

Métabolisme des Lipoprotéines

Métabolisme du cholestérol

Dyslipidémies

UE BMCP

Items 221 223

Florence Roucher Boulez

n° item	intitulés item	Rang	Rubrique
221	Athérome : épidémiologie et physiopathologie. Le malade poly-athéromateux.		
221.1	Connaître la définition de l'athérome	Rang A	Définition
221.2	Connaître la définition du malade polyathéromateux	Rang A	Définition
221.3	Connaître la prévalence et l'incidence de l'athérome (y compris atteintes infracliniques)	Rang B	Epidémiologie
221.4	Connaître les grandes tendances de mortalité et morbidité de la cardiopathie ischémique	Rang B	Epidémiologie
	de l'anévrisme de l'aorte abdominale (causes de mortalité, influence de l'âge et du sexe, évolution dans le temps, gradient nord sud)		
221.5	Connaître les mécanismes de formation et l'évolution de la plaque d'athérome	Rang B	Physiopathologie
221.6	Connaître les particularités de la physiopathologie de l'athérome (cibles et intervenant)	Rang B	Physiopathologie
221.7	Connaître les localisations préférentielles de la maladie athéromateuse	Rang A	Diagnostic
221.8	Connaître la stratégie d'exploration en imagerie devant une maladie athéromateuse	Rang B	Examens complémentaires
221.9	Connaître les principes de prise en charge du malade polyathéromateux	Rang A	Prise en charge
221.10	Connaître les principes de l'éducation thérapeutique du patient athéromateux	Rang B	Prise en charge

n° item	intitulés item	Rang	Rubrique
223	Dyslipidémies		
223.1	Connaître l'évaluation du risque cardiovasculaire global	Rang A	Définition
223.2	Connaître les trois grands types de dyslipidémies	Rang A	Définition
223.3	Connaître les relations entre dyslipidémies et athérosclérose	Rang B	Physiopathologie
223.4	Savoir quand dépister une dyslipidémie ?	Rang A	Dépister
223.5	Connaître le diagnostic positif et la classification des dyslipidémies	Rang A	Diagnostic positif
223.6	Connaître les manifestations cliniques des dyslipidémies : xanthelasma	Rang A	Contenu multimédia
223.7	Connaître les principales causes d'hyperlipidémies secondaires	Rang A	Etiologies
223.8	Savoir quel bilan biologique prescrire à la recherche d'une dyslipidémie secondaire	Rang B	Examens complémentaires
223.9	Connaître les principes du traitement des dyslipidémies (voir item 330)	Rang A	Prise en charge
223.10	Connaître les règles hygiéno-diététiques	Rang A	Prise en charge

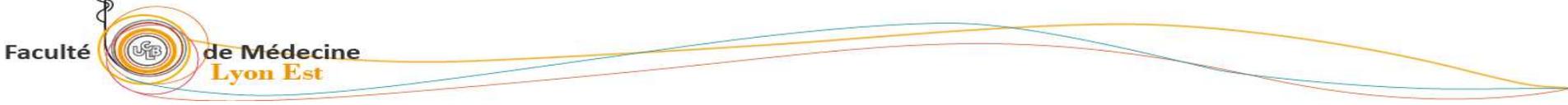
Métabolisme des Lipoprotéines



Faculté



de Médecine
Lyon Est



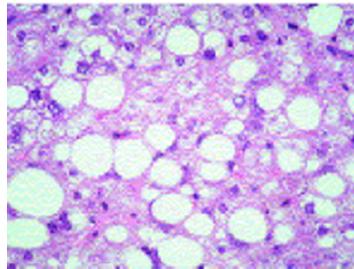
- **Schéma d'ensemble** des voies métaboliques permettant le transport plasmatique des lipides et du cholestérol (lipoprotéines)
- Connaître les **protéines** (apoprotéines), les **enzymes** et les **récepteurs** qui interviennent dans le métabolisme des lipoprotéines
- Connaître les **principales lipoprotéines** : structure, caractéristiques, fonctions
- Connaître les **mécanismes de la régulation** du métabolisme des lipoprotéines et du cholestérol plasmatiques

- **Introduction**
- **Digestion : hydrolyse des lipides**
- **Absorption : passage trans-intestinal**
- **Transport extra-cellulaire : les lipoprotéines**
- **Les 3 voies du métabolisme des lipoprotéines**

Introduction

- Apport **exogène** : étapes de digestion, absorption et transport vers les cellules
- Synthèse **endogène**
- Homéostasie contrôlée : régulation de la synthèse endogène par l'apport exogène

- Substances **hydrophobes**
 - ⇒ Phase distincte de la phase aqueuse
- Échelon **cellulaire** : vacuoles ; composant des membranes



Ex : Stéatose hépatique

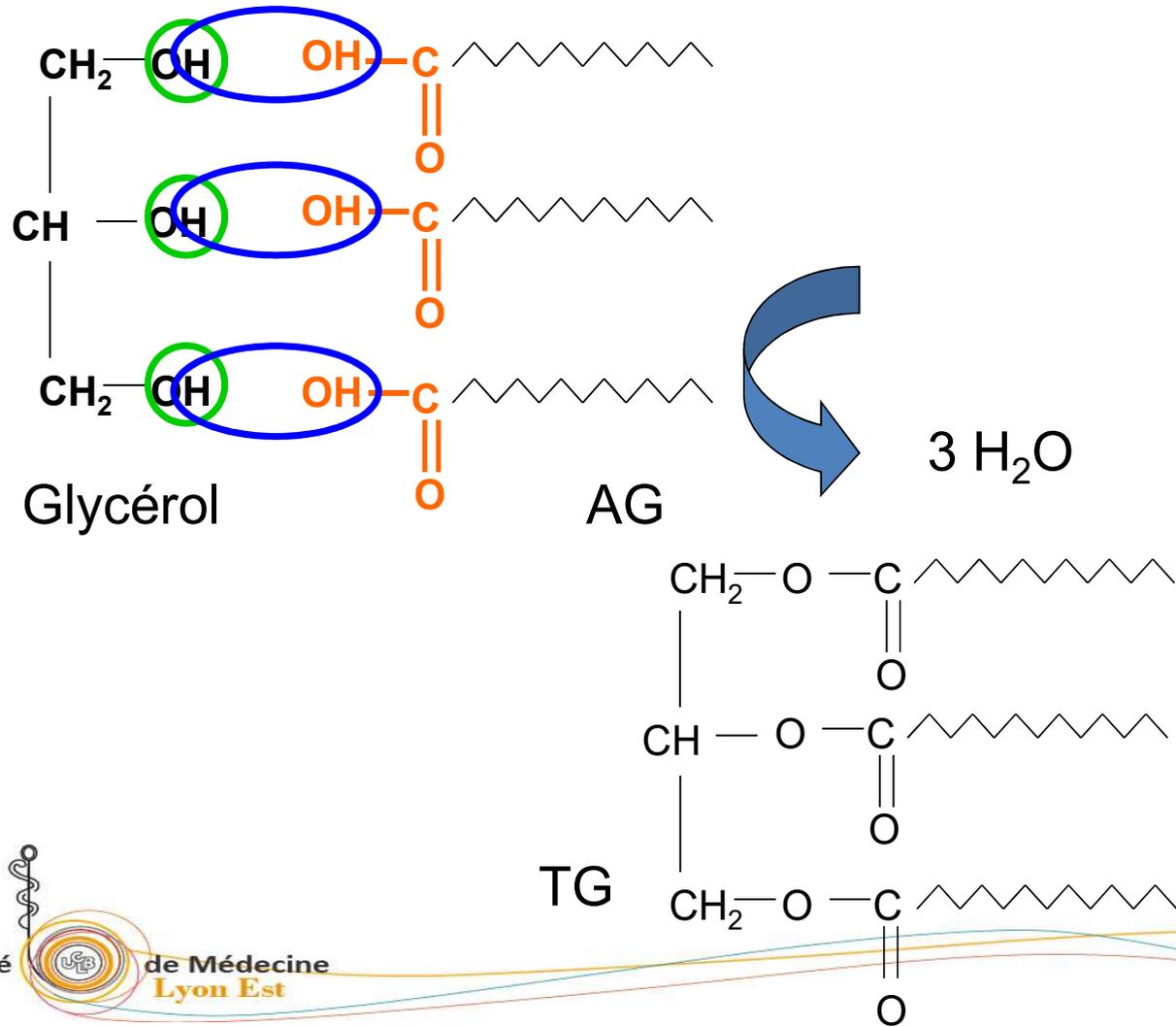
- **Circulation sanguine** : lipoprotéines, protéines (Alb, RBP)

ACIDES GRAS

- Chaîne hydrocarbonée et groupement carboxyle terminal
- Nb pair de C : 4 à 24
- Estérification glycérol : **mono, di ou tri-glycérides**
- **TG : réserve énergétique** (adipocytes)
- Estérification cholestérol : CE



TRIGLYCERIDES



- Introduction
- **Digestion : hydrolyse des lipides**
- Absorption : passage trans-intestinal
- Transport extra-cellulaire : les lipoprotéines
- Les 3 voies du métabolisme des lipoprotéines

LIPIDES ALIMENTAIRES (exogène)

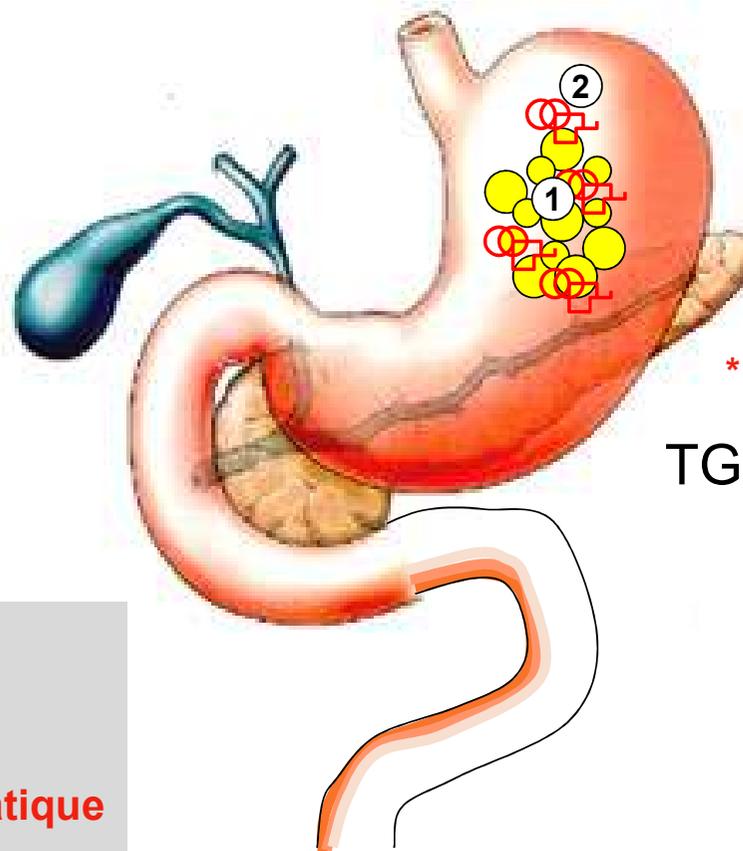


- **TG (90-95%)** 80 à 150 g
- **PL** 2 à 10 g
- **Cholestérol** 0,2 à 0,8 g
- **AG** qqs AGCM, AGMI : huiles végétales
AGPI: huiles poisson
- **Vit liposolubles**
A (1mg) D (0,01 mg) E (15 mg) K

