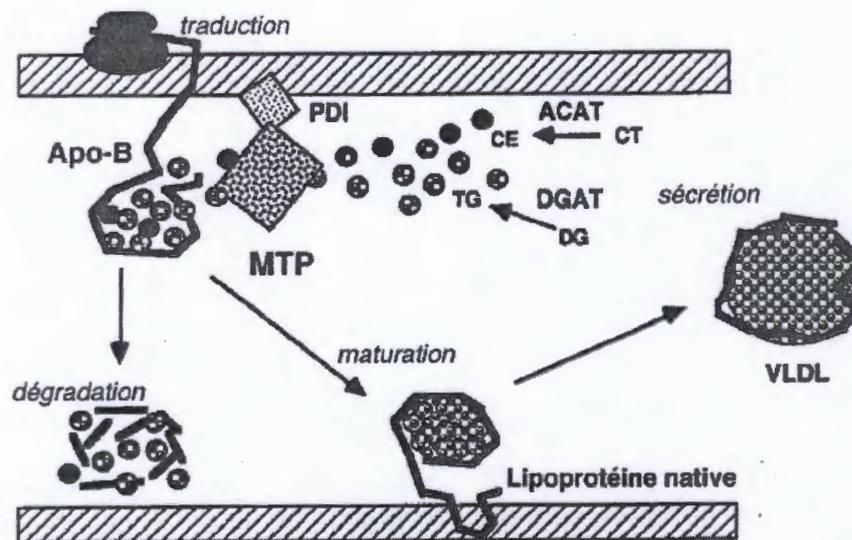
Les hormones ajustent le métabolisme des lipoprotéines aux besoins de la stéroïdogénèse, de la thermogénèse, du métabolisme de base, de la croissance, de la grossesse etc. Les

hormones thyroïdiennes stimulent le catabolisme des TG et des HDL. Les hormones stéroïdes ont un fort impact anabolisant sur le métabolisme énergétique intracellulaire et contrôlent de nombreux gènes du métabolisme des lipoprotéines. L'effet global se traduit, dans le plasma, par une augmentation des taux de VLDL et de HDL. Outre que le glucose circulant et les glucides alimentaires stimulent la synthèse et la sécrétion des VLDL, l'insuline accélère encore ces processus au niveau hépatique. De plus, l'insuline stimule la lipolyse périphérique des lipoprotéines par la LPL.

Le diabète et l'insulinorésistance induisent, par exemple, des perturbations multiples du métabolisme des lipoprotéines, une surproduction de VLDL enrichies en TG, le prolongement du séjour plasmatique des VLDL et des résidus avec, comme produit final, les LDL petites et denses (hautement athérogènes), ce qui rend ces lipoprotéines susceptibles d'être endommagées (oxydation, glycation) et diminue le taux des HDL.[13]

1-Synthèse et sécrétion des lipoprotéines :[13]

Elle se déroule au niveau du réticulum endoplasmique, lieu de la biosynthèse du cholestérol et des TG. L'assemblage ne peut toutefois se réaliser sans apolipoprotéines. C'est donc parallèlement à l'élongation de la chaîne peptidique à partir des acides ribonucléiques messagers (ARNm), que l'association aux lipides se produit. Cela est particulièrement net dans le cas de l'apo-B, qui constitue la charpente des chylomicrons et des VLDL (fig. 33).

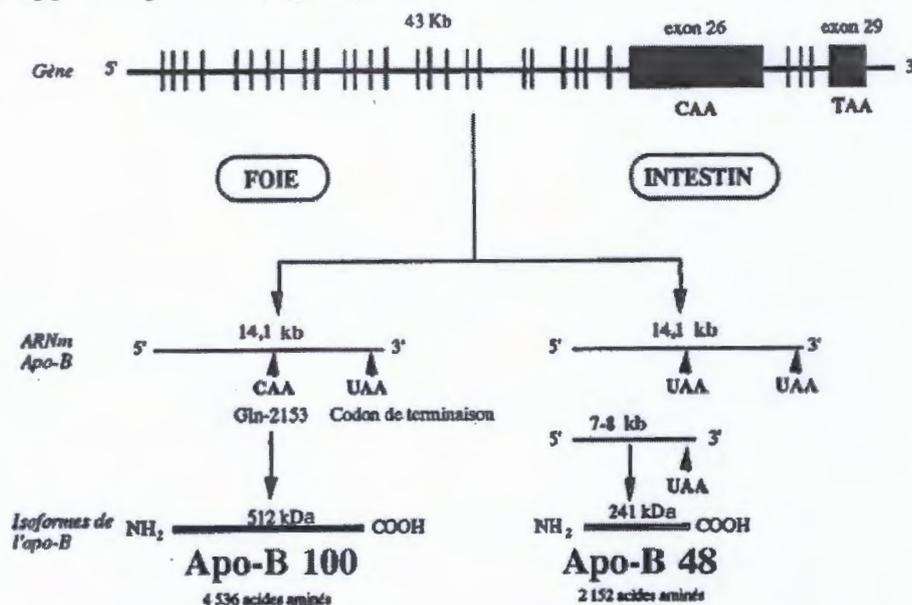


(fig. 33) Assemblage des lipoprotéines riches en apo-B[13]

Cette protéine, contrairement aux autres apolipoprotéines, est de très grande taille ; elle est présente en exemplaire unique dans les lipoprotéines et n'est pas échangeable. De plus, elle est extrêmement hydrophobe sur une grande partie de sa séquence, de telle sorte que si l'association aux lipides n'est pas réalisée, la protéine est dégradée dans le réticulum endoplasmique avant même que sa synthèse ne soit achevée. Ainsi, la synthèse et la maturation de l'apo-B sont-elles intimement liées à la synthèse des lipoprotéines dont elles déterminent la structure. Le niveau de synthèse des TG et des esters de cholestérol guide la vitesse de production des lipoprotéines, mais c'est la quantité et la nature des TG disponibles qui sont le plus puissant régulateur.

La nature des phospholipides a également un effet sur la vitesse de maturation et sur le nombre de particules sécrétées. Ceci est particulièrement crucial dans le cas des HDL, alors que le taux de production des apolipoprotéines échangeables ne semble pas influencer. D'autres mécanismes interviennent à l'étape du transfert de la particule naissante entre le réticulum endoplasmique et l'appareil de Golgi. Toutefois, l'assemblage final des lipoprotéines n'est assuré qu'en présence de la protéine de transfert microsomiale (MTP). Il s'agit d'une protéine dimérique constituée de deux sous-unités : la disulphideisomérase des protéines (PDI), ancrée à la membrane du réticulum endoplasmique, et une protéine de transfert lipidique. Dans l' α - β - lipoprotéïnémie, maladie récessive du jeune enfant, des mutations du gène de la MTP préviennent toute sécrétion hépatique ou intestinale de lipoprotéines riches en apo-B ; il en résulte une atteinte de la substance blanche du système nerveux central, une stéatose et une surcharge lipidique des entérocytes. La MTP exerce un contrôle qualitatif sur l'assemblage des lipoprotéines riches en apo-B, en maintenant des rapports adéquats entre les différentes composantes, garantissant la stabilité de l'édifice. Par la suite, les apolipoprotéines échangeables sont associées aux lipoprotéines natives, puis sécrétées.

La structure de l'apo-B va déterminer la nature des lipoprotéines qui seront produites. En effet, contrairement aux VLDL, les chylomicrons contiennent une forme raccourcie de l'apo-B100 appelée apo-B48 (fig. 34).



(fig. 34) Édition de l'acide ribonucléique messager (ARN m) de l'apo-B.[13]

Dans l'intestin, la substitution d'une cytosine par une uracile en position 6666 de l'ARNm, change le codon CAA de la glutamine en codon stop (UAA), provoquant l'arrêt de la traduction en position 2153. Un complexe enzymatique appelé APOBEC (*apo-B editing complex*) contient des protéines qui reconnaissent des domaines spécifiques de l'ARNm de l'apo-B et effectuent cette maturation. Ce mécanisme est contrôlé par les hormones thyroïdiennes et par les apports alimentaires en acides gras, il se modifie au cours du développement et du vieillissement. Cette modification induit des changements radicaux sur la nature et la destinée des particules. En effet, l'apo-B48, plus courte et moins rigide, peut lier plus de TG que l'apo-B100, mais elle est incapable de délivrer le

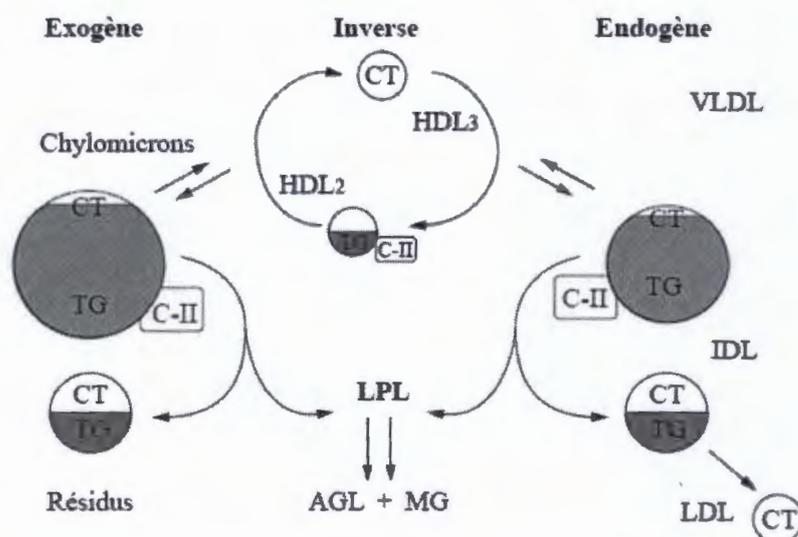
cholestérol en périphérie car elle est privée du site d'interaction avec le récepteur des LDL. Les résidus de chylomicrons doivent donc être captés par le foie, via l'apo-E.

