

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



Faculté des Sciences
Département du Biologie Moléculaire et Cellulaire

BC 15/02

02
02

Mémoire

De Fin d'Etudes en Vue de l'Obtention du Diplôme d'Etudes Supérieures (D.E.S)

Option : Biochimie

Thème

Désordre du métabolisme lipoprotéique

Membre du jury :

- ❖ Encadreur : ALYANE M.
- ❖ Examineur : DERAÏ H.

Présenté par :

- BOUCHERIT Hanane
- BOUDAOUÏ Salma
- BOUDCHICHA Zohra



Promotion Juin : 2007



Remerciements

Nous remercions Dieu le tout puissant qui nous a donné 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 « *Alyane Mohammed* » qui a suivi et dirigé notre travail avec patience et beaucoup d'intérêt.

Nous remercions également :

- ✚ 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.



Sommaire

Introduction	1
---------------------------	----------

Chapitre I : Physiologie

1. Lipides plasmatiques.....	2
2. Transport plasmatique des lipides	2
2.1. Lipoprotéines retrouvées à jeûn chez un sujet normal	3
2.2. Lipoprotéines retrouvées en post-prandiale.....	3
3. Structure et composition des lipoprotéines	5
3.1. Structure.....	5
3.2. Composition.....	5
4. Classification des lipoprotéines.....	7
4.1. Les chylomicrons	7
4.2. Les VLDL	8
4.3. Les LDL.....	8
4.4. Les HDL	9
4.5. Les IDL.....	9
5. Méthodes d'identification et d'isolement	10
5.1. Ultracentrifugation de flottation	10
5.2. Electrophorèse.....	11

Chapitre II : Cholestérol et triglycérides

1. Cholestérol.....	14
1.1. Types de cholestérol.....	14
1.2. La cholestérolémie	14
2. Triglycérides :.....	16
2.1. Aspects cliniques.....	16
2.2. Triglycéridémie	16

Chapitre III : Epidémiologie, Définition et Classification des hyperlipidémies

1. Epidémiologie.....	18
1.1. Age	18
1.2. Sexe	18
1.3. L'hérédité.....	18
1.4. L'hypertension artérielle	19
1.5. Le diabète.....	19
1.6. Le tabac.....	19
2. Hyperlipidémies.....	20
2.1. Les types des hyperlipidémies	20
2.1.1. Hyperlipidémies primitives.....	20
2.1.2. Hyperlipidémies secondaires	20
3. Classification des hyperlipidémies primitives	22
3.1. Classification de De Gennes.....	22
3.2. Classification de Fredrickson	22
3.2.1. Les formes fréquemment rencontrées :	24
3.2.2. Les formes rares	25
4. Les complications des hyperlipidémies	28
4.1. Les complications cardiovasculaires	28
4.2. Les complications pancréatiques	28

Chapitre IV : Diagnostic et traitement

1. Diagnostic.....	30
1.1. Signes cliniques	30
1.2. Paracliniques	31
1.2.1. Bilan lipidique	31
1.2.2. Le dépistage des hyperlipidémies.....	33
2. Traitement	34
2.1. Traitement diététique.....	34
2.1.1. Conseils alimentaires en cas d'hypercholestérolémie	34
2.1.2. Conseils alimentaires en cas d'hypertriglycéridémie.....	36

2.2. Traitement médicamenteux	37
2.2.1. Les statines	37
2.2.2. Les fibrates	37
2.2.3. Les résines	37
Conclusion.....	38
Glossaire	
Références	

Liste des figures

<i>Figure N°</i>	<i>page</i>
Figure 1 : Electrophorèse des lipoprotéines	4
Figure 2 : Structure d'une lipoprotéine	6
Figure 3 : Métabolisme des lipoprotéines	10
Figure 4 : Isolement des lipoprotéines par Ultracentrifugation en gradient de densité	12
Figure 5 : Isolement des lipoprotéines par électrophorèse	13
Figure 6 : Le rapport cholestérol total / cholestérol HDL	15
Figure 7 : Classification de Fredrickson des hyperlipidémies	23

Liste des tableaux

<i>Tableau N°</i>	<i>Page</i>
Tableau 1 : Les lipides du plasma sanguin humain	2
Tableau 2 : Caractéristiques des lipoprotéines plasmatiques humain	4
Tableau 3 : Correspondance entre les différentes classes de lipoprotéines plasmatiques individualisées par ultracentrifugation et par électrophorèse classique.....	4
Tableau 4 : Composition des lipoprotéines plasmatiques chez l'homme	5
Tableau 5 : Apoprotéines des lipoprotéines	7
Tableau 6 : Les valeurs en fonction de l'âge et de sexe	17
Tableau 7 : Correspondance entre la classification de De Gennes et Fredrickson ...	27
Tableau 8 : Complications des hyperlipidémies	29
Tableau 9 : Manifestations cliniques des hyperlipidémies	30
Tableau 10 : Diagnostic biologique des hyperlipidémies	32

Les abréviations

CM: Chylomicron.

TG: Triglycéride.

VLDL: Very low density lipoprotein.

IDL: Intermediary density lipoprotein.

LDL: low density lipoprotein.

HDL: high density lipoprotein.

LPL: lipoprotéine lipase.

ACAT: Acyl-cholestérol-acyl – transferase.

LCAT: Lécithin-cholestérol-acyl-tranferase.

CT: cholesterol total.

C-HDL: Cholesterol –HDL.

C-LDL: Cholesterol – LDL.

SF: Constante de flottation.

AVC: Accident vasculaire cérébral.

IDM: infarctus de myocarde.

Apo-B : Apolipoprotéine B.

FDB : familial déficiente apoprotéine B.

LDL-R : LDL- Receptor.

XTHF : Xanthomatose tendineuse hypercholestérolémique familiale.

AG : Acide gras.

HTA : Hypertension artérielle.

HMG : Hydroxy-méthyl-glutaryl.



Introduction

Introduction

Les graisses alimentaires et les lipides endogènes synthétisés par le foie doivent être transportés entre les tissus et les organes pour y être métabolisés.

Ce transport plasmatique est assuré par des macromolécules hydrosolubles : les lipoprotéines. Les anomalies du métabolisme lipoprotéique sont à l'origine de perturbations biologiques avec des conséquences importantes en terme de santé publique. Le terme d'hyperlipoprotéïnémie désigne une augmentation, dans la circulation sanguine, de la concentration de l'une ou l'autre des lipoprotéines et une augmentation des taux de cholestérol et de triglycérides dans le plasma. On utilise le terme de dyslipoprotéïnémie pour indiquer une anomalie lipoprotéique, sans que les taux de lipides sanguins soient nécessairement augmentés.

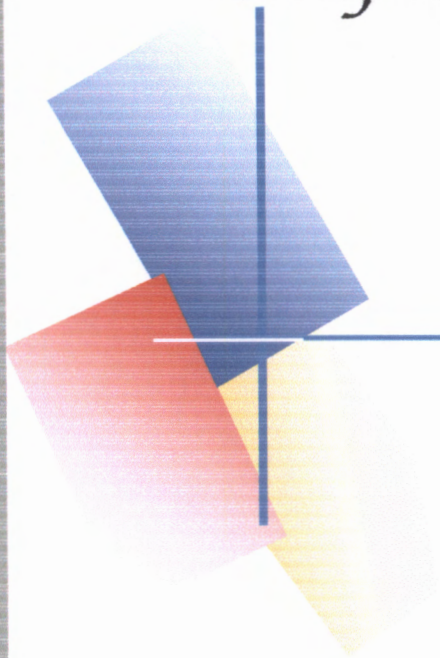
Les hyperlipidémies sont des affections hétérogènes très fréquentes au sein de la population générale (4 à 10%). En Suisse, près d'une personne sur trois est concernée par un problème d'hyperlipidémie qui est l'un des principaux facteurs de risque cardiovasculaire car 99% des dyslipidémies sont responsables de l'apparition de plaques d'athérome.

L'étude des hyperlipidémies revêt intérêt particulier pour un certain nombre de raisons. D'abord pour les raisons géographiques car plusieurs études ont montré qu'elles sont plus fréquentes dans certaines régions du monde que d'autres et pour des raisons épidémiologiques vu que les dyslipoprotéïnémies sont un facteur de risque notamment vasculaire, étant donné que les maladies cardiovasculaires liées à l'athérosclérose sont responsables d'environ 35% de la mortalité totale à tous les âges. En France, environ 110.000 infarctus se déclarent chaque année dont 40% avant l'âge de 65ans. Enfin pour des raisons cliniques afin d'identifier les différents types de dyslipidémies qui affectent la personne concernée et d'examiner le contexte dans lequel l'anomalie s'exprime. Car deux écueils sont à éviter :

- Suivre un traitement abusivement intense et prolongé.
- Etre toujours en retard d'une mesure thérapeutique adéquate et laisser persister une forme dont l'évolution s'avérera dramatique.

Chapitre I

Physiologie



Les lipides forment un groupe hétérogène de composés apparentés d'avantage par leurs propriétés physiques que chimiques. Ils sont définis sur la base d'un caractère physique commun : ils sont peu ou pas solubles dans l'eau, mais solubles dans les solvants organiques neutres [1,2].

1. Lipides plasmatiques

L'extraction des lipides plasmatiques à l'aide d'un solvant adéquat suivie de leur séparation à partir de l'extrait montre la présence de quatre types de lipides :

- ❖ Triglycérides.
- ❖ Cholestérol.
- ❖ Phospholipides.
- ❖ Acides gras libres.

Cette dernière fraction, celle des acides gras libres, représente moins de 5 % de la totalité des acides gras présents dans le plasma (Tableau 1) est reconnue comme la fraction la plus active des lipides plasmatiques sur le plan métabolique [1].

Tableau 1 : Les lipides du plasma sanguin humain [1].

Lipide	mM/l	
	Moyenne	Valeurs limites
Triacyl glycérol	1.6	0.9 – 2.0 ²
Phospholipides totaux ¹	3.6	1.8 – 5.8
Cholestérol total	5.2	2.8 - 8.3
Cholestérol libre (non estérifié)	1.4	0.7 - 2.7
Acides gras libres (non estérifié)	0.4	0.2 - 0.6 ²

1 : teneur exprimée en fonction de la quantité de phosphore lipidique.

2 : varie selon l'état nutritionnel.

2. Transport plasmatique des lipides

Les lipides sont insolubles dans le sang, ils circulent liés à des protéines sous forme de complexes lipoprotéiques d'où terme de "*alésordre du métabolisme lipoprotéique*".

Chez un sujet normal, on peut trouver quatre types de lipoprotéines plasmatiques :

- ❖ Deux lipoprotéines sont retrouvées à jeûn : leurs fonctions principale est le transport du cholestérol [1,3].
- ❖ Deux lipoprotéines non retrouvées à jeûn, mais en période post-prandiale : assurent le transport des triglycérides endogènes et exogènes.

Ces quatre lipoprotéines sont différentes de part leur composition protéique et lipidique (Tableau4) par :

- ❖ Densité.
- ❖ Dimension.
- ❖ Migration électrophorétique.
- ❖ Coefficient de flottation (Tableau2) [1, 3, 4 ,5].

2.1. Lipoprotéines retrouvées à jeûn chez un sujet normal

On distingue deux types :

- ❖ Les α -lipoprotéines ou HDL (High density lipoprotein) : lipoprotéines de haut densité qui migrent avec les α -globulines plasmatiques d'où le terme de α -lipoprotéines (Tableau3) [1,6].
- ❖ Les β -lipoprotéines ou LDL (Low density lipoprotein) : lipoprotéines de faible densité et qui migrent avec les β -globulines (Figure 1) [1, 6, 7].

