

Explorations biochimiques du métabolisme des lipides et des lipoprotéines -Athérogenèse-

Plan

1. Introduction

2. Stratégies d'exploration des lipides et lipoprotéines

2.1. Exploration d'une anomalie lipidique (EAL)

- 2.1.1. Prélèvement(s)
- 2.1.2. Bilan lipidique standard
 - 2.1.2.1. L'aspect du sérum
 - 2.1.2.2. Dosage des triglycérides
 - 2.1.2.3. Dosage du cholestérol
- 2.1.3. Examens lipidiques spécialisés
 - 2.1.3.1. Le lipidogramme
 - 2.1.3.2. Le dosage des Apolipoprotéines
 - 2.1.3.3. Le dosage de la lipoprotéine (a) (Lpa)
 - 2.1.3.4. Le calcul de l'index d'athérogénicité

2.2. Caractérisation des hyperlipidémies primitives

2.3. Stratification du risque cardiovasculaire

- 2.3.1. Critères du risque cardiovasculaire
- 2.3.2. SCORE cardiovasculaire
- 2.3.3. Objectifs thérapeutiques

3. Athérogenèse

3.1. Structure de la paroi artérielle

3.2. L'athérosclérose

- 3.2.1. Formation des stries lipidiques
- 3.2.2. Formation de la chape fibreuse
- 3.2.3. Formation de la plaque compliquée

3.3. Rôle des molécules biochimiques dans l'athérogenèse

- 3.3.1. Rôle de l'homocystéine
- 3.3.2. Rôle des lipoprotéines

3.4. Exploration biologique de l'athérosclérose

Conclusion

1. Introduction

Le bilan lipidique consiste en un ensemble d'analyses, permettant de mettre en évidence des anomalies du métabolisme des lipoprotéines. Ces anomalies sont associées à des taux anormaux de lipides circulants: des taux élevés de triglycérides (TG) ou de cholestérol-LDL (LDL : athérogène) ou encore une quantité insuffisante du cholestérol-HDL (HDL : antiathérogène). Des examens spécialisés peuvent être pratiqués afin de compléter l'interprétation d'une dyslipidémie. L'identification de ces anomalies conditionne la prise en charge des sujets à haut risque d'athérosclérose.

2. Stratégies d'exploration des lipides et lipoprotéines

2.1. Exploration d'une anomalie lipidique (EAL)

2.1.1. Prélèvement(s)

Le prélèvement est sanguin (sur sang veineux) ; il se pratique impérativement après un jeûne de 12 heures. Le tube utilisé pour effectuer le prélèvement est soit sec ou soit contenant un anticoagulant.

2.1.2. Bilan lipidique standard

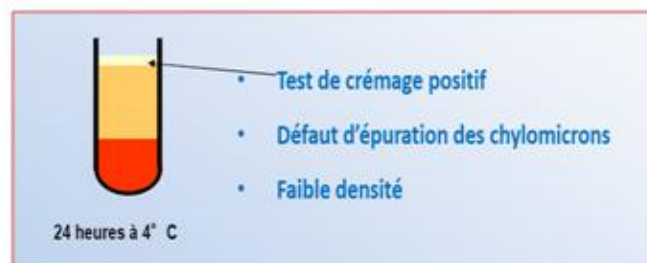
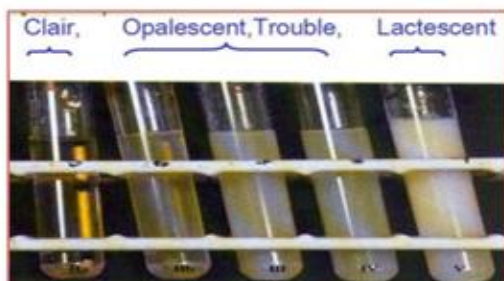
Le bilan lipidique standard comporte des examens de base qui fournissent une information utile pour le dépistage troubles et le suivi des patients sous traitement. Cependant, il reste insuffisant pour le diagnostic des dyslipidémies. Il inclue essentiellement:

- ✓ l'analyse qualitative de l'aspect du sérum,
- ✓ le dosage des triglycérides (TG),
- ✓ le dosage du cholestérol total et ses fractions HDL, non-HDL et LDL.