2-Catabolisme des lipoprotéines :[13]

La LPL catalyse une étape initiale majeure de la lipolyse. Lorsque la fonction de cette enzyme est perdue, dans le cas de mutations génétiques par exemple, le taux des TG circulants peut dépasser 100 fois la normale, par accumulation massive de chylomicrons et de VLDL. La LPL est fixée à l'endothélium des capillaires sous forme d'homo dimère et est activée par l'apo-CII (fig. 35). Elle clive les liaisons esters des TG des lipoprotéines et libère des acides gras libres et des mono glycérides utilisés principalement comme carburant par les tissus musculaires, ou comme réserve énergétique par le tissu adipeux.

L'appauvrissement des lipoprotéines en TG génère un enrichissement relatif en cholestérol, ce qui stimule les mécanismes de transfert vers les HDL et favorise la formation des LDL.

À côté de son rôle enzymatique classiquement reconnu, la LPL a une action spécifique, au niveau de la paroi artérielle, d'attraction des lipoprotéines vers les surfaces cellulaires. La LPL est en effet fixée et stabilisée sous forme d'homo dimère actif aux héparanes sulfates des protéoglycanes des surfaces cellulaires. Elle y facilite l'endocytose des lipoprotéines médiée par le récepteur des LDL et/ou la LRP conjointement aux héparanes sulfates des protéoglycanes ou indépendamment de ceux-ci.

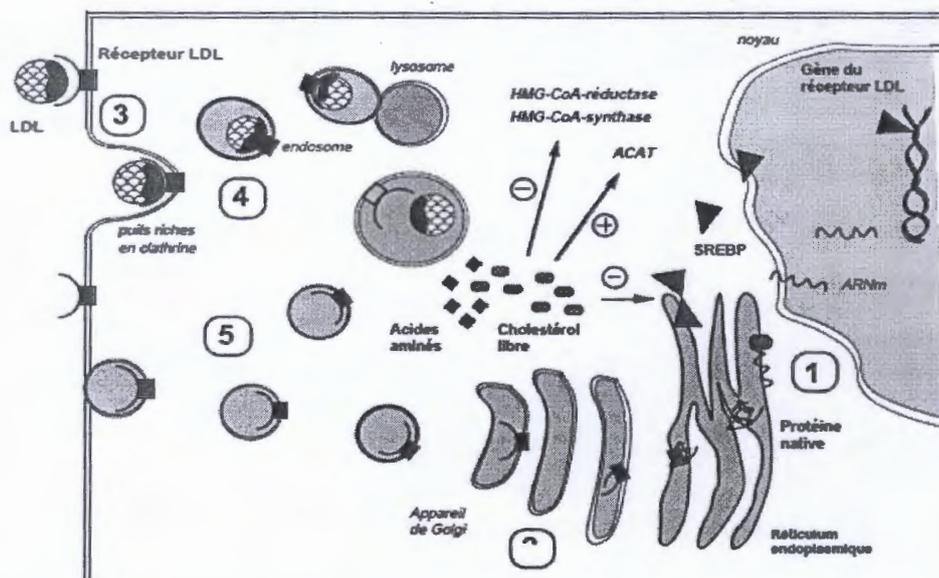


(fig. 35) Lipoprotéine lipase (LPL) au carrefour des trois voies du métabolisme des Lipoprotéines.[13]

La lipase hépatique intervient dans le métabolisme des TG endogènes. C'est la lipase phylogénétiquement la plus proche de la LPL et, comme sa « parente », elle hydrolyse les TG des lipoprotéines. Elle est synthétisée et sécrétée par les hépatocytes, puis se fixe à la surface des cellules sinusoidales, équivalents hépatiques des cellules endothéliales des capillaires périphériques. Contrairement à la LPL, elle est active sous forme de monomère et ne nécessite pas de cofacteur activateur. Elle a une préférence pour les IDL provenant des VLDL, facilite leur conversion en LDL et permet la conversion des HDL2 en HDL3. Ces propriétés confèrent à la lipase hépatique un rôle qualitatif important dans l'élimination des particules athérogènes et la genèse de particules antiathérogènes.

Les lipoprotéines peuvent être captées par une série de récepteurs, spécifiques ou non. Le récepteur des LDL a été initialement découvert comme celui qui assure l'endocytose des LDL par interaction spécifique avec l'apo-B100 (fig. 36).

Toutefois, il capte aussi les VLDL et les β -VLDL par interaction avec l'apo-E. Ce récepteur membranaire est ubiquitaire, mais il est plus représenté dans les tissus fortement demandeurs en cholestérol (glandes endocrines sécrétant les stéroïdes, substance blanche du système nerveux central, tissus à fort renouvellement, tumeurs) et surtout dans le foie. Une fois entrées dans la cellule, les vésicules d'endocytose fusionnent avec les lysosomes. Le pH acide de la lumière lysosomiale dissocie la lipoprotéine, dont les composants sont alors métabolisés, des récepteurs qui sont recyclés vers la surface cellulaire. L'afflux intracellulaire de cholestérol déclenche une cascade de régulations sur l'homéostasie intracellulaire du cholestérol. Il induit l'inhibition de l'expression des enzymes clés de la biosynthèse du cholestérol (HMG-CoA-synthétase, HMG-CoA-réductase, farnesyl pyrophosphate synthétase et squalène-synthase (fig. 28) et du récepteur des LDL.



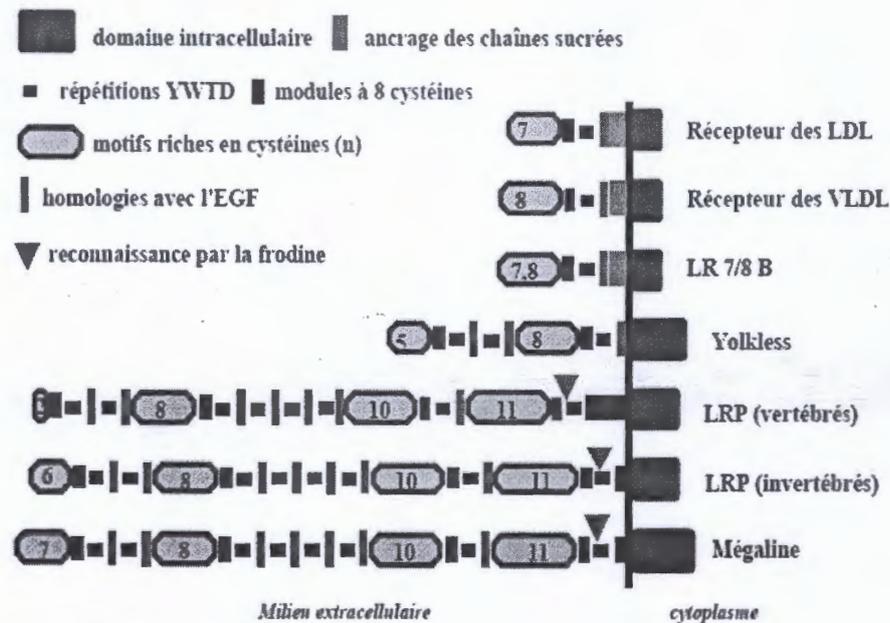
(fig. 36) Endocytose des lipoprotéines de basse densité (LDL) médiée par le récepteur des LDL. Les récepteurs reconnaissent l'apo-B des LDL, ce qui déclenche l'endocytose dans des vésicules qui vont fusionner avec les lysosomes. Les récepteurs se dissocient de la lipoprotéine en milieu acide et sont recyclés vers la membrane. La lipoprotéine est entièrement dégradée. L'afflux intracellulaire de cholestérol libre déclenche une série de réactions qui freinent les voies de biosynthèse endogène du cholestérol, ainsi que la synthèse de nouveaux récepteurs par inhibition du clivage des SREBP (sterol regulatory element binding protein). La mise en stock sous forme d'esters de cholestérol est, au contraire, stimulée.

