

Lipoprotéines, cholestérol et dyslipidémies

L2-UE8

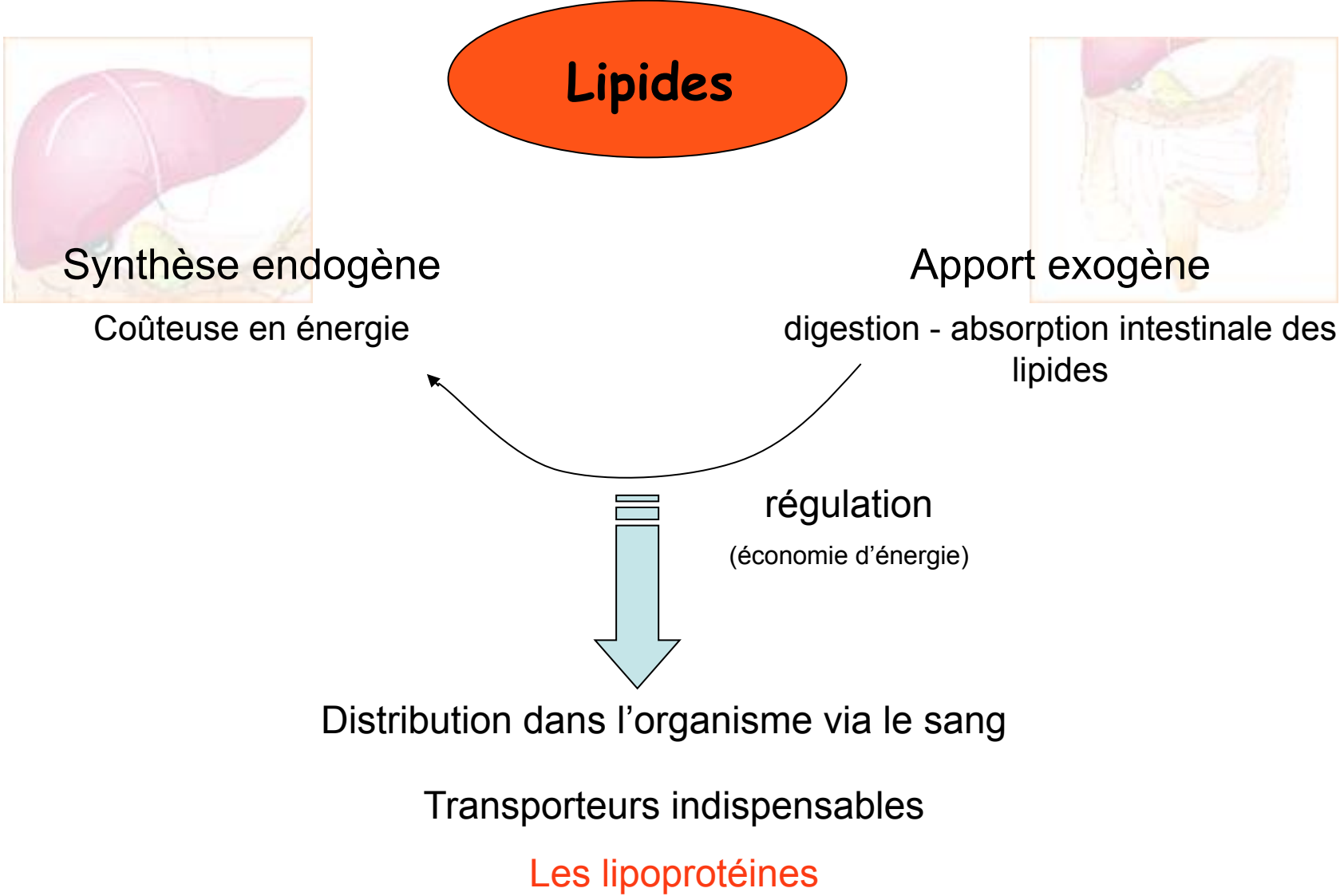
2017/2018

suite

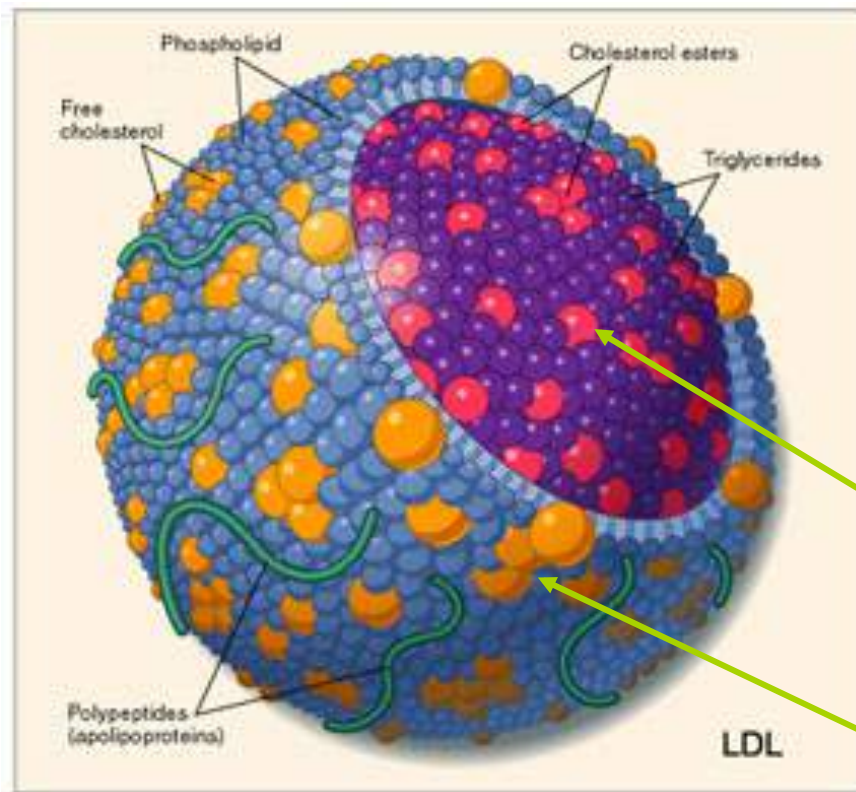
Jacqueline Lehmann-Che
Oncologie moléculaire
Hôpital St Louis
jacqueline.lehmann-che@sls.aphp.fr

Sommaire

- Rappel des lipides
- Le métabolisme du cholestérol
- **Le transport plasmatique des lipides**
 - Les lipoprotéines
 - Le métabolisme des lipoprotéines
- Les pathologies du métabolisme des lipoprotéines: dyslipoprotéinémies
 - Description, diagnostic
 - Traitement



Qu'est ce qu'une lipoprotéine?



Édifice moléculaire non covalent entre:

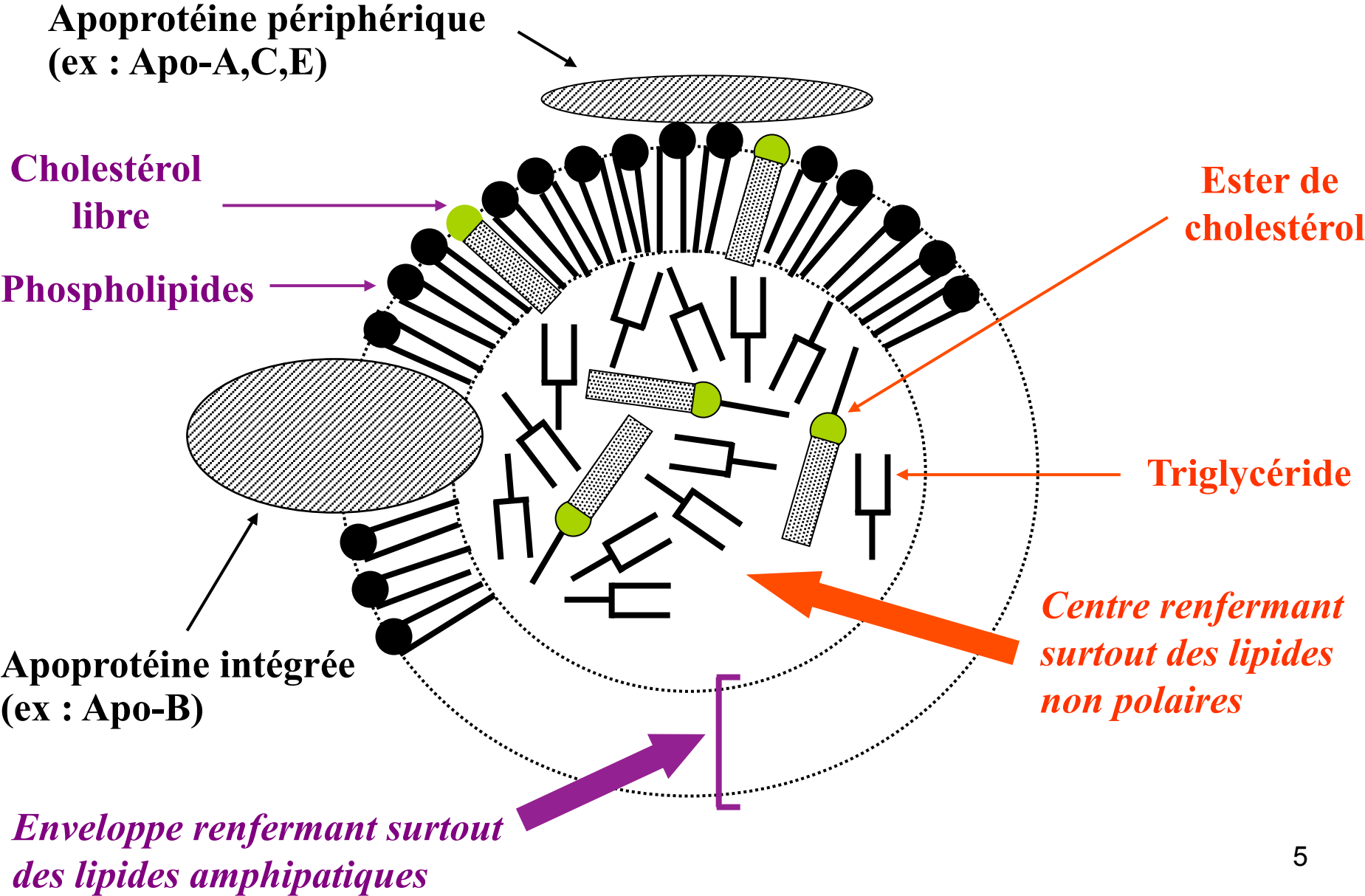
- apoprotéines (1 ou plusieurs)
- lipides