2.2. Lipoprotéines retrouvées en post-prandiale

Leur présence à jeûn reflète l'existence généralement d'une pathologie. On distingue deux types :

- ❖ Les pré- β -lipoprotéines ou VLDL (very low density lipoprotéin) : lipoprotéines de très faible densité et qui migrent en avant des β -lipoprotéines [1, 6, 7].
- ❖ Les chylomicrons : ce sont les lipoprotéines les plus légères et les plus volumineuses, elles ne migrent pas et restent dans le point de dépôt si l'électrophorèse est réalisée en tampon véronal contenant 1 % d'albumine (Figure1) [1, 3, 6, 7].

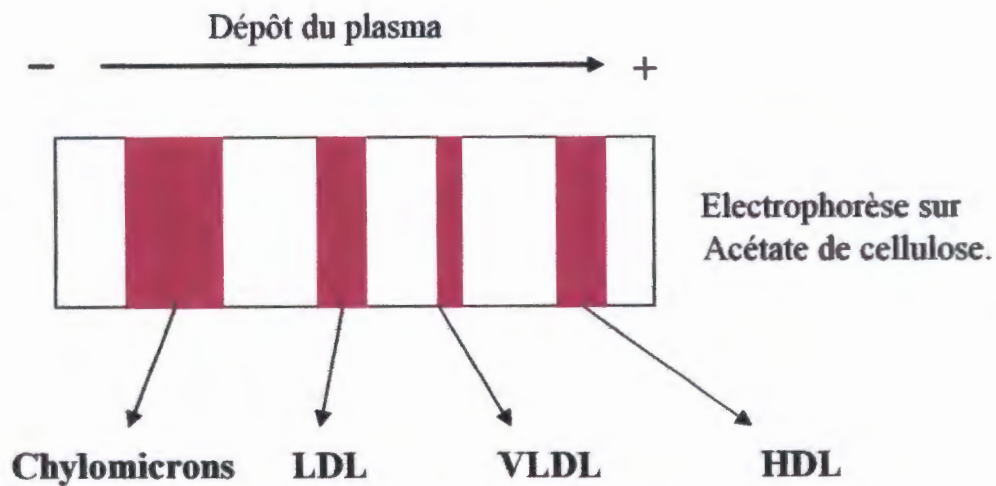


Figure 1 : Electrophorèse des Lipoprotéines [7].

Tableau 2 : Caractéristiques des lipoprotéines plasmatiques humaines [4,5].

Type de lipoprotéine	Densité (g/ml)	Taille (nm)	Lieu de formation
Chylomicrons	0.93	75 – 1200	Intestin
VLDL	0.93 – 1.006	30 – 80	Foie
IDL	1.006 – 1.019	27 – 5	A partir des VLDL
LDL	1.019 – 1.063	18 – 27	A partir des IDL
HDL₂	1.063 – 1.125	9 – 12	Dans le sang
HDL₃	1.125 – 1.210	7 - 9	Dans le sang

Tableau 3: Correspondance entre les différentes classes de lipoprotéines plasmatiques individualisées par ultracentrifugation et par électrophorèse classique [1].

Type	Migration électrophorétique
Chylomicrons	Pas de migration
VLDL	Pré-β-lipoprotéines (α ₂ -globulines)
LDL	β-lipoprotéines (β-globulines)
HDL	α-lipoprotéines (α ₁ -globulines)

Tableau 4: Composition des lipoprotéines plasmatiques chez l'homme [1].

Fractions	Protéines (%)	Lipides totaux (%)	Triacylglycérol	Phospho-lipides	Ester de cholestérol	Cholestérol libre	Acides gras libres
Chylomicrons	1 – 2	98 –99	88	8	3	1	--
VLDL	7 – 1	90 –93	56	20	15	8	1
IDL	11	89	29	26	34	9	1
LDL	21	79	13	28	48	10	1
HDL ₁	32	68	2	53	34	11	--
HDL ₂	33	67	16	43	31	10	--
HDL ₃	57	43	13	46	29	6	6

3 .Structure et composition des lipoprotéines

3.1. Structure

Les lipoprotéines sont des macromolécules sphériques de tailles et composition variables. Leur structure générale est identique, comportant une partie lipidique et une partie protéique. Elles sont formées d'un corps lipidique hydrophobe, enrobés d'une monocouche de lipides polaires et des protéines sphériques, nommées apolipoprotéines (Figure 2) [8, 9].

3.2. Composition

Une lipoprotéine typique tel un chylomicron ou une VLDL est constituée d'un cœur lipidique comportant essentiellement des triacylglycérols non polaires et des esters de cholestérol, entourés en surface d'une couche unique de molécules de phospholipides amphipathiques et de cholestérol. Celles-ci sont orientées de manière à ce que le groupe polaire soit exposé au milieu aqueux comme dans la membrane cellulaire (Tableau 4) [1, 3, 4].

La protéine constitutive des lipoprotéines est dénommée apolipoprotéine ou apoprotéine (apo veut dire à coté sur). Initialement, on leur a donné comme noms des initiales A, B, C, D, E, au fur et à mesure des découvertes (Tableau 5) [4,10].

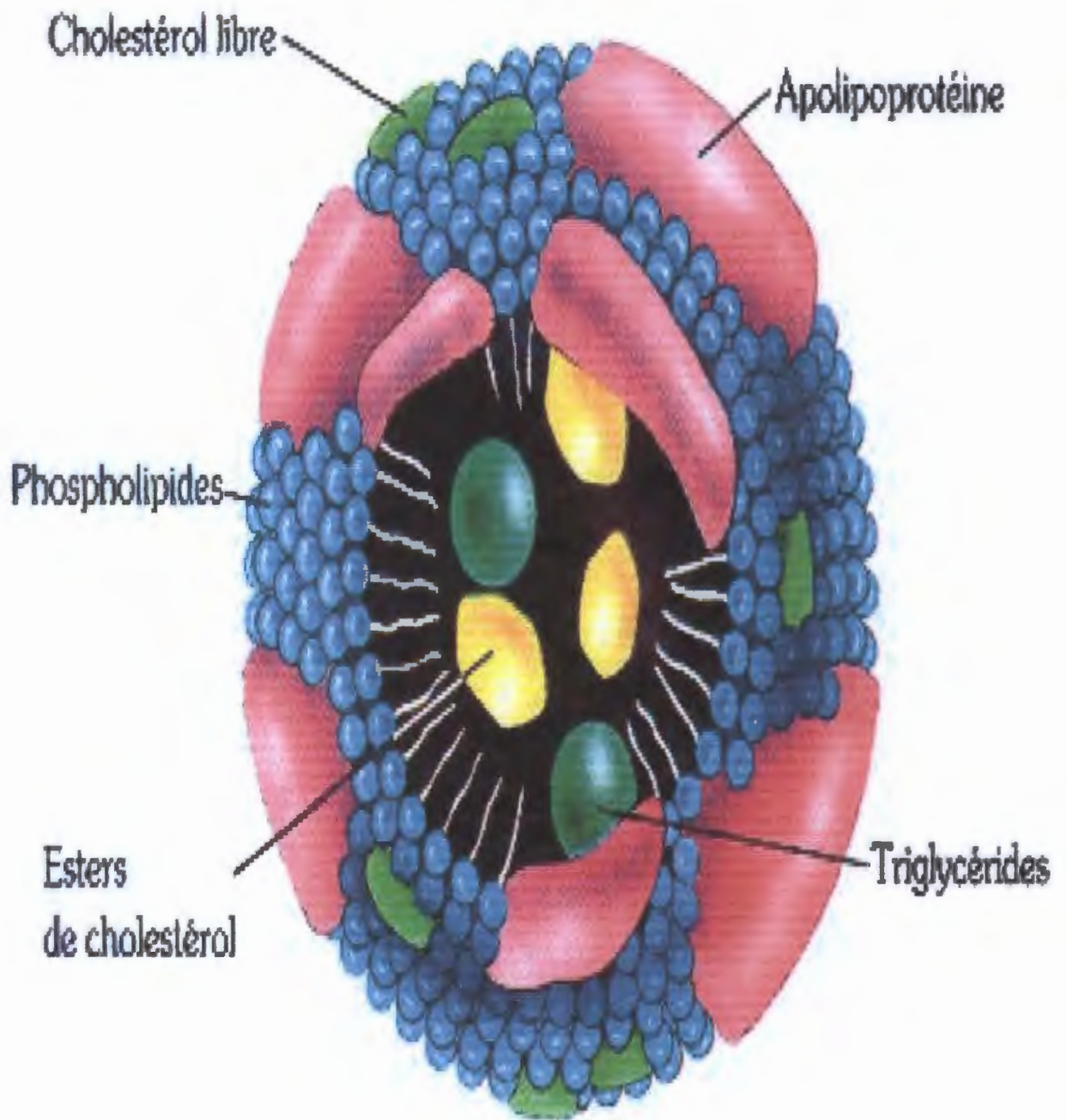


Figure 2 : Structure d'une lipoprotéine [8].

Tableau 5 : Apoprotéines des lipoprotéines [3, 4].

Apoprotéine	Masse moléculaire	Concentration plasmatique (mg/100 ml)	Distribution
A - I	28.300	90 - 120	HDL
A - II	8.700	30 - 50	HDL
B - 48	240.000	< 5	Chylomicron
B - 100	500.000	80 - 100	LDL
C - I	7.000	4 - 7	Chylomicrons, VLDL, HDL
C - II	8.800	3 - 8	Chylomicrons, VLDL, HDL
C - III	8.800	8 - 15	Chylomicrons, VLDL, IDL, HDL
D	32.500	8 - 10	HDL
E	34.100	3 - 6	Chylomicrons, VLDL, IDL, HDL

4. Classification des lipoprotéines

Les lipoprotéines sont habituellement regroupées en plusieurs classes, en fonction de leur densité dépendant des proportions relatives des protéines et des lipides dans les complexes. Plus un complexe contient des protéines, ou moins il contient de lipides, plus sa densité est élevée et vice versa [3].

On distingue cinq classes des lipoprotéines :

4.1. Les chylomicrons

Les plus grosses molécules des lipoprotéines formées dans l'intestin, elles sont responsables du transport de tous les lipides alimentaires vers le foie [1, 4, 11]. Elles ne contiennent que 2 % de protéines et sont composées d'environ 88 % de triglycérides [4, 9].

Dans le sang, la lipoprotéine lipase, enzyme logée dans les parois de capillaires sanguins, entraîne la perte d'environ 90 % des triglycérides des chylomicrons. Les lipoprotéines subsistantes sont appelées : Remnants.

La destination de la majorité des chylomicrons après hydrolyse est le tissu adipeux, la partie restante ou remnants est captée par le foie (Figure3) [1, 9].

4.2. Les VLDL

Un peu moins grosse, contiennent un peu plus de protéines que les chylomicrons [4]. Elles sont fabriquées essentiellement dans le foie après un repas riche en glucides et secondairement dans l'intestin [1,3] et assurent le transport des triglycérides endogènes du foie vers les tissus périphériques. Elles renferment environ 56 % de triglycérides [1].

Dans les tissus périphériques, en particulier dans le tissu adipeux et le muscle, les triglycérides des VLDL sont digérés par la "LPL", et les VLDL sont convertis en IDL (Figure3) [12].