Différentes classes fonctionnelles de mutations génétiques affectent le récepteur LDL. Les allèles nuls (classe 1) résultent de gros remaniements géniques (insertions ou délétions) ou de mutations ponctuelles non-sens (codon Stop, mutations affectant la maturation des acides ribonucléiques [ARN] ou décalant le cadre de lecture). Les allèles défectifs correspondent à la perte d'une ou plusieurs des fonctions de liaison aux LDL (classe 3), de recyclage rapide vers la membrane (classe 5), de maturation intra cytoplasmique (classe 2), d'ancrage à la membrane ou d'endocytose (classe 4). [13]

Inversement, l'activité de l'ACAT est stimulée. Les récepteurs des LDL étant numériquement plus représentés au niveau du foie, la suppression de leur expression par l'afflux intracellulaire de cholestérol alimentaire a donc un effet hypocholestérolémiant par défaut de catabolisme des LDL circulantes.[13]

Ainsi, le récepteur des LDL représente-t-il une voie majeure de catabolisme qui épure quotidiennement près des trois quarts du cholestérol circulant chez l'homme.

D'autres récepteurs sont apparentés au récepteur LDL (fig .37).



(fig. 37) Famille des récepteurs de lipoprotéines.[13]

La protéine LRP est un récepteur ubiquitaire identifié initialement comme le récepteur à l' α -2-macroglobuline. Elle est fortement exprimée dans le foie où elle assure la clairance des résidus de chylomicrons par interaction avec l'apo-E et avec la LPL fixée aux lipoprotéines, mais aussi dans le cerveau et les poumons.

Par-delà son rôle dans le catabolisme des lipoprotéines riches en TG, la LRP appartient à un groupe de récepteurs multifonctionnels. Elle reconnaît de nombreux ligands et en assure l'endocytose : lipoprotéines, vitellogénine, complexes protéases-inhibiteurs, l'exotoxine A de *Pseudomonas*. L' α 2-macroglobuline est une protéine qui épure des cytokines, certains facteurs de croissance ou les sérine-protéases dans le plasma. Après interaction avec ces protéases, l' α 2-macroglobuline forme un complexe stable, rapidement capté par la LRP. Le même phénomène est observé pour l'activateur tissulaire du plasminogène (t-PA) après association avec son inhibiteur le PAI-1. Le t-PA est un puissant activateur de la fibrinolyse, mais aussi de tous les processus qui effondrent la matrice extracellulaire tels que le remodelage tissulaire, la migration cellulaire métastatique et l'implantation embryonnaire, expliquant le caractère létal, pour l'embryon, de l'inactivation du gène de la LRP[13].

L'expression de la LRP n'est pas modulable par les stérols. Elle est réprimée, dans les macrophages, par le lipopolysaccharide, l'interféron γ et l'oestradiol, mais stimulée par le CSF-1 (*colony stimulating factor 1*). Dans les adipocytes, elle est stimulée par l'insuline, favorisant la lipogénèse postprandiale. La protéine RAP (*receptor associated protein*),

copurifiée avec la LRP, est inhibitrice de la liaison et de l'endocytose des ligands médiée par la LRP. La LRP est donc une protéine multifonctionnelle, capable d'éliminer certaines substances toxiques ou inactives du milieu extracellulaire, de capter les sources alimentaires de lipides (catabolisme des résidus) assurant un rôle de « nettoyage » et de remodelage tissulaire.[13]

Il existe un autre récepteur qui assure l'endocytose des VLDL, des résidus de chylomicrons et des IDL au niveau des tissus qui ont une forte demande en acides gras (muscles, coeur, tissu adipeux). À l'état basal, le récepteur des VLDL a une expression principalement périphérique, toutefois un régime riche en graisses saturées est capable d'induire une forte expression hépatique. Son expression n'est pas régulée par les stérols, mais pourrait l'être par les hormones stéroïdes. Au niveau du rein, il existe une autre protéine de structure très similaire aux récepteurs de la famille du récepteur des LDL : la glycoprotéine gp 330 ou mégaline. Cette protéine membranaire reconnaît aussi la LPL associée aux lipoprotéines, ainsi que de nombreux ligands reconnus par la LRP. Ses capacités de liaison et d'endocytose des ligands sont aussi modulées par la protéine RAP. Le rôle de cette protéine est mal connu, bien qu'il ait été observé qu'elle joue un rôle important dans la maturation embryonnaire du système nerveux central et qu'elle soit susceptible de s'accumuler dans la néphropathie de Heymann.[13]

Parallèlement à la famille des récepteurs multifonctionnels apparentés au récepteur des LDL, existe un autre groupe de récepteurs dits *scavengers* qui sont spécialisés dans le captage non régulable des lipoprotéines modifiées par oxydation, glycation ou acétylation. Par ces récepteurs, les macrophages accumulent des esters de cholestérol dans leur cytoplasme et se transforment ainsi en cellules spumeuses, caractéristiques des lésions primitives d'athérosclérose et des xanthes. Ces récepteurs reconnaissent aussi d'autres ligands, généralement des polyanions : des protéines modifiées, des phospholipides (phosphatidylsérine), des polysaccharides, des polyribonucléotides (poly-I, poly-G) et des composants exogènes comme l'amiante ou certaines endotoxines bactériennes, voire les bactéries elles mêmes, notamment les bactéries à Gram positif. On attribue également aux récepteurs *scavengers* la propriété spécifique des macrophages, de pouvoir adhérer aux supports inertes comme le plastique et le verre. Leur expression est stimulée par certains médiateurs de l'inflammation et inhibée par l'acide rétinoïque, la dexaméthasone ou l'interféron γ . Ces récepteurs seraient donc impliqués dans le travail de « nettoyage » du macrophage, pour éliminer de l'organisme les corps étrangers, les agents pathogènes, les cellules sénescents ou en apoptose.[13]

Récemment, un des membres de cette famille de récepteurs, SR-B1 (*scavenger receptor B1*) appartenant à la famille des CD36, connus pour lier des lipoprotéines riches en TG natives ou modifiées et des phospholipides anioniques, a été identifié comme étant aussi un récepteur pour les HDL au niveau du foie. Néanmoins, la destinée des HDL captées est bien différente de celle des LDL. L'apo-AI ne subit pas d'endocytose et n'est donc pas dégradée, alors que le cholestérol est dirigé vers les voies de biosynthèse des acides biliaires. Présent au niveau des surrénales et des gonades, il reconnaît l'apo-AI et fournit aux glandes stéroïdes le cholestérol nécessaire à la synthèse hormonale. De plus, il stimule l'efflux du cholestérol membranaire vers les HDL, favorisant la régression des cellules spumeuses.[13]

3-Remodelage extracellulaire des lipoprotéines[13]

Les lipoprotéines sont des entités labiles et fragiles qui subissent des modifications physiologiques ou pathologiques au cours de leur séjour dans les espaces extracellulaires. Certaines modifications se produisent dans la lumière artérielle. La première d'entre elles est la lipolyse par les lipases, ce qui induit, au niveau de la lipoprotéine, un excès de composants de surface (phospholipides, cholestérol, petites apoprotéines) relativement au volume du noyau lipidique (similaire à l'image du ballon de baudruche qui se dégonfle).

Le remodelage des lipoprotéines est alors assuré par des protéines qui modulent les transferts de lipides entre particules. Ces mouvements lipidiques accompagnent l'échange des petites apolipoprotéines entre différentes espèces de lipoprotéines. La protéine de transfert la mieux caractérisée est la CETP. Elle échange des esters de cholestérol contre les TG.

Les lipides, en particulier les AGPI et les stérols, peuvent subir des modifications oxydatives générant des composés hautement toxiques pour l'environnement cellulaire et qui rendent les lipoprotéines inaptés à être captées par d'autres cellules que les macrophages. Ces modifications sont d'autant plus fréquentes que le séjour plasmatique des lipoprotéines est prolongé. De plus, les composants de la matrice extracellulaire, tels que les protéoglycane à héparane sulfates, sont des sites d'amarrage des lipoprotéines aux surfaces cellulaires qui retiennent les lipoprotéines dans la matrice extracellulaire. Si, pour une raison quelconque, les cellules environnantes sont activées par des processus inflammatoires, l'attaque oxydative et la dégradation des lipoprotéines n'en est que plus rapide. Elle est amplifiée par les métalloprotéases, sphingomyélines, phospholipases et par les facteurs provenant de la lumière tels que la thrombine qui clive l'apo-B ou les facteurs du complément sérique. Tous ces phénomènes qui altèrent ou dégradent les lipoprotéines dans le milieu extracellulaire favorisent le développement de l'athérosclérose.