DIGESTION DES LIPIDES

Estomac

I. Grêle +++



* Lipase gastrique

TG → DG + MG

1. Émulsification

2. Hydrolyse enzymatique



1. Émulsification

2. Hydrolyse enzymatique

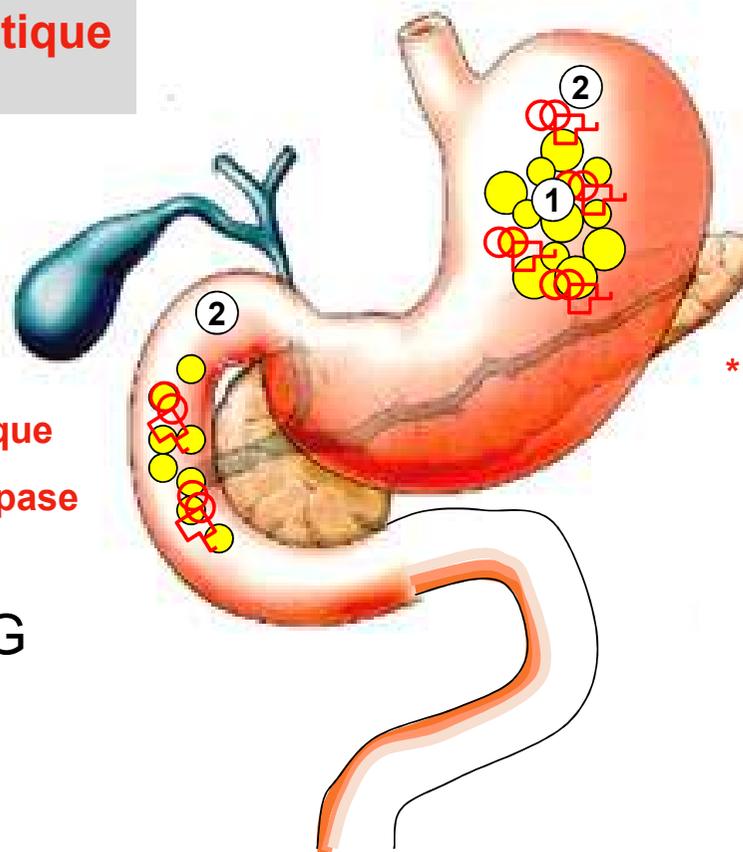
Estomac

I. Grêle +++

* Lipase gastrique

* Lipase et colipase
pancréatiques

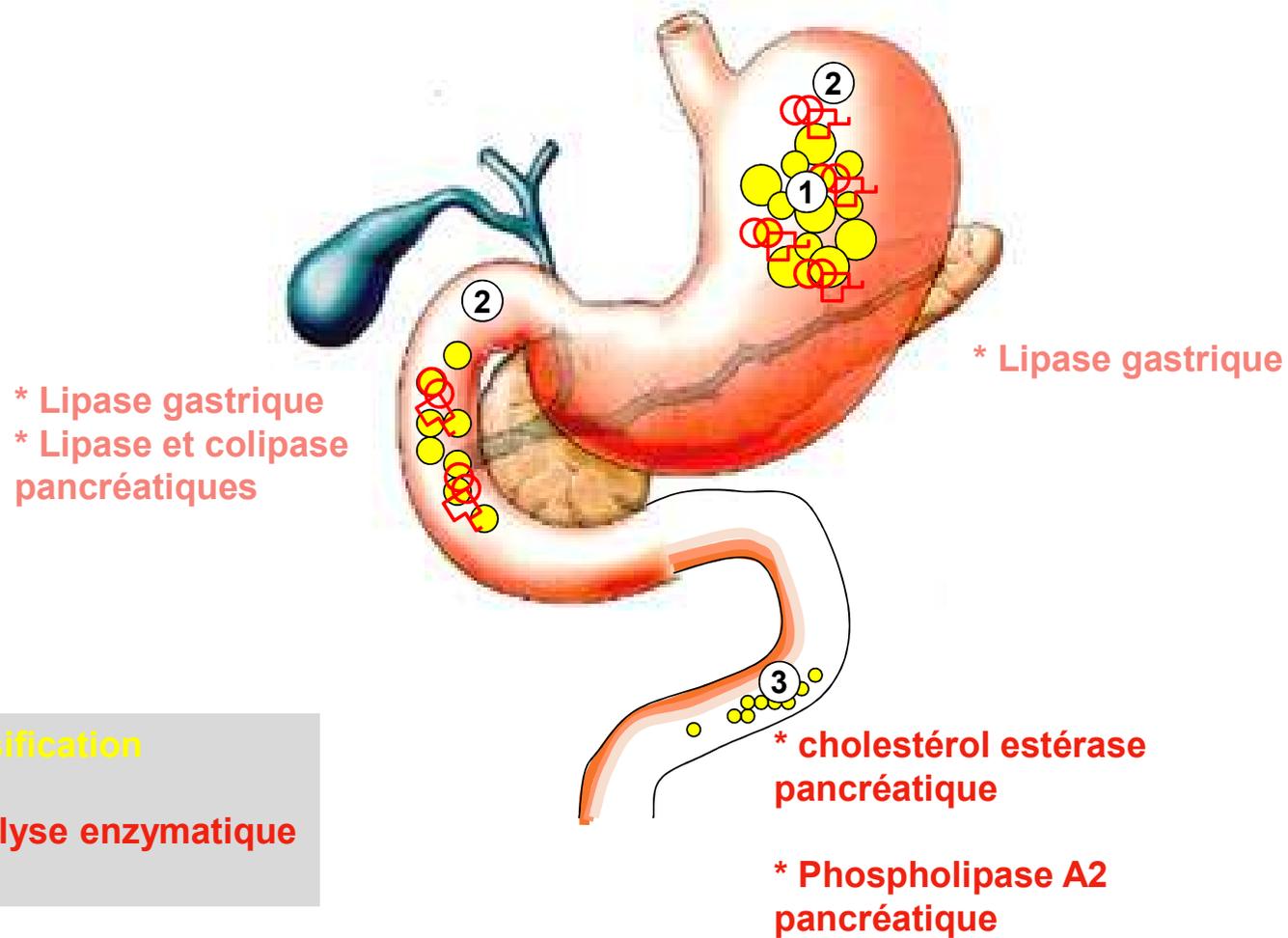
DG → MG + AG



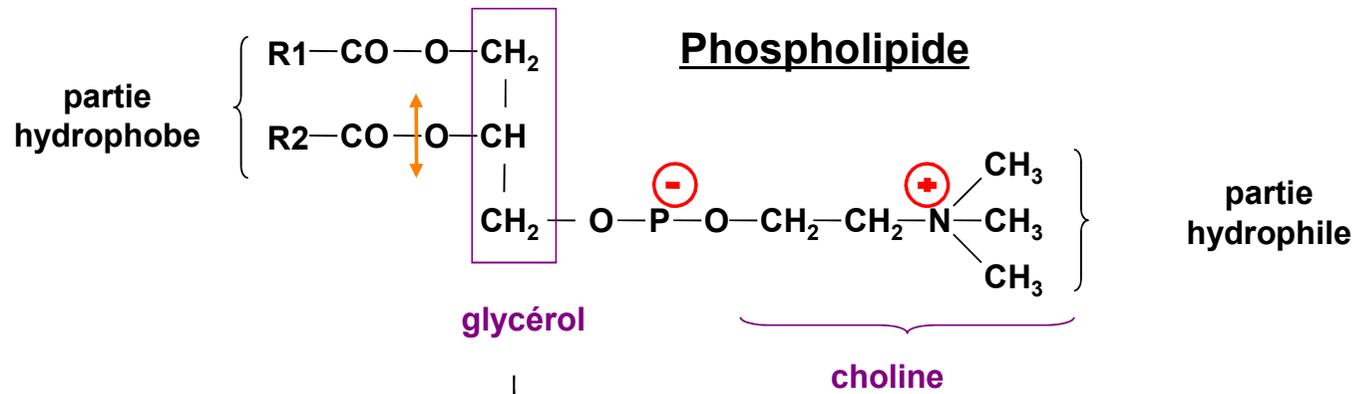
* Lipase gastrique

Autres enzymes d'origine pancréatique

14



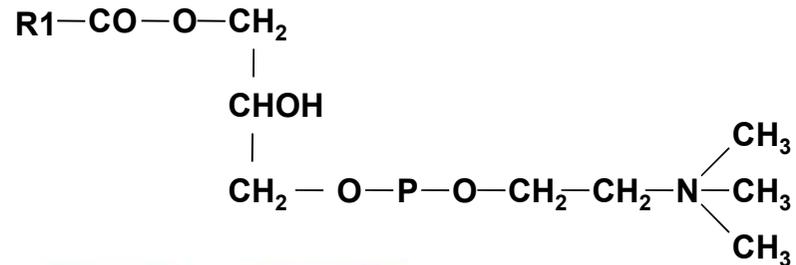
Action de la PHOSPHOLIPASE PANCREATIQUE



Phospholipase A2



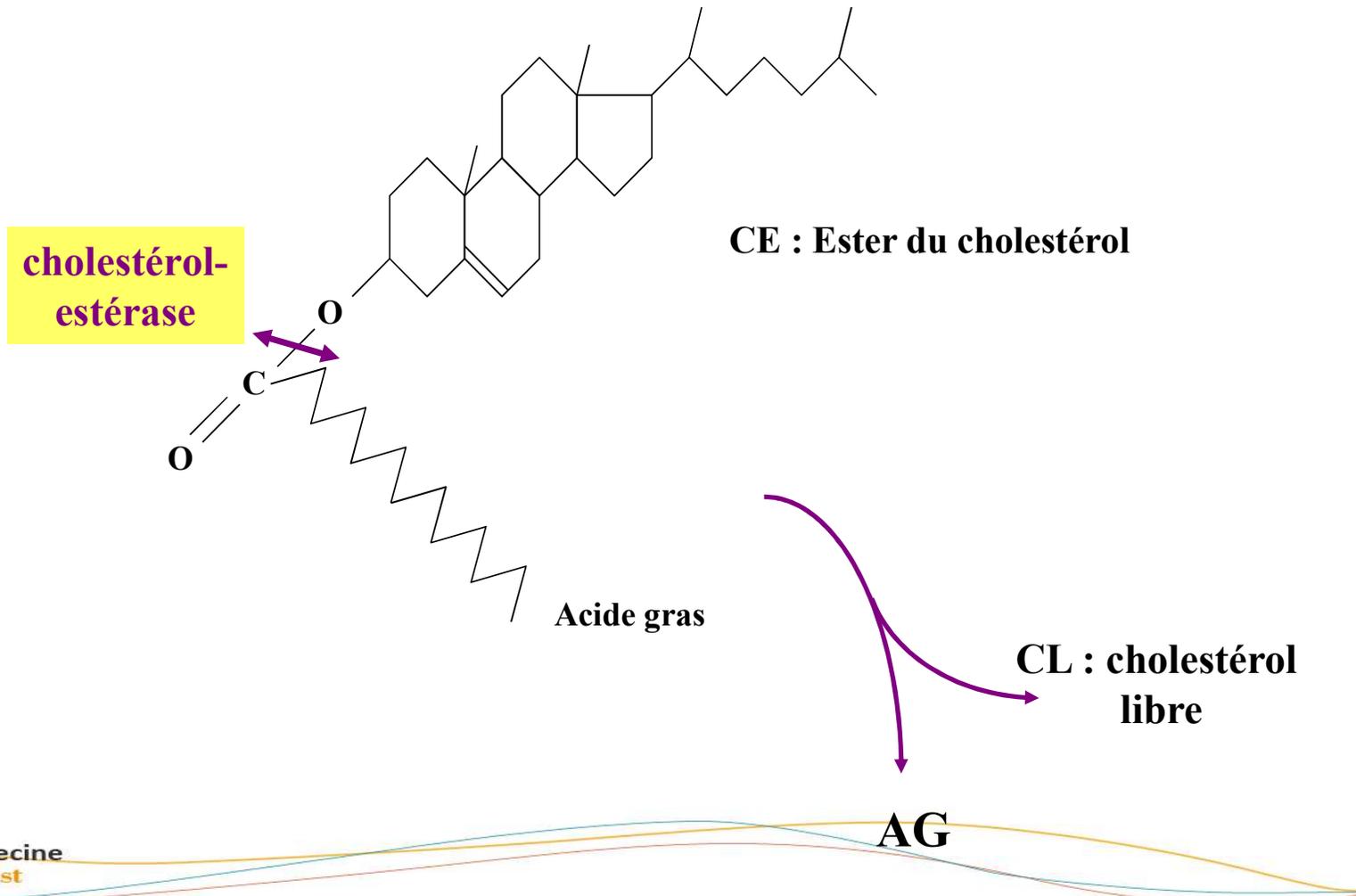
AG



Lysophospholipide

Action de la CHOLESTEROL ESTERASE

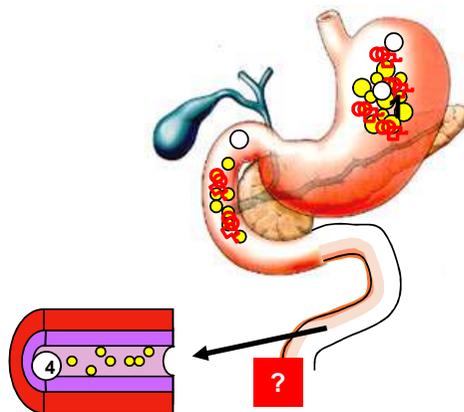
16



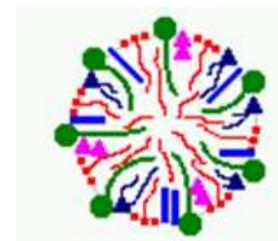
- Introduction / Rappels de nomenclature
- Digestion : hydrolyse des lipides
- **Absorption : passage trans-intestinal**
- Transport extra-cellulaire : les lipoprotéines
- Les 3 voies du métabolisme des lipoprotéines

ABSORPTION INTESTINALE

- AGCC (C < 10)
- Glycérol

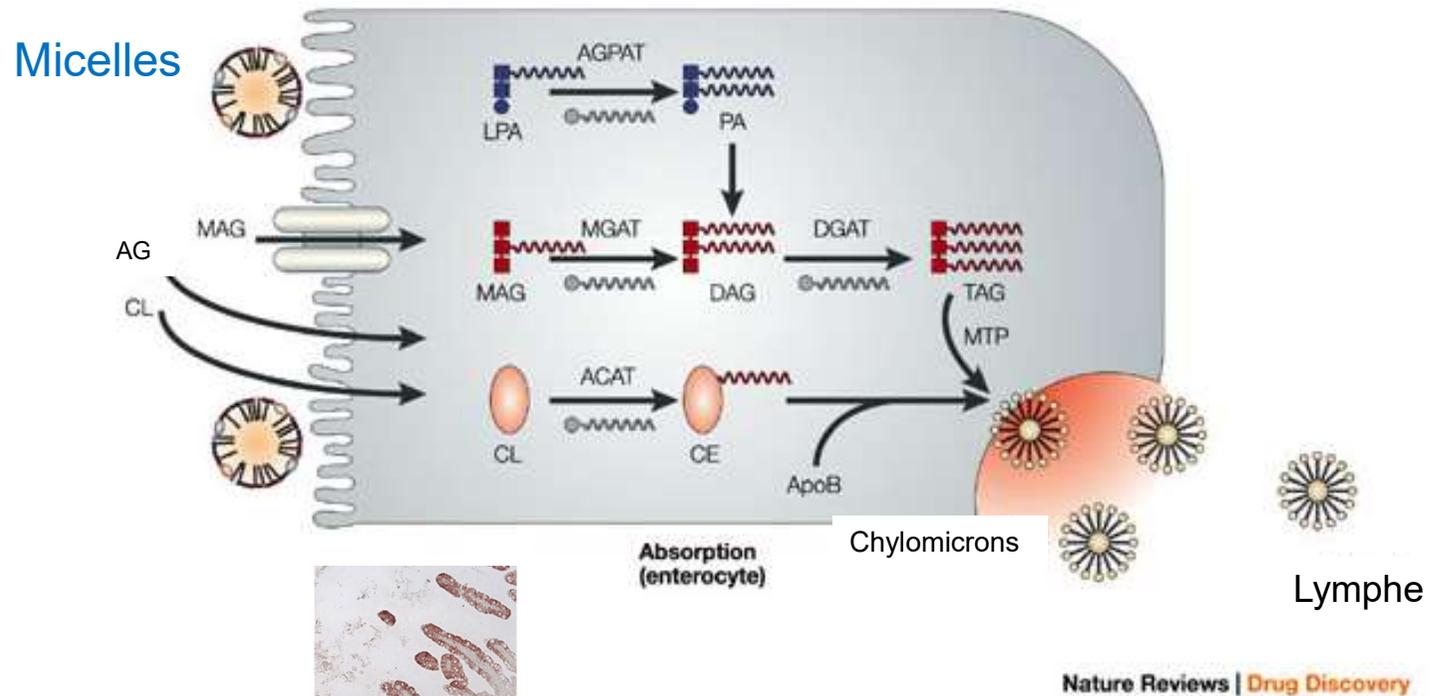


- AGCL (C > 10)
- MG
- LysoPL
- Cholestérol
- Vitamines liposolubles
- Sels biliaires



Micelles

ABSORPTION INTESTINALE



- Soit **passive**
- Soit **protéine transport** (I-FABP : Intestinal Fatty Acid Binding Protein)
- **Co-absorption des Vit liposolubles**

• **Résynthèse de lipides complexes dans l'entérocyte**

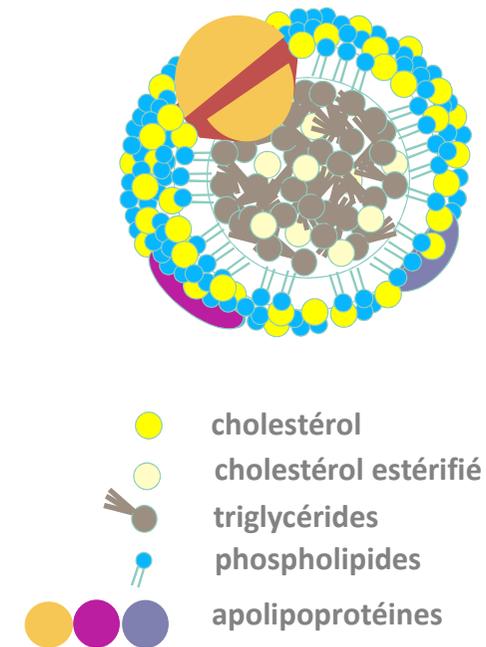


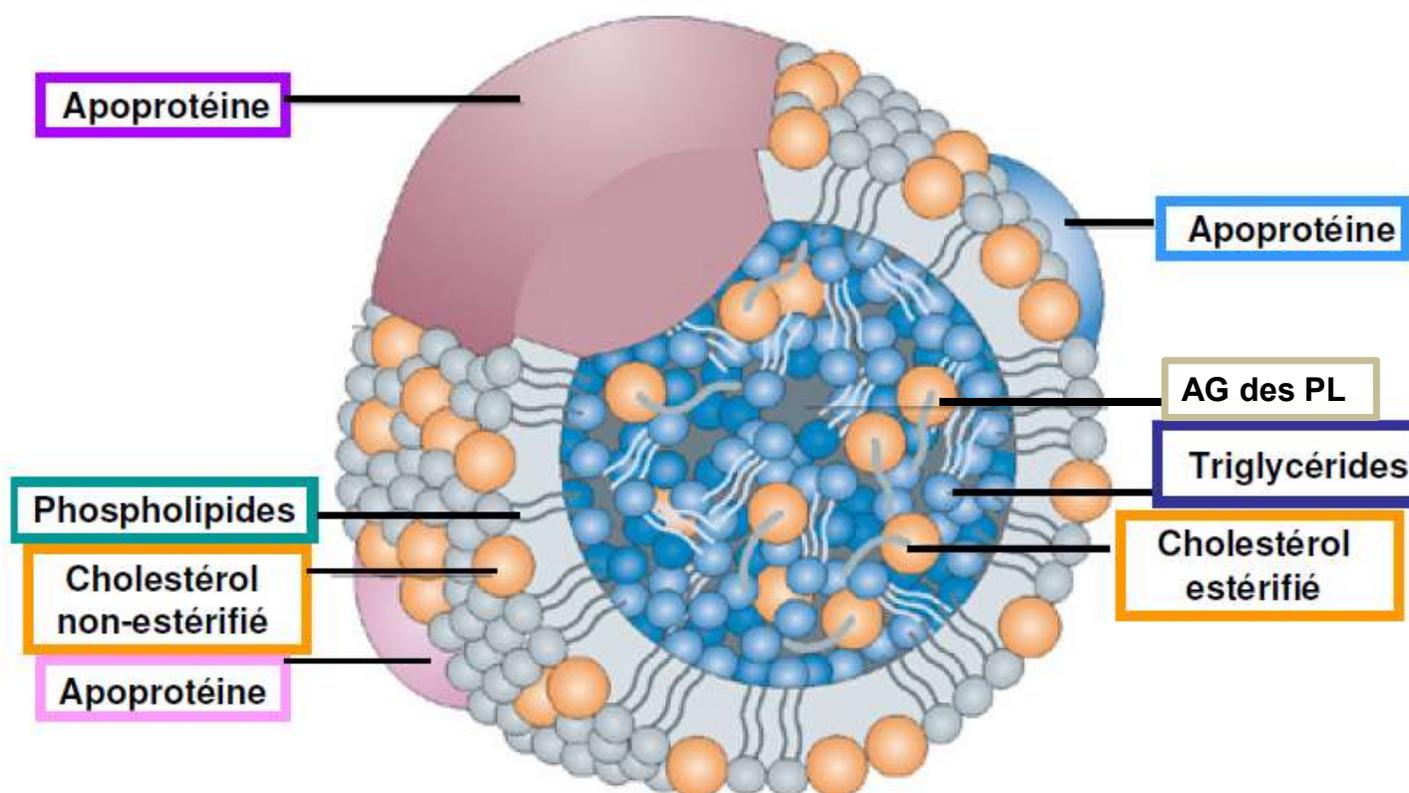
- Les lipides sont des substances hydrophobes, très **énergétiques**
- Les lipides issus de l'alimentation sont dégradés sous l'action d'enzymes spécifiques pour être **absorbés** par les **entérocytes**
- Importance de la **bile** pour l'action de la lipase pancréatique
- Une malabsorption des graisses est susceptible d'entraîner une stéatorrhée et une carence en vitamines liposolubles

- Introduction / Rappels de nomenclature
- Digestion : hydrolyse des lipides
- Absorption : passage trans-intestinal
- **Transport extra-cellulaire : LES LIPOPROTÉINES**
- Les 3 voies du métabolisme des lipoprotéines

LES LIPOPROTÉINES

- **Qu'est-ce qu'une lipoprotéine?** : C'est un complexe qui permet la solubilisation et le transport des lipides dans le sang grâce aux apoprotéines qu'il contient.
- **Les lipoprotéines ont une forme globulaire**; les lipides très hydrophobes (triglycérides, cholestérol estérifié) sont au centre, les lipides polaires (phospholipides, cholestérol libre) et les apoprotéines à la périphérie.