Cœur, très hydrophobe
(TG, Cholestérol estérifié)

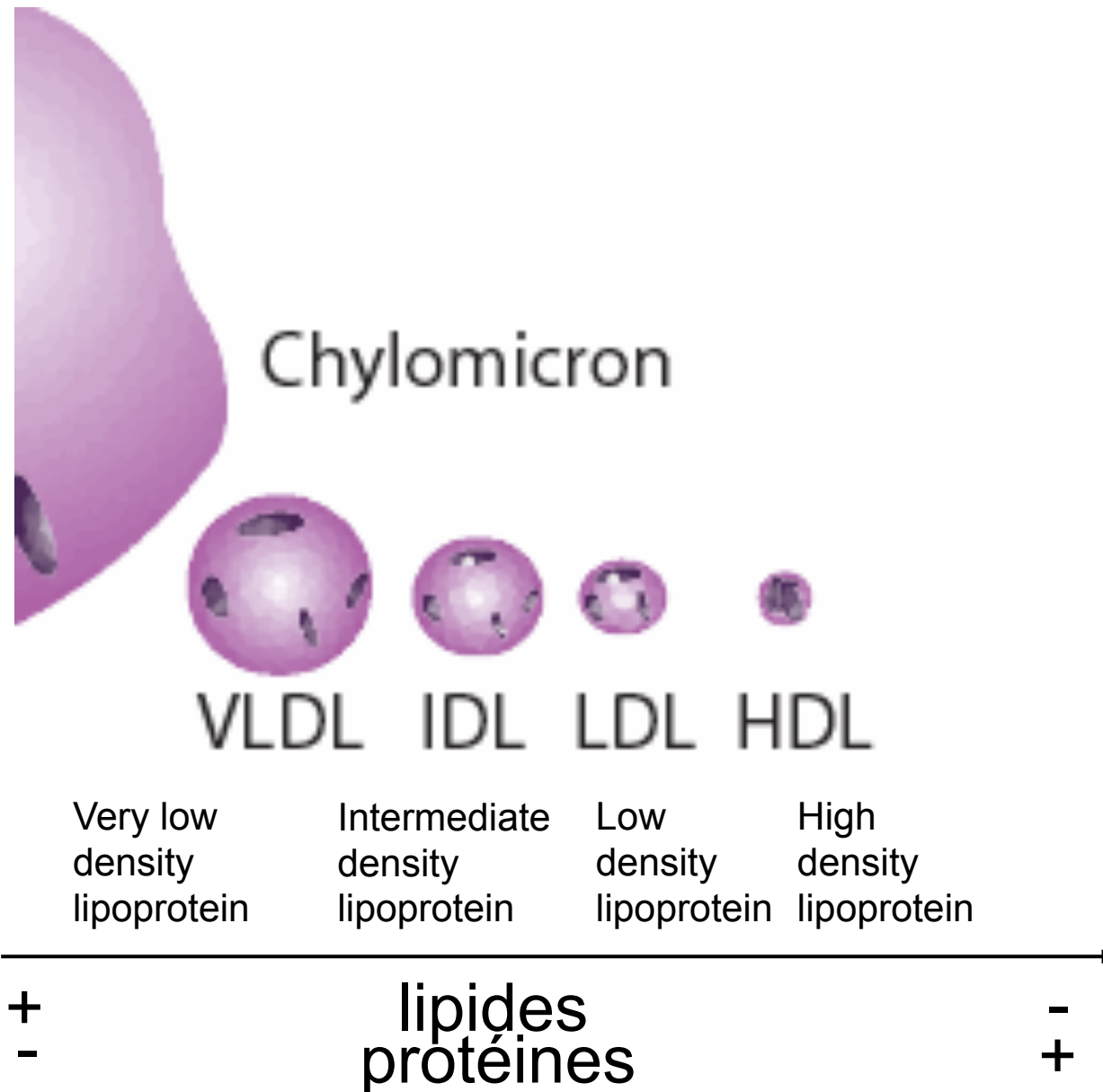
Coquille : monocouche de lipides
(phospholipides, cholestérol libre) et
apoprotéines exposant leur partie la plus
polaire en surface

--> **Edifice dynamique**

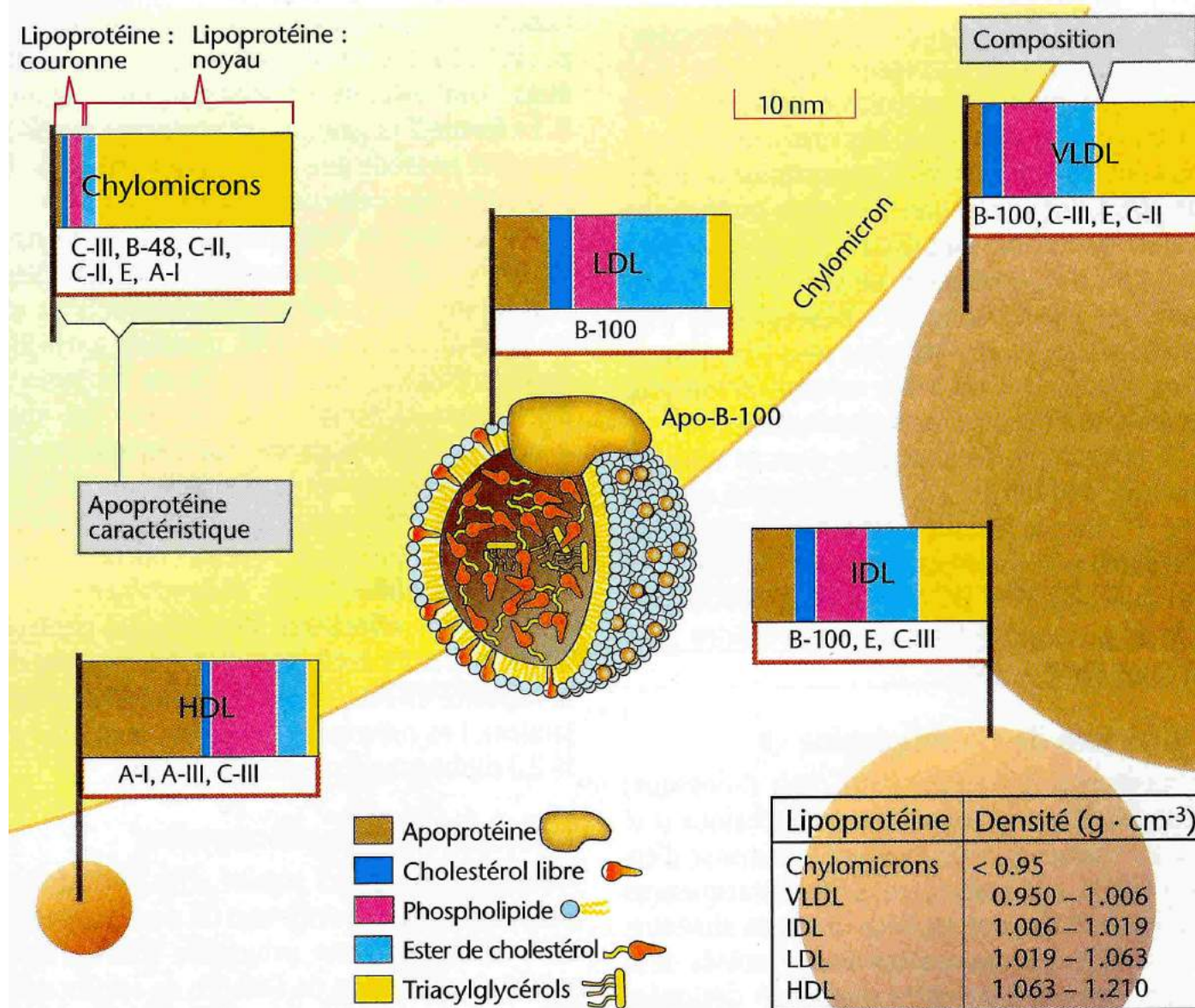
Structure générale d'une lipoprotéine



Les différentes lipoprotéines













Les lipoprotéines : type et composition



Les lipoprotéines : type et composition

	MOBILITE ELECTROPHORESE	TAILLE (micron)	COMPOSITION	APOPROTEINES
CHYLOMICRONS	ORIGINE	750 à 10 000	90% TG	2% apoprotéines
			5% phospholipides	Apo A1 AII
			3% cholest. et esters	AIV B48 (C et E)
VLDL	PRE-BETA	300 à 800	60% TG	5-10% apoprotéines
			15% phospholipides	B 100
			20% cholestérol	C (E)
IDL ET REMNANTS			50% TG	E, B
			50 cholestérol	
LDL	BETA	200 à 220	10% TG	22% apoprotéines
			20-25% phospholipides	B 100
			70% cholest. et esters	
HDL	ALPHA	70 à 95	5% TG	45 à 50%
			25% phospholipides	Apo A1 AII
			20% cholest. et esters	C (D,E)



-  Apoprotéine 
-  Cholestérol libre 
-  Phospholipide 
-  Ester de cholestérol 
-  Triacylglycérols 

Lipoprotéine	Densité (g · cm ⁻³)
Chylomicrons	< 0.95
VLDL	0.950 – 1.006
IDL	1.006 – 1.019
LDL	1.019 – 1.063
HDL	1.063 – 1.210

Les acteurs importants du métabolisme

- 1/ les apoprotéines
- 2/ les récepteurs à la surface des cellules
- 3/ les enzymes et protéines de transport

Les acteurs importants du métabolisme

Les apoprotéines (1)

➤ Rôle structural contribuant à la cohésion et à la «solubilité» des lipoprotéines.