4.3. Les LDL

Représente l'étape finale du catabolisme des VLDL [9], la plupart des LDL seraient formées à partir des VLDL sous l'action des lipases. Elles sont essentiellement chargées de cholestérol (44 %) [9, 13, 14].

Les LDL réagissent avec les récepteurs de différentes cellules, sont captés par endocytose, et digérés par les enzymes lysosomales. Le cholestérol libéré à partir des esters de cholestérol par une estérase lysosomales peut être utilisé pour la synthèse des membranes cellulaires ou pour la synthèse des sels biliaires dans le foie et des hormones stéroïdes dans les tissus endocrines.

Le cholestérol inhibe l'HMG-COA réductase, enzyme clé de la biosynthèse du cholestérol, qui contrôle le taux de synthèse de cholestérol dans la cellule [12].

De plus, le cholestérol inhibe la synthèse des récepteurs des LDL, ce qui réduit ainsi la quantité de cholestérol captée par les cellules et active l'acyl-cholestérol-acyl-transférase (ACAT), qui convertit le cholestérol en esters de cholestérol (Figure3) [12].

4.4. Les HDL

Sont principalement assemblées dans le réticulum endoplasmique du foie et secondairement dans l'intestin et libérés dans le sang sous forme de particules discoïdes. Elles contiennent environ 50 % de protéines [1,11].

La principale protéine des HDL est l'ApoA. L'ApoCII, qui est transféré par les HDL aux chylomicrons et aux VLDL, sert d'activateur de la LPL. L'ApoCII et l'ApoE sont transférés aux HDL après digestion des triglycérides [12].

Le cholestérol HDL, provenant des membranes cellulaires ou d'autres lipoprotéines, est converti en esters de cholestérol par la LCAT.

Les particules HDL sont captées par le foie par endocytose et hydrolysées par les enzymes lysosomales. Le cholestérol, libéré des esters de cholestérol, peut être empaqueté par le foie dans les VLDL et libéré dans le sang ou converti en sels biliaires et sécrété dans la bile (Figure3) [12].

4.5. Les IDL

Les IDL ou lipoprotéines de densité intermédiaire sont issus de l'hydrolyse des VLDL par les lipases. Elles ont une taille et une densité intermédiaire entre les VLDL et les LDL d'où leur nom. Deux destinations possibles attendent les IDL: elles peuvent être captées par le foie ou encore être transformées en LDL.

Il importe de savoir que les IDL sont des lipoprotéines anormales, ils augmentent en cas de pathologie et donnent des accidents cardio-cérébraux (Figure3) [1, 9].

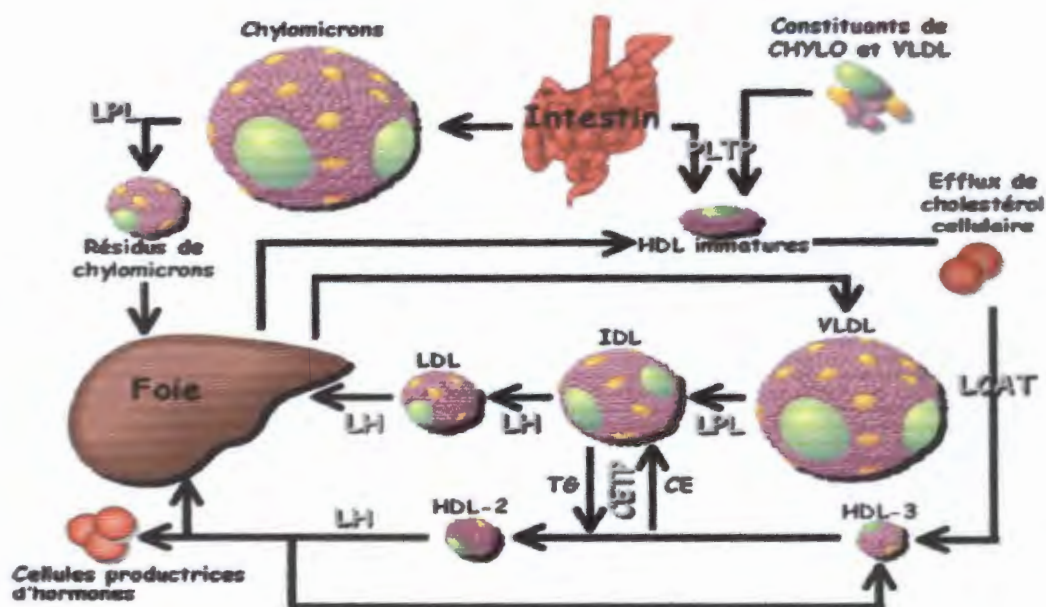


Figure 3 : Métabolisme des lipoprotéines [9].

5. Méthodes d'identification et d'isolement

Plusieurs classifications des lipoprotéines ont été proposées en fonction de leurs différentes propriétés physiques :

- densité hydratée (ultracentrifugation de flottation).
- mobilité électrophorétique.
- comportement vis-à-vis d'agents précipitants.
- propriétés antigéniques des composants protéiniques.

Toutes les méthodes d'isolement des lipoprotéines sont complémentaires, car elles ont toutes des avantages et des inconvénients [6].

5.1. Ultracentrifugation de flottation

C'est la méthode de référence pour séparer les lipoprotéines en fonction de leurs différentes densités. Cependant, elle est coûteuse et longue [6,10, 15].

a- L'ultracentrifugation préparative

Permet d'isoler les lipoprotéines, plus légères que les autres protéines du sérum, elles s'isolent par flottation dans un milieu de densité saline égale à 1.21 [6,10].

b- L'ultracentrifugation analytique :

Réalisée dans un milieu de densité saline de 1.063 a permis de déterminer une constante de flottation (SF) pour chacune des lipoprotéines.

Les grandes variations de ces "SF" traduisent l'hétérogénéité des lipoprotéines (Figure4) [6,10].

5.2. Electrophorèse

C'est un moyen pratique d'identification des lipoprotéines : elle peut se faire sur divers supports:

- **Electrophorèse sur papier ou sur gel d'agarose**

Ces deux supports permettent une séparation des lipoprotéines en fonction de leur charge ionique.

La migration des sérums se fait en tampon véronal à pH 8.6 et les lipoprotéines sont révélées par les colorants lipidophiles. Sur le sérum normal à jeûn trois zones principales isolées par ultracentrifugation. Les mobilités sont comparées à celles du protidogramme sur même support (Figure 1),(Figure 5).

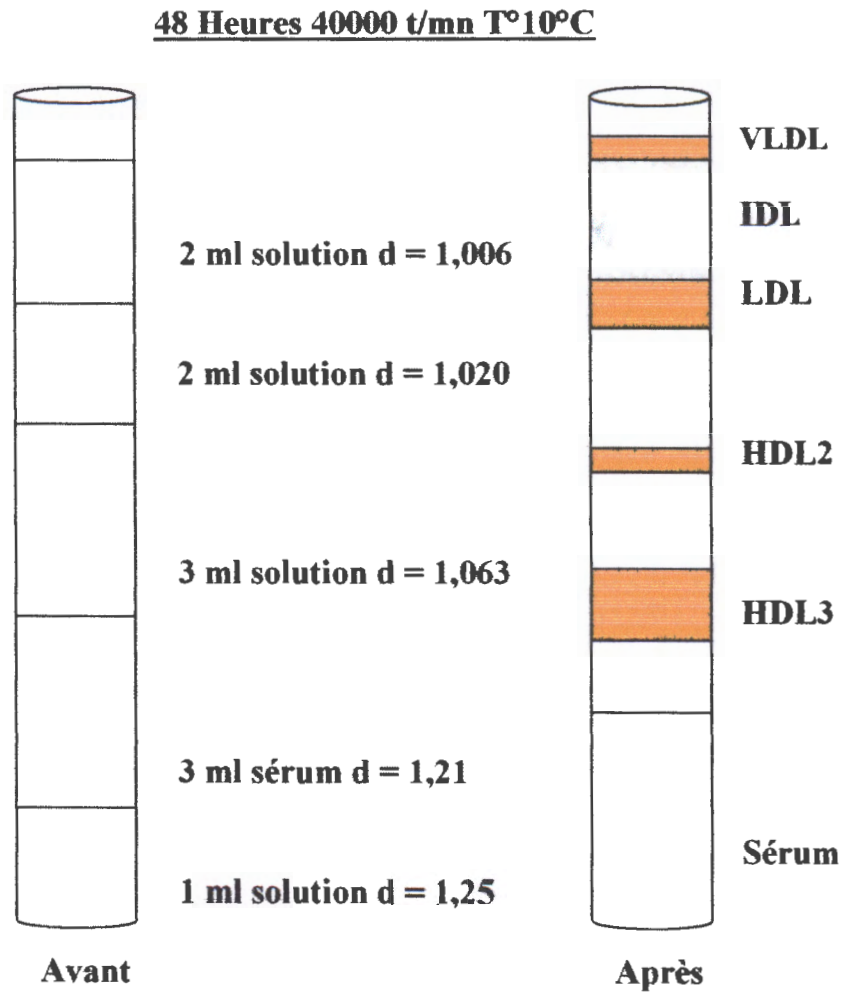


Figure 4 : Isolement des lipoprotéines par Ultracentrifugation en gradient de densité [6].

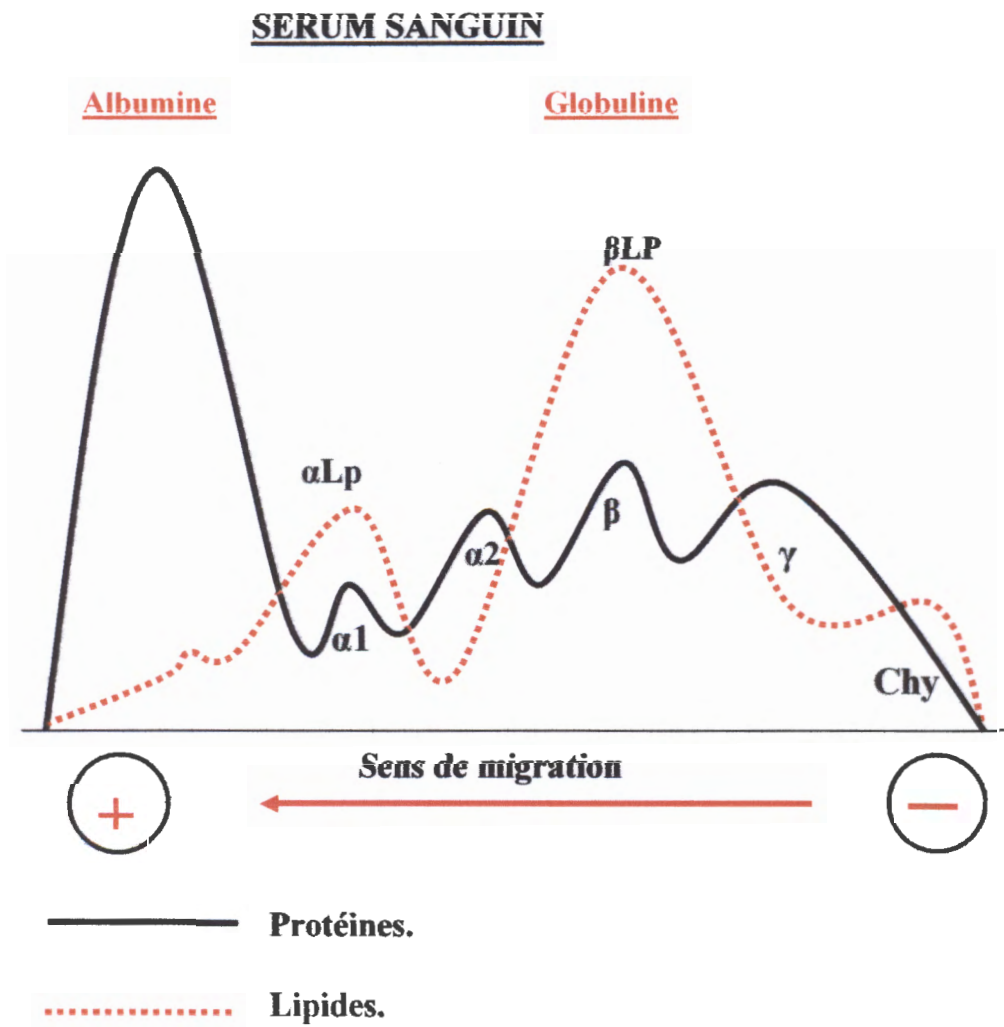


Figure 5 : Isolement des lipoprotéines par électrophorèse [6].