Hétérogénéité des lipoprotéines

- **Densité, Taille**
- **Contenu (PL, TG, chol)**
- **Nombre et type d'apoprotéines**

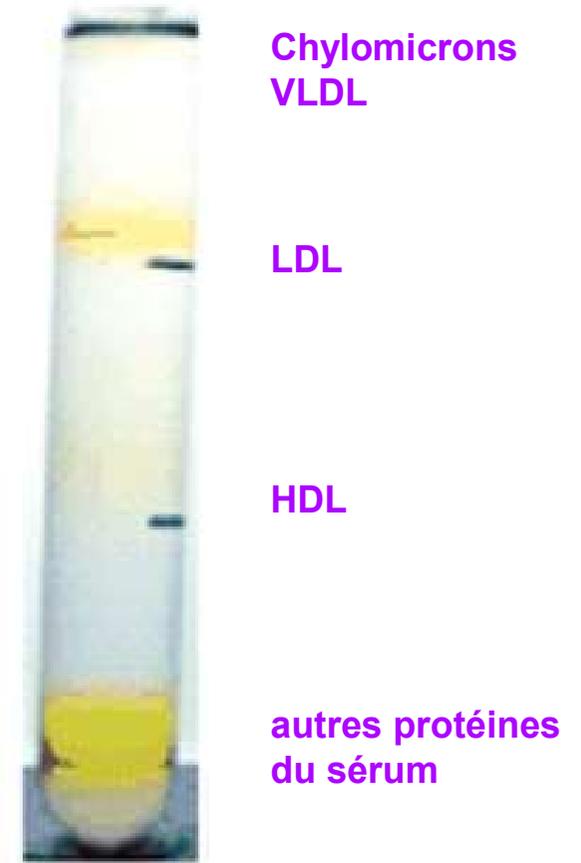
LES LIPOPROTEINES

24

Les lipoprotéines sont définies selon leur **densité**

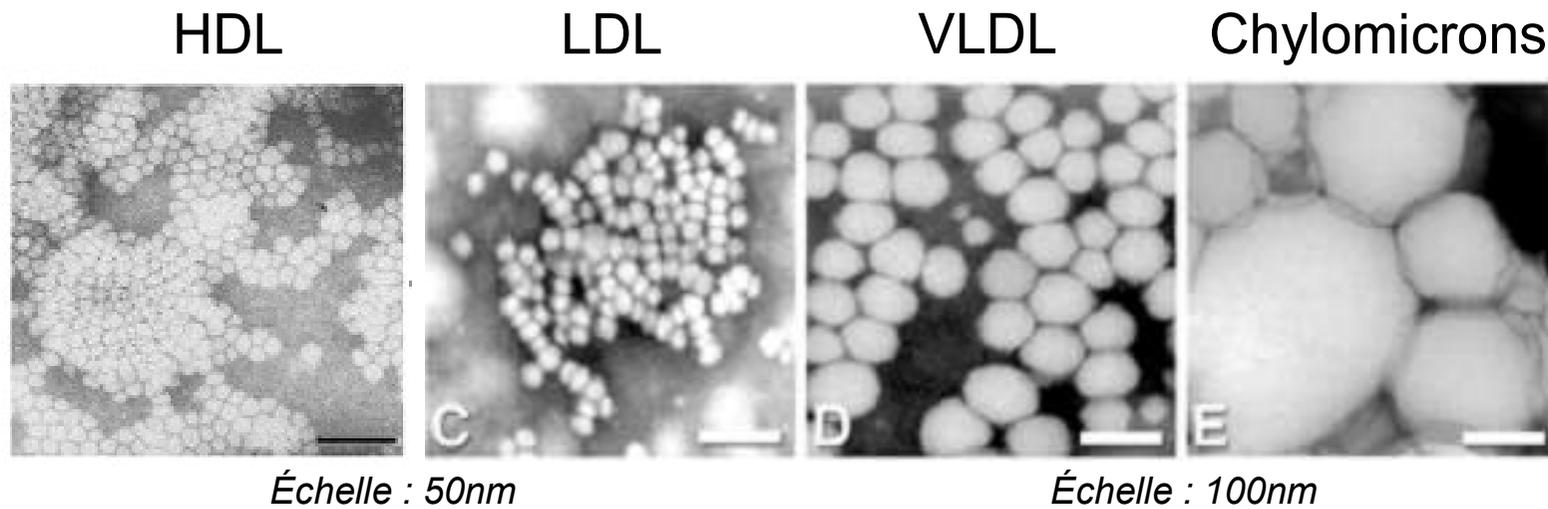
Ultracentrifugation

- Les **chylomicrons**: très grosses particules; normalement présents seulement en période post-prandiale.
- Les **VLDL**: very low density lipoprotein
- Les **IDL** : intermediate density lipoprotein
- Les **LDL**: low density lipoprotei
- La **Lp(a)**: structure proche des LDL
- Les **HDL**: high density lipoprotein



Gradient de densité

Hétérogénéité de taille



5-12nm

20-25nm

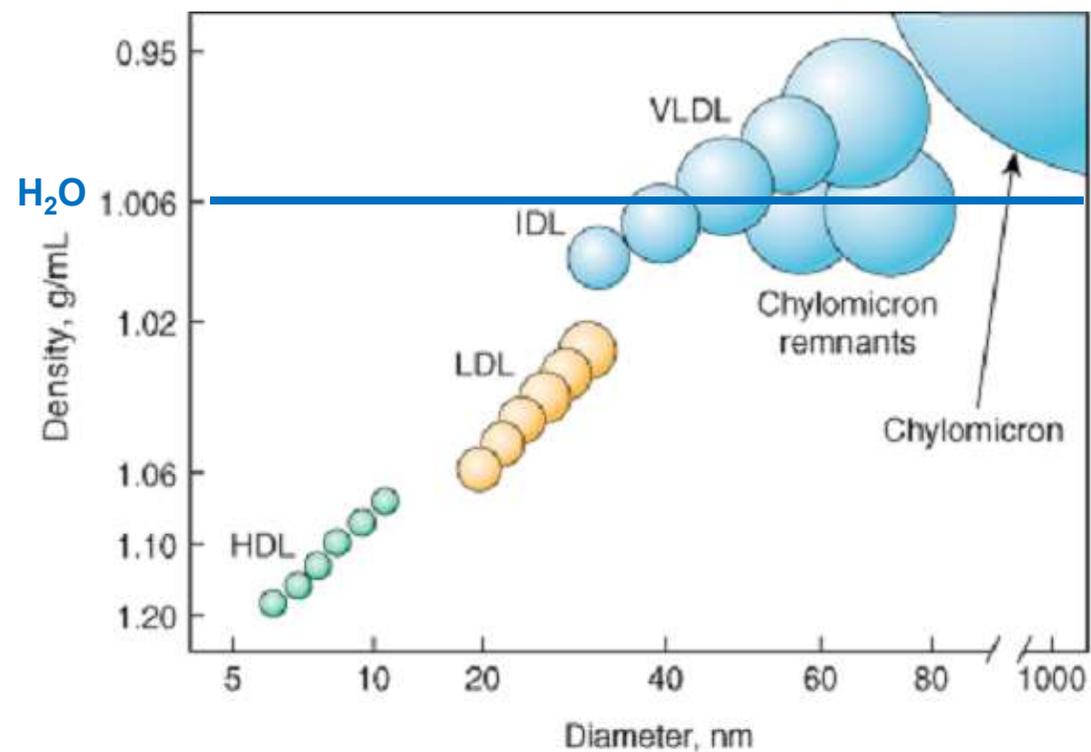
30-80nm

75 à 1200nm



LES LIPOPROTEINES

Hétérogénéité de densité

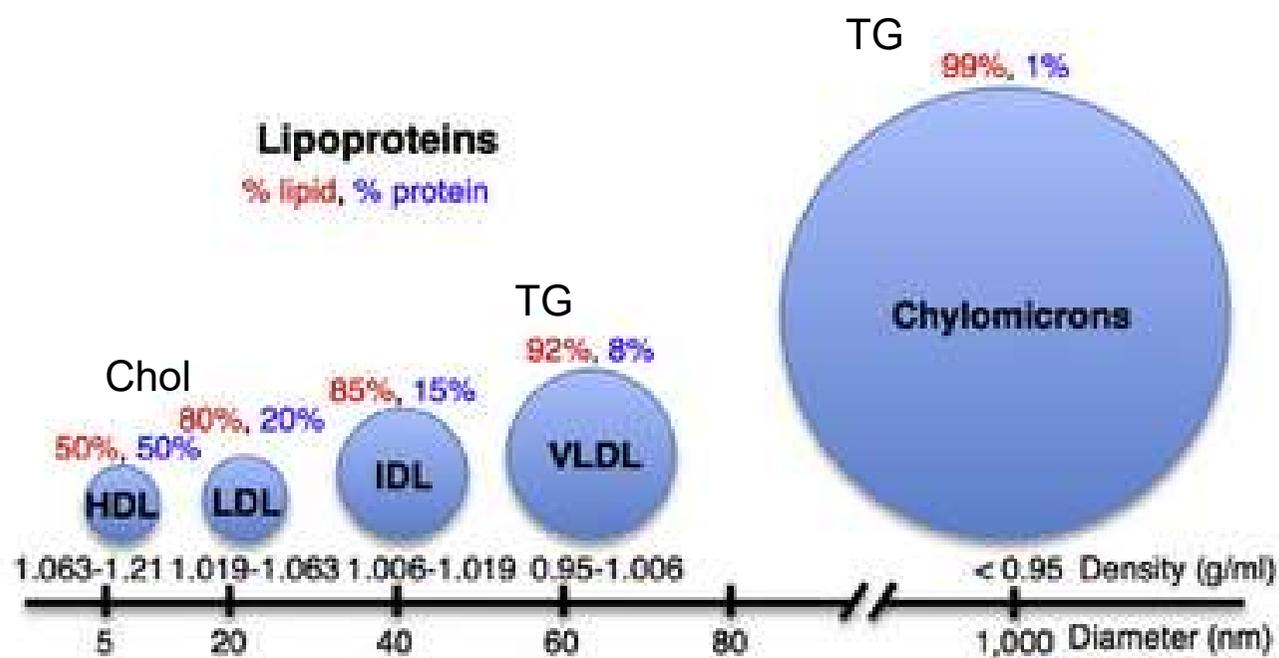


Relation inverse entre la taille et la densité



LES LIPOPROTEINES

Hétérogénéité de contenu



LES APOLIPOPROTEINES

Rôles multiples :

- Structural (amphiphile)
- Activation d'enzymes
- Reconnaissance de récepteurs cellulaires

**Echange d'apoprotéines
entre les différentes lipoprotéines**

Composition des lipoprotéines

Lipoparticules riches en triglycérides (LRT)

<u>Lipoprotéine</u>	<u>Abré- viation</u>	<u>Densité flottation</u>	<u>Lipides majeurs</u>	<u>Apoprotéines</u>
Chylomicrons	chylo	0,93	Triglycérides	B48, E, C, AI AII, AIV
Very low density	VLDL	0,93 - 1,006	Triglycérides	B100, E, C
Intermediate density	IDL	1,006 - 1,019	Triglycérides	B100, E, C
Low density	LDL	1,019 - 1,063	Cholestérol	B100
Lipoprotéine (a)	Lp(a)	1,040-1,11	Cholestérol	B100, apo(a)
High density	HDL	1,063 -1,21	Cholestérol Phospholipides	AI, AII, C, E

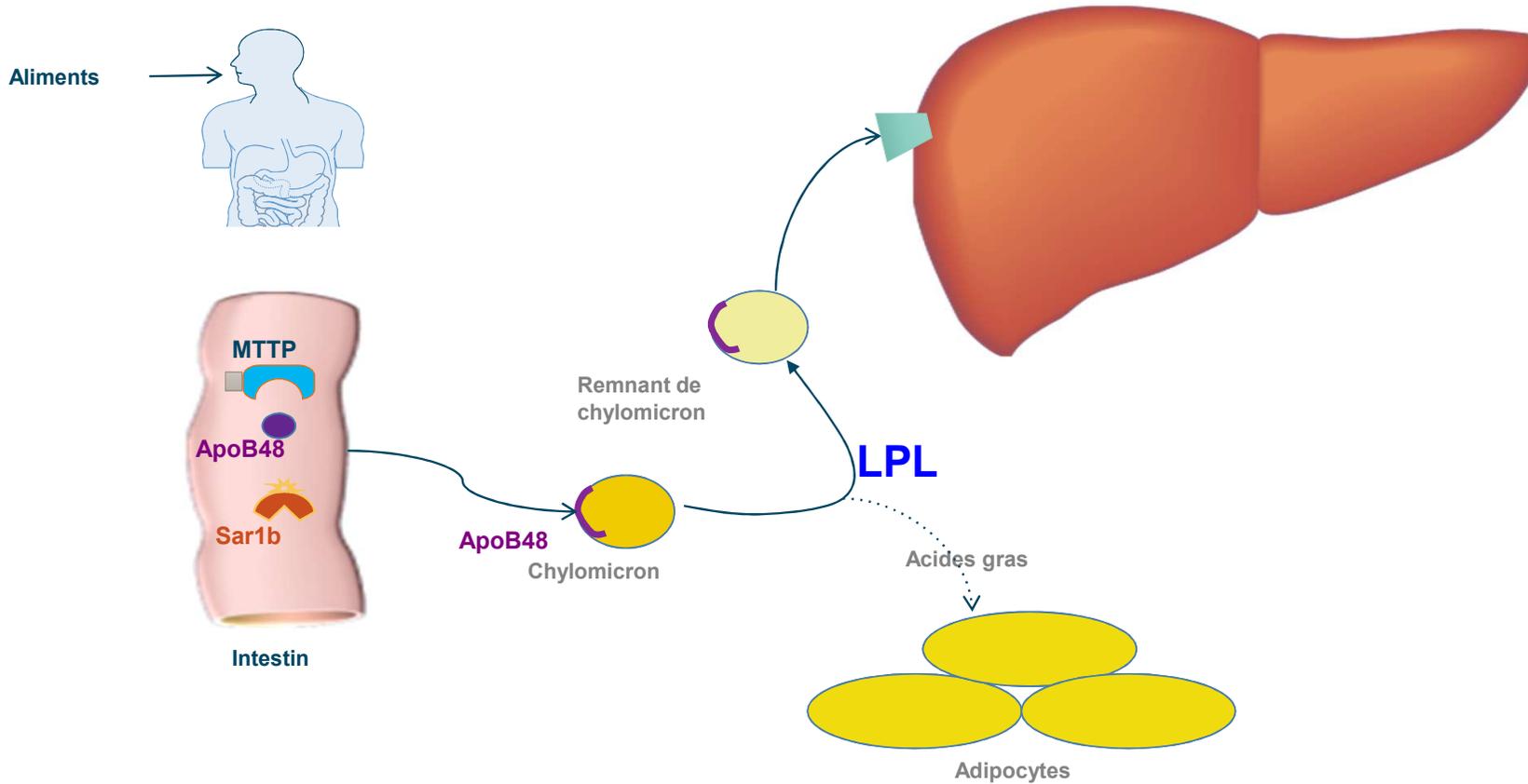
Composition des lipoprotéines

<u>Lipoprotéine</u>	<u>Abré- viation</u>	<u>Densité flottation</u>	<u>Lipides majeurs</u>	<u>Apoprotéines</u>
Chylomicrons	chylo	0,93	Triglycérides	B48, E, C, AI AII, AIV
Very low density	VLDL	0,93 - 1,006	Triglycérides	B100, E, C
Intermediate density	IDL	1,006 - 1,019	Triglycérides	B100, E, C
Low density	LDL	1,019 - 1,063	Cholestérol	B100
Lipoprotéine (a)	Lp(a)	1,040-1,11	Cholestérol	B100, apo(a)
High density	HDL	1,063 -1,21	Cholestérol Phospholipides	AI, AII, C, E

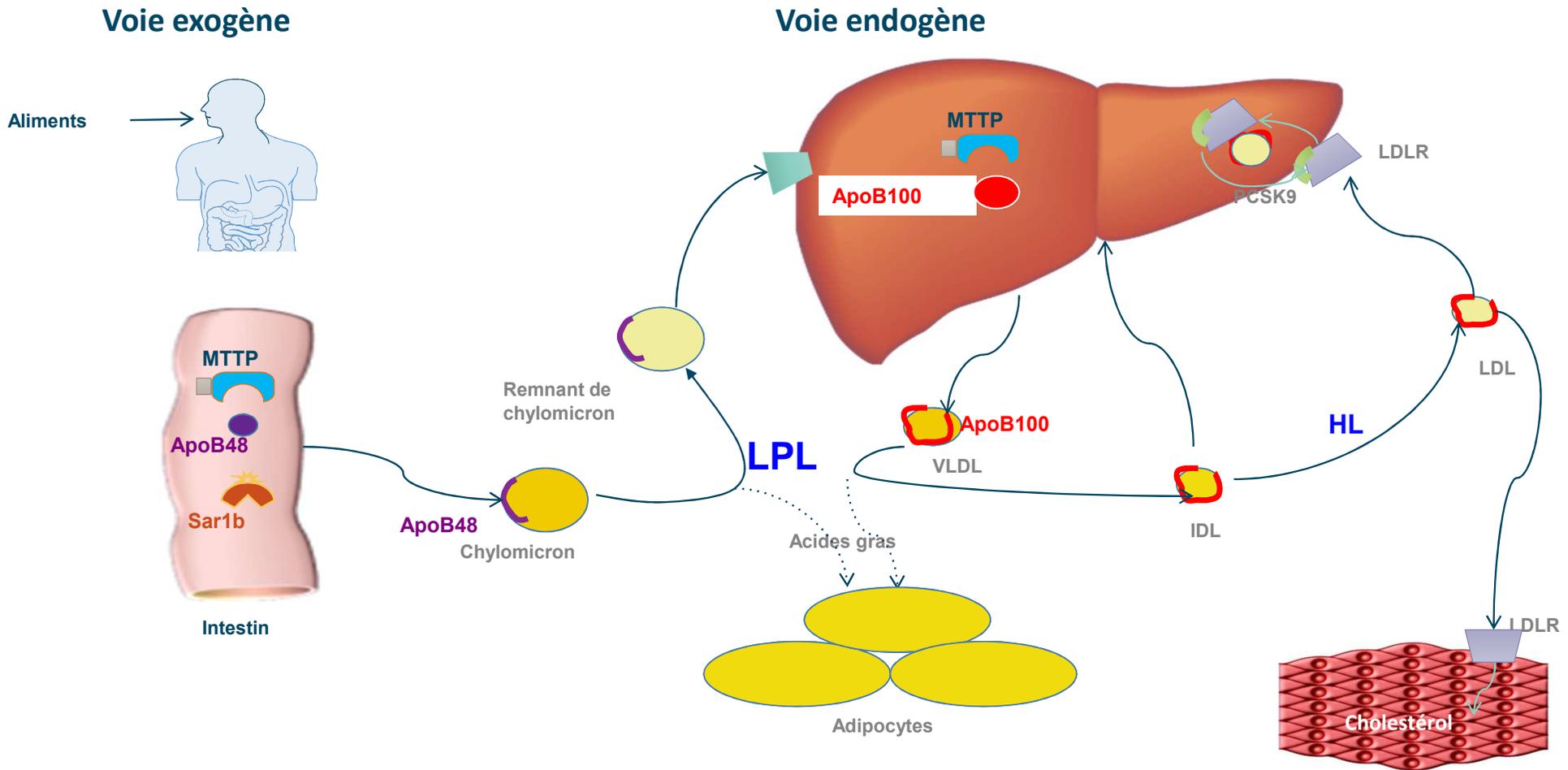
- Introduction / Rappels de nomenclature
- Digestion : hydrolyse des lipides
- Absorption : passage trans-intestinal
- Transport extra-cellulaire : les lipoprotéines
- **Les 3 voies du métabolisme des lipoprotéines**
 - Schéma général
 - ...