Chapitre III

Physiopathologie du métabolisme lipidique (DYSLIPIDIMES)

III-Physiopathologie du métabolisme lipidique (Dyslipidémies) :

Lien causal avec l'athérosclérose[14] :

●Jusqu'à une époque récente, la représentation de l'athérosclérose tenait en la conception statique d'une pathologie chronique et multifactorielle marquée par le « dépôt », progressif et lentement sténosant, de cholestérol dans la paroi artérielle, conduisant à une inéluctable thrombose, stade ultime d'un processus de surcharge purement cumulatif. La dernière décennie a vu l'émergence de données expérimentales et cliniques qui ont totalement bouleversé cette vision au point que de « sclérose » ne resterait plus que le nom. Le développement de l'athérosclérose tient plus, de nos jours, à l'évolution de lésions actives de l'intima artérielle, en perpétuel remodelage sous l'effet de facteurs d'agression endoluminaux et/ou endopariétaux, visà-vis desquels les différentes composantes cellulaires et moléculaires de la plaque offrent des réponses plus ou moins adaptées. Selon l'équilibre, à un moment donné, entre les facteurs de protection et d'agression, le remodelage de la plaque d'athérome évolue vers une stabilisation ou, au contraire, vers la rupture, faisant, par essence même, de l'athérosclérose un processus en partie réversible. Si les lipides peuvent ne jouer qu'un rôle incident, parmi de nombreux autres facteurs, dans l'initiation de ces phénomènes, ils jouent un rôle constant dans la progression de l'athérosclérose[14].

●Les éléments du métabolisme du cholestérol révèlent le paradoxe de son homéostasie. C'est une molécule indispensable à la constitution des membranes cellulaires eucaryotes et le précurseur de signaux essentiels à la survie. Mais c'est un lipide et, comme tel, il nécessite un système de transport spécifique dans les milieux extracellulaires. De plus, si à tout moment les cellules peuvent synthétiser cette molécule vitale, elles sont, à l'exception des hépatocytes, dépourvues de tout système de dégradation du cholestérol. Les seuls moyens de prévenir les effets toxiques de son accumulation intracellulaire sont sa neutralisation sous forme estérifiée, l'arrêt de son entrée dans la cellule via des récepteurs ou son transport vers le foie par la voie des HDL. Néanmoins l'intestin, en bon épargnant, en réabsorbe plus de 90 % qui retournent au foie, qui produit de nouvelles lipoprotéines riches en cholestérol. Chez tous les animaux dotés d'un système circulatoire, la paroi des grosses artères est en première ligne face à l'agression que représente l'afflux de transporteurs riches en cholestérol que sont les lipoprotéines LDL ou VLDL et leurs dérivés dans un système à haute pression. Pour témoin, la localisation préférentielle des lésions chez tous les animaux à l'intima des grosses artères, aux points de contraintes les plus intenses, que l'athérosclérose soit spontanée ou induite[14].

●Les lipides sont au coeur de l'athérogenèse, qui se décompose en une phase initiatrice et une phase de progression. Divers facteurs peuvent initier l'athérosclérose : des facteurs physiques, tels que l'hyperpression artérielle ou l'ischémie d'origine adventitielle, qui modulent le tonus de la média ; des facteurs chimiques, via des composants qui irritent ou sont toxiques pour l'endothélium ; des micro-organismes qui provoquent des réactions inflammatoires et sécrètent des substances délétères (bactéries, *Chlamydiae*) ; des virus (cytomégalovirus, virus de l'herpès) qui détournent les machineries cellulaires ; l'excès de lipoprotéines riches en cholestérol et en apo-B, ou encore des microthrombi plaquettaires qui circulent dans la lumière artérielle[14].

Quelle que soit la diversité des mécanismes initiateurs, ceux-ci vont déclencher une réponse qui met en jeu les diverses composantes cellulaires de l'intima artérielle (fig 25) : une dysfonction endothéliale qui augmente l'afflux local des lipoprotéines pour subvenir

aux besoins de réparation membranaire; l'attraction des lymphomonocytes inflammatoires vers l'espace sous-endothélial et l'apparition des macrophages spumeux ; l'activation et la transformation des cellules musculaires lisses intimaes en cellules sécrétoires ; une néovascularisation[14].

Ces modifications cellulaires induisent la production de nombreux facteurs qui entretiennent les processus lésionnels. Des cytokines, des facteurs de croissance, des facteurs de l'hémostase et d'autres facteurs tissulaires modifient les phénotypes cellulaires et stimulent les mitoses. Les molécules d'adhésion synthétisées par l'endothélium et les protéoglycanes de la matrice extracellulaire, à visée consolidante, constituent un piège idéal pour les lipoprotéines riches en cholestérol qui restent bloquées dans l'espace sous-endothélial[14].

Les protéases, les lipases et les phospholipases génèrent des molécules biologiquement actives (dérivées de l'acide arachidonique, leucotriènes, PAF, etc) et l'activation cellulaire produit des radicaux libres qui oxydent les lipoprotéines devenues de véritables corps étrangers au sein de l'intima artérielle. Leur seule issue est l'endocytose par les macrophages, qui accumulent des esters de cholestérol dans leur cytoplasme jusqu'à l'étape ultime de leur apoptose.

Tout phénomène qui entretient l'incapacité de l'intima artérielle à évacuer le cholestérol du milieu extracellulaire ou de ses compartiments intracellulaires fragilise la paroi, qui rompt aux sites les plus riches en lipides extracellulaires, en cellules activées et/ou spumeuses, et pauvres en fibres collagènes et en élastine, ou en cellules musculaires lisses quiescentes.

Dyslipidémies primitives [14] :

Toute anomalie portant sur la structure primaire ou la régulation de l'expression d'un ou plusieurs gènes du métabolisme des lipoprotéines définit nommément une dyslipidémie. La plupart des dyslipidémies sont hérissables et se présentent donc comme des maladies familiales, mais leur mode de transmission n'est pas univoque. La première étape consiste donc à effectuer l'enquête familiale sur au moins trois générations. Le type de dyslipidémie, sa gravité, sa précocité, celles de ses complications cardiovasculaires, l'existence d'anomalies métaboliques associées (diabète, hypertension artérielle, obésité) et leur mode de transmission dans la famille orientent d'emblée vers une hérédité monogénique mendélienne ou polygénique[14].

Dans le premier cas, la prédisposition génétique dépend d'un seul gène ou locus, qui détermine l'essentiel des caractères associés à la dyslipidémie, qui est généralement plus sévère et plus précoce. Dans le deuxième cas, plusieurs gènes interviennent à des degrés divers, souvent en interaction avec des facteurs d'environnement, pour favoriser l'apparition de l'anomalie lipidique, qui est souvent plus tardive.

Dyslipidémies monogéniques[14] :

Les dyslipoprotéïnémies monogéniques peuvent résulter d'anomalies moléculaires de gènes d'apolipoprotéines, d'enzymes ou de récepteurs intervenant dans les trois voies de régulation du métabolisme des lipoprotéines. Près de 50 gènes ont été identifiés comme régulant le métabolisme des lipoprotéines. Nombre de ces gènes sont regroupés en grandes familles rassemblées autour de l'homologie de leur structure primaire. Ainsi, les

gènes codant pour les petites apolipoprotéines ont une structure générale commune avec quatre exons et trois introns. Les protéines possèdent toutes le même type d'hélices, mais elles diffèrent les unes des autres par de légères variations de leur structure et par des différences d'expression tissulaire. Cette redondance parfois fonctionnelle, qui s'associe à la diversité des protéines, est retrouvée pour tous les gènes candidats (famille de gènes du récepteur des LDL, des récepteurs *scavengers*, des lipases, des protéines de transfert, des PPAR et des SREBP)[14].

Une anomalie génétique ou de régulation portant sur l'une ou l'autre de ces protéines peut favoriser l'apparition d'une dyslipidémie. Toutefois, certains de ces gènes ont un rôle mineur (ou au contraire létal en cas d'inactivation complète, ne donnant donc pas lieu à des pathologies), alors que d'autres sont de véritables verrous métaboliques dont le blocage suffit, à lui seul, à l'apparition d'une dyslipidémie.

Les dyslipidémies monogéniques ne sont pas rares, elles compteraient pour 50 à 60 % des dyslipidémies observées chez les coronariens, les formes polygéniques comptant pour environ 30 % et les formes sporadiques pour moins de 20 %. Les dyslipoprotéïnémies monogéniques sont souvent autosomiques dominantes. L'anomalie est transmise d'une génération à l'autre, chez la moitié des sujets. Les formes autosomiques récessives, généralement plus rares, sont suspectées dans des familles où des cas multiples sont issus de mariages consanguins. L'hérédité monogénique étant établie, on peut supposer qu'un gène unique est le siège d'une anomalie responsable de la dyslipidémie et se proposer de l'identifier[14].