Chapitre II

*Cholestérol et
triglycérides*



1. Le cholestérol

Environ un peu plus de la moitié du cholestérol de l'organisme est produite par synthèse et le reste est fourni par la ration alimentaire moyenne. Chez l'homme le foie synthétise environ 10 % du cholestérol total et les intestins 10 % [10].

Le cholestérol est transporté dans le plasma par les lipoprotéines. Il est secrété que dans la bile ou après une transformation en acide biliaire [1, 3].

1.1. Types de cholestérol

a- le bon cholestérol

Le cholestérol véhiculé par les HDL est dit bon cholestérol. En effet les HDL glanent le cholestérol en excès dans les organes, même celui qui est déjà agrégé sur les parois des artères et le rapportent au foie où il participe à la formation des acides biliaires qui stimulent la digestion des lipides [1,16].

b- Le mauvais cholestérol

Le cholestérol transporté par les LDL est appelé mauvais cholestérol. De nombreuses études épidémiologiques ont montré qu'une hausse de la concentration plasmatique en LDL est indésirablement corrélée à l'athérosclérose, IDM et les AVC d'où le nom de mauvais [16,17, 18].

1.2. La cholestérolémie

Chez l'adulte sain autour de 30 ans, la valeur habituelle du taux de cholestérol plasmatique se situe autour de 5 mM. En réalité, la fourchette de normalité de la cholestérolémie totale est très large, entre 2.5 et 6.8 mM, mais on ne peut parler d'hypercholestérolémie avant 7.8 à 8 mM. L'âge et le sexe entrent en ligne de compte ; à âge égal, le taux moyen est un peu plus élevé chez l'homme.

Après 40 ans, la cholestérolémie s'élèverait de 0.04 mM par année d'âge chez l'homme, de 0.025 chez la femme.

Tout cela est indicatif et varie largement avec le régime alimentaire [21].

a- Le cholestérol HDL

La concentration en cholestérol varie considérablement avec l'âge et le sexe, les valeurs retenues pour identifier un risque élevé de maladie des artères coronaires sont les suivantes [19, 20]:

[HDL] \leq 35 mg/dl \implies risque élevé

[HDL] \geq 60 mg/dl \implies risque bas

Cependant, il n'est pas possible de décrire une fourchette de normalité pour le cholestérol HDL : ce qui compte, c'est le rapport : cholestérol total / cholestérol HDL voisin de 2.5 à 3, le risque athérogène apparaissant dès qu'il augmente. On admet qu'il double pour un rapport voisin de 10 et qu'il triple pour un rapport dépassant 20 (Figure 6) [20, 21].

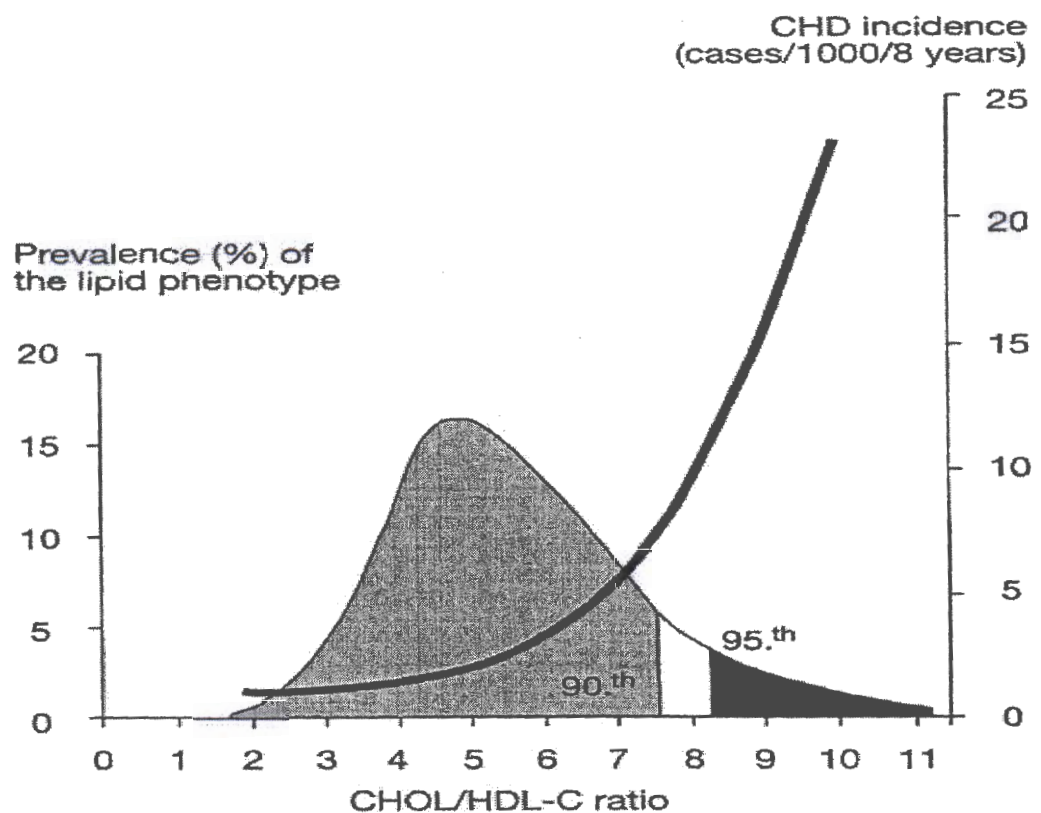


Figure 6 : Le rapport cholestérol total / cholestérol HDL [20].

b- Le cholestérol LDL

Les limites suivantes ont été établies par l'US National cholestérol education program pour l'évaluation des risques de maladies des artères coronaires [19].

et se stabilise ensuite alors que chez la femme elle reste stable jusqu'à 45 ans et augmente après la ménopause [25].

Environ 0.8 mM chez l'homme de 20 ans s'élève lentement pour atteindre 1 mM vers 50 ans. Dans les mêmes conditions 0.6 mM chez la femme de 20 ans, s'élevant vers 0.8 mM vers 50 ans [21].

La grossesse est marquée par une élévation progressive de la triglycéridémie nette au-delà de la 28^{ème} semaine d'aménorrhée et qui atteint en moyenne 2.75 mM à terme. En post-partum le retour à la valeur basale demande 4 à 8 semaines [26].

Tableau 6 : Les valeurs en fonction de l'âge et de sexe [26].

Age	Femme	Homme
0 – 4 ans	0.35 – 1.20 mM	0.35 – 1.10 mM
4 – 9 ans	0.40 – 1.25 mM	0.35 – 1.20 mM
10 – 11 ans	0.40 – 1.55 mM	0.35 – 1.50 mM
14 – 19 ans	0.45 – 1.45 mM	0.40 – 1.80 mM
> 20 ans	0.40 – 1.50 mM	0.50 – 2.10 mM

L'ethnie, le mode de vie, les habitudes alimentaires ont sur ces valeurs une influence certaines [21].

American Heart Association a établi les directives suivantes pour la triglycéridémie:

- . - < 1,50 g/l (< 1,69 mM) \Longrightarrow taux normal, risque moins élevé.
- 1,5-1,99 g/l (1,70-2,25 mM) \Longrightarrow élevé limite.
- 2-4,99 g/l (2,25-5,63 mM) \Longrightarrow élevé.
- .. > 5 g/l (> 5,65 mM) \Longrightarrow très élevé, risque accru.



1. Epidémiologie

Les facteurs de risque cardio-vasculaires sont des éléments ou des comportements de la vie courante dont le caractère déclanchant, favorisant ou aggravant pour les maladies cardiovasculaires a été scientifiquement démontré. Certains ne sont pas modifiables tel que l'âge, sexe et prédisposition génétique et d'autre non :

- Hypertension artérielle.
- Diabète sucré.
- Tabagisme.
- Hyperlipidémie [8].

1.1. Âge

Il est évident que l'athérome est plus fréquent chez les sujets âgés, ou en tout cas c'est dans la deuxième moitié de la vie que son retentissement apparaît.

L'âge est un élément déterminant et aggravant dans le cumul du risque cardiovasculaire absolu. On sait que l'âge moyen d'apparition des symptômes d'un athérome coronaire est de 40-45 ans chez l'homme, 50-55 ans chez la femme [26].

1.2. Sexe

Le sexe masculin est nettement plus exposé au risque de maladies vasculaires (5 fois plus), notamment coronaire, tout ou moins jusqu'à 60 ans où le risque s'égalise à peu près dans les deux sexe. Il est exceptionnel de voir un infarctus du myocarde chez la femme en période d'activité génitale [26]. Cette différence s'explique par l'effet protecteur qu'exercent les hormones féminines (les oestrogènes) contre l'athérosclérose jusqu'à la ménopause. Mais cet effet protecteur disparaît très rapidement dès la cinquantaine.

En outre, la récession du taux de HDL et la progression du taux de triglycérides constituent une sérieuse menace pour les artères féminines [8].

1.3. L'hérédité

Les troubles du métabolisme de graisses sont souvent d'origine héréditaire. Certains facteurs héréditaires (les gènes) contrôlent la formation et l'élimination des

matières grasses. Comme notre alimentation est trop riche en calories, trop grasse et sucrées, les prédispositions héréditaires se manifestent d'autant plus vite [8].

1.4. L'hypertension artérielle

L'HTA affecte 15 à 20 % de la population adulte. Le lien entre niveau tensionnel et risque cardio-vasculaire est continu, ce qui signifie qu'il n'y a pas de seuil individualisé en dessous duquel le risque peut être considéré comme nul.

Les grandes études épidémiologiques ont montré que la relation pression artérielle / risque cérébral était beaucoup plus étroite que la relation pression artérielle / risque coronarien [26].

1.5. Le diabète

Le diabète affecte 3 % de la population. Il majore fortement le risque de maladies coronariennes. Le risque coronarien chez la femme diabétique rejoint celui de l'homme non diabétique [26].

Dans le diabète de type I, le risque apparaît surtout après 15-20 ans d'évolution, particulièrement lorsqu'il existe une atteinte rénale avec protéinurie.

Dans le diabète de type II, les perturbations de la glycorégulation ne sont qu'un élément parmi d'autres perturbations entrant dans le cadre du syndrome métabolique associé à un excès d'adiposité abdominale et la maladie coronarienne peut précéder l'émergence du diabète proprement dit [26].