MÉTABOLISME DES LIPOPROTÉINES

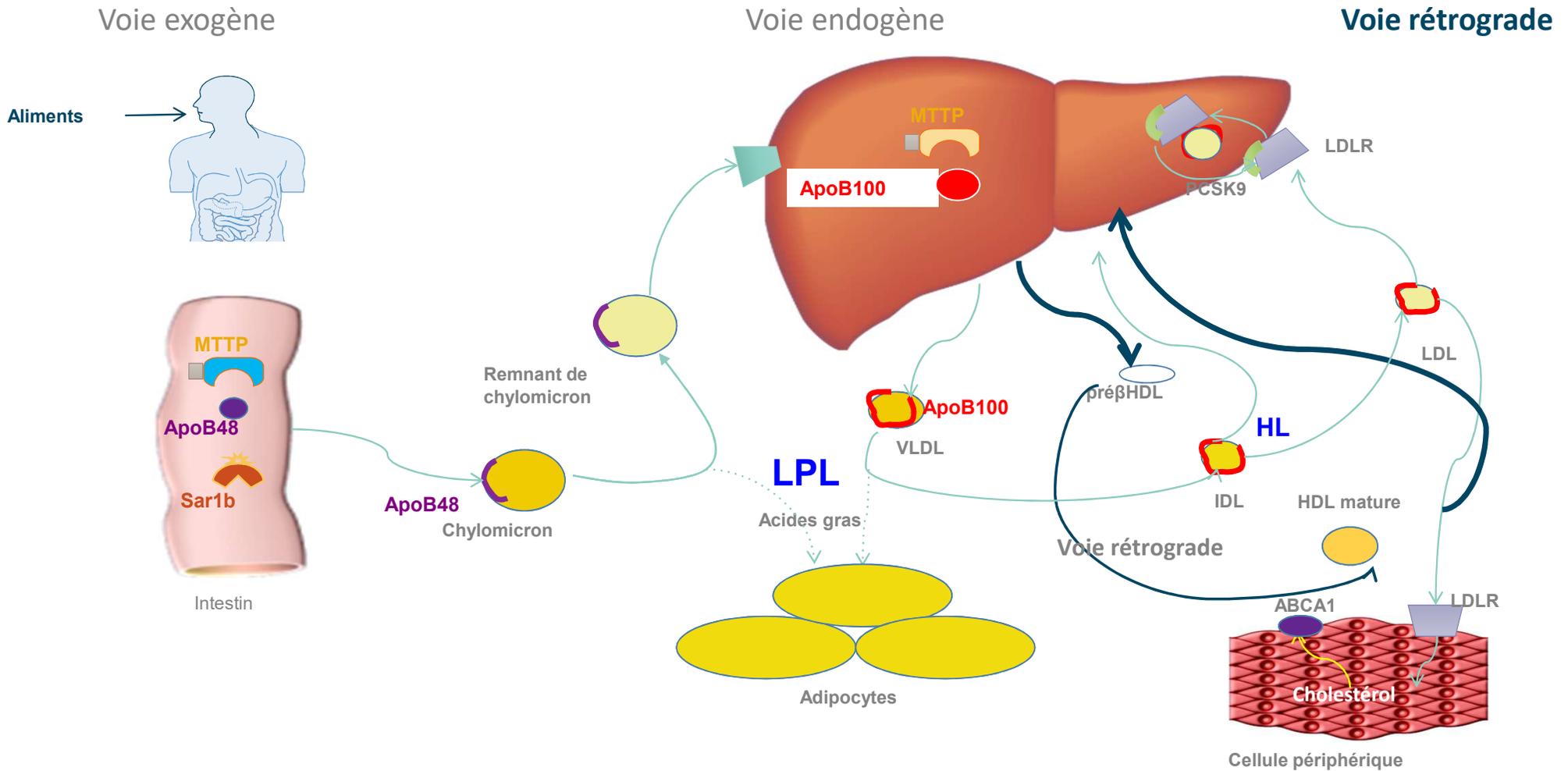
Voie exogène



MÉTABOLISME DES LIPOPROTÉINES



MÉTABOLISME DES LIPOPROTÉINES

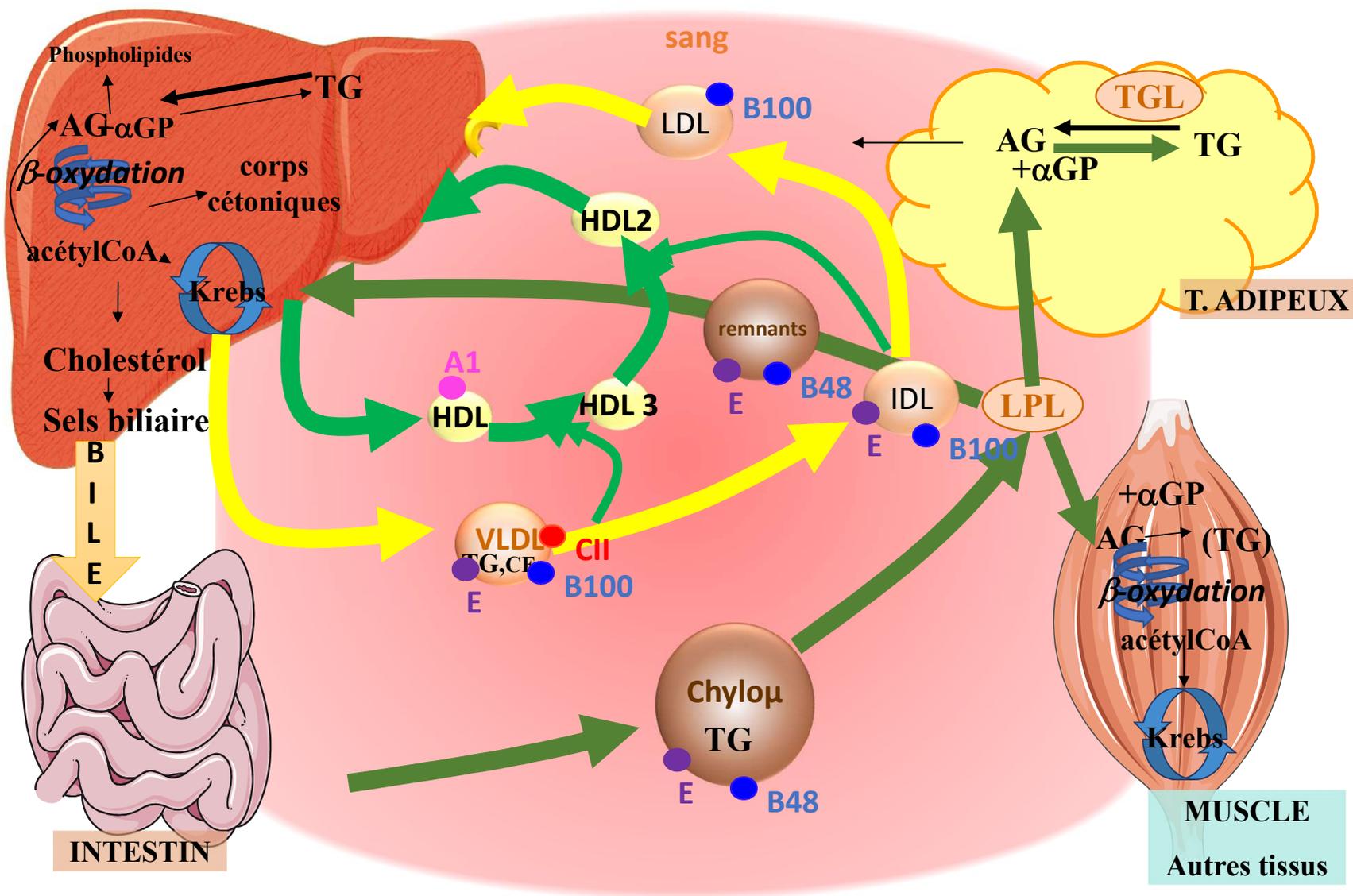


→ Voie exogène

→ Voie hépatofuge : endogène

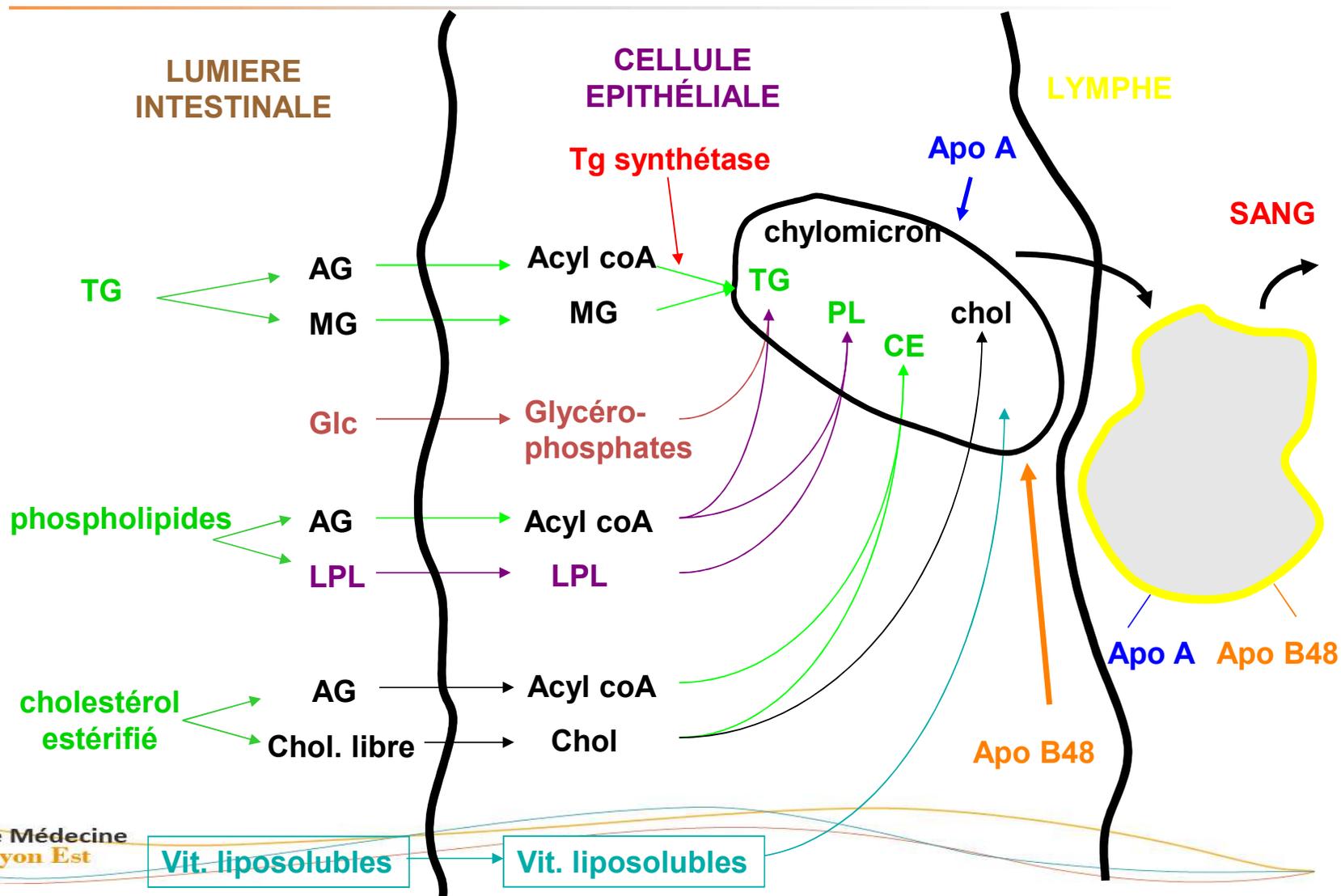
→ Voie hépatopète = transport reverse du cholesterol

● Apo



- Introduction / Rappels de nomenclature
- Digestion : hydrolyse des lipides
- Absorption : passage trans-intestinal
- Transport extra-cellulaire : les lipoprotéines
- **Les 3 voies du métabolisme des lipoprotéines**
 - Schéma général
 - 1^{ère} voie : **VOIE EXOGENE**
 - ...

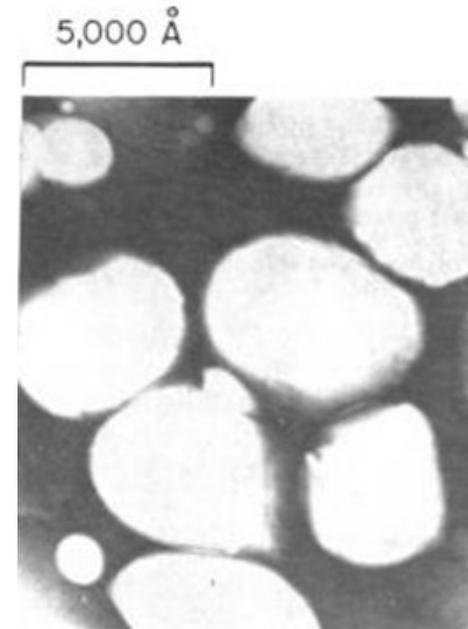
Synthèse du chylomicron dans la muqueuse intestinale



Les Chylomicrons

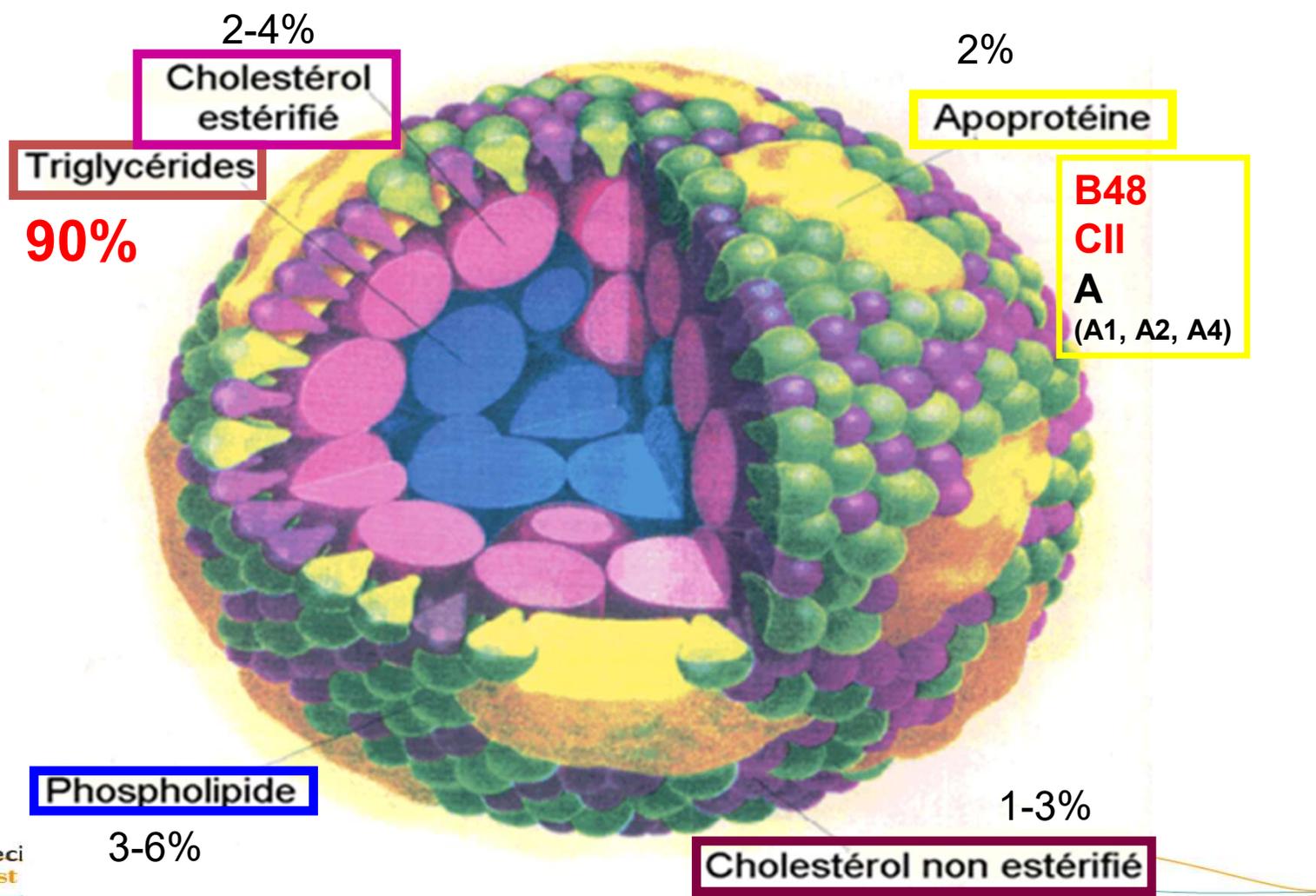
- Grosses particules isolées dans le système circulatoire lymphatique intestinal (« chyle »)

- **Exclusivement synthétisé par l'entérocyte**



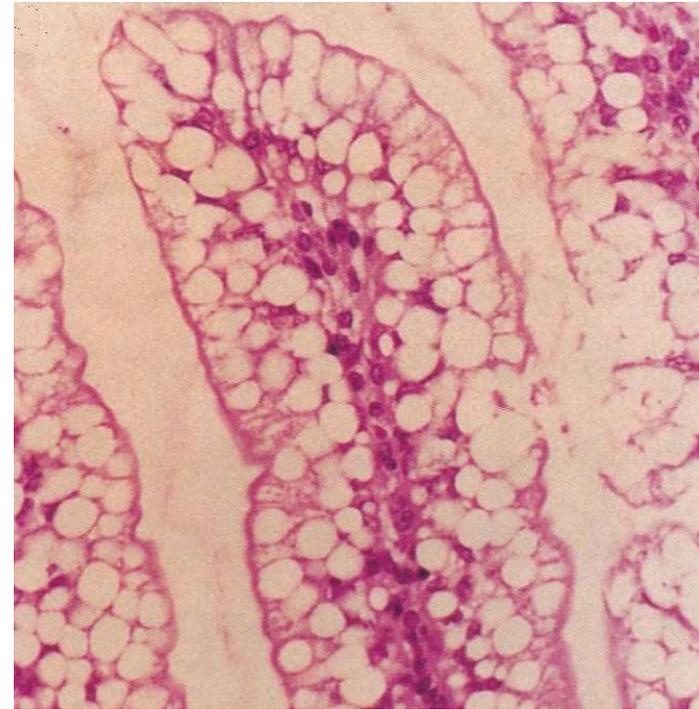
- Densité (par rapport à l'eau) : $< 0,94$
- **98 % lipides** (dont **90% TG d'origine alimentaire**), 2 % apoprotéines.
- Diamètre : entre 100 et 1 000 nm.