Dans la voie endogène, le gène du récepteur des LDL est le locus de l'hypercholestérolémie familiale. L'hypercholestérolémie familiale toucherait environ un sujet parmi 500 (120 000 personnes environ dans notre population), ce qui en fait une des maladies monogéniques les plus fréquentes.

La forme hétérozygote se caractérise par une hypercholestérolémie isolée et sévère ségréguant sur le mode autosomique dominant. La cholestérolémie atteint 1,5 à 2 fois la normale et s'accompagne de xanthomes tendineux. Les premières complications coronariennes surviennent dès l'âge de 30 ans et restent la cause quasi exclusive de mortalité avant 60 ans.

Dans la forme homozygote, qui affecte un individu sur un million, l'hypercholestérolémie dépassant quatre fois les chiffres de la normale est décelable dès la naissance et se manifeste notamment par des xanthomes cutanés, pathognomoniques de cette affection. Les complications coronariennes sévères, et souvent infantiles, déterminent le pronostic vital avec une espérance de vie inférieure à 30 ans. La forme hétérozygote est l'expression d'anomalies présentes sur un allèle et la forme homozygote, celle d'anomalies présentes sur les deux allèles du gène.

Dyslipidémies polygéniques et multifactorielles[14] :

Rôle du polymorphisme génétique[14] :

L'hyperlipidémie de type III représente une situation clinique très représentative des mécanismes polygéniques. Cette dyslipidémie très athérogène résulte de l'accumulation plasmatique de lipoprotéines intermédiaires, les IDL. Le gène de l'apo-E est un petit gène

de 3 597 nucléotides, composé de quatre exons, localisé au bras long du chromosome 19. Il comporte, dans sa partie terminale, une région codant pour le site d'interaction avec les récepteurs. Cette région, riche en acides aminés basiques, est le siège d'un polymorphisme qui détermine trois isoformes : E2, E3 et E4, d'affinité croissante de E2 à E4 pour le récepteur des LDL. Bien que son effet soit indétectable à l'échelle individuelle, ce polymorphisme génétique déterminerait 10 % de la variance des taux de cholestérol dans les populations[14].

L'hyperlipidémie de type III reconnaît deux modes de transmission dans les familles : une forme rare, autosomique dominante, et une forme plus fréquente, polygénique. La forme dominante résulte d'une mutation de l'apo-E. Dans la forme polygénique, la présence de l'allèle E2 à l'état homozygote est une condition nécessaire mais non suffisante pour provoquer l'hyperlipidémie. Une autre anomalie génétique prédisposant à une hyperlipidémie, un régime alimentaire riche en graisses saturées, un diabète ou un surpoids font apparaître cette hyperlipidémie particulière. Le génotypage des isoformes de l'apo-E est aisément réalisable.

Les taux de Lp (a) sont peu influencés par l'âge, le sexe, le régime alimentaire et les taux de lipides circulants. En revanche, les taux de Lp (a) sont fortement génétiquement déterminés. Le gène de l'apo-(a) est de grande taille et est localisé au chromosome 6. Il présente la particularité d'être hautement polymorphe. Suivant les individus, la longueur de l'apo-(a) est variable en fonction de la longueur du gène. Il existe au moins 20 isoformes d'apo-(a) dans les différentes populations. Ce polymorphisme n'aurait qu'un intérêt anecdotique s'il n'avait été montré, d'une part, que les isoformes de l'apo-(a) les plus « légères » ayant un faible nombre de *kringles* sont associées au risque d'athérosclérose le plus élevé, et, d'autre part, que ces isoformes déterminent plus de 60 % de la variance des taux de Lp (a).

Exploration des dyslipidémies chez l'homme [15] :

Les manifestations détectables dans la circulation sanguine sont le reflet très éloigné des perturbations cellulaires et tissulaires multiples et intriquées qui donnent lieu à des dyslipidémies. Néanmoins, ce sont les techniques simples de dosage du cholestérol et des TG circulants qui ont apporté la preuve épidémiologique que les anomalies du métabolisme des lipoprotéines sont hautement prédictives de risque d'accidents cardiovasculaires prématurés.

Ainsi, l'exploration du métabolisme des lipoprotéines est-elle justifiée en clinique humaine par l'évaluation de ce risque et la définition de thérapies appropriées. Elle s'effectue à deux niveaux : celui de l'évaluation courante ou celui visant à explorer des mécanismes spécifiques du métabolisme des lipoprotéines. En pratique, le dosage du cholestérol et des TG véhiculés par les lipoprotéines et celui des lipoprotéines LDL et HDL constituent les paramètres les plus utiles à la prédiction du risque cardiovasculaire.

Ils sont très variables chez un même individu et sensibles à certains facteurs physiopathologiques (changement de poids, état infectieux, inflammatoire, grossesse, tabagisme, consommation d'alcool, de médicaments tels que les hormones stéroïdes, les dérivés de l'acide rétinoïque, la ciclosporine ou autres immunosuppresseurs) qu'il convient de prendre en compte avant la réalisation du dosage qui est pratiqué après un

jeûne strict de 12 heures. Le cholestérol et les TG sont dosés par des techniques enzymatiques qui sont perturbées par de fortes concentrations plasmatiques d'acide ascorbique, de bilirubine et l'hémolyse. L'hypertriglycéridémie modifie la transparence du sérum qui varie d'un aspect translucide, opalescent à lactescent en présence de chylomicrons. Outre les facteurs précités, la mesure de la triglycéridémie peut être affectée par l'hyperglycérolémie, sa suspicion provient du paradoxe entre une hypertriglycéridémie et l'aspect translucide du sérum[15].

Les fractions de lipoprotéines transporteuses du cholestérol sont dosées en routine par des techniques qui permettent de séparer les HDL des VLDL et leurs dérivés, et des LDL. Deux principes sont actuellement développés : la combinaison de l'électrophorèse en gel d'agarose avec la colorimétrie enzymatique et la précipitation sélective en phase liquide, soit des lipoprotéines non HDL, soit des lipoprotéines non LDL, combinées à une colorimétrie enzymatique du cholestérol dans le surnageant.

Dans les dyslipidémies primitives, il est justifié de réaliser des investigations plus spécialisées. Le fractionnement des lipoprotéines par ultracentrifugation est la technique de référence qui permet de séparer les différentes populations de lipoprotéines circulantes. Ainsi, les sujets qui ont une perturbation du métabolisme des résidus de chylomicrons et des IDL accumulent des LDL plus petites et plus denses que les LDL de sujets normolipidémiques. Leur présence témoignerait d'une durée de séjour prolongée dans le plasma propice aux dégradations oxydatives et athérogènes. Les lipoprotéines séparées par ultracentrifugation peuvent faire l'objet d'analyses de leur contenu en apolipoprotéines et de la nature des acides gras des TG et des phospholipides qui sont un bon reflet de la nature des particules susceptibles de s'accumuler.

Le défaut de lipase hépatique caractérisé par une hypertriglycéridémie modérée et une hyper-HDLémie est proathérogène par prolongation du séjour plasmatique de lipoprotéines intermédiaires et l'apparition de HDL inefficaces.

Lorsqu'une hyper-HDLémie est transmise sur le mode dominant avec des perturbations versatiles du métabolisme des autres lipoprotéines, on suspecte un déficit en CETP. L'analyse immunologique combinée de la masse et de la mesure de l'activité enzymatique donnent une idée des transferts nets de cholestérol entre lipoprotéines. Selon que l'individu est normo- ou hypertriglycéridémique, et selon l'efficacité du transport inverse, le déficit en CETP, confirmé par l'analyse génétique, peut avoir un caractère protecteur ou protathérogène.

L'hyperlipidémie de type III est aussi une situation particulière qui, outre l'observation de dépôts lipidiques évocateurs (xanthomes des plis palmaires et/ou tubéreux), est suspectée devant l'augmentation majeure et équivalente du cholestérol et de TG. La réalisation d'une électrophorèse des lipoprotéines peut confirmer l'accumulation d'IDL par la mise en évidence d'une *broad* bêtalipoprotéine. Le taux plasmatique d'apo-E mesuré par Elisa (*enzymelinked immunosorbent assay*) est augmenté, la confirmation du diagnostic se fait par le génotypage des isoformes de l'apo-E[15].

Autres situations physiopathologiques impliquant les lipides[15] :***Obésité et diabète[15] :***

Les régimes excédentaires en lipides constituent la principale cause du développement de l'obésité. Celle-ci est aussi favorisée par un environnement qui favorise les excès d'apport alimentaire et décourage l'activité physique. Les mammifères, et en particulier l'espèce humaine, ont développé des mécanismes performants pour lutter contre les restrictions alimentaires.