1.6. Le tabac

Le tabac prédispose tout particulièrement au risque de maladie coronarienne et d'artériopathie des membres inférieures.

Le risque relatif de maladie coronarienne chez les grands fumeurs est multiplié par plus de 3 par rapport aux non fumeurs. Le tabac expose tout particulièrement au risque d'infarctus du myocarde et de mort subite (risque multiplié par 5 chez les grands fumeurs inhalant la fumée) [26].

2. Hyperlipidémies

Les hyperlipidémies se définissent par l'augmentation d'un ou plusieurs des composants lipidiques plasmatiques. En pratique courante, on s'intéresse surtout au taux de cholestérol, dont l'augmentation au-delà de la normale définit une hypercholestérolémie, et au taux des triglycérides, dont l'augmentation du taux au-delà de la normale définit une hypertriglycéridémie. Une hyperlipidémie mixte associe hypercholestérolémie et hypertriglycéridémie [16].

2.1. Types des hyperlipidémies

Une hyperlipidémie peut être primitive ou secondaire :

2.1.1. Hyperlipidémies primitives : sont des maladies génétiques de causes inconnues, dont la nosologie repose sur la classification de Frederickson.

2.1.2. Hyperlipidémies secondaires : de causes connues:

1. Diabète

- a- En cas de carence insulinique profonde, l'anomalie principale est une diminution de l'activité de LPL avec accumulation de chylomicrons et éventuellement de VLDL réalisant un aspect de type I ou de type V.
- b- En dehors de cette situation d'insulinopénie, le diabète peut être responsable d'une augmentation de la synthèse hépatique des triglycérides favorisés par l'excès de substrat et réalisant le plus souvent un aspect de type IV [15].

2. Goutte

En règle générale, élève à la fois cholestérol et triglycérides donc elle peut réaliser un aspect de type II_b et IV [15, 21].

3. Hypothyroïdie

Réalise le plus souvent un aspect de type II_a. Les troubles sont habituellement plus discrets en cas d'insuffisance hypophysaire et prennent alors l'aspect d'un type II_b [15].

4. Les maladies hépatiques

Perturbent souvent l'équilibre lipoprotéique. Ainsi, les ictères par rétention (le syndrome de cholestase), quelque soit leur cause élèvent surtout cholestérol plus bloc (VLDL plus LDL). Stéatose hépatique d'origine alcoolique (Le syndrome de Zieve), associe hyperlipoprotéïnémie, ictères et hémolyse. Et enfin, des glycogénoses à gros foie type maladie de Von Gierke, impliquent souvent des triglycérides sériques modérément élevés [21].

5. Le syndrome néphrotique

Elève le cholestérol et les triglycérides sériques de façon grossièrement parallèle à la protéinurie et à la chute de l'albumine sérique. Sur le lipoprotéinogramme, LDL et VLDL sont très fortement augmentés [15, 21].

6. Les pancréatites aiguës ou chroniques

Impliquant une élévation des lipoprotéines sériques dans la plupart des cas. Inversement une hypertriglycéridémie majeure se complique souvent de pancréatite, surtout si elle est alcoolodépendante [21].

7. Le syndrome de Cushing

Elève les triglycérides sériques et les VLDL. Soulignons la fréquence de la forme iatrogène à l'occasion d'un traitement corticoïde au long cours. Même risque avec les oestro-progestatifs administrés de façon prolongée dans un but contraceptif [21].

8. L'obésité

L'obésité est un état caractérisé par un excès absolu et relatif des graisses de réserve stockées dans le tissu adipeux. En effet, l'obésité peut entraîner une élévation du taux de cholestérol, de glucose et d'acide urique, qui sont trois éléments responsables du développement de l'athérosclérose [26].

3. Classification des hyperlipidémies primitives

La classification la plus simple des hyperlipidémies distingue les hypercholestérolémies et les hypertriglycéridémie (classification de **De Gennes** 1971). Les premières sont associées aux risques les plus graves, mais les secondes entraînent des situations pathologiques à ne pas négliger. Dans beaucoup de cas, cette classification est suffisante puisque les lipides sanguins sont contenus dans les lipoprotéines. Les hyperlipidémies ont aussi été classées en prenant en compte le type d'hyperlipoprotéinémies en cause, classification proposée par **Frederickson** 1969 [7].

3.1. Classification de De Gennes

Cette classification prend en compte les taux de cholestérol et de triglycérides à jeûn, ainsi qu'une appréciation de la composition du sérum en lipoprotéines par l'aspect du sérum à jeûn. **De Gennes** a proposé trois variétés d'hyperlipidémie :

- 1- Hypercholestérolémie pure (CT > 6 mM et TG < 1.5 mM).
- 2- Hyperlipidémie mixte.
- 3- Hypertriglycéridémie prédominante [11,15].

3.2. Classification de Fredrickson

Les hyperlipoprotéinémie ont été classés en 1969 par **Frederickson** en six catégories principales. Ce cadre apparaît aujourd'hui trop rigide en raison des découvertes récentes concernant le métabolisme des lipoprotéines [2].

Cette classification se fait par électrophorèse. On obtient un lipidogramme où apparaissent chaque fraction de lipoprotéine sauf les chylomicrons normalement (Figure7) [7, 11, 16, 22].

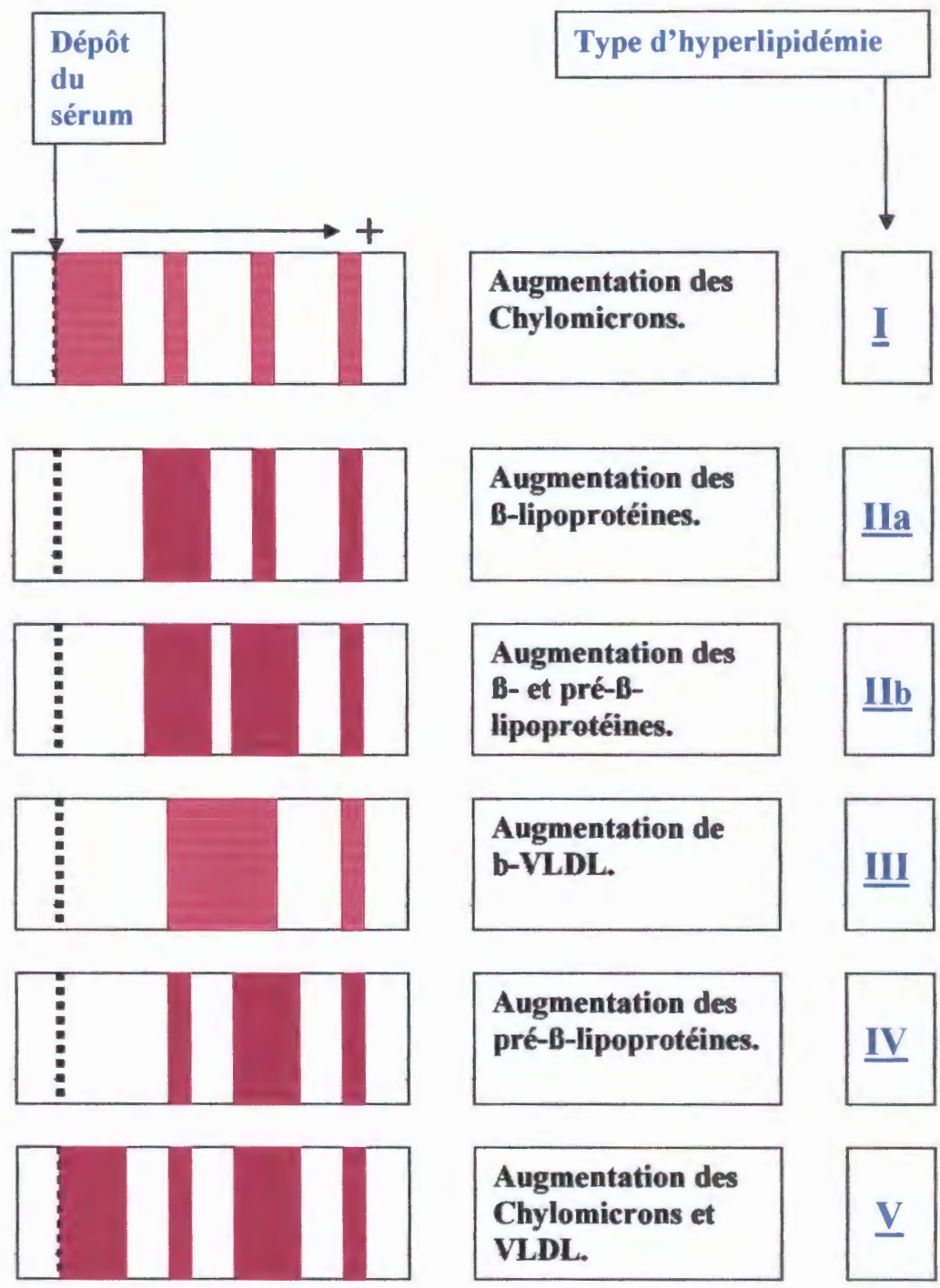


Figure 7 : Classification de Fredrickson des Hyperlipidémies (Synthèse personnelle).

3.2.1. Les formes fréquemment rencontrées 99 % des cas

❖ L'hypercholestérolémie familiale (type II_a de Fredrickson)

Elle correspond du point de vue biologique à une augmentation exclusive des lipoprotéines de basse densité (LDL) et réalise une hypercholestérolémie pure [27]. Il s'agit d'une variété très athérogène fréquente (environ 2 % de la population), dont le potentiel dépend d'une part de l'intensité de la surcharge en LDL cholestérol, d'autre part des modalités de la transmission héréditaire et des mécanismes de la surcharge en LDL [28]. Elle est liée le plus souvent à une anomalie des récepteurs LDL (LDL R ou récepteur apo B, E).

Plus récemment ont été identifiées des formes liées non à une anomalie des LDL R, mais à une anomalie structurale de l'apoprotéine B, dénommées *familial defective Apo lipoprotéin B 100 (FDB)* [29].

❖ L'hyperlipidémie familiale combinée (type II_b de Fredrickson)

Il s'agit vraisemblablement de la dyslipidémie d'origine génétique la plus prévalente, car elle pourrait toucher 1 à 5 % de la population adulte [30]. Elle est caractérisée par la double surcharge en LDL et en VLDL.

L'augmentation des VLDL rejoint le tableau de type IV par l'hypersynthèse de VLDL hépatiques et donc l'hypertriacylglycérolémie endogène [21].

L'augmentation des LDL a certainement pour cause un mauvais catabolisme cellulaire mais peut être aussi une augmentation de la synthèse directement hépatique des LDL et leur accumulation plasmatique explique l'hypercholestérolémie [6].

Les anomalies biologiques apparaissent en général au cours de la troisième décennie et sont souvent d'intensité variable, probablement sous l'influence de facteurs d'environnement avec des changements de phénotype possibles chez un même patient [31, 32].