Les Chylomicrons



L'Apo B48

- Expression : **intestin**
- Rôle **structural** essentiel dans la **synthèse** et la **sécrétion** des **chylomicrons**



Souris génétiquement modifiées :

Absence expression ApoB : dans l'intestin :

Cellules intestinales engorgées de lipides

Défaut absorption graisses et vitamines liposolubles

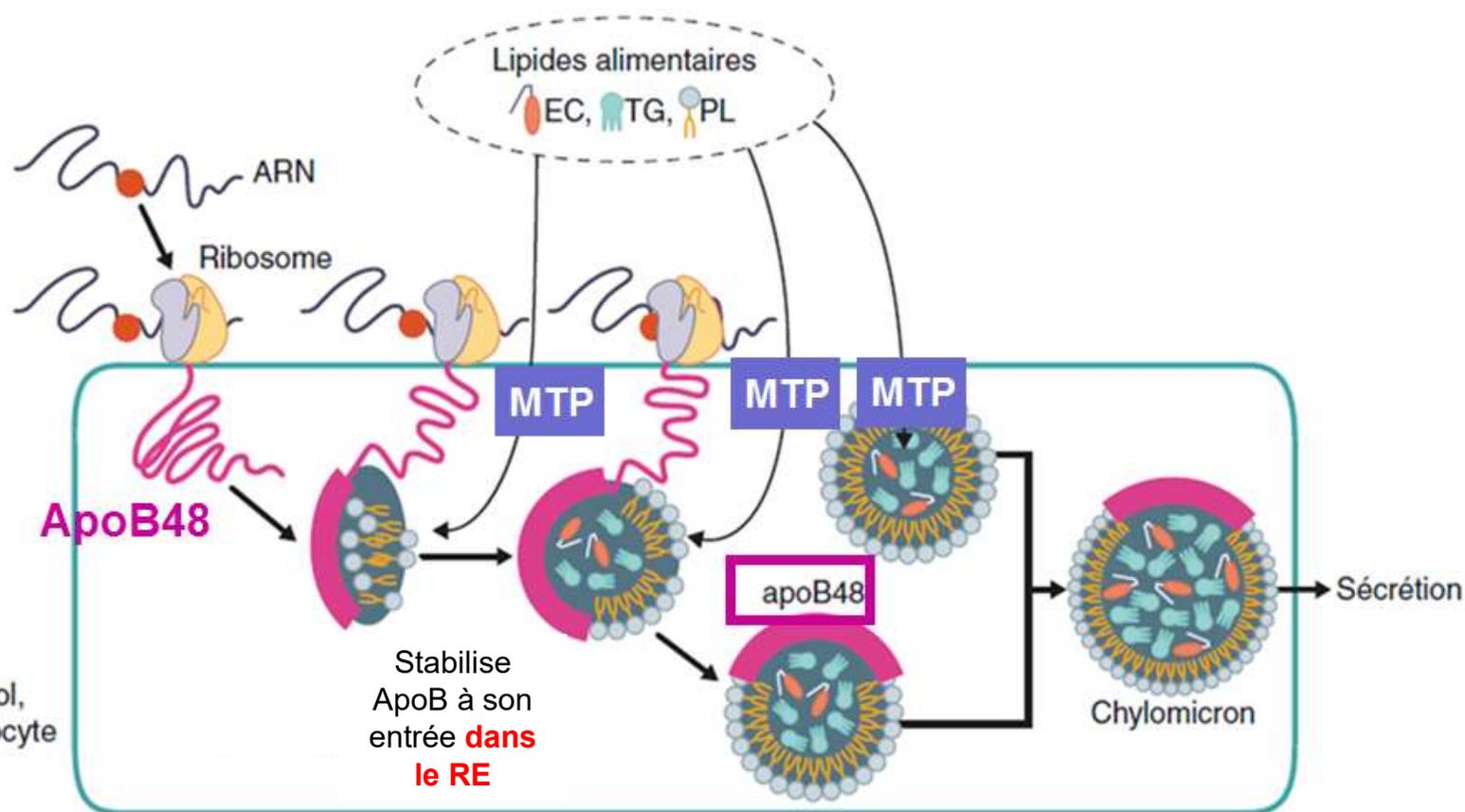


Assemblage des chylomicrons

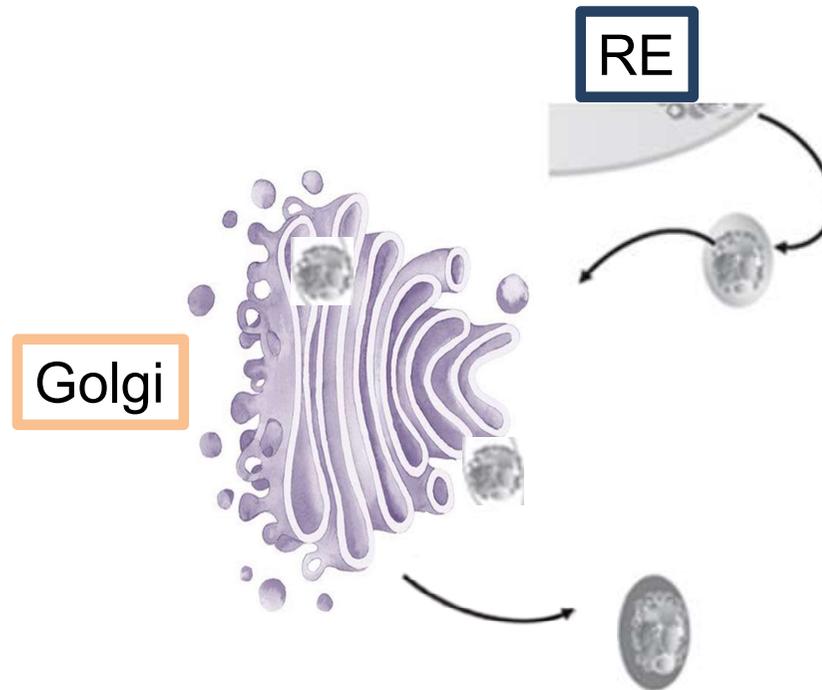
MTP : Protéine de transfert microsomale

Microsomal TG transfer protein

protéine intra-cellulaire de transfert des lipides (TG, CE, PL)



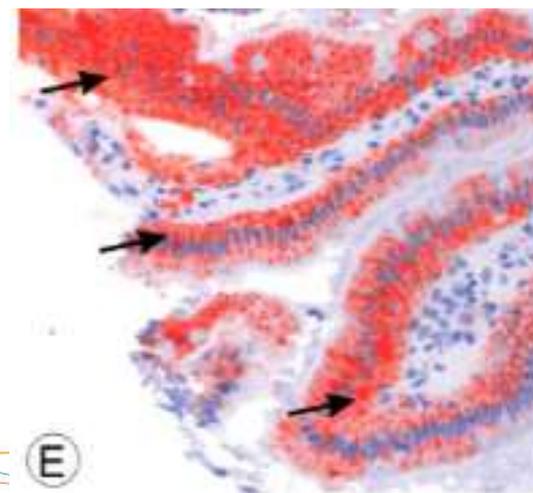
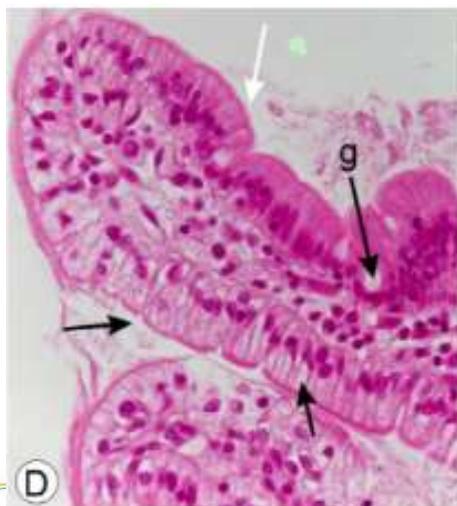
Transport des chylomicrons



- **Biosynthèse** dans le **RE**
- **Transport vers l'appareil de Golgi** : vésicules de transfert libérées dans le cytosol, qui vont fusionner avec le cis-Golgi

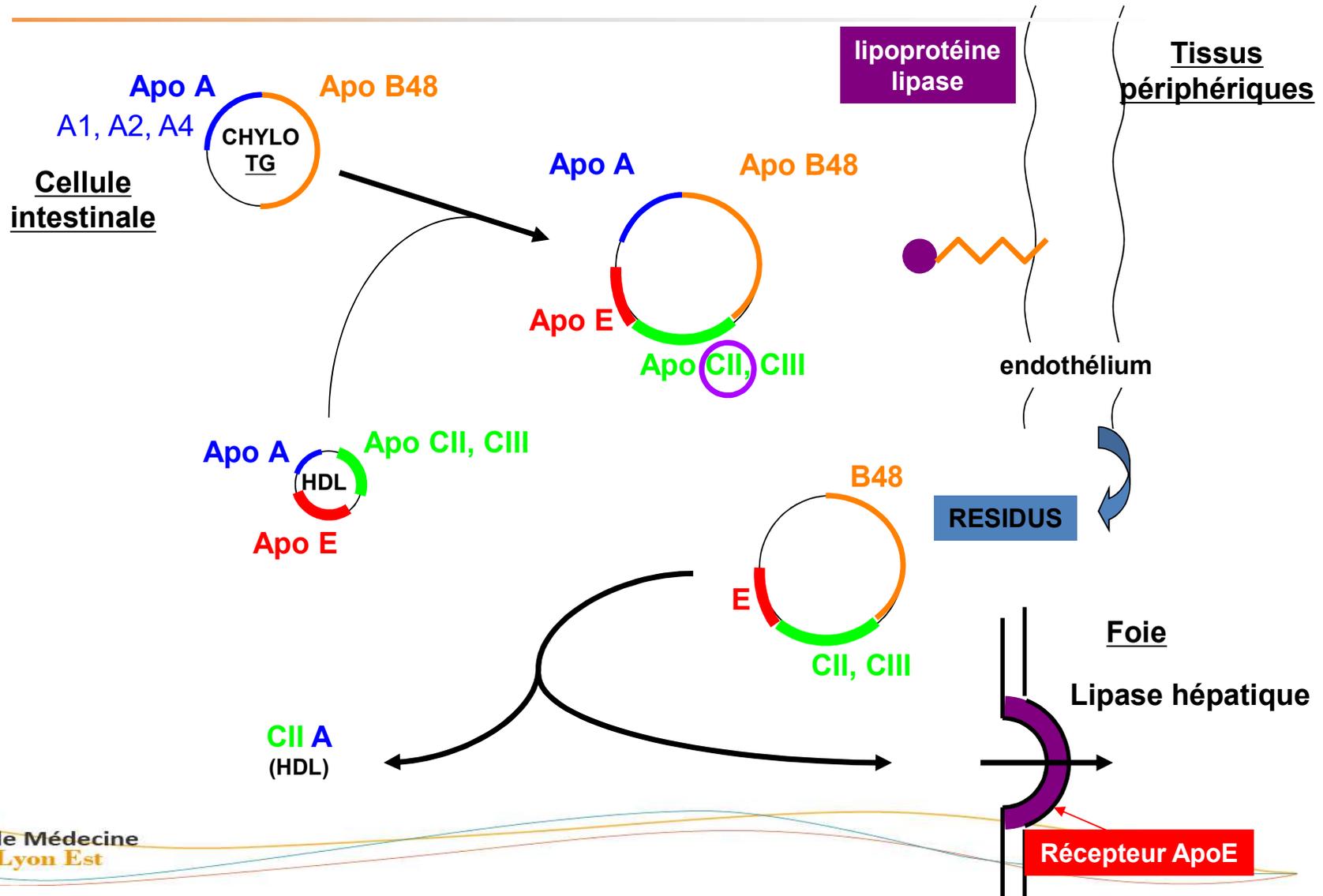
Défaut synthèse ou sécrétion des chylomicrons

- **Déficit en MTP : malabsorption sévère graisses**
- **Défaut de sécrétion : Maladie de rétention des chylomicrons**
 - anomalie dans le transport des chylomicrons du RE à l'appareil de Golgi
 - accumulation de pré-chylomicrons dans le cytoplasme des entérocytes

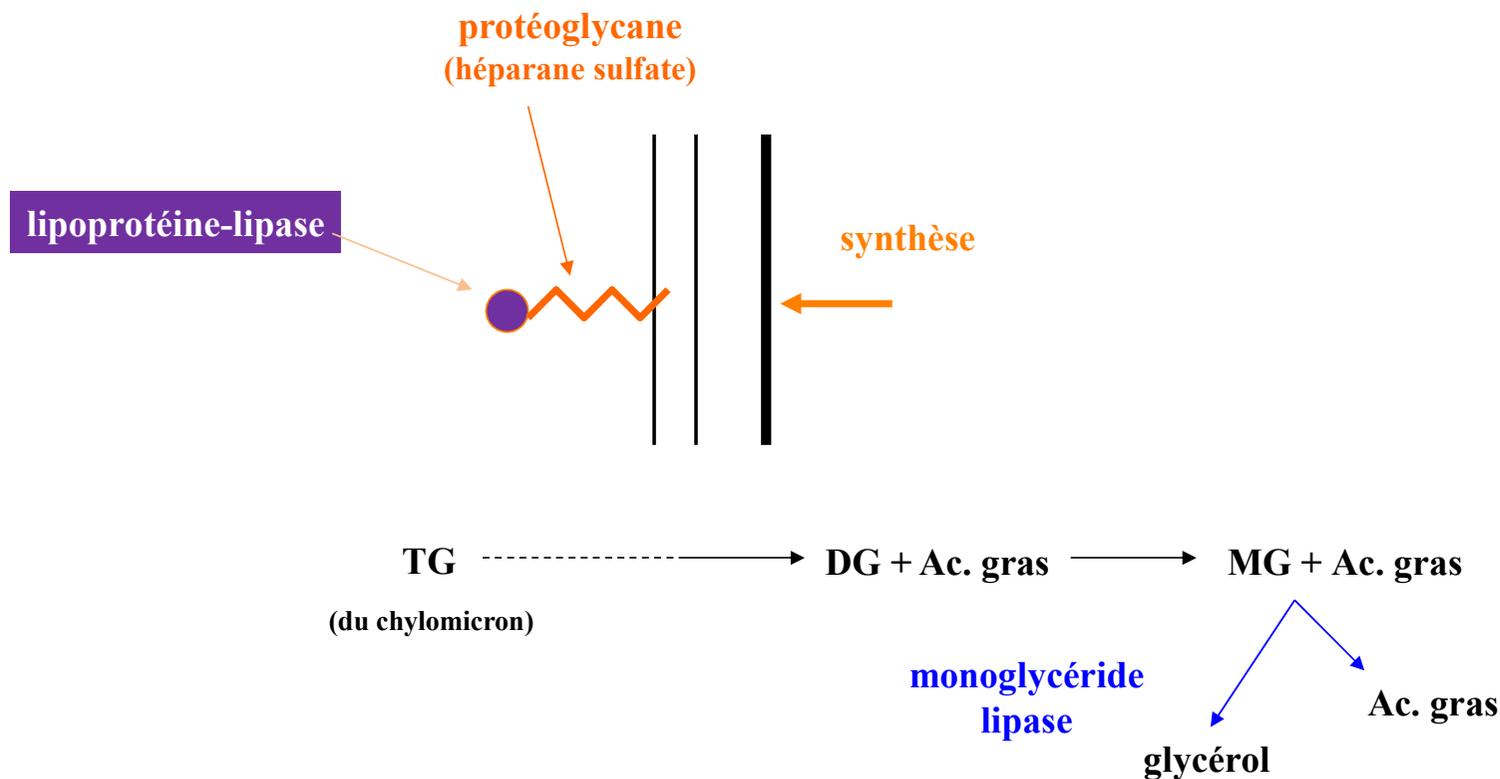


ROUGE à l'huile (oil-red O)

Utilisation des chylomicrons dans les tissus



La LPL



- Liaison aux LRT : facilite **ancrage à l'endoth**
- **Hydrolyse des TG** des LRT (estérase) et aussi des PL
- **Regulation** dans le **tissu adipeux** par **l'insuline** (lipogénique)

Principales Apolipoprotéines de la voie exogène

Apo	Composant de	Rôle(s)
B48	Chyloμ, résidus	Structural
CII	Chyloμ	Activation LPL
CIII	Chyloμ	Inhibition LPL Inhibition captation résidus
E	Chyloμ, résidus	Ligand des Rc hépatiques des résidus de chyloμ



Après un repas riche en graisses

- **hyperTG post-prandiale** responsable de l'**aspect trouble** du sérum après un repas gras; **pic** entre 2 et 4 heures après le repas

- **Si persistance aspect laiteux après un jeûne nocturne : évoque une anomalie de l'hydrolyse des chylomicrons :**