En revanche, les mécanismes destinés à lutter contre l'excès alimentaire sont extrêmement pauvres. Les études épidémiologiques à long terme viennent de montrer que la meilleure façon de réduire la survenue du surpoids corporel consiste à diminuer la part des graisses dans la ration. Le remplacement des acides gras à longue chaîne par des acides gras à chaîne moyenne ou l'utilisation de manière contrôlée des AGPI de la famille n-3 constituent également des possibilités intéressantes.

Il existe de nombreux arguments pour relier les acides gras libres à l'obésité et à l'insulinorésistance observée chez les diabétiques non insulinodépendants.

D'une part, les acides gras libres plasmatiques sont élevés chez la plupart des obèses, d'autre part leur augmentation plasmatique s'accompagne d'une diminution de la capture périphérique du glucose induite par l'insuline. Divers mécanismes peuvent expliquer cette situation. Elle peut résulter d'un effet direct des acides gras sur les transporteurs du glucose, d'une diminution de sa phosphorylation ou encore d'une diminution de l'activité de la synthétase du glycogène du muscle.

Enfin, les acides gras libres sont capables de stimuler la sécrétion d'insuline chez les individus non diabétiques et cette sécrétion accrue peut compenser les mécanismes de résistance périphérique à l'insuline. Chez certains individus qui ont une prédisposition génétique à développer un diabète non insulinodépendant, les acides gras libres pourraient avoir perdu leur capacité de stimulation de la sécrétion insulinaire entraînant une hyperglycémie accrue.

Réactions inflammatoires[16] :

Les médiateurs lipidiques, en particulier les prostaglandines, les leucotriènes ou le PAF, constituent de puissantes molécules qui agissent en synergie avec de nombreux autres agents pro-inflammatoires [16].

Ils sont produits en grande quantité aux stades précoces de l'inflammation et contribuent ainsi à la pathogénie induite au niveau des organes qui sont le siège de cette réaction inflammatoire. Lors de l'asthme, par exemple, une irritation localisée peut entraîner la production massive de peptidoleucotriènes (LTC₄ en particulier) qui contractent puissamment les cellules musculaires lisses, augmente la perméabilité de la microcirculation, stimule fortement la sécrétion de mucus et recrute les éosinophiles.

Le LTB₄ peut, quant à lui, stimuler l'afflux des neutrophiles. Enfin, l'acide arachidonique et/ou certains de ses dérivés de peroxydation semblent impliqués dans le déclenchement de l'apoptose cellulaire, alors que d'autres tels que les dérivés de lipoxigénase seraient antiapoptotiques.

Les états cachectiques, infectieux ou inflammatoires chroniques s'accompagnent généralement d'une baisse des LDL et des HDL, suivie parfois d'une hypertriglycéridémie en phase de convalescence. Outre les régulations dépendant de l'hypercatabolisme et de besoins accrus pour la régénération cellulaire induits par ces états, des facteurs spécifiques (cytokines, facteurs de croissance, protéines d'adhésion) agissent sur l'expression des gènes du métabolisme des lipoprotéines. Enfin, certaines toxines bactériennes ou des composants générés par des virus ou autres microorganismes sont également susceptibles de moduler l'expression des récepteurs cellulaires aux lipoprotéines (LRP, *scavengers*), les mécanismes de transfert (CETP), voire la teneur des composants lipidiques des lipoprotéines.

Lipides et cancérogenèse[16] :

Le cancer est un processus complexe qui associe des perturbations de la division cellulaire et la formation d'un néotissu au sein duquel on assiste à un processus angiogénique permettant la néovascularisation. À côté du rôle majeur des anomalies génétiques acquises qui perturbent les voies de contrôle de la division cellulaire, il existe un processus de remodelage tissulaire associé, mettant en jeu de nombreux médiateurs dont ceux de la réaction inflammatoire.

Il est maintenant établi que les lysodérivés et les acides gras libres, principalement l'acide arachidonique ou ses dérivés d'oxygénation, participent aux voies de signalisation qui déclenchent la prolifération cellulaire. Ils pourraient être impliqués dans les mécanismes qui contrôlent l'orientation de la cellule vers une nouvelle division ou vers l'enclenchement du programme apoptotique. Les eicosanoïdes stimulent la synthèse d'ADN.

Enfin, les inhibiteurs de l'HMG-CoA-réductase, en bloquant la prénylation de certains oncogènes, pouvaient bloquer certaines étapes du cycle cellulaire.

De nombreux arguments expérimentaux plaident en faveur de la participation des phospholipases dans la cancérogenèse.

Dyslipidoses cellulaires [17] :

Les peroxysomes sont des organelles présentes dans toutes les cellules. Ils contiennent de nombreuses enzymes (plus de 50 variétés) qui sont en particulier impliquées dans la β -oxydation des acides gras à très longue chaîne, la synthèse des éthers lipides et les étapes terminales de la synthèse des acides biliaires. Les anomalies peuvent être facilement mises en évidence par la chromatographie gazeuse couplée à la spectrométrie de masse des acides gras et des acides biliaires.

Les maladies peroxysomiales identifiées à ce jour peuvent être classées en trois groupes. Le premier groupe, qui comprend le syndrome de Zellweger, la maladie de Refsum et l'adrénoleucodystrophie néonatale, résulte d'une absence généralisée des fonctions peroxysomiales. Les maladies qui, comme la chondrodysplasie rhizomélique ponctuée, appartiennent au second groupe, résultent de la perte de plusieurs fonctions peroxysomiales. Enfin, le dernier groupe comporte des affections dans lesquelles une seule fonction est atteinte.

Chapitre IV

Perspectives Therapeutiques

IV-Perspectives thérapeutiques :

1-Nutrition [18] :

On attache beaucoup d'importance à la composition en acides gras des lipides des divers aliments. Le régime habituel apporte à peu près un tiers d'acides gras saturés, la moitié d'acides gras mono-insaturés et un sixième d'AGPI.

De très nombreuses études épidémiologiques se sont attachées à définir les avantages et les inconvénients relatifs des différents acides gras. Si le consensus s'est réalisé sur la nocivité des régimes riches en acides gras saturés, les mérites respectifs des régimes enrichis en acides des familles n-6 ou n-3 des lipides végétaux ou des huiles de poisson restent à établir. Il est vrai que ces AGPI hautement peroxydables sont d'un maniement délicat et peuvent être transformés, lors des processus de cuisson, en produits fortement délétères. Enfin, de nombreuses études ont également réhabilité la place de l'acide oléique dans l'alimentation qui n'apparaît plus aujourd'hui comme un élément négatif, bien au contraire.

Les régimes riches en graisses saturées stimulent la synthèse de chylomicrons et de VLDL et accélèrent les transferts de lipides, ce qui déprime le taux circulant de HDL. De plus, l'excès de VLDL favorise, à terme, l'accumulation des LDL, de telle sorte que les régimes appauvris en graisses saturées sont la base des traitements de la plupart des hyperlipidémies athérogènes. À l'inverse, les acides gras mono- ou polyinsaturés ralentissent la vitesse de biosynthèse et de sécrétion hépatique de VLDL qui sont, de surcroît, relativement appauvries en TG. Cela contribue à l'effet globalement hypolipidémiant des régimes enrichis en graisses insaturées. L'apport alimentaire de cholestérol n'est contributif que parce que celui-ci est consommé dans des aliments également riches en graisses saturées (graisses animales). Toutefois, les stérols végétaux (phytostérols) non utilisables par l'organisme diminuent les taux circulants de cholestérol par compétition avec celui-ci au niveau de son absorption intestinale et de son transport dans les lipoprotéines.

Les régimes riches en sucres stimulent préférentiellement la biosynthèse des VLDL par conversion des glucides en acides gras au niveau du foie. L'éthanol contribue à l'augmentation de taux de VLDL et des HDL par synthèse accrue des acides gras et défaut surajouté de leur catabolisme.

Ainsi, les régimes appauvris en hydrates de carbone et en alcool sont-ils la base du traitement des hypertriglycéridémies.

2-Hypolipidémiants[18] :

Les résines chélatrices des stérols (colestyramine) ont un rôle hypolipémiant majeur. En bloquant la réabsorption intestinale des sels biliaires et du cholestérol, elles en diminuent l'afflux au niveau du foie. Les SREBP activées par la baisse du taux de cholestérol intracellulaire stimulent l'expression des récepteurs LDL, ce qui a un effet hypocholestérolémiant (-20 à -25 %).

Chez certains patients, la baisse des concentrations de sels biliaires dans la lumière intestinale peut être cause de ballonnements et de constipation. Du fait de leur innocuité, les résines sont un traitement de choix des hypercholestérolémies de l'enfant[18].