2.1.2.1. L'aspect du sérum

Après centrifugation, l'aspect du sérum peut être indicateur d'une dyslipidémie:

- Aspect clair du sérum : bilan lipidique normal ou hypercholestérolémie.
- Aspect opalescent ou lactescent : Hypertriglycéridémie Le test de crémage permet de différencier entre une origine exogène (chylomicrons) et une origine endogène (VLDL).



- Le test de crémage consiste à conserver + 4°C le sérum ou le plasma dans une position verticale pendant 24 heures:
 - ✓ Chylomicrons : si anneau crémeux à la surface du sérum (test positif).
 - ✓ VLDL : si le sérum reste opalescent.
 - ✓ Chylomicrons + VLDL : si anneau crémeux + opalescence du sérum.

2.1.2.2. Dosage des triglycérides

Le taux des TG varie de 0,50 à 1,5 g/l (<2g/l). Les valeurs sont plus faibles chez le nouveau-né et les personnes âgées; et sont plus élevées chez le sexe masculin ; en cas de grossesse et de prise de contraceptifs oraux; de tabac et d'alcool. En pathologie, un taux élevé de TG peut être le signe d'une pancréatite aiguë, d'un diabète de type 1 ou 2, d'une hyperuricémie et d'une obésité importante. Le risque athérogène lié aux TG est faible et indirect.

1.1.2.3. Dosage du cholestérol

a) Cholestérol total (CT): 1,6 à 2,4 g/l avec une valeur recommandée < 2g/l.

b)-Cholestérol HDL: > 0,45 g/L chez l'homme et > 0,55 g/L chez la femme.

c)-Cholestérol non-HDL: -Calculé selon la formule: CT - C-HDL. Valeurs normales: <1,3 g/l

d)-Cholestérol LDL: -Calculé selon la formule de Friedewald: C-LDL (g/l)= CT - (C-HDL + TG/5)

-Formule applicable uniquement si TG < 3,4 g/l.

-Valeurs normales: 0,6 à 1,6 g/l.

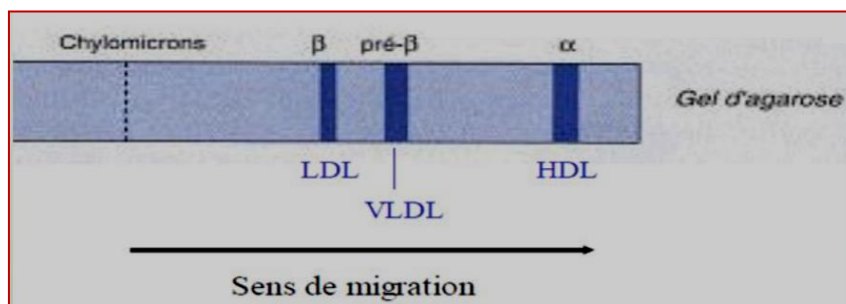
La cholestérolémie augmente avec : l'âge; la prise d'anticoagulants; la grossesse et la ménopause. Les taux diminuent en cas d'hémolyse et de prise de progestatifs et de tabac. L'hypercholestérolémie pathologique survient lors d'un régime alimentaire riche en graisses saturées, associé à une mauvaise hygiène de vie; lors d'une atteinte hépatique (cholestase); d'une atteinte thyroïdienne (myxœdème); d'un syndrome néphrotique; d'une pancréatite et d'un myélome. Un taux bas de cholestérol HDL peut s'observer au cours du diabète sucré, d'obésité et de certaines dyslipidémies.

2.1.3. Examens lipidiques spécialisés

- Ce sont des examens complémentaires du bilan lipidique standard, indiqués dans la caractérisation des dyslipoprotéïnémies primitives et dans l'évaluation du risque athérogène.

2.1.3.1. Le lipidogramme

- Le lipidogramme ou électrophorèse des lipoprotéines, se pratique sur gel d'agarose, permet de séparer les différentes fractions des lipoprotéines en fonction de leur densité et de leur charge électrique. Indiqué dans la caractérisation des dyslipoprotéïnémies primitives.