Exemple: Apo B constitue l'armature fixe des lipoprotéines de grande taille

➤ Rôle clé dans le métabolisme des lipoprotéines du fait de leur interaction avec les autres protéines impliquées :

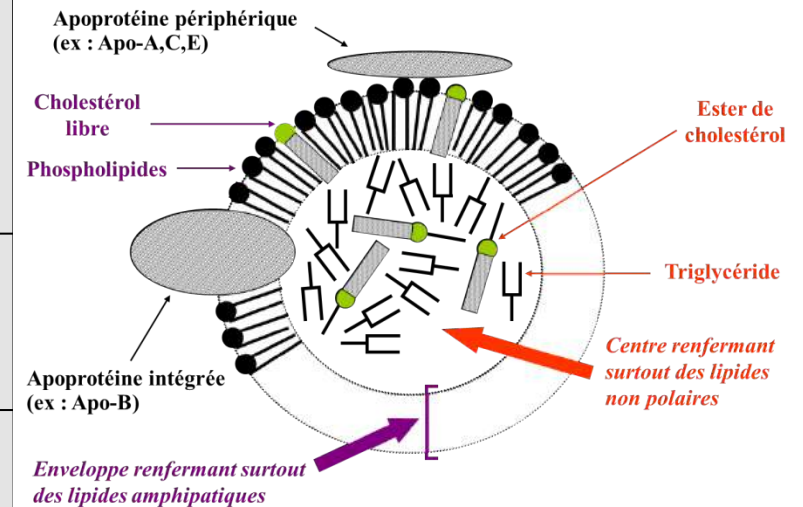
- reconnaissance de récepteurs spécifiques
- régulation de certaines enzymes

Remarque : les apolipoprotéines périphériques les plus petites (A, C et E) peuvent être facilement transférées d'une lipoprotéine à une autre

Les acteurs importants du métabolisme

Les apoprotéines (2)

Apo	MM (KDa)	Localisation	Rôle structural
A1	28	HDL et chylomicrons	X
A2	34		X
A4	46		X
B48	246	Chylomicrons	X
B100	549	VLDL, IDL, LDL	X
C1	6,5	Chylomicrons, VLDL, HDL	
C2	8,5	Chylomicrons, VLDL	
C3	8,8	Chylomicrons, VLDL, IDL, +/-LDL	
E	39	Chylomicrons, VLDL, IDL +/- autres lipoprot.	



Les acteurs importants du métabolisme

Les apoprotéines (3)

Armature fixe des lipoprotéines de grande taille

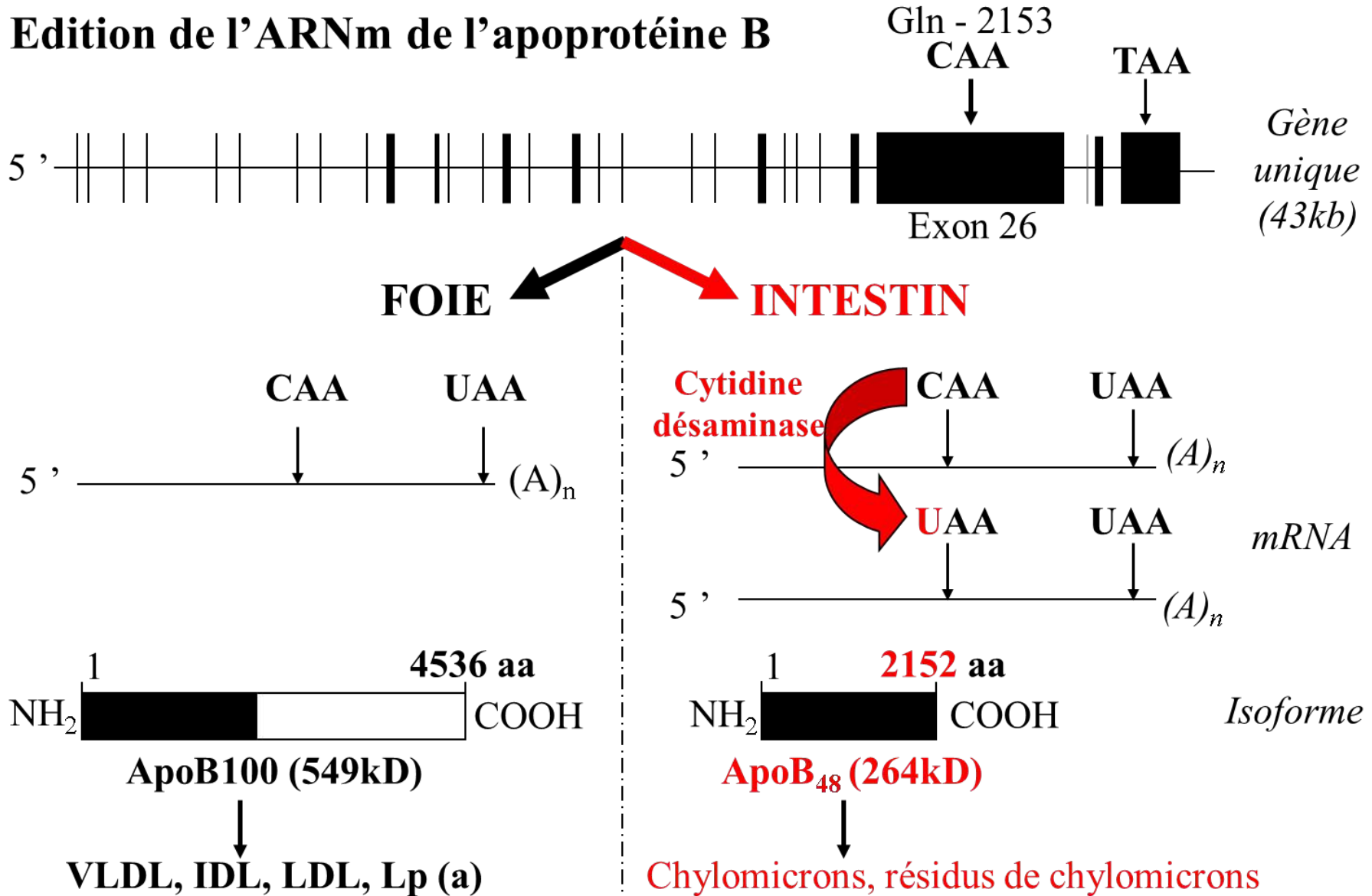
Apoprotéines B (Apo B)	
Apo B - 100	Apo B - 48
4536 aa	2152 aa
VLDL, IDL, LDL et Lp(a)	Chylomycrons et résidus
FOIE	INTESTIN GRELE

- Même gène
- Modification post-transcriptionnelle originale

Les acteurs importants du métabolisme

Les apoprotéines (4)

Edition de l'ARNm de l'apoprotéine B



Les acteurs importants du métabolisme

Les récepteurs des lipoprotéines (1)

1/ Récepteur des LDL (LDLR) ou récepteur B/E

Expression ubiquitaire (foie +++)

Lie - apo B associée aux LDL (haute affinité pour B100)

- apo E associée aux IDL et remnants de chylomicrons

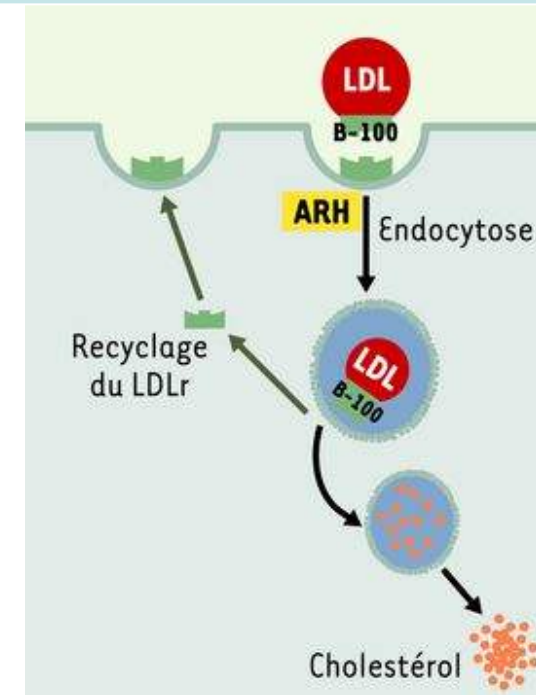
Permet l'internalisation d'une lipoparticule

2/ Récepteur des remnants de chylomicrons et VLDL ou LRP (LDL-receptor Related Protein) ou récepteur E

Expression ubiquitaire (foie +++)

Lie - apo E,

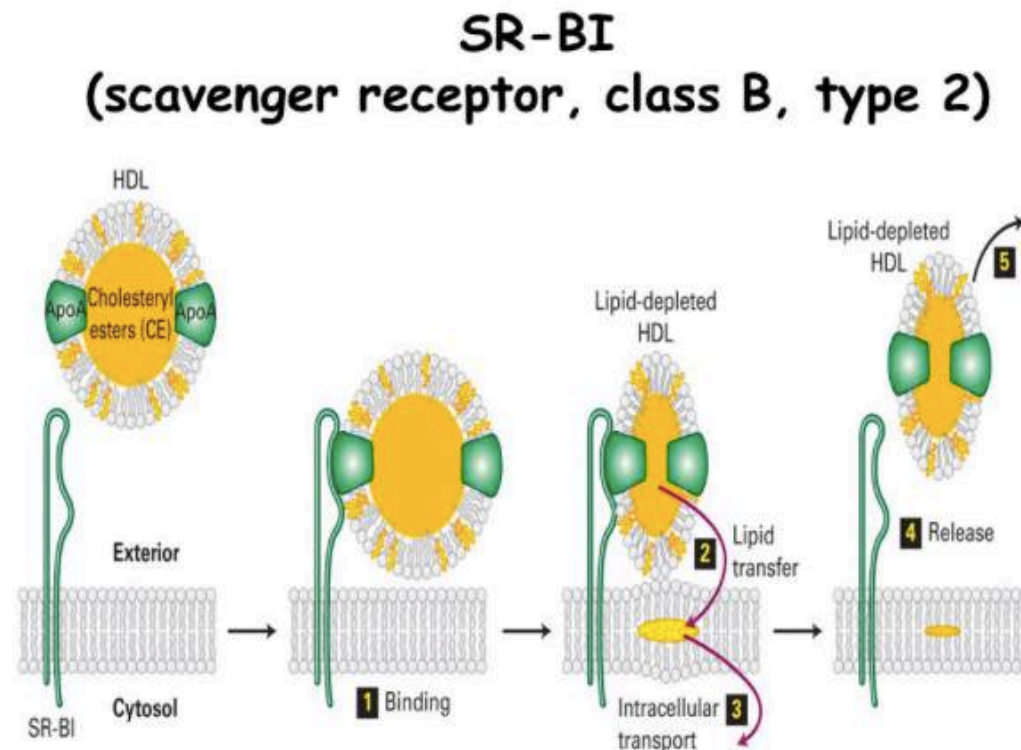
- LH et LPL sous forme dimérique lorsqu'elles sont associées
aux IDL et résidus de chylomicrons



Les acteurs importants du métabolisme

Les récepteurs des lipoprotéines (2)

- 3/ Récepteur des HDL ou SR-BI (Scavenger Receptor class B type I)
- Expression hépatique et tissus stéroïdogènes non placentaires
- Lie l'apo A1
- Absence d'internalisation (apolipoprotéines des HDL non dégradées)