Les fibrates (fénofibrate, ciprofibrate, gemfibrosil, bézafibrate) sont les ligands du PPAR- α , d'expression ubiquitaire mais majoritairement hépatique. Du fait de leurs actions sur les enzymes peroxysomiales (stimulation de la bêta-oxydation des acides gras) et sur l'expression de l'apo- CIII (qu'ils diminuent) et de la LPL (qu'ils stimulent), ils activent le métabolisme des lipoprotéines riches en TG à jeûn et en période postprandiale. Ils stimulent aussi le métabolisme des HDL, par le biais de la lipolyse et en activant les gènes des apo-AI et AII. Leur rôle sur l'homéostasie des acides gras intracellulaires est à relier à leur toxicité potentielle hépatique (cytolyse) et musculaire (rhabdomyolyse).

Les inhibiteurs de l'HMG-CoA-réductase, ou statines, sont une classe de molécules en expansion croissante (lovastatine, simvastatine, pravastatine, fluvastatine, atorvastatine, cérvastatine, nisvastatine). L'inhibition compétitive de l'HMG-CoA-réductase induit la baisse du taux intracellulaire de cholestérol. La surexpression des récepteurs LDL a un effet hypocholestérolémiant (jusqu'à -60 % de la valeur initiale). La diminution des pools de cholestérol disponibles diminue la production hépatique des VLDL, renforçant l'effet hypolipémiant global.

De plus, le blocage de la biosynthèse des précurseurs du cholestérol jouerait un rôle antagoniste des mécanismes d'activation cellulaire de l'athérosclérose. Le fort impact de ces molécules sur le métabolisme lipidique intracellulaire explique leurs complications musculaires (rhabdomyolyse) et hépatiques. Toutefois, ce sont les premiers médicaments à avoir été utilisés pour démontrer, chez l'homme, le caractère réversible de l'athérosclérose et de ses complications cardiovasculaires.

L'EPA et le DHA réduisent l'hypertriglycéridémie postprandiale par baisse du taux de production et du contenu en TG des VLDL, ils diminuent l'insulinorésistance, la réactivité leucocytaire et plaquettaire et peuvent également diminuer légèrement la pression artérielle. Ils freineraient le développement de l'athérosclérose.

Chez les animaux, on a montré leur effet bénéfique sur certaines arythmies cardiaques. Dans ces conditions, on comprend que les régimes riches en huiles de poissons puissent améliorer certains indices épidémiologiques des maladies cardiovasculaires. L'effet des régimes est cependant « dilué » par la présence des autres acides gras, de composés antioxydants liposolubles et des précurseurs de la lipogénèse endogène, c'est pourquoi l'idée d'une utilisation médicamenteuse de ces acides gras s'est développée ces dernières années.

Ces acides gras fortement polyinsaturés sont des substances hautement oxydables, leur utilisation en thérapeutique humaine doit être envisagée dans ce contexte. Ceci suppose le développement de formes galéniques qui les protègent contre la peroxydation et leur utilisation sous contrôle médical strict. L'EPA et le DHA pourraient être fort utiles dans les hypertriglycéridémies que développent certains malades porteurs du virus de l'immunodéficience humaine ou dans les complications rénales du diabète lorsque l'emploi des fibrates et des statines est déconseillé[18].

Thérapie génique[18] :

Les techniques de l'ADN recombinant ont été envisagées pour corriger les dyslipidémies monogéniques sévères qui restent hors de tout traitement curatif. Un nombre croissant d'expériences sont actuellement en cours d'étude pour le déficit en LpL, en MTP (α - β -lipoprotéïnémie) ou en LCAT chez l'animal. Toutefois, seule l'hypercholestérolémie familiale homozygote par déficit en récepteur des LDL a fait l'objet d'un des premiers essais de thérapie génique chez l'homme. Bien que ce récepteur soit ubiquitaire, ce sont les récepteurs hépatiques qui assurent l'essentiel de la clairance des LDL circulantes.

Le groupe de James Wilson a tenté une stratégie de thérapie génique ex vivo de l'hypercholestérolémie familiale qui a d'abord été appliquée à des patients québécois. Les hépatocytes du patient prélevés par hépatectomie partielle (1/10 de la masse hépatique) ont été mis en culture, puis transfectés par un rétrovirus recombinant comportant le gène humain du récepteur LDL. Après transformation, les cellules sont réinjectées par voie porte et réintègrent les lobules hépatiques. La correction de l'hypercholestérolémie d'environ 40 % ramène les taux circulants de LDL comparables à ceux des hétérozygotes.

Malheureusement, l'effet thérapeutique disparaît après 6 mois, car la transfection n'est pas stable au cours du renouvellement cellulaire des hépatocytes. Pour séduisantes que soient ces premières expérimentations, des questions tant éthiques que technologiques limitent encore le développement de telles stratégies. Elles sont essentiellement liées à la sécurité et à l'efficacité des méthodes, du fait de l'insuffisance de nos connaissances sur le génome et la biologie de la cellule.

Le développement de méthodes peu invasives, utilisant des vecteurs non viraux permettant un ciblage tissulaire spécifique, sûr et durable, de la séquence à corriger en position « orthotopique », donnera son plein essor à ces traitements d'un genre nouveau.

Conclusion



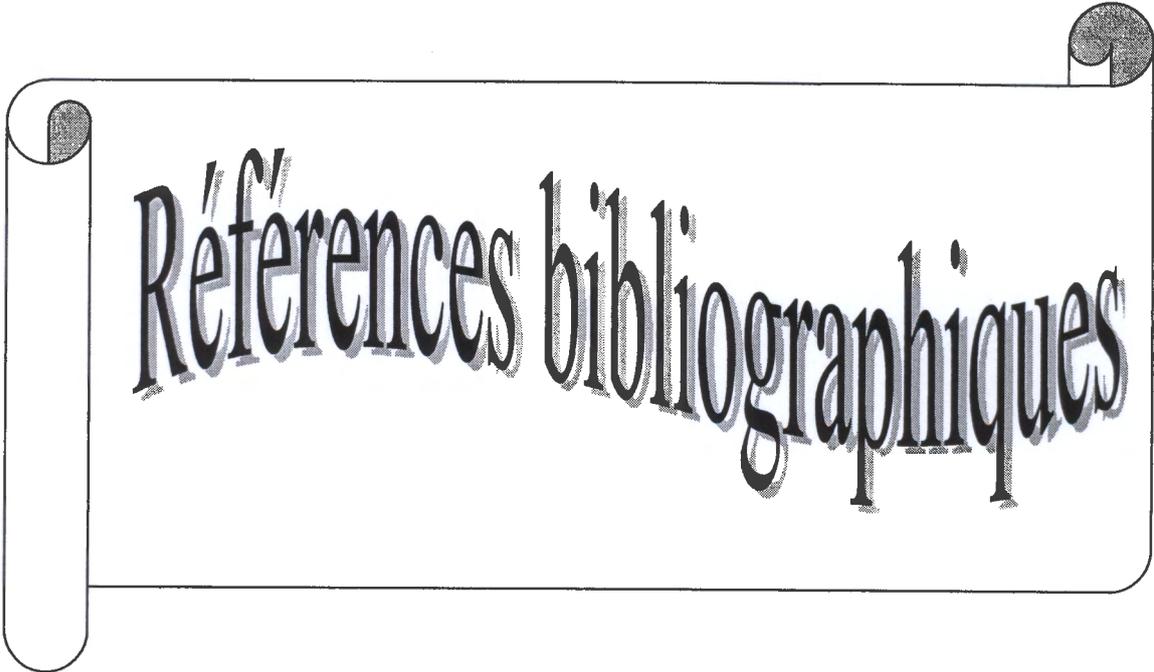
Conclusion :

L'hydrophobie des lipides résulte d'une propriété de toutes les chaînes aliphatiques qui n'ont aucune affinité pour l'eau. C'est le cas des acides gras, des aldéhydes gras et des alcools gras. C'est aussi le cas d'autres composés linéaires, ramifiés ou cycliques comme les stérols, les acides rétinoïques, la vitamine D ou le rétinol qui présentent les mêmes caractéristiques physiques.

Cette hydrophobie explique pourquoi les lipides se rassemblent en une phase distincte de la phase aqueuse qui délimite le milieu intracellulaire du milieu extracellulaire des organismes. Dans les cellules, les lipides se trouvent dans des vacuoles ou au sein des membranes cellulaires. Dans la circulation sanguine, ils sont maintenus en émulsion au sein des lipoprotéines ou transportés par des protéines plus ou moins spécifiques (albumine, *retinol binding protein*).

Les lipides de l'organisme constituent des vecteurs énergétiques à haute efficacité et le substratum des membranes cellulaires. L'hydrolyse des triglycérides (TG) permet de mobiliser les acides gras, une source privilégiée d'acide adénosine triphosphorique (ATP) pour la plupart des tissus. L'état physique des membranes dépend de la composition des lipides membranaires. Ils constituent également la source de la vaste famille des médiateurs lipidiques qui agissent de manière autocrine ou paracrine sur des récepteurs membranaires (eicosanoïdes) ou nucléaires (hormones stéroïdiennes, acides rétinoïques, eicosanoïdes, oxystérols).