2.1.3.2. Le dosage des Apolipoprotéines

- ApoA1 (HDL) → Antiathérogène
- ApoB (LDL) → Athérogène

	Apo A1	Apo B
Femme	1,30-2,10g/l	< 1,25g/l
Homme	1,20-1,60g/l	< 1,35g/l
Risque si	< 0,90g/l	>1,35g/l

2.1.3.3. Le dosage de la lipoprotéine (a) (Lpa)

La lipoprotéine (a) présente une analogie structurale avec les lipoprotéines LDL; riche en esters de cholestérol et en Apo B et (a) (hautement athérogène). Elle est apparentée au plasminogène (hautement thrombogène).

Le dosage de la Lp(a) doit impérativement être associé à un bilan lipidique standard et doit être réservé aux familles à haut risque vasculaire inexpliqué et/ou en cas de récives sous traitement par statine. Le Risque cardiovasculaire élevé si:

* Lpa > 0,5 g/L

* Lp(a) exprimée en nmol d'Apo (a) > 75 nmol/L

2.1.3.4. Le calcul de l'index d'athérogénicité

Rapports : $\frac{CT}{C-HDL}$ <4,5; $\frac{LDL}{HDL}$ <3,55 (homme) et <3,22 (femme); $\frac{Apo B}{Apo A1}$ <1,5

2.2. Caractérisation des hyperlipidémies primitives

Hyperlipidémies primitives selon la classification de Frederickson
Type I: Hyperchylomicronémie familiale (très rare)
<p>Etiologie: Défaut de synthèse de la LPL ou de l'APO CII (cofacteur de la LPL)</p> <p>Clinique: Douleurs abdominales, Pancréatite, Xanthomatose éruptive, Hépatosplénomégalie, Lipémie rétinienne</p> <p>Biologie: Chylomicron ↑↑↑; Chol +/-Normal; TG Augmentés ↑↑↑, Aspect du sérum : Lactescent; Test de crémage +</p>
Type IIa: Hypercholestérolémie essentielle ou pure (familiale, fréquente)
<p>Etiologie: Défaut de synthèse du récepteur aux LDL</p> <p>Clinique: Arc cornéen, Xanthelasma, Xanthomes tendineux, Athéromatose, risque athérogène ++++</p> <p>Biologie: LDL ↑↑↑; Chol ↑↑↑; TG Normaux, Aspect du sérum : Clair</p>
Type IIb: Hypercholestérolémie mixte (fréquente)
<p>Etiologie: Défaut de synthèse du récepteur aux LDL et augmentation de la synthèse de l'Apo B</p> <p>Clinique: Arc cornéen, Xanthelasma, Xanthomes tendineux, Athéromatose, risque athérogène ++++</p> <p>Biologie: LDL ↑↑↑ et VLDL ↑↑; Chol ↑↑↑; TG ↑↑, Aspect du sérum : Opalescent</p>
Type III: Dysbétalipoprotéïnémie (rare, apparaît chez l'adulte)
<p>Etiologie: Défaut de synthèse du récepteur E2</p> <p>Clinique: Dépôts extravasculaires de cholestérol, Xanthomes des plis palmaires, xanthomes tubéreux, risque athérogène ++++</p> <p>Biologie: IDL ↑↑↑ (broad-β-lipoprotéine); Chol ↑↑↑; TG ↑↑, Aspect du sérum : Opalescent</p>
Type IV: Hypertriglycéridémie endogène (fréquente, apparaît chez l'adulte)
<p>Etiologie: Augmentation de la production des VLDL avec diminution de leur épuraison</p> <p>Clinique: Xanthomatose éruptive majorée par diabète, goutte, obésité, alcoolisme</p> <p>Biologie: VLDL ↑↑↑; Chol ± Normal; TG ↑↑, Aspect du sérum : Trouble</p>
Type V: Hypertriglycéridémie mixte (très rare, apparaît chez l'adulte)
<p>Etiologie: Augmentation de la production des VLDL avec déficit en l'enzyme lipoprotéine lipase (LPL)</p> <p>Clinique: Xanthomatose éruptive</p> <p>Biologie: VLDL ↑↑↑; Chylomicrons ↑↑↑; Chol ↑; TG ↑↑↑, Aspect du sérum : Lactescent, test de crémage + opalescence du sérum</p>



Remarque

Les hyperlipidémies primitives selon Frederickson sont différentes des maladies héréditaires appelées sphingolipidoses, maladies "de surcharge", liées à des déficits enzymatiques altérant le catabolisme normal des sphingolipides (lipides membranaires) dans les lysosomes, causant des surcharges tissulaires. Les principales conséquences sont un retard mental, une dégénérescence neurologique, une hépatomégalie, des atteintes cardiaques et un décès précoce. Les principales

sphingolipidoses sont: la maladie de Niemann-Pick, la maladie de Fabry, la maladie de Krabbe, la maladie de Gaucher, la maladie de Tay-Sachs et leucodystrophie métachromatique.