Les acteurs importants du métabolisme

Les récepteurs des lipoprotéines (3)

4/ Récepteurs des LDL modifiées ou récepteurs éboueurs (Scavenger R)

Expression à la surface des macrophages

Lient différents ligands

LDL natives (faible affinité)

LDL modifiées (haute affinité)

Les acteurs importants du métabolisme

Les récepteurs des lipoprotéines (3)

Apo	MM (KDa)	Localisation	Rôle structural	Liaison au récepteur
A1	28	HDL et chylomicrons	X	
A2	34		X	
A4	46		Chylomicrons	X
B48	246	Chylomicrons	X	
B100	549	VLDL, IDL, LDL	X	B/E ou LDLR
C1	6,5	Chylomicrons, VLDL, HDL		
C2	8,5	Chylomicrons, VLDL		
C3	8,8	Chylomicrons, VLDL, IDL, +/-LDL		
E	39	Chylomicrons, VLDL, IDL +/- autres lipoprot.		B/E ou LDLR E ou LRP

Les acteurs importants du métabolisme

Enzymes et protéines de transport (1)

3 enzymes essentielles

- Lipoprotéine Lipase LPL (paroi vasculaire)
- Lipase Hépatique LH
- Lecithine-cholestérol acyltransférase LCAT (surface des HDL)

2 protéines de transfert

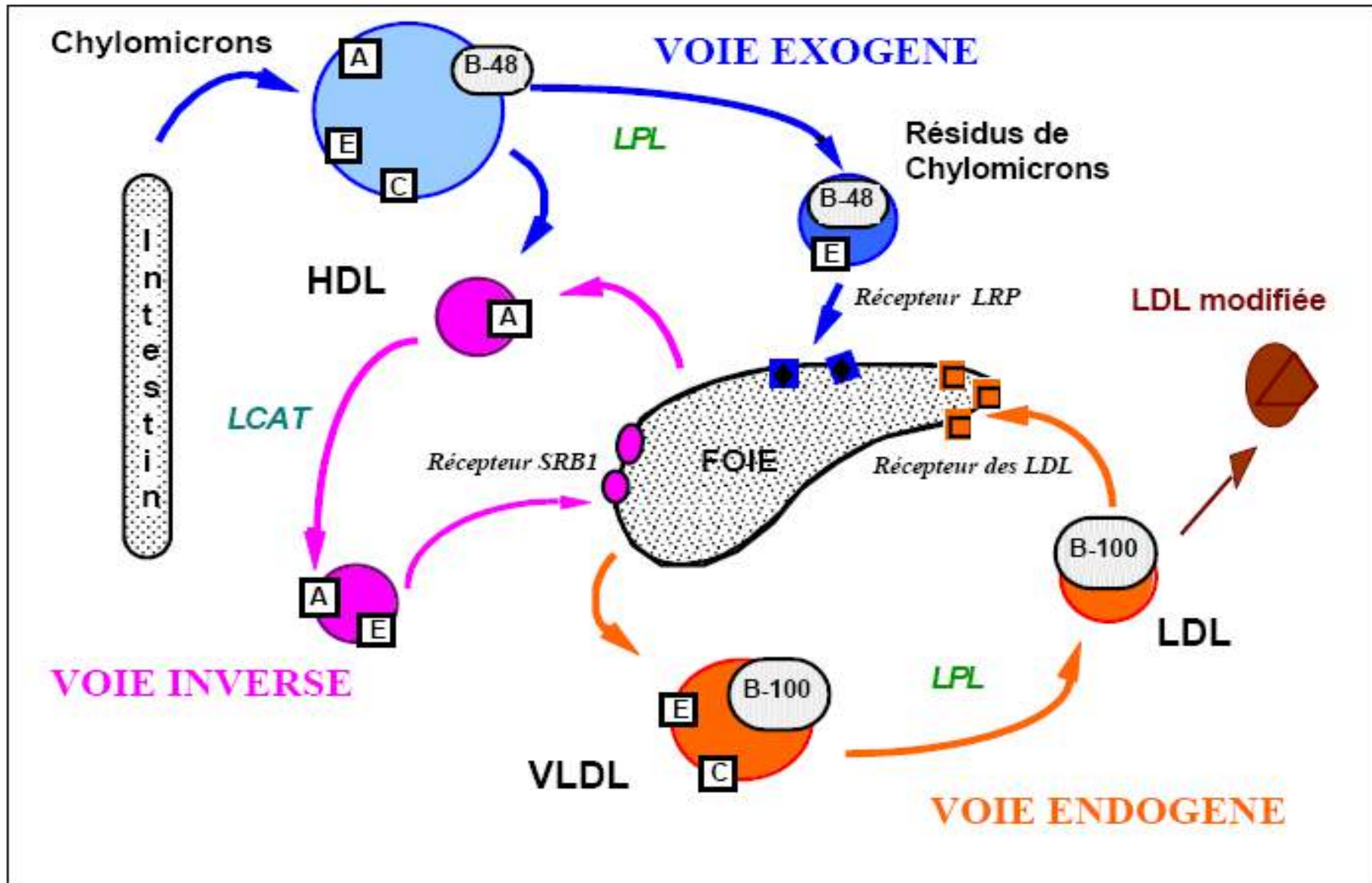
- Cholesterol Ester Transfer Protein CETP
- Phospho Lipid Transfer Protein PLTP

Les acteurs importants du métabolisme

Enzymes et protéines de transport (1)

Apo	MM (KDa)	Localisation	Rôle structural	Liaison au récepteur	Activateur ou Inhibiteur
A1	28	HDL et chylomicrons	X		LCAT, CETP, PLTP
A2	34		X		CETP
A4	46		Chylomicrons	X	
B48	246	Chylomicrons	X		
B100	549	VLDL, IDL, LDL	X	B/E ou LDLR	
C1	6,5	Chylomicrons, VLDL, HDL			LCAT, CETP
C2	8,5	Chylomicrons, VLDL			LPL
C3	8,8	Chylomicrons, VLDL, IDL, +/-LDL			LPL
E	39	Chylomicrons, VLDL, IDL +/- autres lipoprot.		B/E ou LDLR E ou LRP	

Vue d'ensemble du métabolisme des lipoprotéines



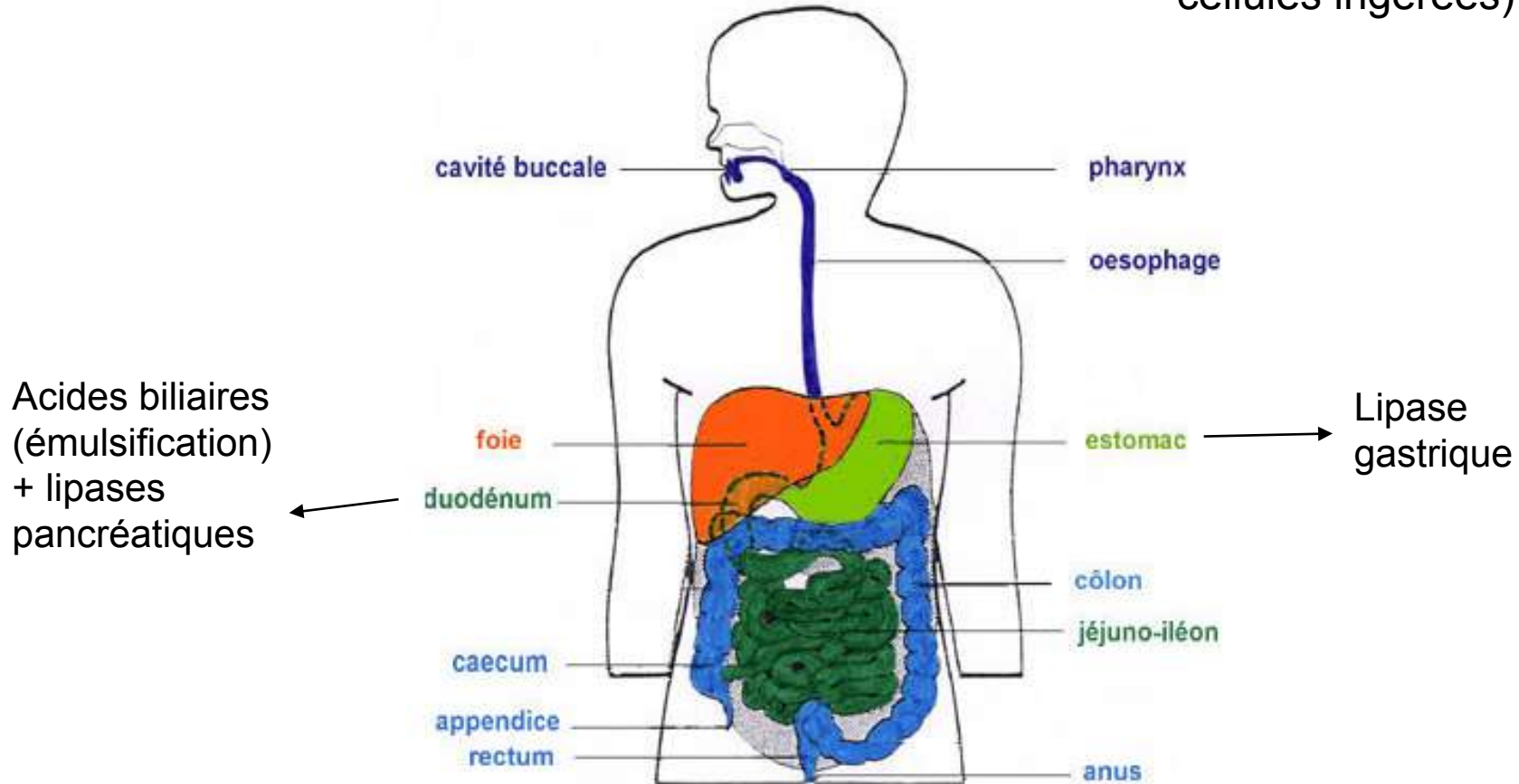
le transport des lipides
alimentaires vers les tissus
la voie exogène