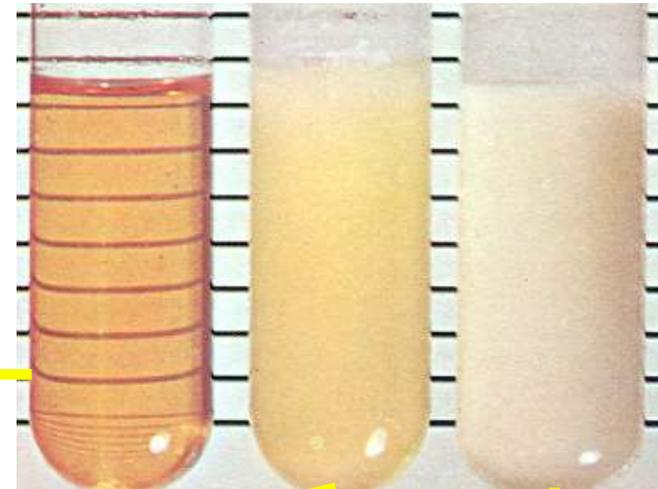
Hyperchylomicronémie familiale

→ **Mutation LPL ou Apo C2**



**Aspect du sérum
à jeun de 12h**

sérum clair



opalescent

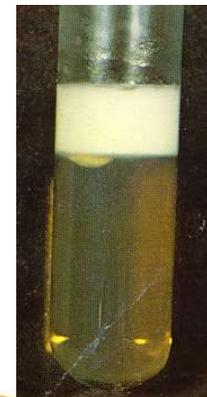
Lactescent

Sérum 24h, 4° C

**excès de
VLDL**



**Crème à la
surface
Excès de
Chylomicrons**





A RETENIR

- Les lipides issus de la digestion et de l'absorption intestinale sont empaquetés dans des **lipoprotéines**
- Les lipoprotéines sont formées de **lipides** et de **protéines** et permettent de **transporter** les lipides dans la circulation sanguine
- Les **apolipoprotéines** ont des **rôles multiples**
- Certaines sont **échangeables** (A, C, E, mais pas les apoB)



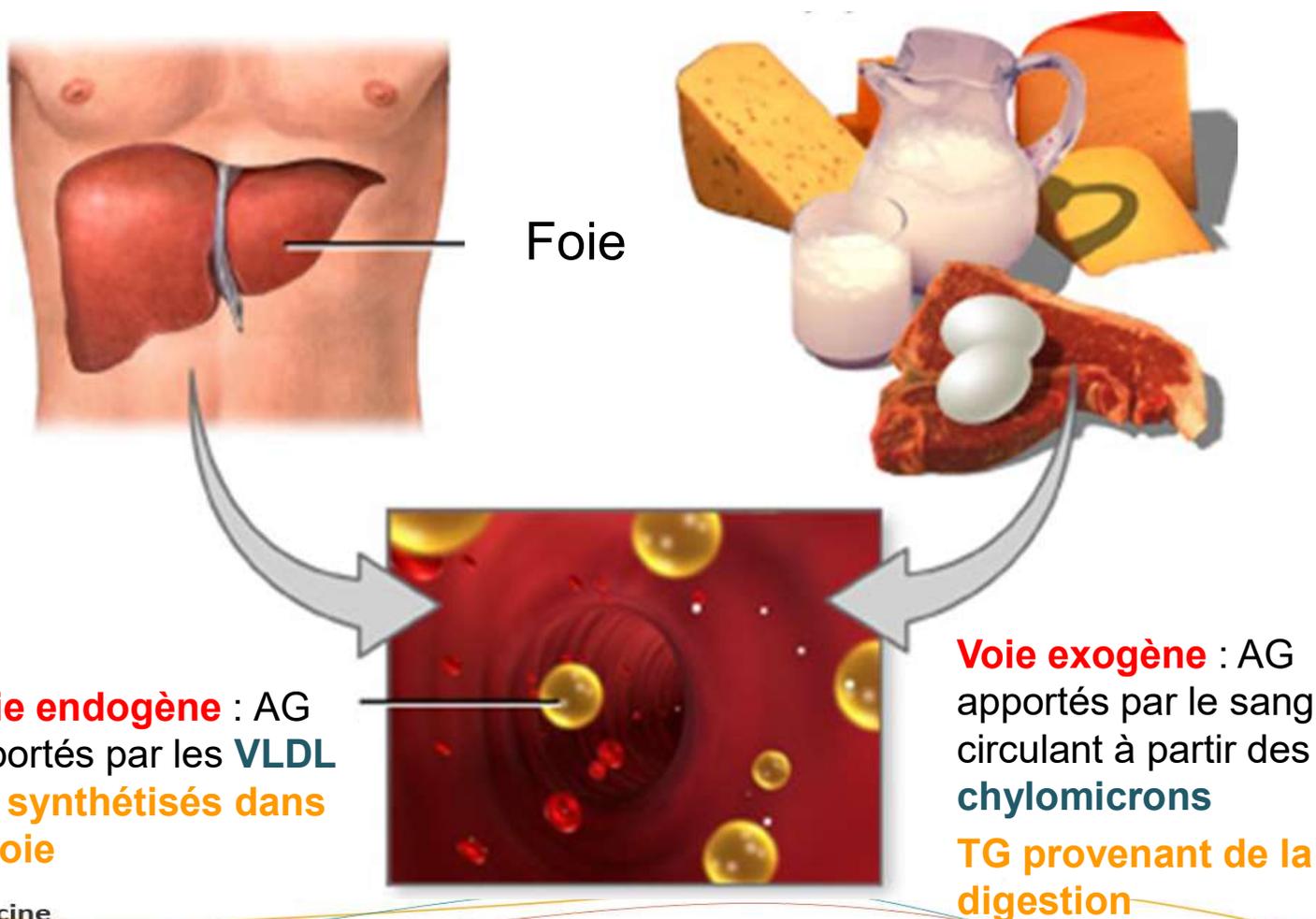
A RETENIR

- L'**apoB48** est la « marque de fabrique » du **chylomicron** et est spécifique de l'**entérocyte**
- L'hydrolyse des TG des chylomicrons est réalisée par la **lipoprotéine lipase (LPL)**
- La LPL est **activée** par l'**apoCII**
- Un aspect **laiteux** du **sérum à jeun** est évocateur **d'hyperchylomicronémie** par déficit d'hydrolyse des TG contenus dans les chylomicrons

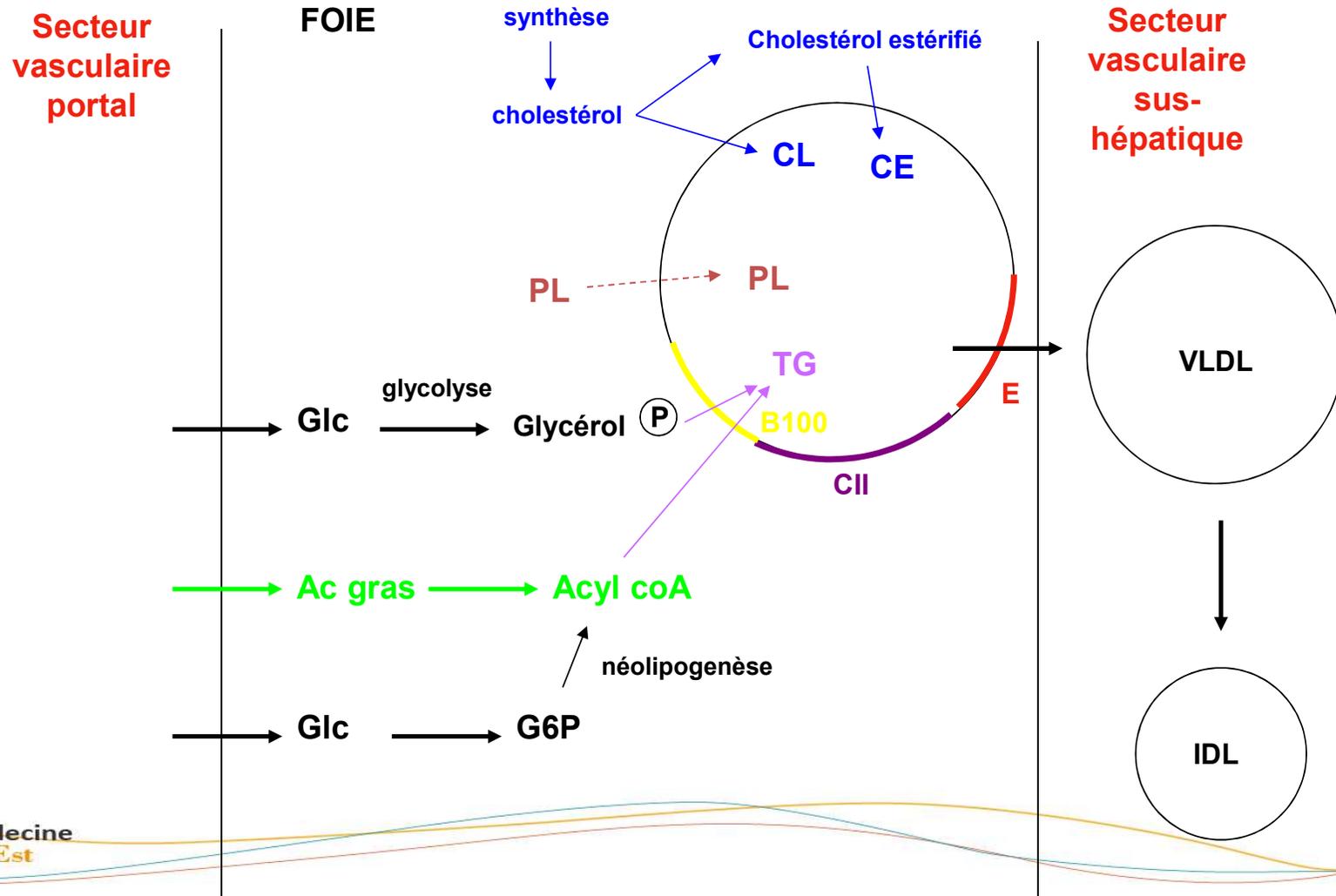
- Introduction / Rappels de nomenclature
- Digestion : hydrolyse des lipides
- Absorption : passage trans-intestinal
- Transport extra-cellulaire : les lipoprotéines
- **Les 3 voies du métabolisme des lipoprotéines**
 - Schéma général
 - Voie exogène
 - **Voie endogène**
 - ...



Voie endogène – Voie exogène



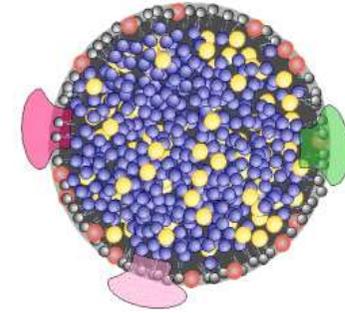
Synthèse hépatique des VLDL



VLDL

« *Very Low Density Lipoprotein* »

- Très basse densité (0,94 – 1,006)

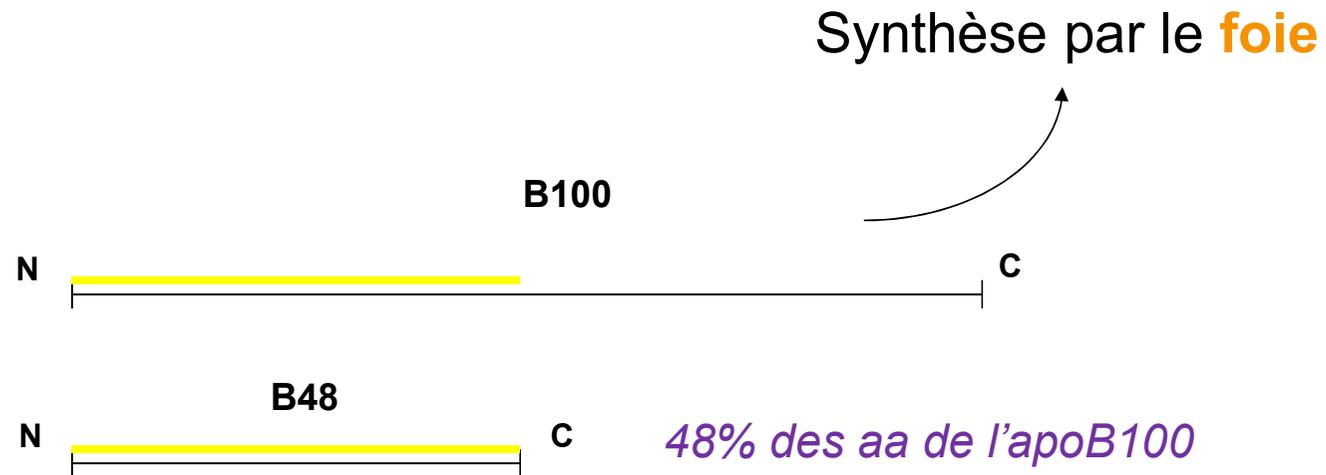


- 94 % lipides :
 - 60-65 % TG
 - 15-20 % PL
 - 4-8 % Chol libre
 - 16-20 % CE

LRT
4 à 5 TG / 1CE

- 6 % de protéines : **Apo B100, CII, E**

L'apo B



Modif. post-transcriptionnelle
« editing » de l'ARN :
Change codon CAA en UAA=STOP

Synthèse par **l'intestin**

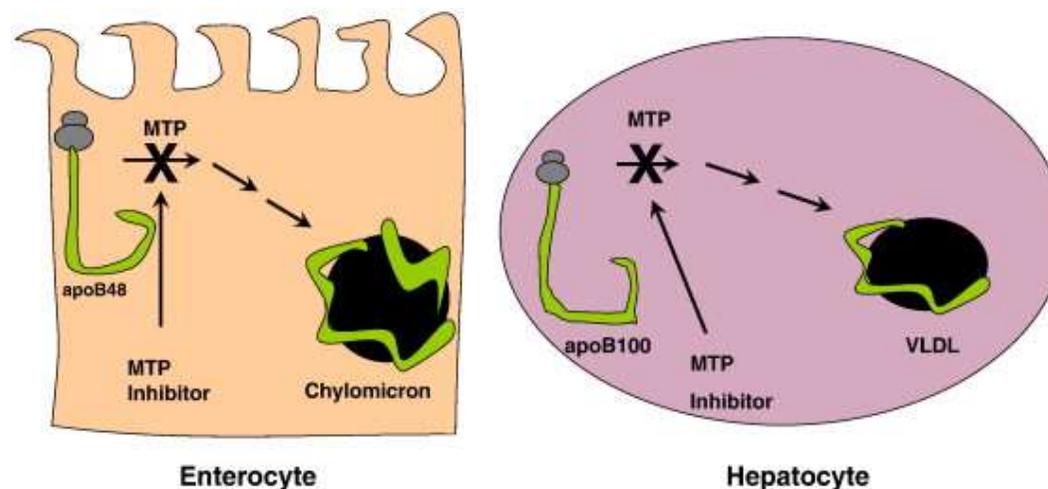
- conséquences importantes sur le métabolisme des lipoprotéines
- définit des voies distinctes du transport de lipides

Apo B : gde taille, présente en 1 exemplaire, non échangeable



Assemblage des LRT

MTP : Rôle essentiel dans l'assemblage et la sécrétion des LRT contenant apoB

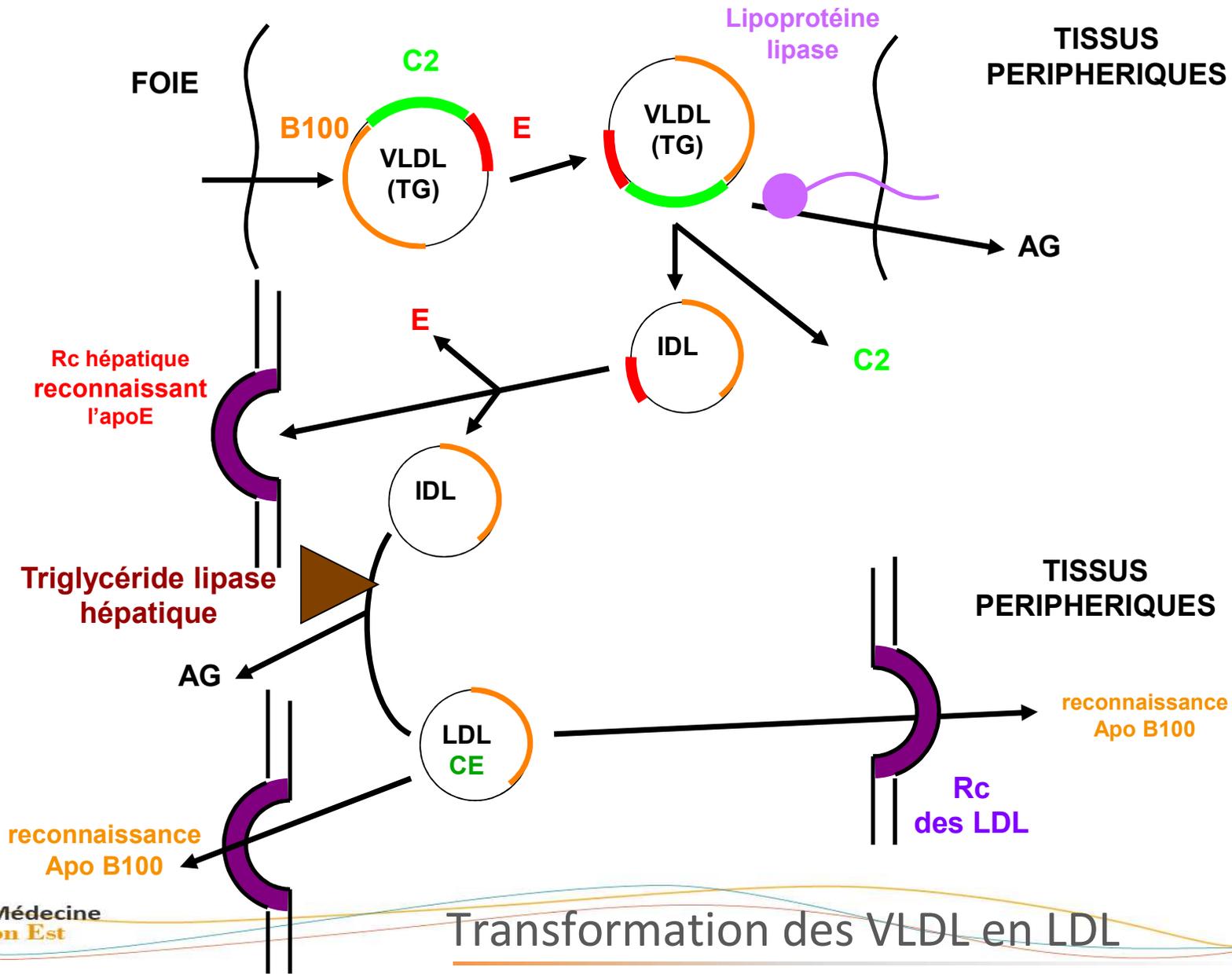


Mutations gène MTP

Très rare, AR

Absence de sécrétion hépatique et intestinale de lipoprotéines riches en apoB

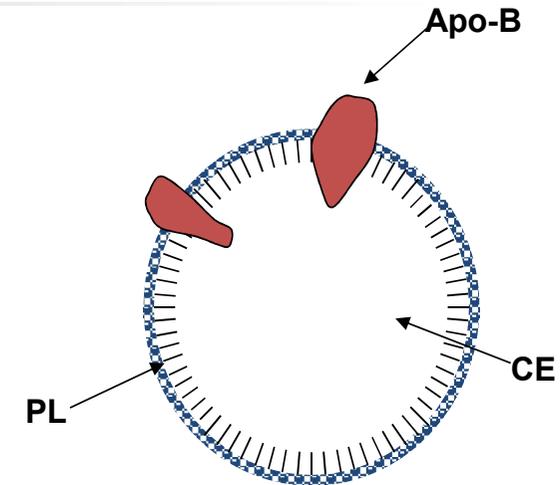
Atteinte substance blanche SNC, stéatose, surcharge lipidique des entérocytes