2.3. Stratification du risque cardiovasculaire

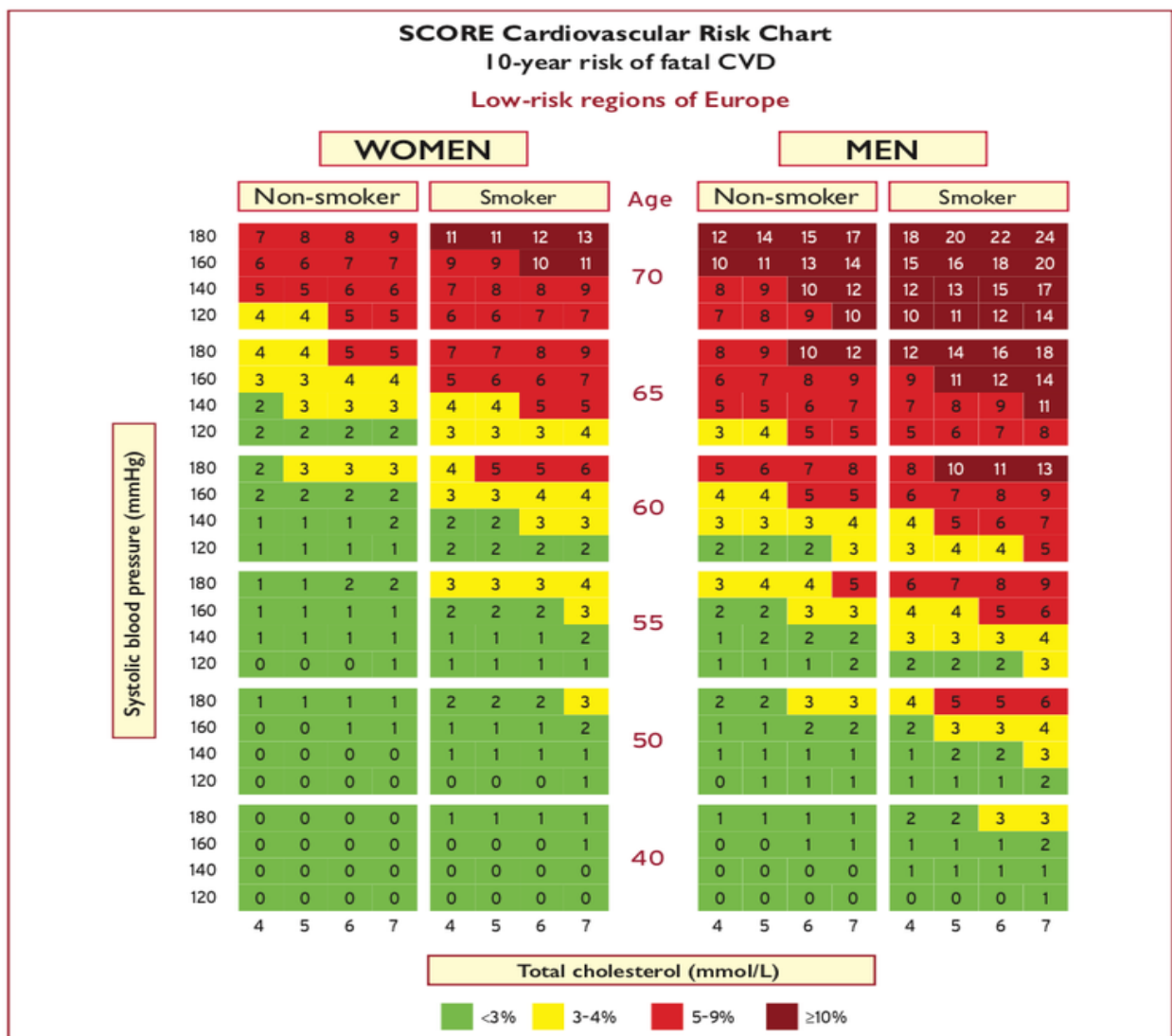
2.3.1. Critères du risque cardiovasculaire