Lipides alimentaires

triglycérides (90% du gras de l'alimentation)

cholestérol

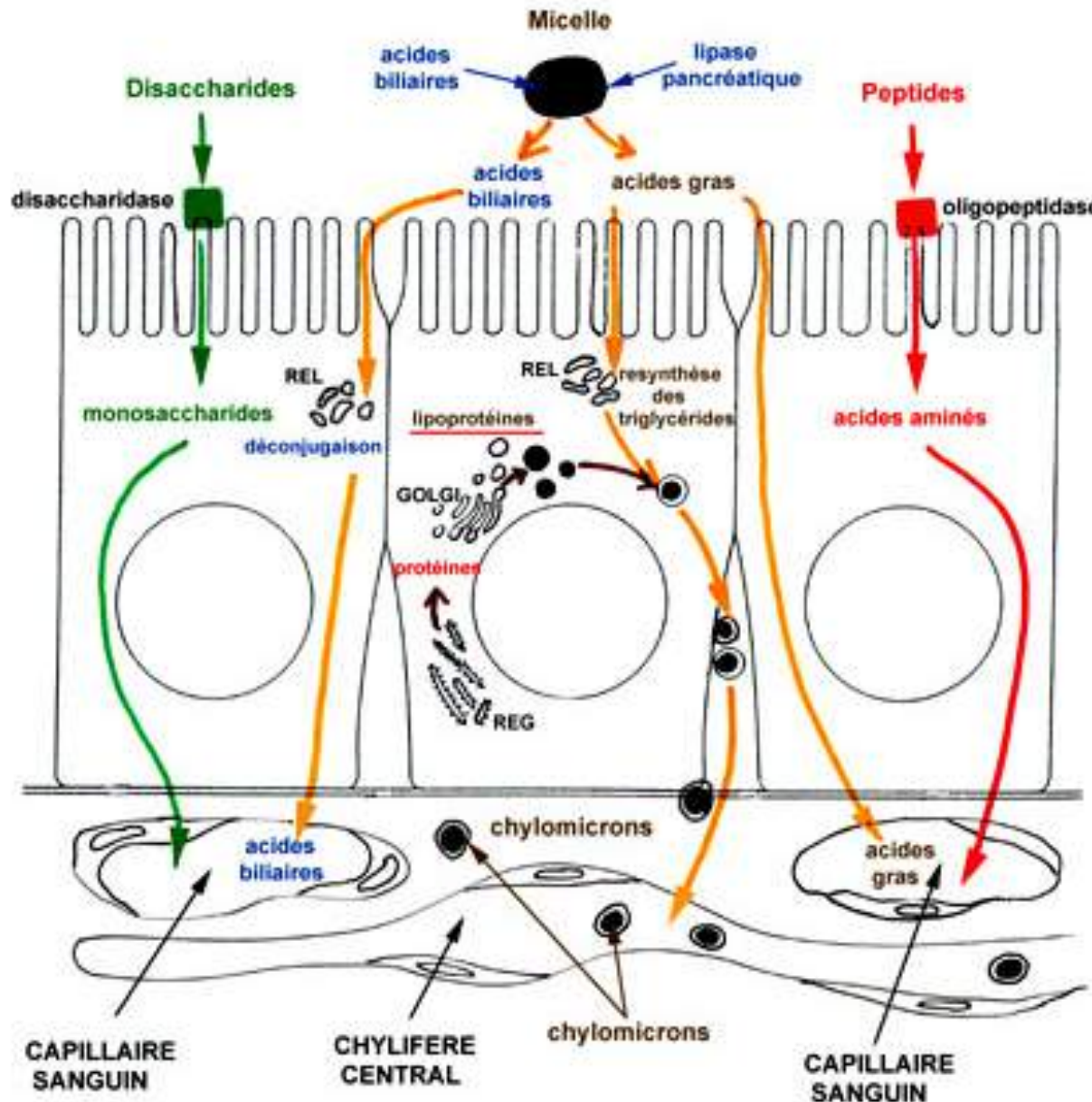
phospholipides (membranes des cellules ingérées)



Acides gras, monoglycérides, lysophospholipides, cholestérol

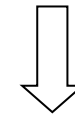
↓
Entérocyte

Absorption intestinale des acides gras



Lipides = insolubles dans le milieu aqueux

Transporteurs indispensables



lipoprotéines

Rem: ac gras libres sont véhiculés par la sérum-albumine

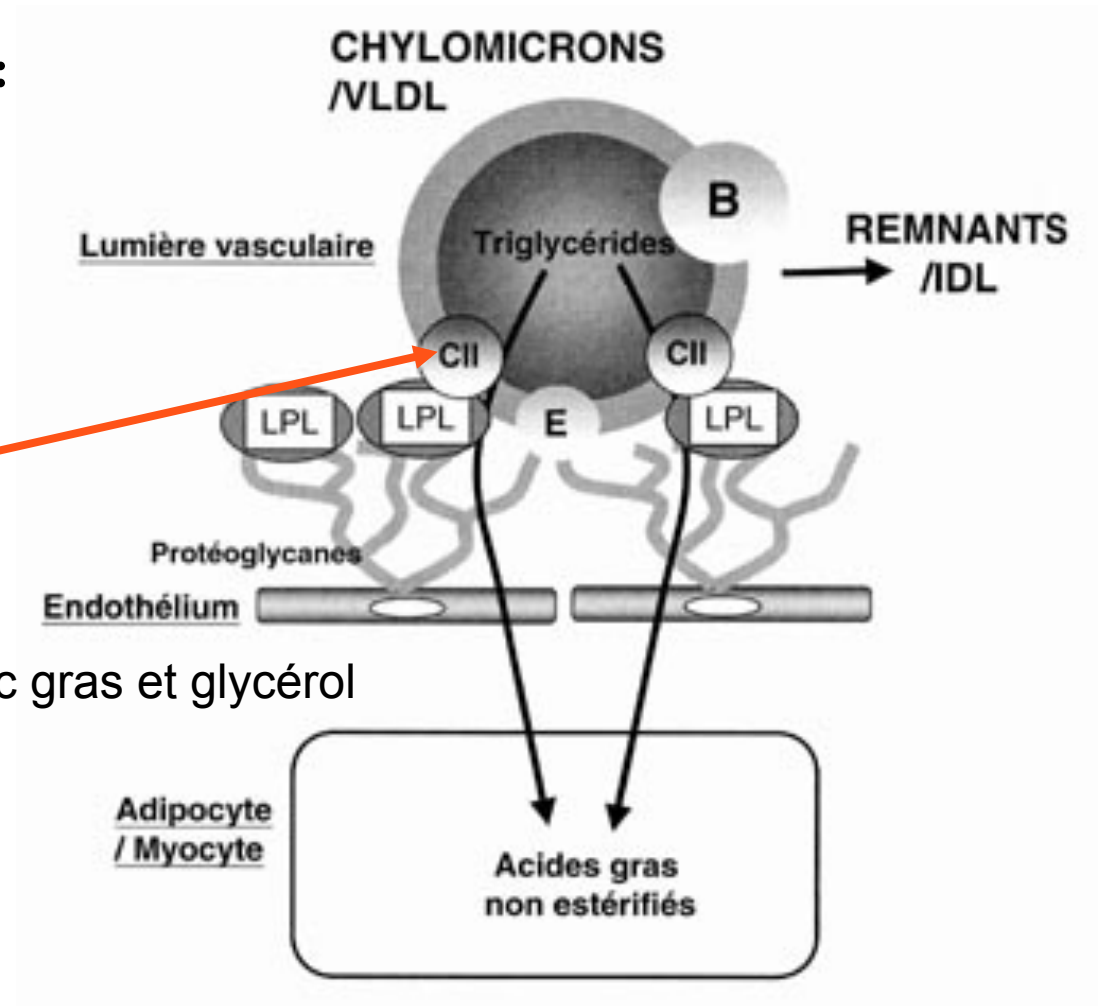
Distribution des lipides d'origine alimentaire (1)

Intervention d'une enzyme spécifique de la paroi vasculaire:

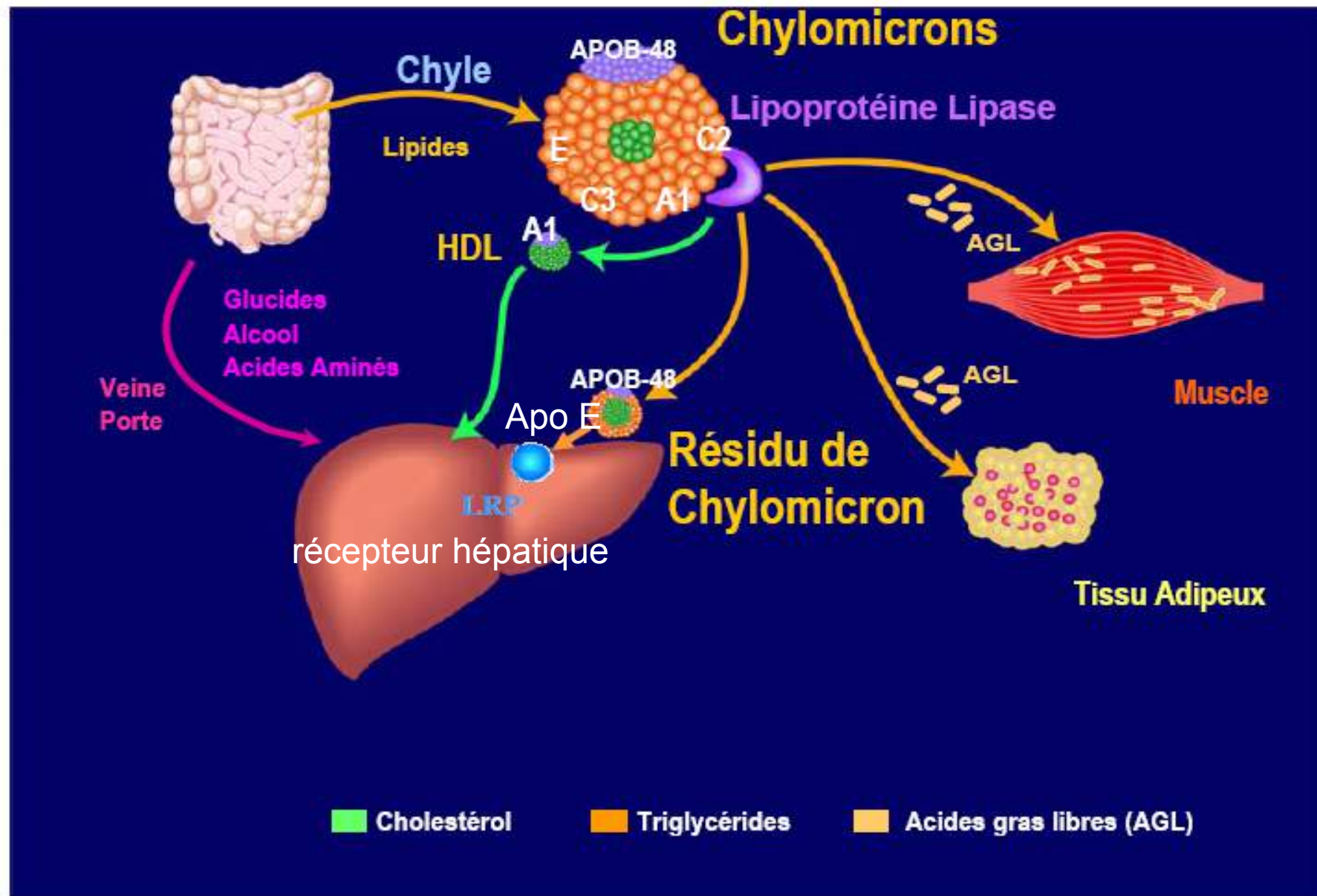
la Lipoprotéine Lipase ou LPL

activation

hydrolyse les TG en ac gras et glycérol

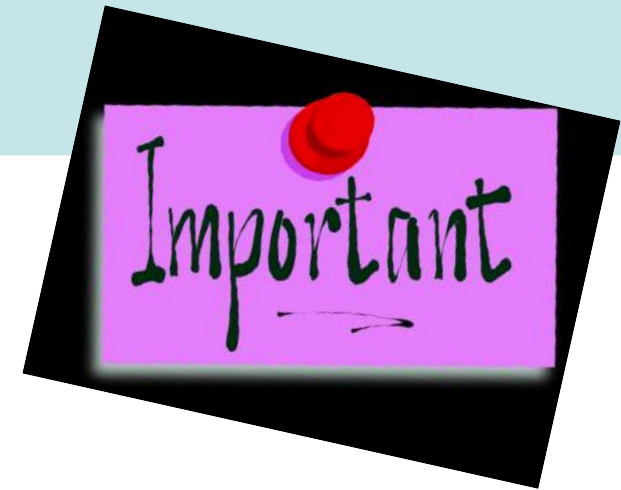


Distribution des lipides d'origine alimentaire (2)



Voie Exogène: Que retenir?

- Lipides issus de l'alimentation --> transportés par les **chylomicrons**



- composition des chylomicrons-->

 - essentiellement TG avec ApoB48, ApoE, ApoC2, Apo A1

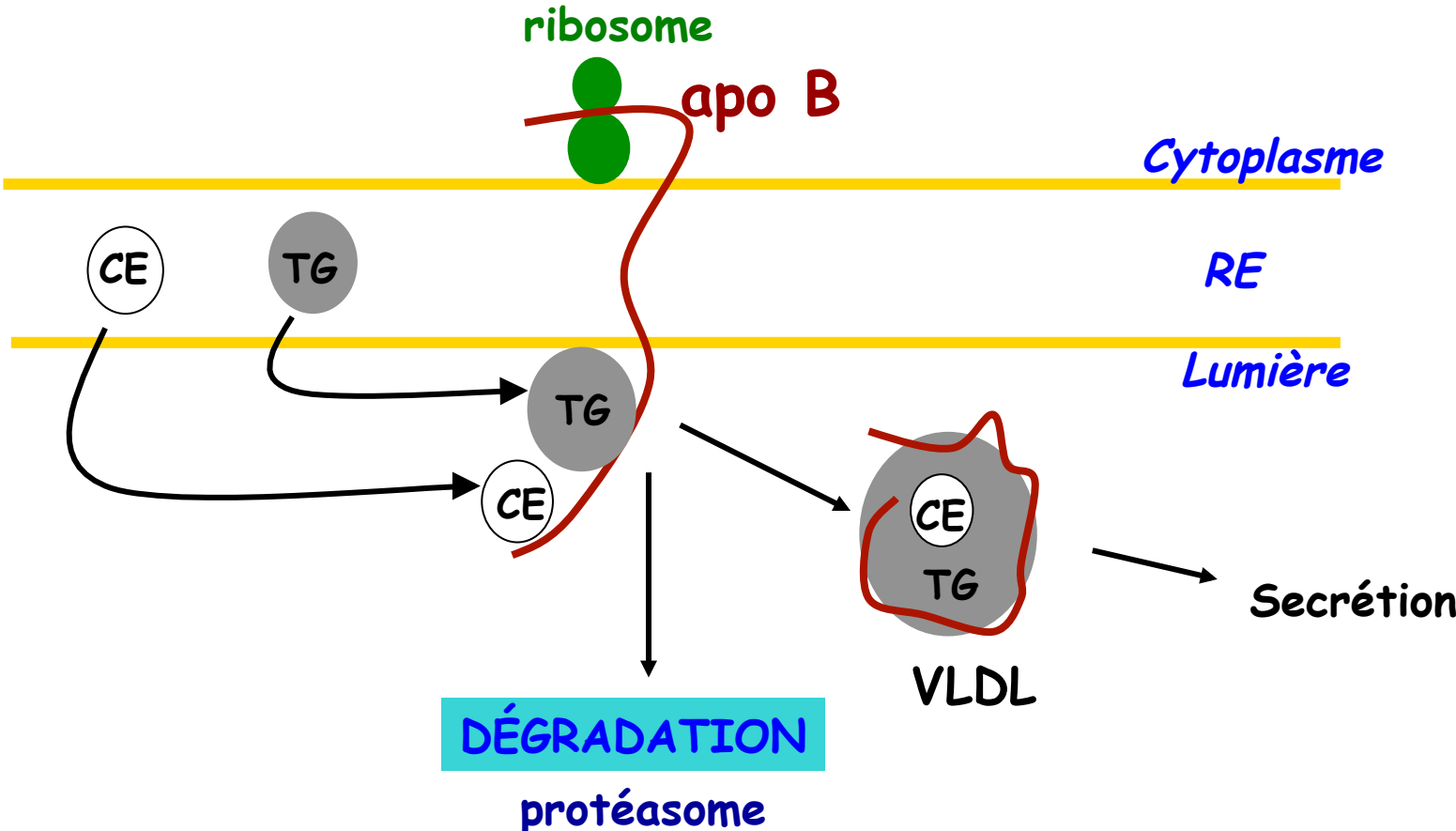
- distribution des lipides aux tissus périphériques par action LPL

- retour au foie sous forme de remnants de chylomicrons

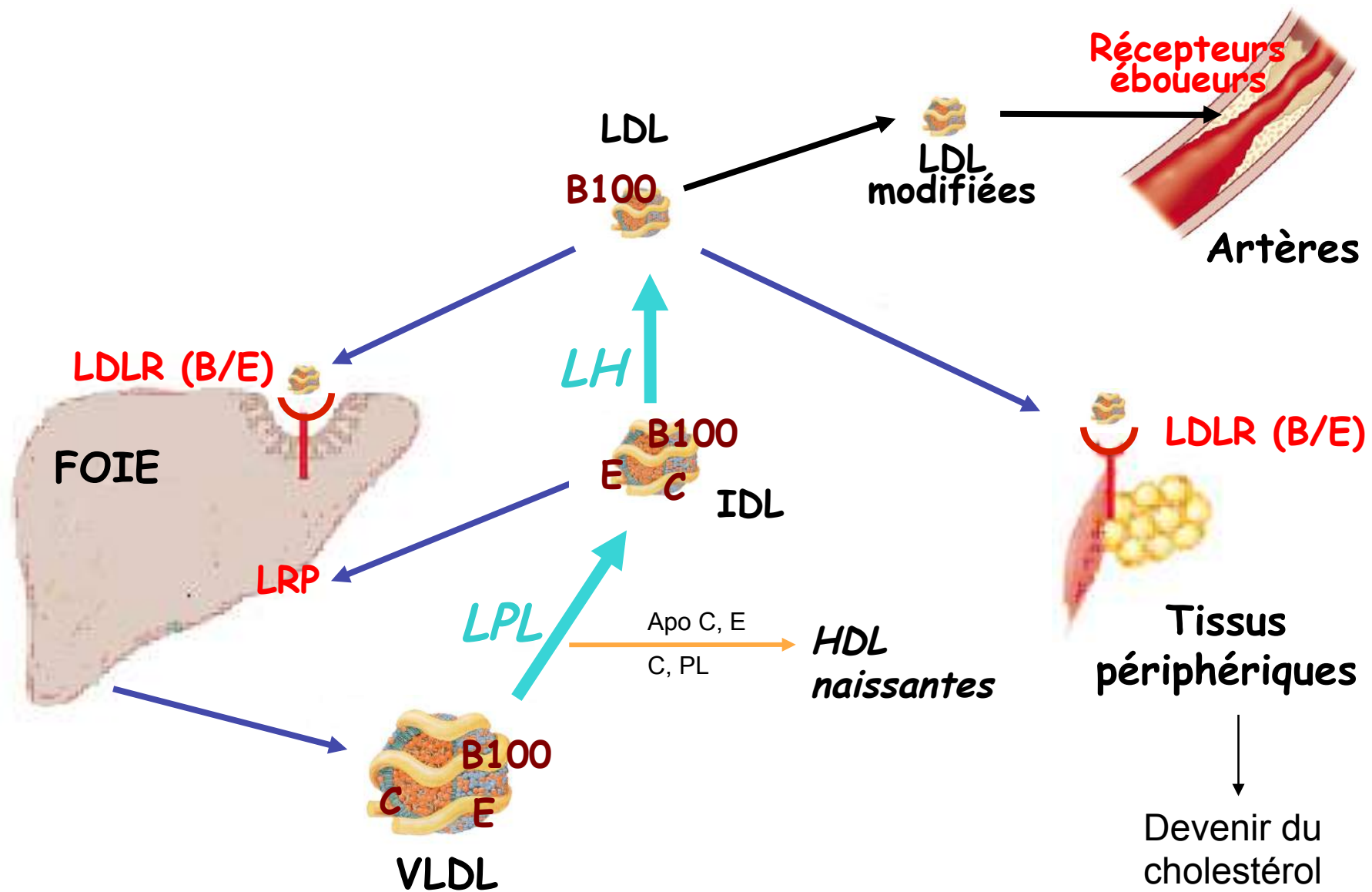
- formation des HDL naissants.