❖ L'hypertriglycéridémie familiale (type IV de Fredrickson)

Maladie d'*Ahrens* : hypertriglycéridémie familiale à VLDL [21]. C'est une anomalie très fréquente, 1 % dans la population, elle est dite endogène car indépendante des graisses alimentaires. Le mécanisme pathogénique n'est pas univoque :

L'élévation des VLDL plasmatiques peut résulter d'une augmentation de leur synthèse hépatique, d'une diminution de leur catabolisme extra hépatique, ou de l'association des deux mécanismes. L'existence d'une insulino résistance est responsable d'un hyperinsulinisme ce qui provoque :

- une déviation du métabolisme du glucose vers le foie.
- Un accroissement de la lipolyse adipocytaire, aboutissant à une augmentation de la synthèse des VLDL. La synthèse hépatique des VLDL est normale chez certains patients mais l'activité normale de la lipoprotéine lipase est entravée par le déséquilibre entre apoprotéine C_{II} et C_{III} [33, 34].

3.2.2. Les formes rares

❖ Dysbétalipoprotéïnémie (type III de Fredrickson)

L'hyperlipoprotéïnémie de type III ou « *broad bêta disease* », forme rare d'hyperlipoprotéïnémie (1/10000 à 4/10000 naissance), caractérisée par la présence d'une bande bêta large à l'électrophorèse allant de la zone β à la zone pré- β , réalise une surcharge en lipoprotéines de densité intermédiaire anormales, appelées b-VLDL [15].

La captation des remnants de VLDL ou de chylomicrons par le foie se fait grâce à la reconnaissance de l'apo E par un récepteur hépatique spécifique. En effet, l'homozygotie E₂ / E₂ est responsable d'une diminution de leur affinité pour le récepteur apo E d'où un ralentissement de leur catabolisme hépatique et leur accumulation, entraînant une augmentation de la synthèse hépatique du cholestérol.

L'apo B des remnants et des b-VLDL peut être reconnue par les LDLR empêcherait alors la captation et la dégradation des remnants. Les LDLR sont régulés par l'alimentation, les hormones et l'âge. Leur diminution chez l'adulte expliquerait l'apparition de l'hyperlipoprotéïnémie de type III seulement à l'âge adulte (Après 20 ans). De même, ils sont augmentés par les oestrogènes, ce qui expliquerait la rareté du type III chez la femme non ménopausée [35, 36, 37].

❖ Hyperchylomicronémie (type I de Fredrickson)

Appeler aussi maladie de *Bürger-Grütz*, il s'agit d'une affection relativement exceptionnelle et extrêmement rare (1 cas sur 1 million), caractérisée par la persistance

de chylomicrons dans le sérum à jeûn, avec une hypertriglycémie majeure et une dépendance alimentaire aux graisses. Elle est due au défaut de synthèse ou à la synthèse de formes non fonctionnelles de LPL ou d'apoprotéine C_{II}, souvent découverte dans l'enfance, héréditaire et familiale, transmise sous le mode autosomique récessif [21, 38, 39].

❖ Hyperlipidémie de type V

C'est une hypertriglycémie mixte, endogène et exogène, associant les aspects de type I et IV. C'est une affection rare dans sa forme familiale [15]. Elle reconnaît plusieurs mécanismes :

Elle est parfois liée à une anomalie du système de la LpL. Il s'agit alors plus souvent d'un déficit en apo C_{II} que dans le type I. Une certaine capacité de dégradation des chylomicrons est donc conservée chez ces patients. Cette dégradation partielle explique la petite taille des lipoprotéines riches en triglycérides chez ces malades dans une famille, il a été montré l'existence d'une synthèse d'une apo C_{II} anormale [38, 39, 40].

Tableau 7 : Correspondance entre la classification de De Gennes et Fredrickson [41].

Classification internationale (Fredrickson)	Fréquence	Aspect du sérum	Classification selon De Gennes
II _a	Fréquent	Claire	Hypercholestérolémies essentielles : 1) Forme mineure : expression biologique permanente, manifestations cardiovasculaires occasionnelles. 2) Forme majeure : xanthomatose tendineuse hypercholestérolémie familiale (XTHF). 3) Forme monstrueuse de XTHF.
II _b	Fréquent	Opalescent	Hyperlipidémies mixtes : 1) Forme mineure : expression biologique permanente, quelque manifestation cardio-vasculaire.
III	Rare	Opalescent	2) Forme majeure avec ou sans xanthomatose
I	Très rare	Lactescent	Hypertriglycéridémies majeurs : 1) Formes exogènes dépendantes des graisses (activité LpL diminuée).
IV	Fréquent	Opalescent	2) Forme endogènes indépendantes des graisses soit glucidodépendantes, soit éthanolodépendantes, soit association avec d'autres facteurs (pléthore, goutte...) activité LpL normale.
V	Rare	Lactescent	3) Formes exogènes et endogènes.

4. Les complications des hyperlipidémies

4.1. Les complications cardiovasculaires

❖ Athérosclérose

L'athérosclérose désigne l'épaississement des parois artérielles, que l'on appelle plaques artérielles, constituées de macrophages remplis de lipides avec association de fibrose et de calcification. Ces plaques se forment par capture de LDL circulantes. Elles sont particulièrement dangereuses si elles se forment dans les artères coronaires [7].

❖ Accidents vasculaires cérébraux

Les AVC sont des complications aiguës d'une maladie vasculaire, dus à un arrêt de la vascularisation sanguine (ischémie cérébrale) dans un territoire cérébrale (infarctus cérébral) ou à la rupture d'un vaisseau (hémorragie cérébro-méningée) [16].

❖ Infarctus du myocarde

C'est la nécrose d'une partie plus ou moins importante du muscle cardiaque, résultant d'une obstruction brutale d'une artère coronaire. Privées de sang et d'oxygène, les cellules cardiaques meurent et libèrent leurs enzymes qui détruisent le territoire environnant. La cause la plus fréquente de l'infarctus du myocarde est la formation d'un thrombus (caillot) sur une plaque d'athérome située contre la paroi de l'artère coronaire [8].

4.2. Les complications pancréatiques

❖ Pancréatite aiguë

Correspond aux lésions aiguës du pancréas liées à l'autodigestion de la glande par la trypsine et la lipase pancréatiques. L'augmentation des triglycérides à 179 mM associée à la lactescence du sérum permet de rattacher la pancréatite aiguë à l'hypertriglycémie [8]. La présence de ces complications varie en fonction de type d'hyperlipidémie (Tableau 3).

Tableau 8 : Complications des hyperlipidémies.

Types	complications
I	Pancréatite aiguë
IIa	Complication coronarienne et cardiovasculaire
IIb	Cardiovasculaire, insuffisance coronaire, infarctus de myocarde
III	Complications cardiovasculaires, athérosclérose, pancréatite aiguë
IV	<ul style="list-style-type: none">- Absence de diabète- Obésité 40% des cas- Hyperuricémie, HTA- Risque cardiovasculaire- Pancréatite aiguë- Infarctus de myocarde
V	Diabète, éthylisme chronique

1. Diagnostic

1.1. Signes cliniques

L'hyperlipidémie devient symptomatique quand elle est très élevée. Un signe susceptible de faire suspecter une hyperlipidémie est la présence de xanthome : taches jaunes sur la peau (Tableau 9).

1.1.1. Les xanthomes cutanés

Ce sont des tumeurs jaunâtres planes ou tubéreuses petites ou grosses dont les sièges électifs sont les fesses, les parties postérieures des cuisses au niveau des plis de flexion et des articulations [2, 18].

1.1.2. Les xanthomes tendineux

Parfois visibles, ils sont toujours palpables siègent surtout au niveau des tendons extérieurs des doigts, rotuliens, achilléens [2].

1.1.3. Xanthélasma

Dépôts lipidiques aux angles internes de l'œil sur la paupière supérieur, dues à des dépôts intradermiques de cholestérol [2, 18].

1.1.4. Arc cornéen

Se présente comme un cercle blanc à la périphérie de la cornée [2,18].

Il importe de savoir que la présence, l'absence et la fréquence de ces signes varie en fonction de type de la dyslipidémie.

Tableau 9: Manifestations cliniques des hyperlipidémies [18].

Signes Types	Xanthome cutané	Xanthome tendineux	xanthélasma	Arc cornéen
Type IIa	+	+	Absent	+
Type IIb	Absent	+ (rare)	+ (30%)	+ (4%)
Type IV	Absent	Absent	+	+
Type I	Absent	Absent	Absent	+
Type V	Absent	Absent	Absent	Absent
Type III	+ (60%)	+ (rare)	+ (25%)	+ (fréquent)

1.2. Paracliniques

1.2.1. Bilan lipidique

L'exploration d'une anomalie lipidique comprend l'ensemble indissociable des analyses suivantes :

- Aspect de sérum, au moment de la décantation du sérum : En cas d'opalescence ou de lactescence, vérifier l'aspect du sérum conservé à 4°C pendant 12 heures ;
- Cholestérol total (CT) ;
- Triglycéride (TG) ;
- Cholestérol - HDL (C-HDL).

- **Calcul du cholestérol LDL**

Quand le taux des triglycérides est inférieur à 3,75 mM (3,4g/l), le cholestérol LDL est exclusivement obtenu par calcul à partir de la formule de **Fridewald** [42] :

C-LDL = (CT)-(C-HDL)-(TG/2.2) pour les dosages exprimés en mM.

C-LDL = (CT)-(C-HDL)-(TG/5) pour les dosages exprimés en g/L.

- Quand le taux des triglycérides est supérieur à 3.75 mM (3.4 g/L), le calcul de cholestérol LDL par la formule de Friedwald est inexact ;

Le biologiste pourra à son initiative réaliser et coter :

- Soit le dosage de l'apolipoprotéine B
- Soit le dosage du cholestérol LDL par une méthode directe enzymatique automatisable [42].

Tableau 10 : Diagnostic biologique des hyperlipidémies [16].

	Chylo- microns	TG	VLDL	IDL	LDL	HDL	Athero- -gène

Tableau 10 : Diagnostic biologique des hyperlipidémies [16].

	Chylo- microns	TG	VLDL	IDL	LDL	HDL	Athero- -gène
I	↑↑↑	↑↑↑	N	N	N ou ↓	N ou ↓	O
II _a	N	N	N	N	↑↑↑	N	+++
II _b	N	↑	↑↑	N	↑↑	↓	++
III	N	↑↑	↑↑	↑↑	N	N	++
IV	N	↑↑	↑↑	N	N	↓	+

1.2.2. Le dépistage des hyperlipidémies

Le dépistage des hyperlipidémies est envisager chez tout sujet adulte [43]. Il est obligatoire à court terme dans certaines situations :

a- Présence ou potentialité d'un haut risque vasculaire

- Antécédents personnels de pathologie cardiovasculaire, athérosclérose (maladie coronaire) quelque soit l'âge de survenue de l'épisode ischémique.
- Antécédents familiaux d'athérosclérose précoce : épisode ischémique chez un parent du premier degré (père, mère), avant 55 ans s'ils s'agit d'un homme, 65 ans d'une femme. Le risque vasculaire est d'autant plus élevé que l'âge de survenue est bas chez les parents atteints.
- Présence d'un facteur de risque de l'athérosclérose quelque soit l'âge : tabagisme actuel ou arrêté depuis moins de 3 ans, hypertension artérielle, diabète.
- Mode de vie induisant un risque vasculaire : déséquilibre alimentaire tel qu'une consommation importante de graisses saturées d'origine animale [43].

b- potentialité de la présence d'une hyperlipidémie

- Antécédents familiaux d'hyperlipidémie : présence d'une hyperlipidémie chez un parent du premier degré.
- Présence de dépôts lipidiques extravasculaires (xanthélasma, arc cornéen) avant 50 ans faisant suspecter une hypercholestérolémie.
- Somnolence post-prandiale ou douleur abdominale récurrente (suspicion d'une hypertriglycéridémie).
- Traitement susceptible d'induire une hyperlipidémie (particulièrement une hypertriglycéridémie) : rétinoïde prescrit pour l'acné, des antiviraux pour le SIDA, des corticoïdes.
- Pathologies responsables d'une hyperlipidémie secondaire : insuffisance rénale chronique, syndrome néphrotique.