- Âge (Homme > 50, Femme > 60 ans)
- Antécédents familiaux de maladie coronaire précoce (IDM ou mort subite avant 50 ans chez un parent du 1er degré)
- Tabagisme (actuel ou arrêté depuis moins de 3 ans)
- Hypertension artérielle permanente, Diabète de type 1/ 2, insuffisance rénale
- Obésité: IMC ≥ 30 Kg/m² ou tour de taille > 102 cm (homme) et > 88 cm (femme)
- Hypercholestérolémie ou C-HDL < 0,40 g/L quel que soit le sexe

2.3.2. SCORE cardiovasculaire

Le **score** ou **SCORE** (Systematic Coronary Risk Evaluation) est une évaluation globale du risque cardiovasculaire, qui prédit le risque de mortalité sur une période de 10 ans. Il permet de proposer une stratégie préventive 1aie et thérapeutique adéquate. Le SCORE, selon les recommandations de l'ESC 2019 (European Society of Cardiology 2019), est comme suit :

- SCORE associant les facteurs de risque: âge, sexe, tension artérielle systolique, cholestérolémie et statut fumeur:



Chol. mmol/L	4	5	6	7
Chol. g/L	1,5	1,6	2,3	2,7

- SCORE chez le patient à haut risque cardiovasculaire: diabétique ; insuffisant rénal, hypercholestérolémie familiale ; HTA > 180/110 mmHg, tout patient à très haut risque CV nécessitant une prise en charge intensive, dans un but de prévention secondaire:

Très haut risque CV	Prévention secondaire Diabète avec atteinte d'organe ou >3 FDRCV ou diabète de type 1 (DT1) >20 ans Insuffisance rénale sévère DFG<30mL/min SCORE> 10% Hypercholestérolémie familiale avec maladie cardiovasculaire ou un autre FDRCV
Haut risque CV	Un FDRCV majeur : PA>180/110 ; TG>3.1g/L ou LDLc >1.9g/l Hypercholestérolémie familiale sans autre FDRCV Diabète sans atteinte d'organe, avec durée >10 ans ou avec autres FDRCV Insuffisance rénale modérée avec 30<DFG<59mL/min 5%<SCORE<10%
Risque CV modéré	Patients jeunes (DT1<35 ans ; DT2<50 ans avec durée du diabète<10 ans sans autre FDRCV 1%<SCORE< 5%
Bas risque CV	SCORE<1%

DFG: Débit de filtration glomérulaire; FDRCV: Facteur de risque cardiovasculaire

2.3.3. Objectifs thérapeutiques

La prévention du risque cardiovasculaire et de ses complications repose sur l'utilisation de thérapeutiques hypocholestérolémiantes, visant à réduire la concentration plasmatique des LDL (Statines), selon le score du patient. La haute autorité de santé (HAS) a établi des recommandations en 2017, alors que l'ESC 2019 vise des seuils de LDL encore plus bas.

RISQUE/SCORE	HAS 2017	ESC 2019
Risque Faible (score < 1%)	C-LDL < 1,9 g/L	C-LDL < 1,16 g/L
Risque modéré (score ≥ 1 et < 5 %)	C-LDL < 1,3 g/L	C-LDL < 1 g/L
Risque élevé (score ≥ 5 et < 10 %)	C-LDL < 1 g/L	C-LDL < 0,7 g/L
Risque très élevé (score ≥ 10%)	C-LDL < 0,7 g/L	C-LDL < 0,55 g/L

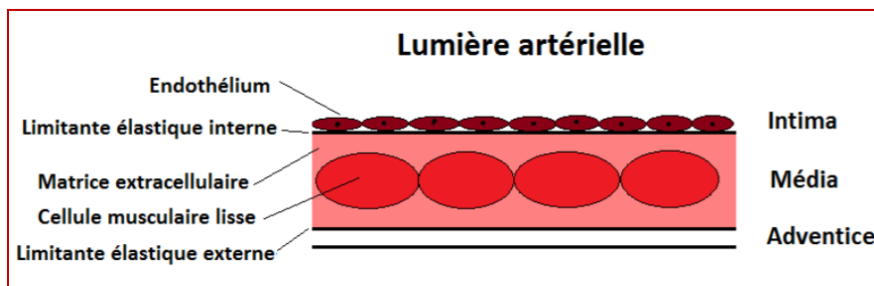
HAS: Haute autorité de santé
ESC: European Society of Cardiology