Le transport du foie vers les tissus extra hépatiques la voie endogène

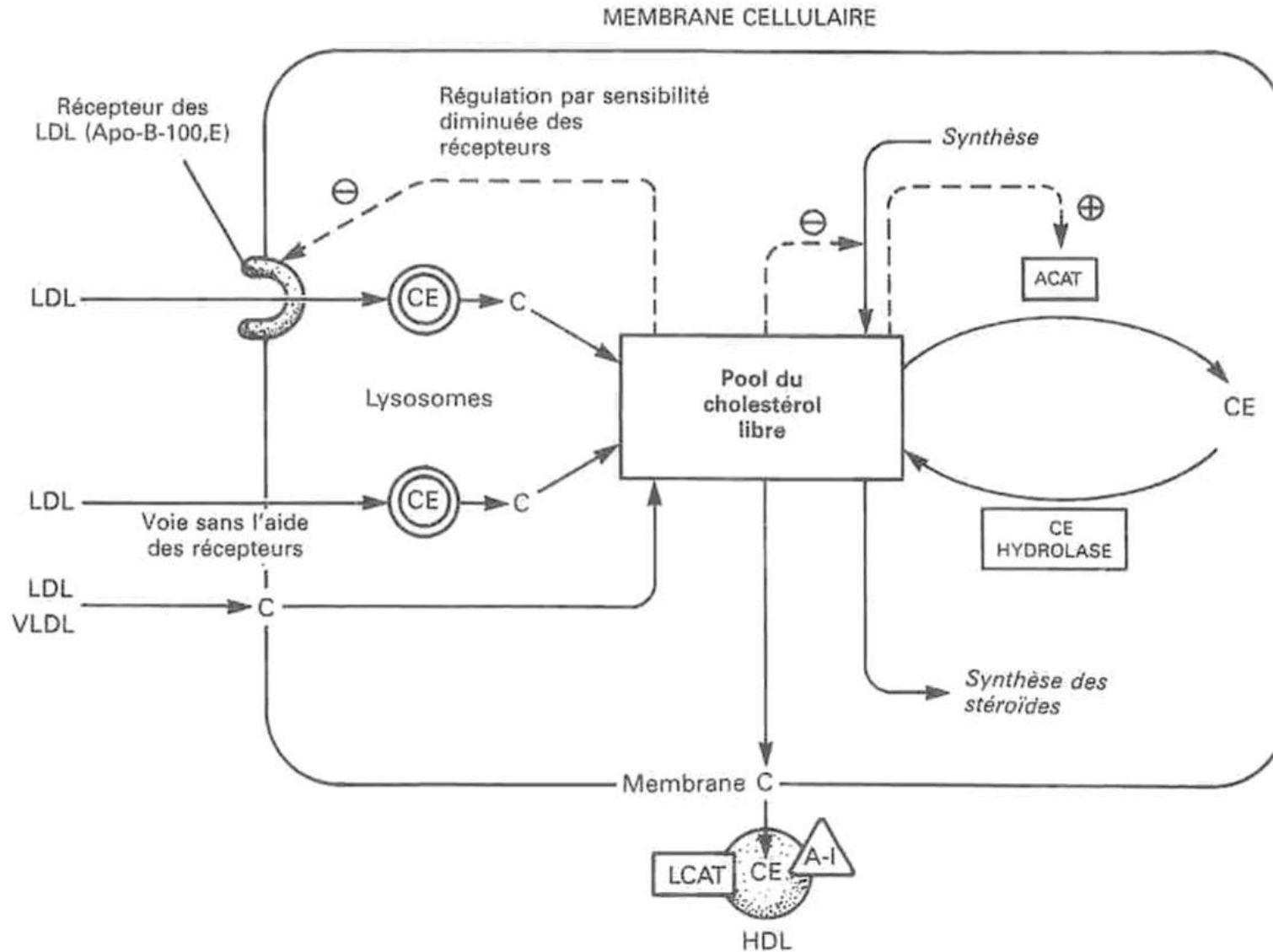
Biosynthèse des VLDL



Distribution des lipides synthétisés ou recyclés par le foie



Régulation du Cholestérol intracellulaire



Voie endogène: que retenir?

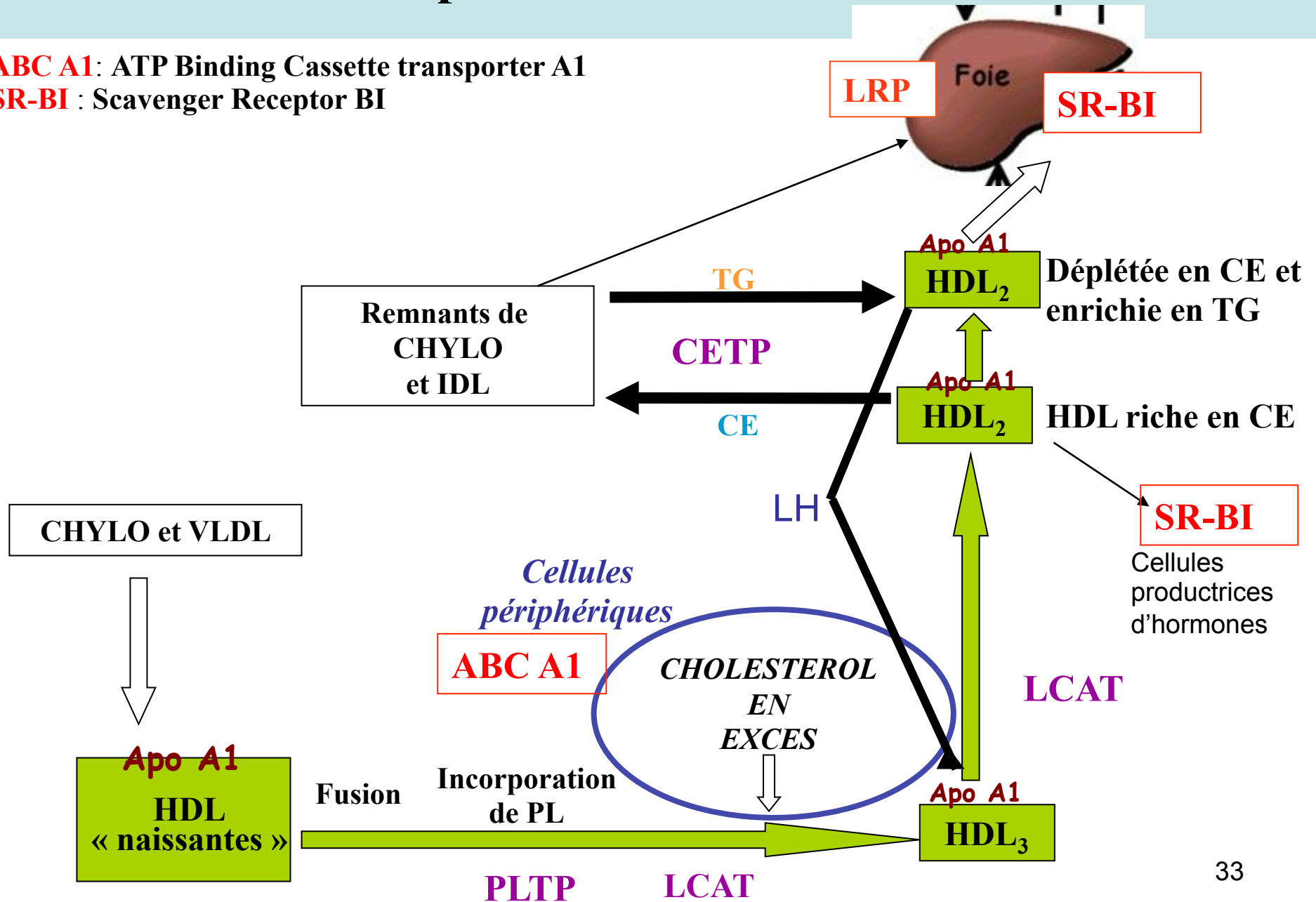


- Transport des lipides synthétisés/recyclés par le foie --> transportés par les **VLDL**
- composition des VLDL--> essentiellement TG avec ApoB100, ApoE, ApoC2,
- distribution des lipides aux tissus périphériques par action LPL
naissance IDL --> distribution TG par action LH--> LDL
ou retour au foie (LRP)
naissance LDL --> distribution cholestérol aux ϕ (LDLR)
ou retour au foie (LDLR)
- formation des HDL naissants.

Le transport du cholestérol de la périphérie vers le foie la voie inverse

Schéma simplifié du métabolisme des HDL

ABC A1: ATP Binding Cassette transporter A1
SR-BI: Scavenger Receptor BI

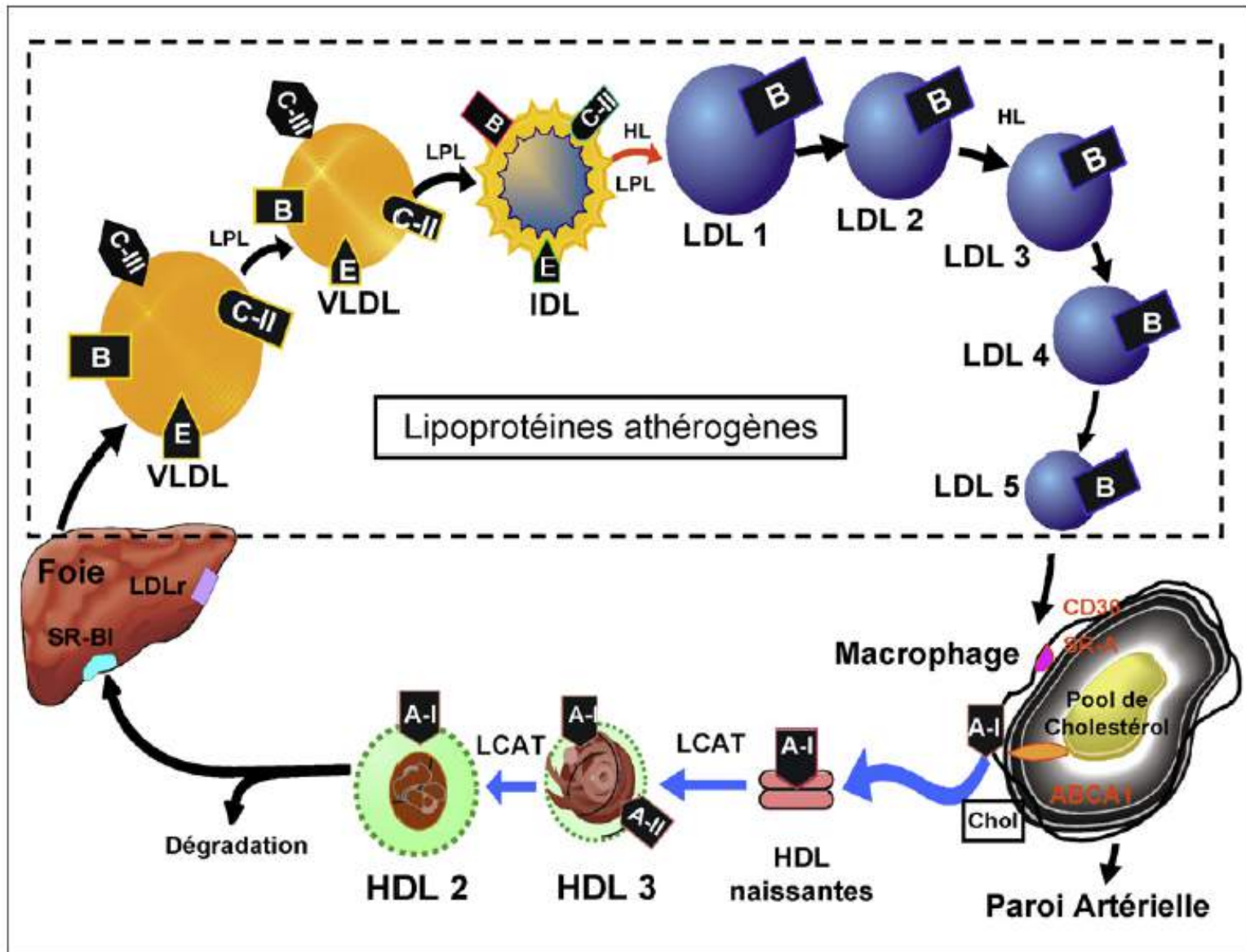


Voie inverse: que retenir?