Transformation des VLDL en LDL

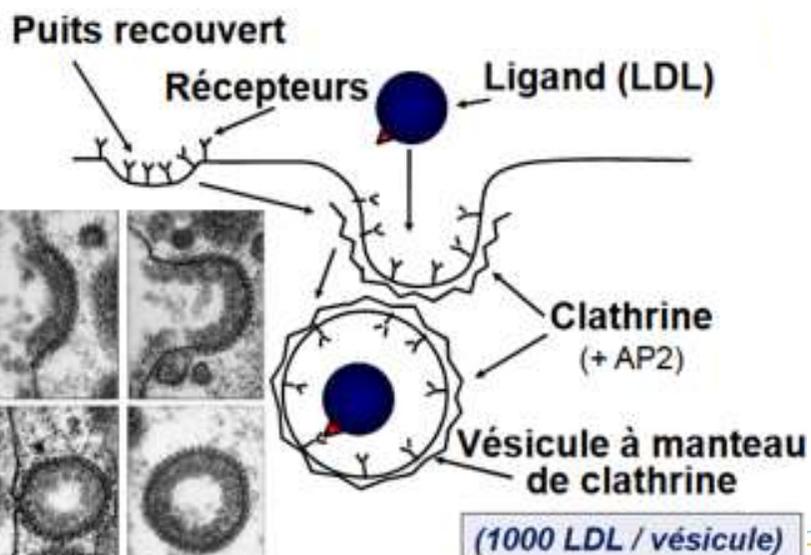
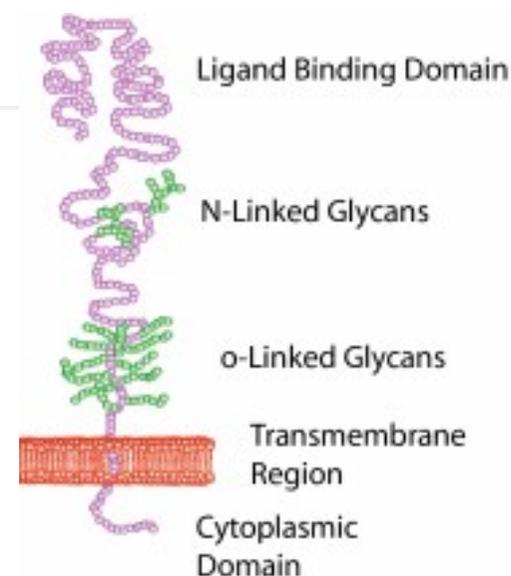
LDL

- « *Low Density* »
- basse densité (1,006 – 1,063)
- 80 % lipides :
 - 4-8 % TG
 - 18-24 % PL
 - 6-8 % Chol libre
 - 45-50 % CE**
- 20 % de protéines (**Apo B100**)



Le récepteur des LDL

- ubiquitaire
- **reconnaît apo B100/E** des LDL / IDL
- **ne reconnaît pas l'apoB48**
- « puits recouverts »
- interaction avec lipoprotéine \Rightarrow endocytose

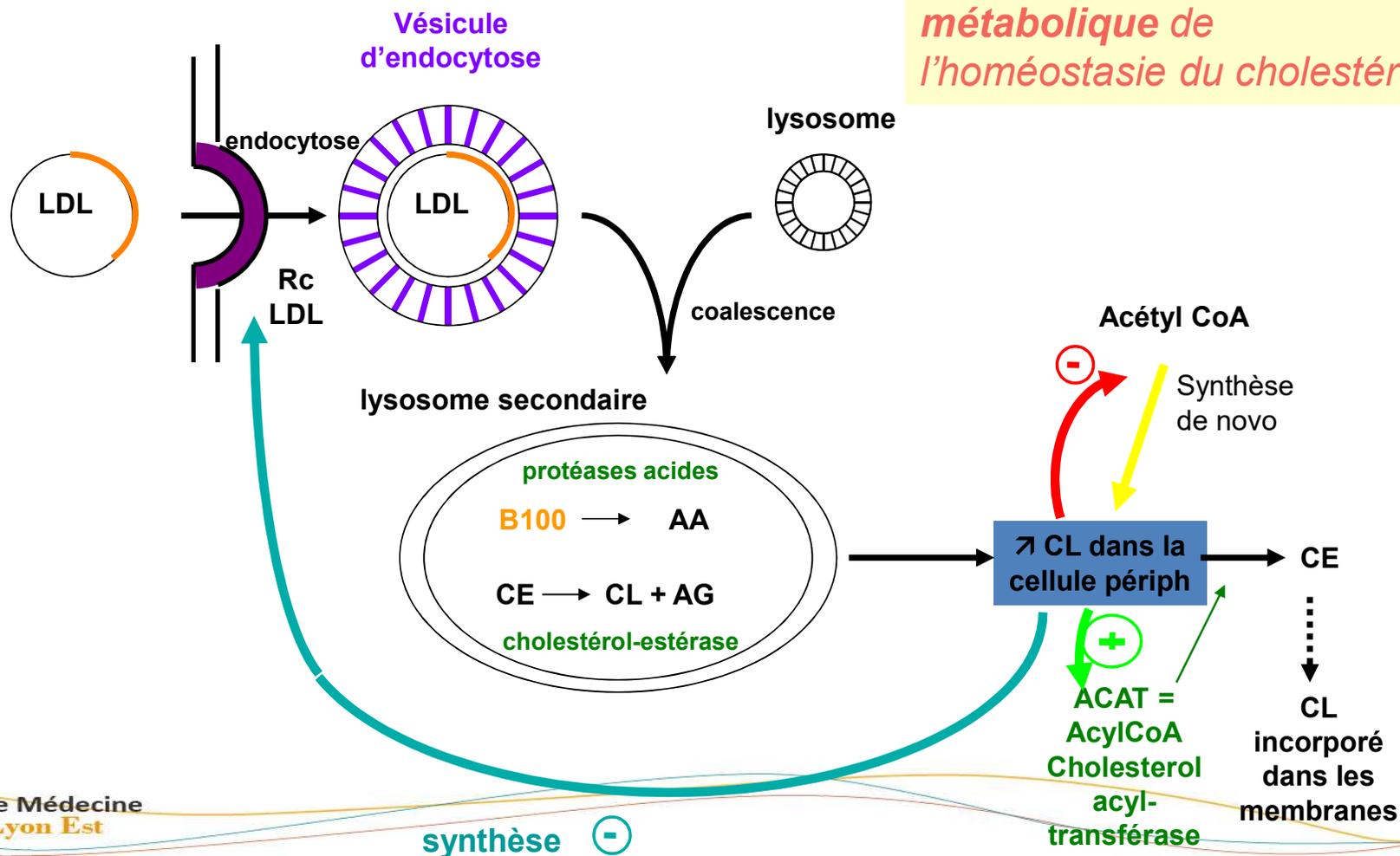


**Hypercholestérolémie
familiale par anomalie
génétique :**

LDL-Rc (1/500) AD
ApoB100 (<1/1000) AD

Devenir des LDL dans les tissus

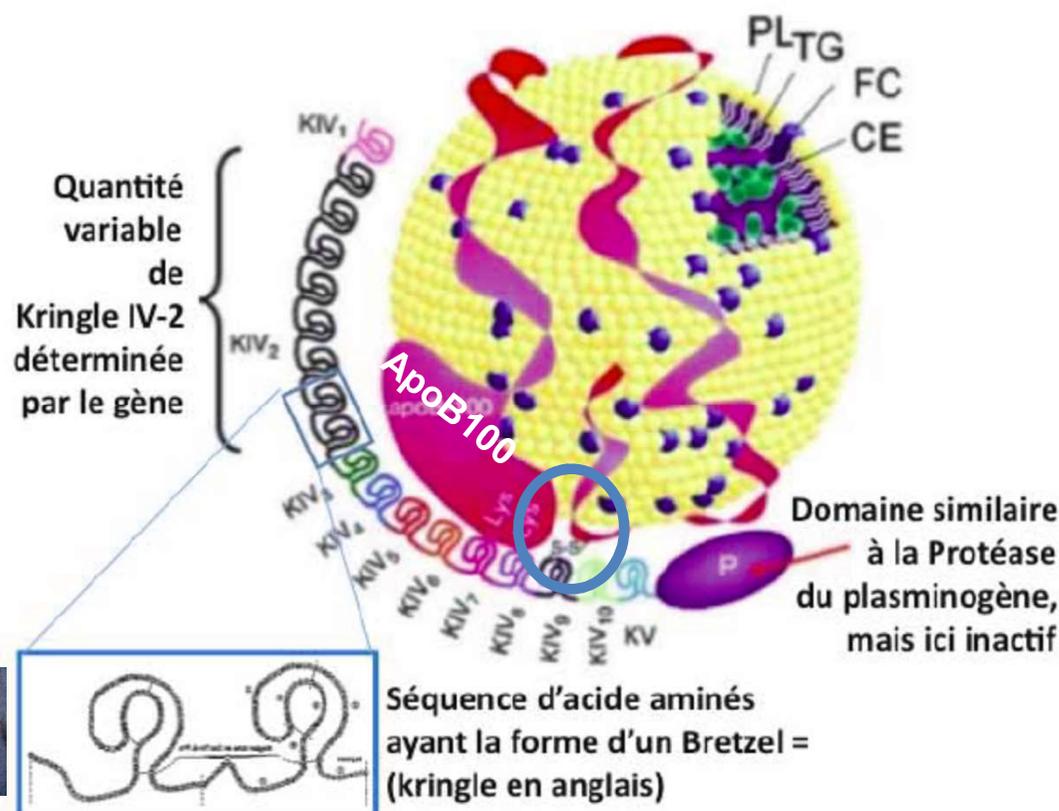
*Rc LDL = charnière
métabolique de
l'homéostasie du cholestérol*



Lp(a): LDL avec apo(a)

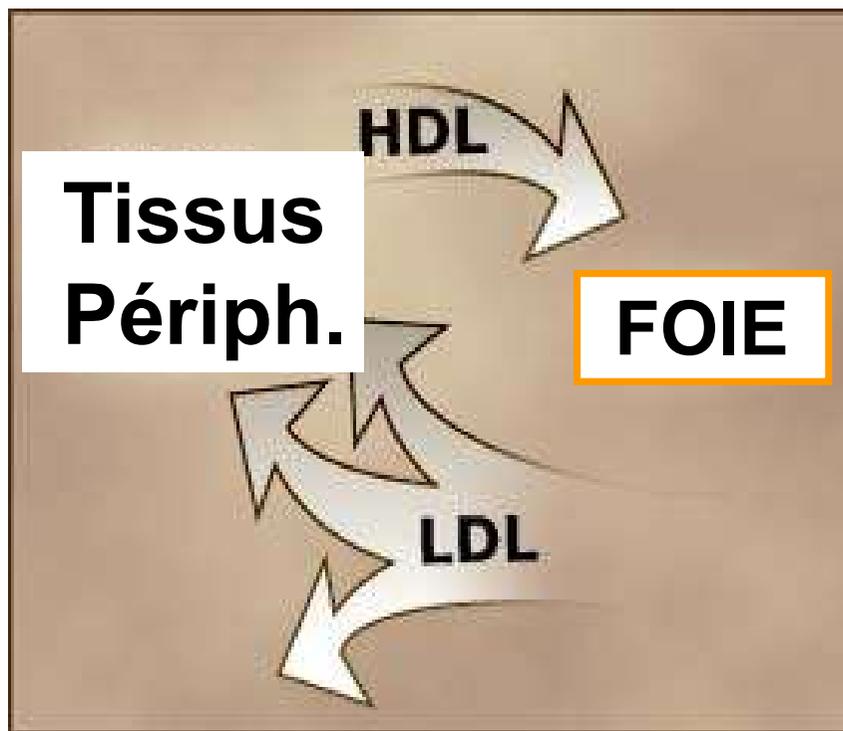
- 10% des LDL circulantes sont associées à une protéine : l'apo(a)
synthèse par le foie, sécrétée sous forme libre

- Compétition avec le plasminogène
- FdR athérogène et thrombogène



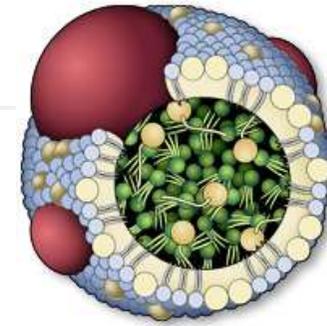
- Introduction / Rappels de nomenclature
- Digestion : hydrolyse des lipides
- Absorption : passage trans-intestinal
- Transport extra-cellulaire : les lipoprotéines
- **Les 3 voies du métabolisme des lipoprotéines**
 - Schéma général
 - Voie exogène
 - Voie endogène
 - **Voie inverse**

Rôle des HDL



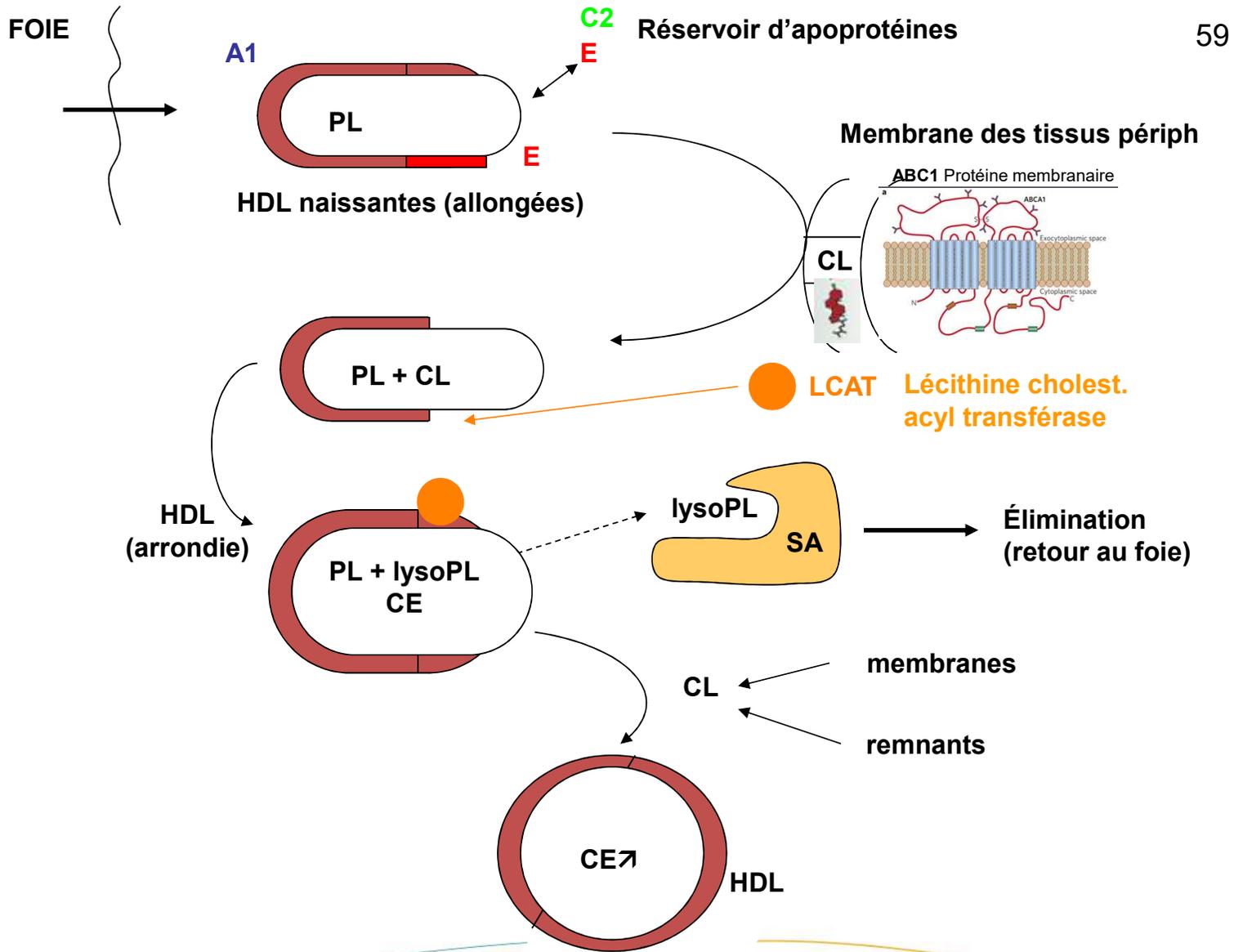
- **Réservoir,**
échange d'apoprotéines
- **Retour du cholestérol**

Rôle des HDL



- « *High Density* »
- haute densité (1,063 – 1,21)

- **50 % lipides :**
 - 2-7 % TG
 - 26-32 % PL
 - 3-5 % Chol libre
 - 15-20 % CE
- **50 % de protéines :** Apo A1, E, CII (pas d'apoB)