Le bilan lipidique peut être prescrit dans d'autres circonstances particulières :

- Avant la reprise d'une activité physique chez un sujet de plus de 40 ans.
- Pour l'obtention d'un contrat d'assurance.

Chez les enfants, le bilan lipidique est indiqué :

- En cas de dépôt lipidiques extravasculaires.

- En cas d'hyperlipidémie familiale (particulièrement une hypercholestérolémie familiale).
- En cas d'antécédents cardiovasculaires précoces dans la famille.
- Lors de l'existence d'une stéatose hépatique ou d'une rétinite pigmentaire à la recherche d'une abêtalipoprotéïnémie.
- Lors de la survenue d'une pancréatite faisant suspecter une hypertriglycéridémie majeure [43, 44].

2. Traitement

Le traitement des hyperlipidémies s'inscrit dans une stratégie globale de prévention des maladies coronaires visant à corriger simultanément l'ensemble des facteurs de risque, ou plutôt ceux susceptibles d'être modifiés, après évaluation du niveau du risque coronaires globale et de la présence ou non de coronaropathie. La logique thérapeutique est la suivante :

- En premier intention : un régime diététique (3 à 6 mois).
- En seconde intention : le choix de traiter ou de ne pas traiter par un hypolipédémiant, cette décision étant fonction des seuils du taux de LDL cholestérol et du niveau du risque coronarien global.
- La prise en charge globale des autres facteurs de risque [45].

2.1. Traitement diététique

2.1.1. Conseils alimentaires en cas d'hypercholestérolémie

a- Apport lipidique

En cas d'hypercholestérolémie, il faut suivre un régime pauvre en acides gras saturés (graisses animales) riche en acides gras mono et polyinsaturés (graisses végétale, pauvre en cholestérol et pauvre en acides gras insaturés trans).

Les acides gras saturés élèvent le taux de cholestérol tandis que les acides gras mono et polyinsaturés le réduisent légèrement [8]. Cependant les effets d'acides gras trans sur le taux du LDL, du HDL et du cholestérol sont analogues à celui des acides gras saturés [3]. Enfin, les acides gras mono insaturés diminuent le cholestérol total et LDL

sans affecter le niveau du cholestérol HDL, alors que les acides gras polyinsaturés tendent à diminuer également le cholestérol HDL [46].

Le régime doit comporter une réduction globale de l'apport des graisses alimentaires qui ne doit pas dépasser 35 % de l'apport calorique total, une réduction globale de l'apport en cholestérol alimentaire (inférieur à 300 mg/j) et une modification qualitative de la ration en acide gras de façon à obtenir un apport quantitativement équivalent en acides gras saturés, monoinsaturés et polyinsaturés [47].

A cause de leur similarité structurale avec le cholestérol, les stérols d'origine végétale diminuent fortement son absorption par les cellules de la muqueuse intestinale. De plus, il semble que les stérols administrés sous forme de solution micellaire inhibent plus efficacement l'absorption du cholestérol que des stérols végétaux administrés sous forme solide cristalline [3].

❖ Sources alimentaires des AG

- Les acides gras monoinsaturés (acide oléique) sont trouvés en grandes quantités dans les viandes et dans les huiles végétales (olive, arachide, tournesol notamment).
- Les acides gras polyinsaturés sont trouvés principalement dans les poissons et autres animaux marins (acide gras Oméga 3) et certaines huiles végétales (acide gras Oméga 6). Les modifications du régime alimentaire s'accompagnent d'une réduction de la cholestérolémie d'environ 10 %, variable selon les patients [48].

b- L'apport de fibres alimentaires

Un apport de fibres alimentaires d'environ 20 à 30 g/j est recommandé. Les fibres végétales hydrosolubles réduisent les taux de cholestérol LDL et total. Elles se trouvent dans :

- Les céréales et les pommes de terre.
- Les légumes et salades.
- Les fruits
- Les légumineuses comme les pois, les haricots rouges et blancs, les pois chiches [8].

c- L'apport des vitamines antioxydantes:

Le cholestérol LDL oxydé est un agent toxique qui provoque l'inflammation des parois des artères. Il est impossible d'empêcher l'oxydation et le contact avec les

radicaux libres. En revanche, on peut partiellement freiner, voir empêcher l'action destructrice des radicaux libres grâce aux vitamines anti-oxydantes par exemple vitamine E, C ainsi que A présentes dans les fruits et les légumes [8].

d- L'apport de protéines :

L'apport protéique recommandé est d'environ 15 à 20 % de la ration calorique totale. Le recours au poisson ou à des viandes maigres permet d'atteindre cet objectif sans augmenter la consommation lipidique.

Certaines protéines végétales, et en particulier celles du soja, ont une action hypocholestérolémiant.

Dans une méta-analyse récente, une consommation de 40 g/j de protéines de soja permettait d'espérer une réduction du LDL cholestérol d'environ 10 mg/l [49].

2.1.2. Conseils alimentaires en cas d'hypertriglycéridémie

Le régime doit comporter :

- Une réduction calorique en cas de surcharge pondérale :
 - Limiter la consommation de boissons et d'aliments doux et sucrés (les crèmes, les chocolats).
 - Réduire la consommation de produits féculents pauvres en fibres (pains blancs).
- Une augmentation des aliments marines riches en acide gras oméga3.

Les oméga 3 sont des acides gras polyinsaturés, que n'agissent pas sur le cholestérol, mais influencent les teneurs sanguines en triglycérides et diminuent la tension artérielle. Ces acides gras sont trouvés en quantité importante dans les poissons d'eau froide comme : le saumon, le maquereau, le hareng, le thon [8, 47].

❖ L'apport de l'alcool

Une réduction ou interdiction de l'alcool (dans les formes alcoolodépendantes). En absence d'excès pondérale ou d'hypertriglycéridémie alcoolodépendante, une consommation alcoolique modérée (de l'ordre de 30g/l soit deux à trois verres de vin par jour) est considérée comme bénéfique tant sur le bilan lipidique (augmentation du cholestérol-HDL) que sur la prévention des affections cardio-vasculaires (action antioxydante) [8, 47].

2.2. Traitement médicamenteux

Lorsque un traitement médicamenteux est nécessaire, les principales classes de médicaments indiqués dans la prise en charge des différentes hyperlipidémies sont :

2.2.1. Les statines

Représentent la principale classe des hypolipémiants, possèdent au niveau de leur chaîne latérale une identité structurale avec l'HMG-COA, donc elles inhibent de façon compétitive l'HMG-COA réductase, enzyme limitante de la synthèse intracellulaire de cholestérol. Le LDL cholestérol diminue du fait d'une augmentation de son catabolisme, par augmentation de l'expression de récepteurs membranaires au LDL. La diminution du cholestérol totale et du C-LDL est dose- dépendante, pouvant aller jusqu'à 35 à 40% (pour une posologie de 40 mg/J). Elles sont préférées dans le traitement de l'hypercholestérolémie pure ou dans l'hyperlipidémie mixte avec élévation modérée de TG [50].

2.2.2. Les fibrates

Ils ont une forte action hypotriglycéridémiante (diminution de 40 à 60%) par des effets combinés sur la production et le catabolisme des VLDL. Ils diminuent le LDL cholestérol du fait de la diminution des VLDL. Ils pourront être proposés dans le traitement de l'hyperlipidémie mixte (surtout lorsque les taux de TG dépassent les chiffres d'inclusion dans les études ayant utilisé des statines [51].

2.2.3. Les résines

Les résines chélatent les acides biliaires au niveau intestinal et diminuent leur cycle entérohépatique. La diminution du cholestérol circulant est la conséquence d'une captation du cholestérol par le foie, avec augmentation de l'expression des récepteurs aux LDL à la surface des hépatocytes. Elles diminuent CT et C -LDL de 11 à 22%.

Les résines sont indiquées dans l'hypercholestérolémie pure (IIa) et IIb, mais dans ce dernier type son effet hypertriglycéridémiant peut aggraver l'hypertriglycéridémie existante et nécessiter l'association à un hypotriglycéridémiant, son effet hypocholestérolémiant varie avec la posologie. Elles ont un effet synergique avec les statines qui permet de les proposer en association si l'effet n'est pas suffisant [50].



Conclusion

Conclusion

Quelque soit la nature primaire ou secondaire de la dyslipidémie, plusieurs études ont conclu et d'une façon concordante d'une part à l'existence d'une hérédité et d'autre part que les dyslipoprotéïnémies sont un facteur de risque pour les maladies cardiovasculaires et HTA. Ainsi, l'objectif du traitement des dyslipoprotéïnémies est au-delà de la normalisation des anomalies biologiques, mais vise surtout à la prévention des complications, en particulier cardiovasculaires, qu'elles peuvent provoquer.

La prise en charge des dyslipoprotéïnémies athérogènes ne peut être envisagée qu'après une évaluation globale des facteurs de risque cardiovasculaires et un bilan du stade évolutif de la maladie athéromateuse. Il convient avant d'entreprendre un traitement :

- de s'assurer de la réalité de l'anomalie biologique. Ceci justifie la réalisation d'au moins deux bilans biologiques prélevés après 12 heures de jeûne, en régime alimentaire stable et dans un laboratoire fiable.
- D'écarter une cause secondaire de dyslipoprotéïnémie, en particulier une hypothyroïdie, un éthylisme chronique, la prise de médicaments générateurs d'anomalies (diurétiques thiazidiques, bêtabloquants).

Malgré la présence certaines lacunes dans notre travail, il nous a permis de tirer les remarques suivantes :

- L'existence de quatre types de lipoprotéines (HDL, LDL, VLDL, CM).
- La présence de CM et des VLDL à jeûn reflète la présence d'anomalie.
- Les dyslipidémies constituent un facteur de risque pour les maladies cardiovasculaires.
- Les œstrogènes exercent un effet protecteur.
- Les dyslipidémies touchent les femmes surtout après la ménopause.
- Les graisses animales favorisent l'instauration des dyslipidémies.
- Les huiles végétales exercent un effet protecteur.
- Le traitement médical est toujours précédé par un traitement diététique de 3 à 6 mois.

Glossaire

- 1. Cirrhose** : la destruction progressive du foie avec cicatrices fibreuses et régénération nodulaire, inefficace et anarchique des cellules hépatique.
- 2. Hémostase** : désigne les différents moyens d'arrêter une hémorragie ou son arrêt naturel.
- 3. Thrombose** : formation d'un caillot de sang dans les cavités cardiaque ou dans la lumière des vaisseaux.
- 4. Athérome** : maladie artérielle due à la présence de dépôts jaunâtres mous. Ces dépôts se font entre la média et l'endothélium vasculaire, ils sont constitués par des cellules chargées de corps gras et par des cristaux de cholestérol formant une masse qui saille dans la lumière du vaisseau, rediusant le flux sanguin.
- 5. Oestrogène** : hormone sécrétée par l'ovaire, exerce une action essentielle sur les voies génitales.
- 6. Protéinurie** : élimination de protéine dans les urines.
- 7. Stéatose hépatique** : surcharges graisseuses des cellules hépatiques, qui sont distendues par de grosses gouttelettes graisseuses. Ces gouttelettes peuvent même faire éclater la cellule et confluer les kystes lipidiques extracellulaire, ou être entainées dans le courant sanguin.
- 8. Cholestase** : rétention dans l'organisme d'éléments normalement éliminés dans la bile.
- 9. Glycogénose** : maladie héréditaire due à l'absence d'enzymes nécessaire à la dégradation, à la synthèse ou au transport du glycogène.
- 10. Iatrogène** : maladie provoquée par la thérapeutique.
- 11. Ethylisme** : intoxication chronique ou aiguë par l'alcool éthylique.