3. Athérogenèse

3.1. Structure de la paroi artérielle

La paroi artérielle est composée de 3 tuniques; de l'intérieur vers l'extérieur:

- L'intima: formée de cellules endothéliales
- La média: formée de cellules musculaires lisses (CML)
- L'adventice (tunique extérieure): formée de tissu conjonctif et de fibres musculaires.

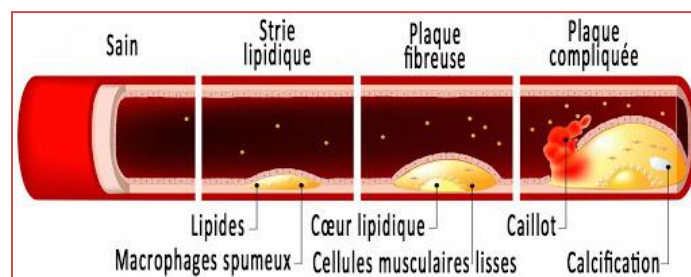


3.2. L'athérosclérose

- L'athérosclérose est une atteinte des artères de moyens et de gros calibres; consécutive à une réponse inflammatoire chronique, suite à une lésion de la paroi artérielle interne (intima). Elle se caractérise par le dépôt d'une plaque composée principalement de lipides, associés à d'autres

composants (plaque d'athérome). A terme, ces plaques peuvent entraîner la lésion de la paroi artérielle (sclérose) et conduire à l'obstruction du vaisseau, ou encore se rompre, avec des conséquences graves, souvent mortelles. Les principaux facteurs de risque sont: l'hypercholestérolémie, l'âge avancé; la sédentarité, le tabagisme; l'hypertension artérielle et le diabète sucré. L'athérosclérose évolue dans l'ordre suivant:

- **Formation de strie lipidique:** Dépôt des LDL plasmatiques et recrutement des cellules circulantes: monocytes, lymphocytes T et thrombocytes.
- **Formation de la chape fibreuse:** Recrutement des cellules endothéliales (intima), des cellules musculaires (média) et de la matrice extracellulaire.
- **Formation de la plaque compliquée:** Dépôts de caillots de sang et calcifications.



3.2.1. Formation des stries lipidiques

- Les LDL s'infiltrent et s'accumulent dans l'espace sous-endothélial. Les LDL sont par la suite oxydés par des radicaux libres oxygénés (RLO), produits par les cellules endothéliales endommagées.

- Les LDL oxydés induisent la libération de molécules d'adhésion qui adhèrent les monocytes et les lymphocytes T à la surface endothéliale. Les monocytes pénètrent dans l'espace sous-endothélial et se transforment en macrophages sous l'influence de différents facteurs. Les macrophages jouent 2 principaux rôles:

- Ils synthétisent et sécrètent des cytokines pro-inflammatoires
- Ils fixent et internalisent les LDL oxydés, par leurs récepteurs éboueurs SR-AI et II, et accumulent "sans fin" le cholestérol des LDL, se transformant ainsi en cellules spumeuses.

3.2.2. Formation de la chape fibreuse

- Au début, les cellules musculaires lisses (CML) de la couche média, s'infiltrent dans l'intima par l'action des facteurs de croissance et de cytokines sécrétés par les monocytes-macrophages et par les cellules spumeuses.

- Ces CML prolifèrent et se transforment en cellules spumeuses, puis perdent leur collagène formant une chape fibreuse.

- Enfin, ces cellules meurent par nécrose ou apoptose, laissant des dépôts lipidiques entourés d'une chape fibreuse : la plaque athéroscléreuse est alors constituée.