Métabolisme des HDL

Rôle de la LCAT

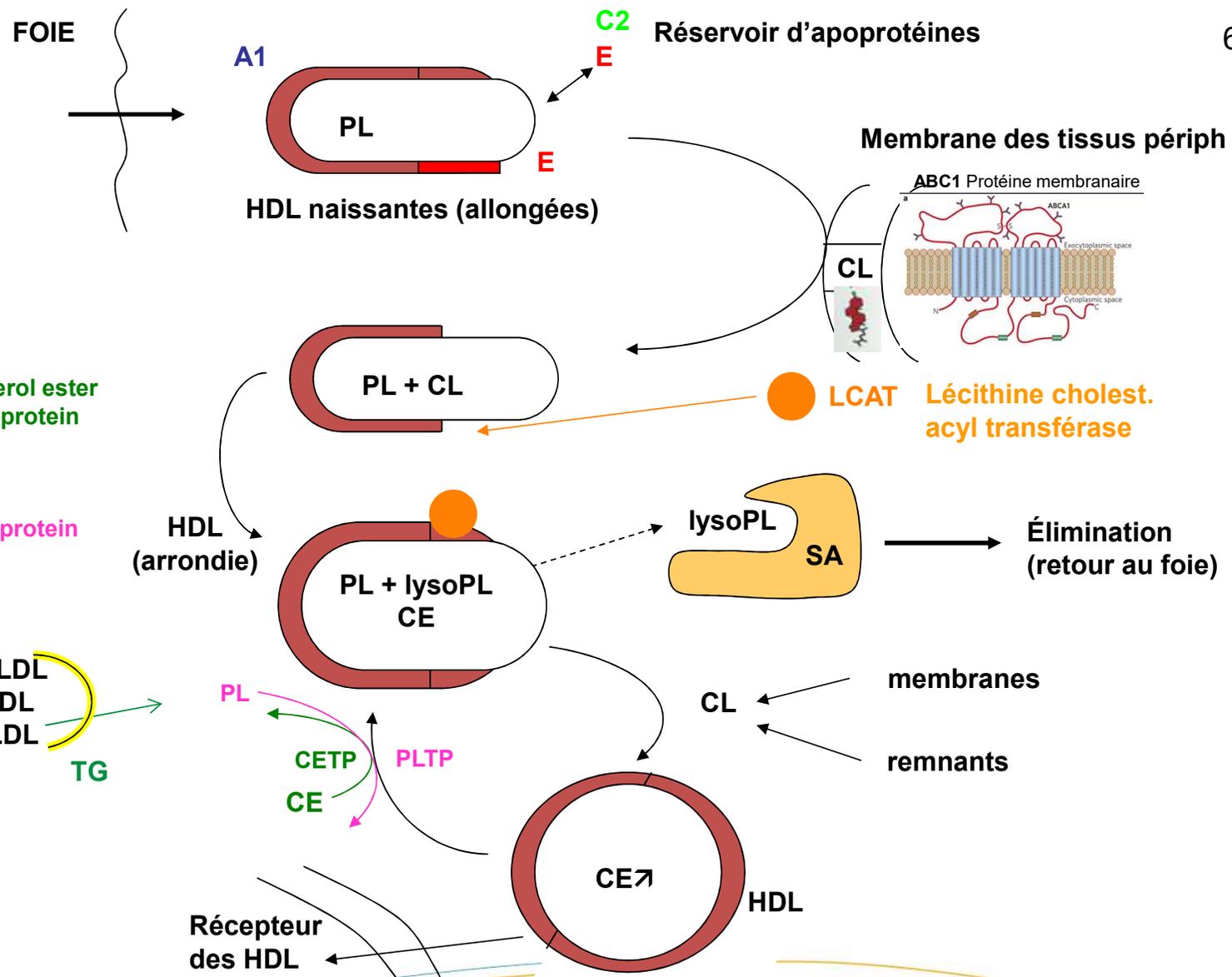
- **lécithine cholestérol acyl transferase**
- **Associée aux HDL ds le plasma**
- **Activée par l'apoA-I**
- transfère un AG en position 2 d'un PL vers le cholestérol

Patho congénitale : portant sur Apo A ou sur LCAT: impossibilité de ramener le cholestérol au foie → surcharge d'HDL naissantes (discoïdes), pas de formation d'HDL matures

Maladie des « yeux de poisson »

Accumulation cholestérol : opacités cornée,
GR (anémie hémolytique), I Rén, ▼▼ HDL sg
<1 / 1 000 000 ; AR (Mie Orpheline)





Métabolisme des HDL



A RETENIR

Les 3 grandes voies de régulation du métabolisme des lipoprotéines :

- La distribution rapide et en grosses qtités des **lipides exogènes**
- La distribution des **lipides endogènes**: permanente et régulée
- **Voie inverse** : navette des **HDL** entre les cellules et les 2 autres voies ; seule issue d'évacuation du cholestérol.

1. Cohésion structurale des lipoprotéines

Apo B48, B100, A1

2. Acteurs du métabolisme des lipoprotéines

– ApoCII, ApoCIII : LPL

– Apo B et E : Reconnaissance de Rc mb

3. Dynamique des lipoprotéines : échanges lipides/protéines,

Sauf ApoB qui n'est pas échangeable

Principales Apolipoprotéines

 A RETENIR

64

Apo	Composant de	Rôle(s)
A1	HDL, Chyloμ	Structural (HDL) ; activateur LCAT
B48	Chyloμ, remnants	Structural
B100	LDL, VLDL, IDL	Structural ; ligand LDL-Rc
CII	Chyloμ, VLDL, HDL	Activation LPL
CIII	Chyloμ, VLDL, HDL	Inhibition LPL; inhibition captation remnants
E	Chyloμ, remnants, VLDL, HDL	Ligand des récepteurs hépatiques des remnants de chyloμ

- Introduction / Rappels de nomenclature
- Digestion : hydrolyse des lipides
- Absorption : passage trans-intestinal
- Transport extra-cellulaire : les lipoprotéines
- Les 3 voies du métabolisme des lipoprotéines
- **RÉGULATIONS**

Régulation par l'alimentation

- Intestin : peu limitation
- Foie +++

TG des résidus de chyloμ ▷ retour au foie

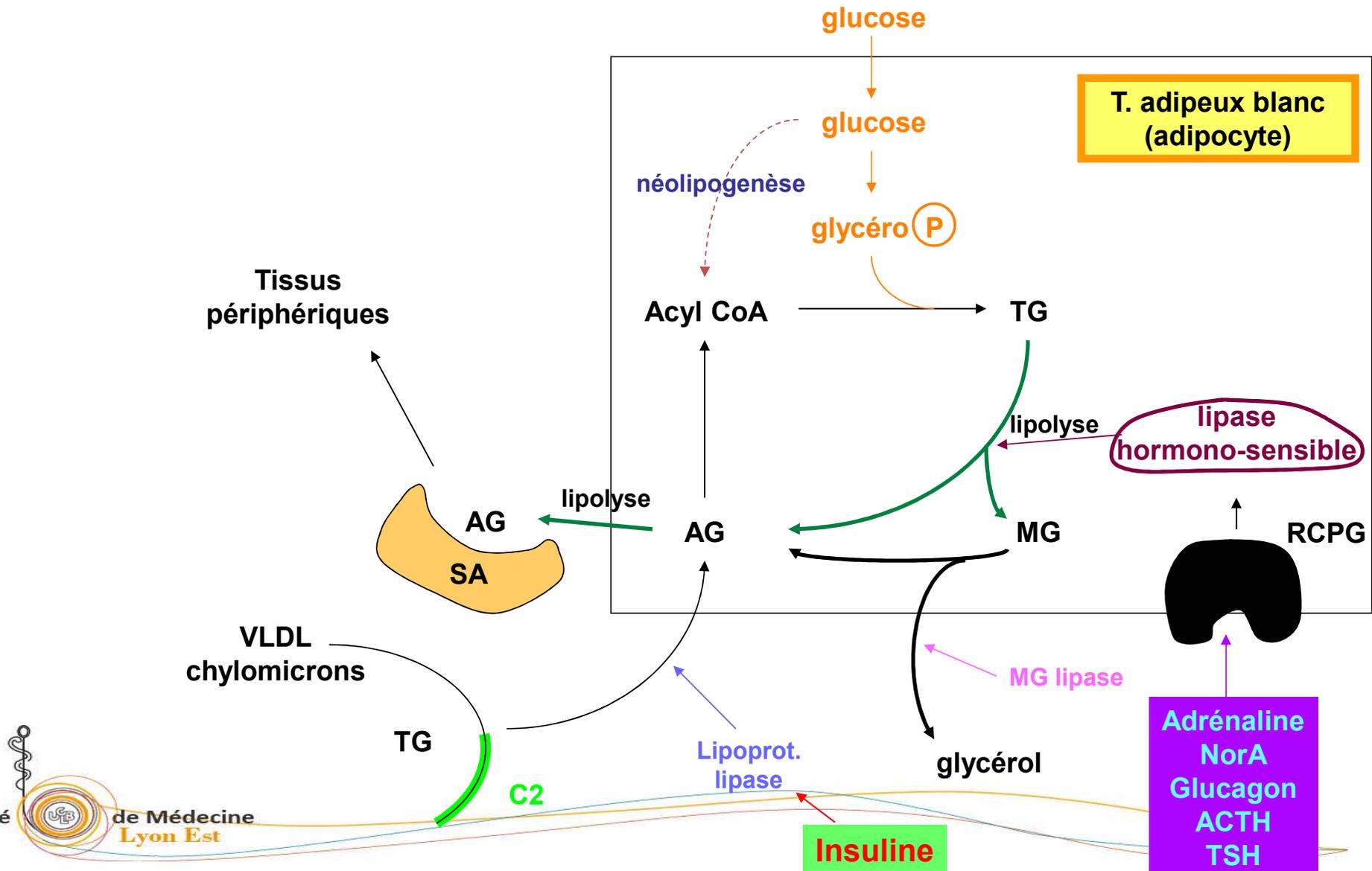
TG et AG provenant de l'utilisation des
glucides et autres nutriments (**alcool**)

▷ **Stimulent biosynthèse hépatique de VLDL**

Régulation par les besoins tissulaires

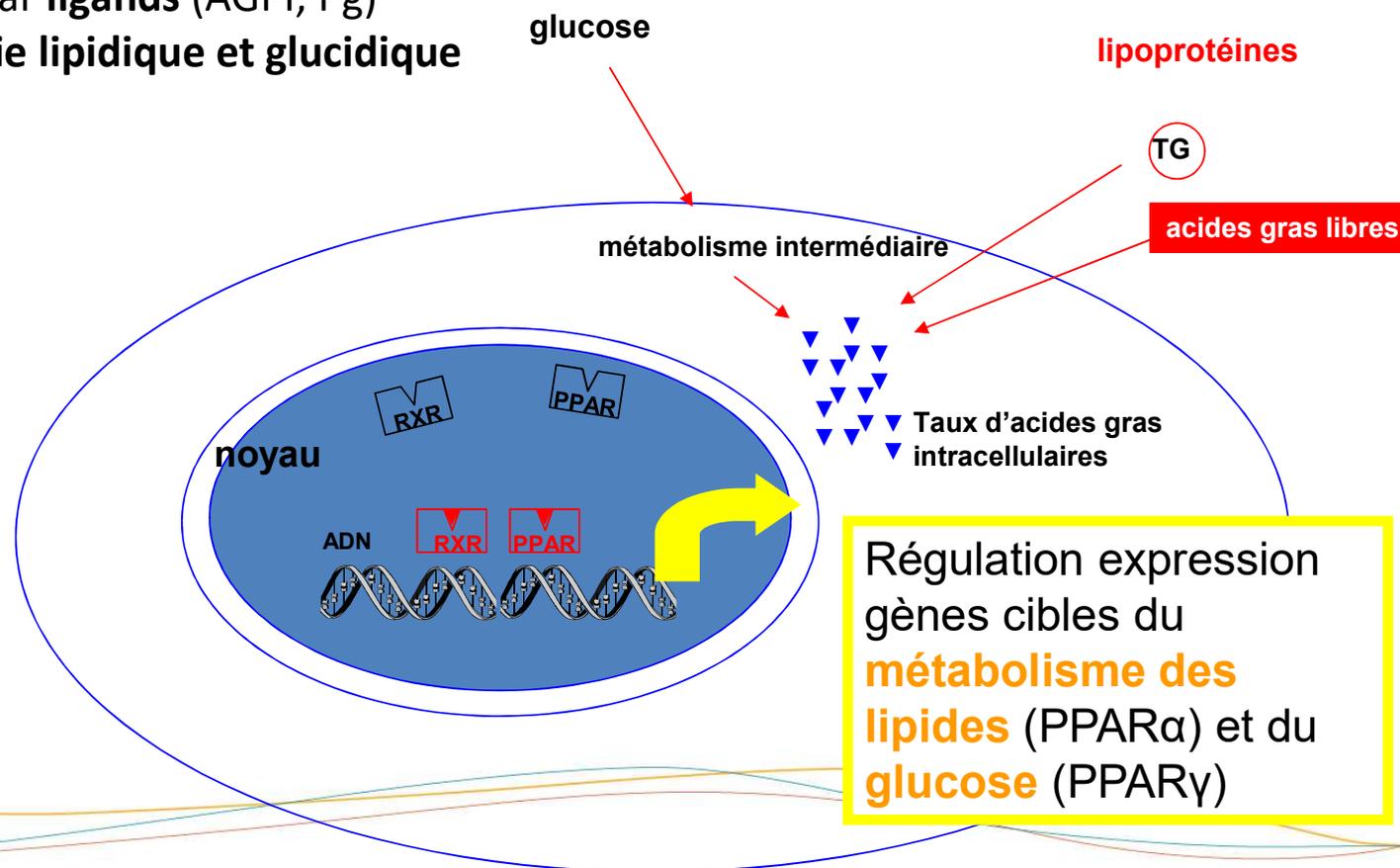
- Muscle sq et cœur : consomment AG++
- **Exercice physique**
 - stimule LPL \triangleright VLDL et remnants
 - \nearrow HDL
- **Sédentarité**, alimentation **trop calorique**
 - $\nearrow \nearrow$ production VLDL et \searrow catabolisme
 - \searrow HDL

Métabolisme des TG du tissu adipeux blanc

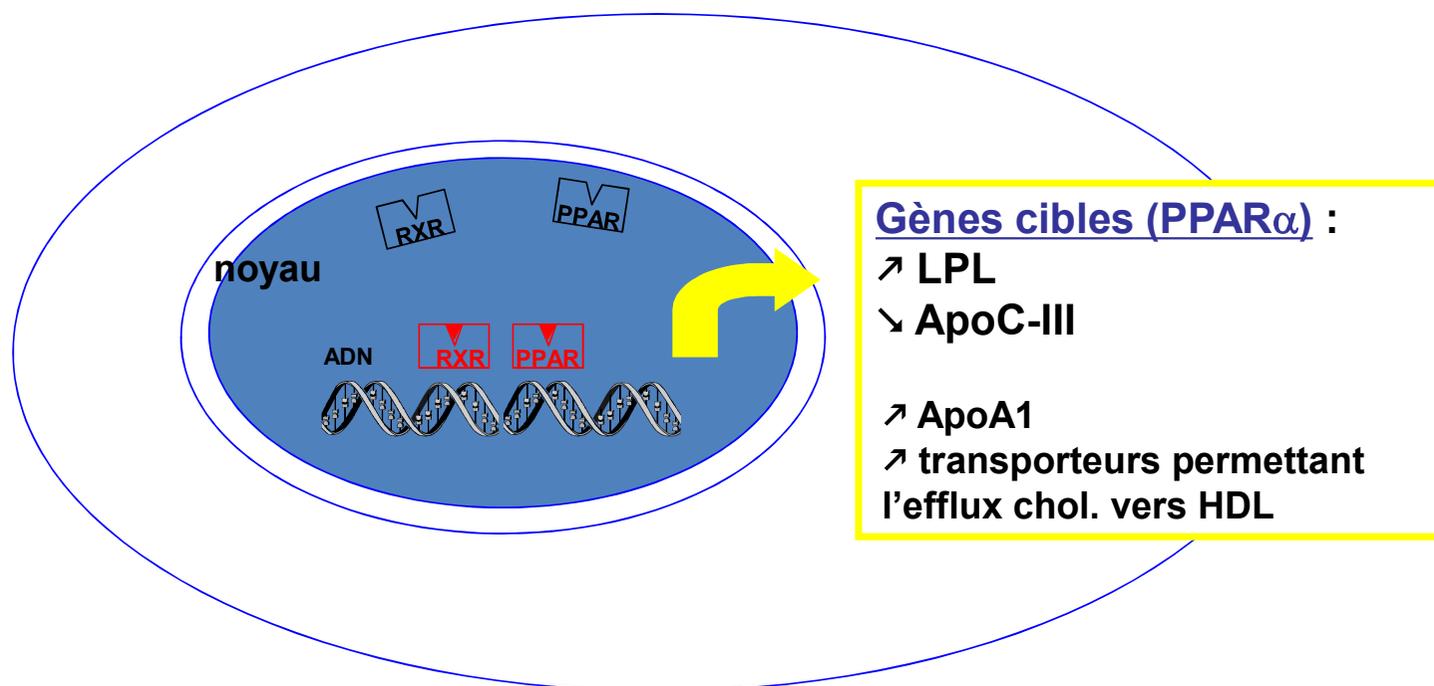


Les AG : activateurs de Récepteurs nucléaires

- **PPAR** : peroxisome proliferator-activated receptor
- **FT** activés par **ligands** (AGPI, Pg)
- **Homéostasie lipidique et glucidique**



Les AG : activateurs des PPAR



Agonistes de PPAR α : Fibrates

TG ↘

HDL ↗

↗ **Catabolisme des AG** (beta-oxydation, foie++)

↘ Qtité AG dispo pour synthèse VLDL

↗ **Catabolisme VLDL**

↗ **Production**

↗ **Transport inverse du cholestérol**



A RETENIR

- Le **tissu adipeux** est au centre de l'**homéostasie énergétique** : *régulations hormonales*
- Régulation de la **LPL** dans la clairance des TG plasmatiques (LRT)
- Les **AG** = ligands de **RN** qui influent sur l'homéostasie **lipidique** et **glucidique** ; **cible thérapeutique**