- [17] Tietz NW. (1999). Clinical guide to laboratory tests. 3rd ed Saunders.
- [18] Castano G., Mas R., Fernandez JC. (2002). Effects of policosanol on older patients with hypertension and type II hypercholesterolaemia. *Drugs RD*, pp: 159-172.
- [19] Anonyme. (2001). National Cholesterol Education program Expert panel, third report of national cholesterol education program (NCEP) expert panel on detection, evaluation and treatment of high blood cholesterol in adults (ATP III) NIH publication. Bethesda, national heart, lung and blood institute.
- [20] Anonyme. Maladies coronarienne: réduire le risque, groupe de réflexion international pour la prévention des maladies coronariennes, international task force. *Nutr Metab Cardiovasc Dis*, pp : 205-271.
- [21] Bernard S. (1989). *Biochimie clinique*. Maloine, France, pp: 157-160, 161-164, 304-306.
- [22] Castelli WP. (1986). The triglyceride issue, a view of Framingham. *AM heart*, pp: 432-437.
- [23] Hamsten A. (1990). Hypertriglyceridemia, triglyceride rich lipoproteins and coronary heart disease. In Betteridge J.E.D. *Lipid and Lipoprotein disorder*. London, Baillière Tindall international practice and Research series, pp: 895-922.
- [24] Hokanson and Austin MA. Triglyceride is a risk factor for coronary disease in men and women. A metaanalysis of population based prospective studies. *GGth scientific sessions of American heart association*.
- [25] Bland BJ., Agher JP., Bonble L., Ruf H. (1988). Les constantes biologiques de la grossesse. *Encyl. Med. Chir. Obstétrique*, pp : 501-510.
- [26] Bruckert E., Ernmerich I., Thomas D., Charpak Y., Bichon L., Clergeot A. (1994). Influence d'une campagne d'information sur les facteurs de risque cardiovasculaires dans une ville Française. *Rev. Epidem et santé publ*, pp : 128-137.
- [27] Hobbs HH., Brown MS., Goldstein JL et al. (1987). Dietary lipids and blood cholesterol. *Br. Med. J*, pp: 112-117.
- [28] Fredrickson DS., Goldstein JL., Brown MS. (1985). The familial hypercholesterolemia. In: Stunbury JB., Wyngaarden JM., Fredrickson. Eds *the metabolism of inherited disease*. Fifth edit, New York, pp: 672-712.

- [29] Hobbs MH., Brown MS., Goldstein JL. (1987). Deletion in the gene for the low density-lipoprotein receptor in a majority of French Canadians with familial hypercholesterolemia. *New England. J. Med.*, pp: 734-737.
- [30] Mooser V., Darioloi R. (2002). Efficacy and safety of a potent new selective cholesterol absorption inhibitor. *Am J Cardiol, Suisse*, pp : 292-297.
- [31] Avignan J., Brathan SJ. , Schreiner ME. (1975). Control of sterol synthesis and hydroxymethylglutaryl COA reductase in skin fibroblasts grown from patients with homozygous type II hyperlipoproteinemia. *J. Lipid Res*, pp: 151 -164.
- [32] Brown MS., Goldstein JL et al. (1975). Familial hypercholesterolemia, genetic biochemical and phosphophysiological considerations. *Adv. Inter. Med*, pp : 273-296.
- [33] Harlan WR., Winest DS., Wasserman AJ. (1967). Tissue lipoprotein lipase in normal individual and in individuals with exogenous hyperglyceridemia and the relationship of this enzyme to assimilation of fat. *J. Clin. Invest* , pp: 239.
- [34] Nikkila A. (1972). Plasma endogenous triglycerid transport in hypertriglyceridemia and effect of hypolipidemia drug. *Europ J.clin. inves*, pp :231-238.
- [35] Brown S., Goldstein JL., Frederickson DS. (1983). Familial type III hyperlipoproteinemia (dysbeta lipoproteinemia), In : Stanbury Jb., Wyngarden JM., Frederickson DS., Goldstein JL., Brown MS., Eds. *Metabolic basis of inherited disease*, (fifth edition). MC Graw-hill book company, New York, pp: 656-674.
- [36] Ulterman G., Vogelberg KA., Steinmetz A et al. (1979). Polymorphism of apoprotein E2. Genetics of hyperlipoproteinemia type III. *Clin. Genet*, pp: 37-62.
- [37] Zannis VI., Breslow JL. (1980). Characterization of a unique human apolipoprotein E variant associated with type IV hyperlipoproteinemia. *J. Biol. Chem*, pp: 1759-1762.
- [38] Sakn K., Cedre C., Hynd HA et al. (1984). An apolipoproteinemia and severe hypertriglyceridemia. Report of a rare case with absence of CII apolipoprotein isoform and review of the literature. *Am. J. Med*, pp: 457-462.
- [39] Soria L., Lundwing E., Clark H., Vega G., Grundy S., MC Larchy R. (1989). Association between a specific apoprotein B-100, *Proc. Nat. Acad. Sci*, pp: 587-591.
- [40] Signrosson G., Nicoll A., Lewis B. (1975). Conversion of very low density lipoprotein to low-density lipoprotein. *J. Clin. Invest*, pp: 1481-1490.
- [41] Mancini M. (2001). Classification des hyperlipidémies. *Am. J. Cardiol*, pp: 17-20.

- [42] Friedwald WT., Levy RI., Fredrickson DS. (1972). Estimation of the concentration of low-density lipoprotein cholesterol in plasma without use the preparative ultracentrifuge. *Clin Chem*, pp: 499-502.
- [43] Steinhilber CR., Emons MF. (2004). Risks of cardiovascular disease in patients receiving antiretroviral therapy for HIV infection implication for treatment. *AIDS Read.* Feb, pp: 86-90, 90-95.
- [44] Casey DE. (2004). Dyslipidemia and atypical antipsychotic drug. *Clin psychiatry*, pp: 27-35.
- [45] Monsques J., Renand T., Sermet C. (2001). La variabilité des pratiques médicales en médecine générale le cas des hyperlipidémies, France, pp : 220-226.
- [46] De Langeril M., Renand S., Manell EN. (1994). Mediterranean alpha-linolenic acid rich diet in secondary prevention of coronary heart disease. *Lancet*, pp: 1454-1459.
- [47] Krauss RM. (1996). Dietary guide lines for healthy American adults. A statement for health professionals from the nutrition committee, American heart association, *circulation*, pp: 1795-1800.
- [48] Renand S., Delargeril M., Delaye J. (1995). Geaten medeteranean diet for prevention of coronary heart disease, *Am. J. Clin-Nuth*, pp: 13065-13675.
- [49] Bruckert E., Brun JM., Delahay F., Bard JM., Krempf M., Farnier M. (2000). Prise en charge thérapeutique du patient hyperlipidémique. France, pp :95-98.
- [50] Canner PL., Berge KG., Wenger NK. (1986). Fifteen years mortality in coronary drug project patients: long term benefit with niacin. *J. Am. Coll, cardiol*, pp: 1245-1255.
- [51] Cham B. (1993). Hypolipémiants. Edition techniques, *Encycl. Med Chir. Paris*, pp:911-916.

Titre : Désordre du métabolisme lipoprotéique

Résumé :

Les lipides sont un groupe de composés insolubles, ils circulent dans le sang liés à des protéines sous forme de complexes lipoprotéiques d'où le terme de désordre de métabolisme lipoprotéique. Chez un sujet normal, quatre types de lipoprotéines peuvent être identifiés dans le plasma :

deux sont trouvés à jeûn à savoir HDL et LDL et deux retrouvés en postprandiale, VLDL et chylomicrons et dont la présence à jeûn reflète la présence d'une pathologie.

Par ailleurs, au sein des hyperlipoprotéinémies, trois formes doivent être particulièrement connues en raison de leur fréquence et de leur potentiel athérogène. Il s'agit du type IIa, du type IIb et du type IV.

Le traitement des hyperlipoprotéinémies a pour principal objectif d'en réduire les complications et tout particulièrement la morbi-mortalité cardiovasculaire associée aux formes athérogènes. Ce traitement comporte deux étapes :

- Une étape diététique (3 à 6 mois).
- Une étape médicamenteuse en cas d'efficacité insuffisante du régime.

Les mots clés : Lipoprotéines, hyperlipidémies, HDL, LDL, VLDL, chylomicrons, cholestérol, triglycéride, traitement diététique.

Summary:

The lipids are a group of insoluble compounds, they circulate in blood related to proteins in the form of complexes lipoproteic from where the term of disorder of metabolism lipoproteic. At a normal subject, four types of lipoproteins can be identified in plasma: Two are found with jeûn with knowing HDL and LDL and two found in postprandiale, VLDL and chylomicrons and their presence with jeûn reflects the presence of a pathology.

In addition, within the hyperlipoprotéinémia, three forms must be particularly known because of their frequency and their potential atherogene. It is of the IIa type, the IIb type and IV type.

The treatment of the hyperlipoprotéinémia has for main goal to reduce the complications and particularly the cardiovascular morbi-mortality associated to the forms atherogenes. This treatment comprises two stages:

- A dietetic stage (3 to 6 months).
- A medicamentous stage in the event of insufficient effectiveness of the mode.

Key words: Lipoproteins, hyperlipidemia, HDL, LDL, VLDL, chylomicrons, cholesterol, triacylglycerol, Dietetic treatment.

المخلص:

الليبيدات هي مجموعة من المركبات الغير قابلة للذوبان، تنتقل في الدم مرتبطة مع بروتينات على شكل معقدات ليبيوبروتينية و منها جاءت تسمية اضطراب ميتابوليزم الليبيوبروتينات. عند الفرد الطبيعي يمكن تعيين أربعة أنواع من الليبيوبروتينات في البلازما: اثنان منها تتواجد في حالة الصيام و هي: HDL و LDL و اثنان منها تتواجد بعد الأكل و هي: VLDL و الكيلوميكرونات، حيث إن وجودها في حالة الصيام يعد حالة مرضية.

من جهة أخرى، من بين أمراض ارتفاع الليبيوبروتينات في الدم توجد ثلاثة أشكال أساسية يجب معرفتها بسبب انتشارها وقدرتها المحتملة على التسبب في تصلب الشرايين وهي الأنواع التالية: IIa و IIb و IV.

الهدف الأساسي من علاج أمراض ارتفاع الليبيوبروتينات في الدم هو تقليص المضاعفات و خصوصا أمراض القلب والأوعية المميته. هذا العلاج يضم مرحلتين:

- مرحلة الحمية (من 3 إلى 6 أشهر).
- مرحلة العلاج بالأدوية في حالة عدم فعالية الحمية.

الكلمات المفتاحية: الليبيوبروتينات، أمراض ارتفاع الليبيوبروتينات في الدم، HDL، LDL، VLDL و الكيلوميكرونات، الكولسترول، الغليسريدات الثلاثية، الحمية.