3.2.3. Formation de la plaque compliquée

Dans le stade de la plaque compliquée, il se produit une calcification de la paroi avec l'apparition de nombreuses cellules inflammatoires. Trois complications apparaissent:

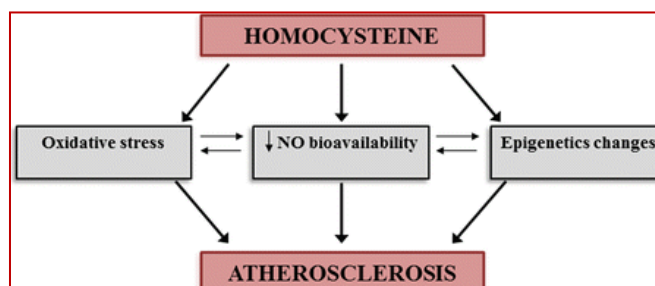
- le dysfonctionnement endothélial (diminution de la production du NO),
- la sténose (insuffisance de l'oxygénation des territoires vascularisés),
- la thrombose (formation d'un caillot de sang).

On différenciera la plaque compliquée stable de la plaque compliquée instable, selon sa composition. La plaque compliquée stable sera constituée d'une chape fibreuse épaisse et de peu de cellules inflammatoires, le cœur lipidique sera réduit assurant ainsi une certaine intégrité à la structure. Au contraire, une plaque instable possède de nombreuses cellules inflammatoires et une chape fibreuse très fine, associée à un cœur lipidique très important. La plaque instable constitue un réel danger, elle pourra se rompre en quelques instants.

3.3. Rôle des molécules biochimiques dans l'athérogenèse

3.3.1. Rôle de l'homocystéine

L'homocystéine (Hcy) est un acide aminé soufré, intermédiaire dans le métabolisme de la méthionine (acide aminé essentiel). L'hyperhomocystéinémie (HHC) est un facteur de risque indépendant d'infarctus du myocarde ; de maladie thromboembolique veineuse; d'accident vasculaire cérébral ou de démence.



L'HHC génère un stress oxydatif (formation de radicaux libres); réduit la biodisponibilité de l'oxyde nitrique NO (vasodilatateur) et induit des changements épigénétiques, principalement par hypométhylation (modification de l'expression des gènes). Toutes ces anomalies conduisent à des dommages vasculaires ; à l'initiation et/ou l'aggravation de l'inflammation; à la prolifération des CML de l'intima et à la thrombose vasculaire.

3.3.2. Rôle des lipoprotéines

Les LDL, à des taux plasmatiques élevés, ne sont plus captées par les tissus périphériques (saturés en cholestérol), elles sont hautement athérogènes. Les HDL, collectent l'excès de cholestérol libre intracellulaire et le transportent vers le foie, abaissant le pool intracellulaire en cholestérol, permettant la captation tissulaire des LDL plasmatiques : antiathérogènes.

3.4. Exploration biologique de l'athérosclérose

L'utilisation de biomarqueurs prédictifs de l'athérosclérose en pratique clinique fait encore l'objet d'études, visant à préciser leur spécificité artérielle et leur intérêt dans l'évaluation et le suivi de l'évolution des lésions athéromateuses. Ces biomarqueurs ne sont pas encore totalement validés, néanmoins, certains semblent prometteurs.

a) Les marqueurs précoces de l'oxydation des lipides

- Les marqueurs du stress oxydant (hydroperoxydes, aldéhydes, oxystérols, isoprostanes)
- Les lipides oxydés: LDL oxydées et phospholipides oxydés.

b) Les marqueurs précoces de l'inflammation

- Protéine C Réactive-ultrasensible (CRP_{us}); Cytokines (Interleukines (IL6)).

c) Les marqueurs de la progression et de vulnérabilité de la plaque

- Phospholipase A2 associée aux lipoprotéines (Lp-PLA2L) (associées aux LDL et à la Lpa); Myéloperoxydase (MPO) (enzyme du stress oxydant) et Métalloprotéinases (MPPs) (enzymes qui dégradent le collagène).

Conclusion

L'athérosclérose représente la plus grave des complications liées aux dyslipidémies primitives et secondaires. Les stratégies et outils mis en place dans l'exploration biochimique des anomalies du métabolisme lipidique permettent d'établir un diagnostic précoce; d'identifier les sujets à haut risque cardiovasculaire ainsi que d'instaurer un schéma thérapeutique adapté. Des biomarqueurs innovants sont en cours d'étude afin d'optimiser le diagnostic et la prise en charge de cette pathologie.