Des anomalies de la production de ces médiateurs sont en cause dans les pathologies endocriniennes, inflammatoires, cancéreuses, cardiovasculaires, voire dans le vieillissement. Il n'est donc pas étonnant que l'homéostasie des lipides soit étroitement contrôlée. Ce contrôle s'effectue sur la lipogenèse ou la β -oxydation des acides gras, sur l'interconversion des acides gras essentiels alimentaires et sur les lipases et phospholipases responsables de la mobilisation des acides gras et des médiateurs lipidiques. S'agissant de molécules hydrophobes ou amphiphiles, leur transport extra- ou intracellulaire implique des protéines vectrices. La dynamique des lipoprotéines plasmatiques est un des éléments fondamentaux de l'homéostasie des lipides. Toute dysrégulation de celle-ci, d'origine nutritionnelle, environnementale ou génétique, induit des perturbations physiologiques majeures : obésité, diabète, athérosclérose, maladies de surcharge.



Références bibliographiques

Référence

- [1] Moussard Christian, Biochimie Structural et métabolique, 2006, paris, pp149-153-230.
- [2] Kessous C , Biochimie Structural : Protéines , Glucides, Lipides, Acides Nucléiques, 2005, pp121-122.
- [3] Guilloton Michel et Bernadette Quintard , Biochimie, 1999, pp103-105-111.
- [4] J.H Weil, Biochimie Général, 1995, pp228-234-277-278.
- [5] Kazi Aoul, Cours de Biochimie des lipides et des lipoprotéines office de Publication Universitaire, 1989, pp 4.
- [6] G,J, Tortora, S-R. grabowski JeanClaude Parent , Biologie Humain : Cytogénétique , Régulation reproduction, canada, pp16-17.
- [7] D. V, J.G. Voet, Biochimie, 2005, paris, pp386.
- [8] [http ://fr.En carta,msn .Com/en cyclopedia.761566842/lipids.Html](http://fr.En carta,msn .Com/en cyclopedia.761566842/lipids.Html).
- [9] Peter A .Mays, Biochimie HARPER, 2002, pp256.
- [10] Serge Weinman, Pierre Mehul , Tout la Biochimie, 2004, Paris, pp336.
- [11] Eaton S , Bartlett K, Pourfarzam M. Mammalian mitochondriale β -oxydation. Biochem J .1996 ;320 : 345-357.
- [12] Van den Bosch H, Vance DE .Phospholipid biosynthesis : current status of the Kennedy and relatad pathways. Biochem Biophys Acta 1997;1348:1-256.
- [13] Porter J A, Young kE, Beachy PA. Cholestérol modification of hedgehog Signaling proteins in animal development. Science 1996;274;255-259.
- [14] Benlian P .Génétique des dyslipidémies .paris: Editions INSERM, 1996.
- [15] Rifai N Warnick GR , Dominiczak MH .Handbook of lipoprotein testing washington : AACC press 1998.
- [16] Heller A ,Koch T, Schmeck J , Van Ackern K .Lipid mediator in inflammatory disorders .Drugs 1998; 55: 487-496.
- [17] Scriver CR , Beaudet AL , SLY WS, Valle D .The metabolic basis of inherited disease [7th ed]. New york: Mac Graw-Hill, 1995.
- [18] Lawton CL , Blundell JE .The role of reduced fat diets and fat substitutes in the regulation of energy and fat intake and body weight . curr Opin lipidol 1998;9:41-45.

Titre :LIPIDES :LEUR EXPLORATION CHEZ L'HOMME

Résumé :

Les lipides de l'organisme constituent des vecteurs énergétiques à haute efficacité et le substratum des membranes cellulaires. L'hydrolyse des triglycérides (TG) permet de mobiliser les acides gras, une source privilégiée d'acide adénosine triphosphorique (ATP) pour la plupart des tissus. L'état physique des membranes dépend de la composition des lipides membranaires. Ils constituent également la source de la vaste famille des médiateurs lipidiques qui agissent de manière autocrine ou paracrine sur des récepteurs membranaires (eicosanoïdes) ou nucléaires (hormones stéroïdiennes, acides rétinoïques, eicosanoïdes, oxystérols). Des anomalies de la production de ces médiateurs sont en cause dans les pathologies endocriniennes, inflammatoires, cancéreuses, cardiovasculaires, voire dans le vieillissement. Il n'est donc pas étonnant que l'homéostasie des lipides soit étroitement contrôlée. Ce contrôle s'effectue sur la lipogenèse ou la β -oxydation des acides gras, sur l'inter conversion des acides gras essentiels alimentaires et sur les lipases et phospholipases responsables de la mobilisation des acides gras et des médiateurs lipidiques. S'agissant de molécules hydrophobes ou amphiphiles, leur transport extra- ou intracellulaire implique des protéines vectrices. La dynamique des lipoprotéines plasmatiques est un des éléments fondamentaux de l'homéostasie des lipides. Toute dysrégulation de celle-ci, d'origine nutritionnelle, environnementale ou génétique, induit des perturbations physiologiques majeures : obésité, diabète, athérosclérose, maladies de surcharge.

Les mots clés :

Les acides gras , eicosanoïdes ,triglycérides,phospholipases,lipoprotéines,les hormones stéroïdiennes,cholestérols.

Abstract :

The lipids of the body constitute energy vectors with high effectiveness and the substratum of the cellular membranes. The hydrolysis of triglycerides (TG) makes it possible to mobilize the fatty acids, a privileged source of acid triphosphoric adenosine (ATP) for the majority of fabrics. The physical state of the membranes depends on the composition of the membrane lipids. They also constitute the source of the vast family of the lipidic mediators who act in manner autocrine or paracrine on membrane receivers (eicosanoïdes) or nuclear (retinoïc hormones stéroïdics, acids, eicosanoïdes, oxystérols).Anomalies of the production of these mediators are in question in pathologies endocrinics, inflammatory, cancerous, and cardiovascular, even in ageing. It is thus not astonishing that the homeostasis of the lipids is narrowly controlled. This control is carried out on the lipogenesis or the β - oxidation of the fatty acids, on the interconversion of food essential fatty acids and on lipases and phospholipases responsible for the mobilization of the fatty acids and the lipidic mediators. Being hydrophobic or amphiphilic molecules, their extra or intracellular transport implies proteins vestries. The dynamics of the plasmatic lipoproteins is one of the fundamental elements of the homeostasis of the lipids. Any deregulation of this one, origin nutritional, environmental or genetic, induced of the major physiological disturbances: obesity, diabetes, atherosclerosis, diseases of overload.

Key words:

Fatty acids,eicosanoïdes,triglycirides,phospholipases,,lipoproteins,hormones stéroïdics,cholestérols.

الملخص:

تشكل الليبيدات العضوية نواقل طاقوية عالية الفعالية ومكونات الأغشية الخلوية. تحليل الغليسيريدات الثلاثية يسمح بتعبئة عمل الأحماض لمعظم الأنسجة. الحالة الفيزيائية لمعظم الأغشية تتعلق بمكونات الليبيدات (ATP) الدهنية، مصدر أساسي للحمض أدينوزين ثلاثي الفوسفات الغشائية. تشكل بالمقابل المصدر العالمي الواسع للوسائط الليبيدية الذي يتعلق بالشكل الذاتي والشبه الذاتي على المستقبلات الغشائية (أيكوزانويد) أو نووية (الهرمونات الستيرويدية، أحماض ريتينية، أيكوزانويد، أوكسي ستيروول). تشوهات إنتاج هذه الوسائط تسببها أمراض باطنية، التهابات، سرطانات أمراض القلب الملاحظة عند الشيخوخة، إذن فهي ليست غريبة لتنظيم الليبيدات أي محصورة المراقبة. هذه المراقبة تتم على البيوجيناز أو البيثاأوكسيداز للأحماض الدهنية، بالنسبة للتحويلات الداخلية للأحماض الدهنية وخاصة الغذائية وعلى الليباز والفوسفوليبيز المسؤولان على تشكيل الأحماض الدهنية والوسائط الليبيدية. تنشيط الجزينات المحبة للماء أو الأميميفيلية، انتقالها داخل أو خارج الخلية يتطلب بروتينات ناقلة. آلية الليبوبروتينات البلازمية هي واحدة من العناصر الأساسية لتنظيم الليبيدات. كل اضطراب في هذه الأخيرة ذو مصدر غذائي، محيطي أو وراثي يؤدي إلى اختلالات فيزيولوجية: السمنة، داء السكري، تصلب الشرايين، أمراض الوزن الزائد.

الكلمات المفتاحية:

الأحماض الدهنية، أيكوزانويد، الغليسيريدات الثلاثية، الفوسفوليبيز، الليبوبروتينات، الهرمونات الستيرويدية، الكولستيرول.