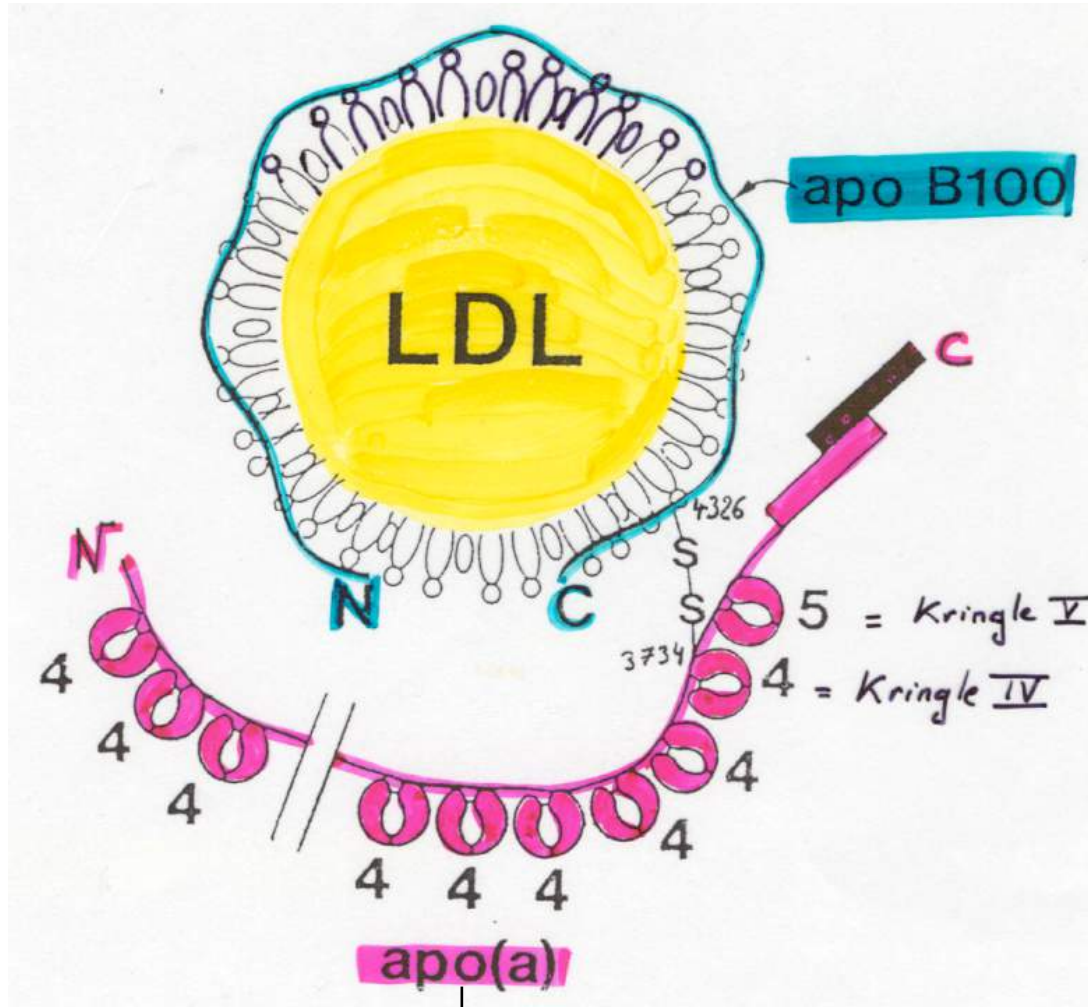


- Voie de transport retour du cholestérol depuis la périphérie jusqu'au foie
- intervention des HDL (« bon cholestérol »)
 - Naissants= phospholipides, cholestérol, ApoE, ApoA1 et captant Apo C à partir des autres lipoprotéines
 - HDL3= ramassent le cholestérol en périphérie et le stockent sous forme CE
 - HDL2 = échanges CE et TG avec remnants chylo et IDL
 - action LH redonne des HDL3 qui se chargent en CE...etc

Lipoprotéines et transport des lipides



Une particularité: La Lp(a)



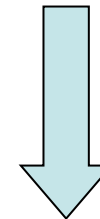
glycoprotéine spécifique de grande taille, très riche en acide sialique

Lipoprotéine à fonction encore inconnue

- Type de LDL avec l'apo B100 relié par un pont disulfure à l'apo(a)

- apo (a) → forte homologie avec le plasminogène:

34 isoformes de existence de polymorphismes de séquence



Pourrait constituer un facteur de risque favorisant l'accident cardiovasculaire aigu

Sommaire

- Rappel des lipides
- La biosynthèse du cholestérol
- Le transport plasmatique des lipides:
 - Les lipoprotéines
 - Le métabolisme des lipoprotéines
- Les pathologies du métabolisme des lipoprotéines: dyslipoprotéinémies primaires
 - Description, diagnostic
 - Traitement

Diagnostic: interrogatoire et examen clinique

Diagnostic des dyslipoprotéinémies est fait initialement à l'interrogatoire et à **l'examen clinique**:

-Recherche d'antécédents familiaux

-Recherche de signes révélant un dépôt extravasculaire de cholestérol notamment:

Les xanthomes (petites tumeurs bénignes constituées de tissu conjonctif) riches en dépôts lipidiques

Xanthomes cutanés

Xanthomes tendineux (Achille, extenseurs des doigts)



Xanthélasma : variété particulière de xanthomes, correspondant à des petites tumeurs bénignes constituées de macrophages associés à un dépôt riche en lipides



L'arc cornéen (gérontoxon, arc sénile ou arc lipoïdique). Il correspond à une tâche de coloration blanc grisâtre ou tirant sur le jaune, se situant autour de l'iris.



Diagnostic: bilan biologique



Bilan lipidique de « base »: EAL =Exploration d'une Anomalie Lipidique

Impérativement à jeun depuis 12-14 heures

Diagnostic: bilan biologique

Bilan lipidique de « base »: EAL

Comporte :

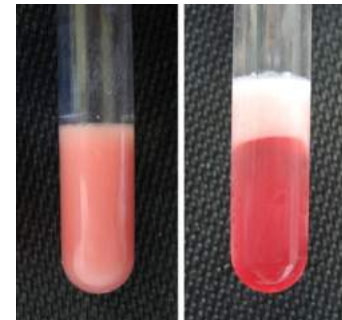
-aspect du sérum au moment de la décantation (si opalescent ou lactescent --> +12h à +4°C, anneau de crémage signe l'excès de chylomicrons)

-dosage des triglycérides (TG)

-dosage du cholestérol total (CT)

-dosage du cholestérol-HDL (C-HDL)

-calcul du cholestérol-LDL (C-LDL)



Bilan lipidique « normal »

Aspect **limpide** du sérum

TG= 0,4-1,8 mmol/l

CT= < 5mmol/l

C-HDL= > 1,2 mmol/l

} Test colorimétrique
enzymatique

Formule de Friedewald

Chol-LDL = Chol. Tot – (Chol-HDL) – (TG/2,2) en mmol/l

Rem: Non applicable si TG > 4mmol/l, TG/5 si en g/l

C-LDL= < 3 mmol/l

Quand le bilan de base est pathologique.....

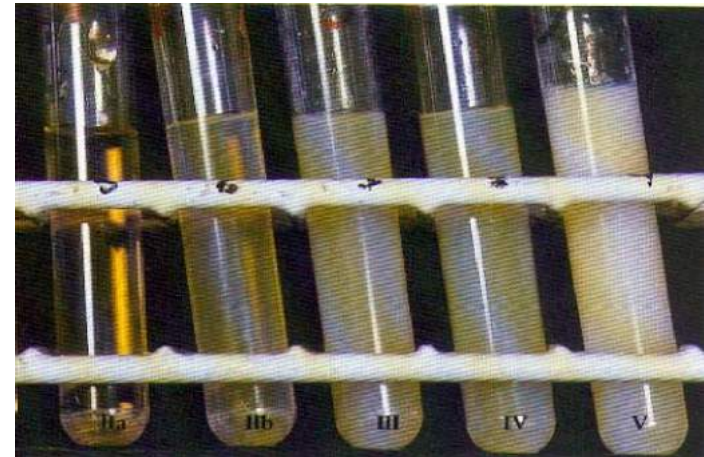
-aspect **opalescent**: excès de chylomicrons/VLDL

-aspect **lactescent** : signe hyperTG sévère

-si $TG > 4 \text{ mmol/l}$ --> calcul du C-LDL faussé

-dosage de l'apoprotéine B

-dosage direct du C-LDL (dosage délicat)



-si $0,9 < C\text{-HDL} < 2,05 \text{ mmol/l}$ --> vérifier par dosage de l'apo A1

Explorations plus complexes si nécessaire (électrophorèse, typage des apoE, dosage de l'activité de la LPL....etc...)

Les méthodes historiques

Méthodes de fractionnement des lipoprotéines:

* ULTRACENTRIFUGATION DE FLOTTATION

Chylomicrons

VLDL (Very Low-Density Lipoprotein)

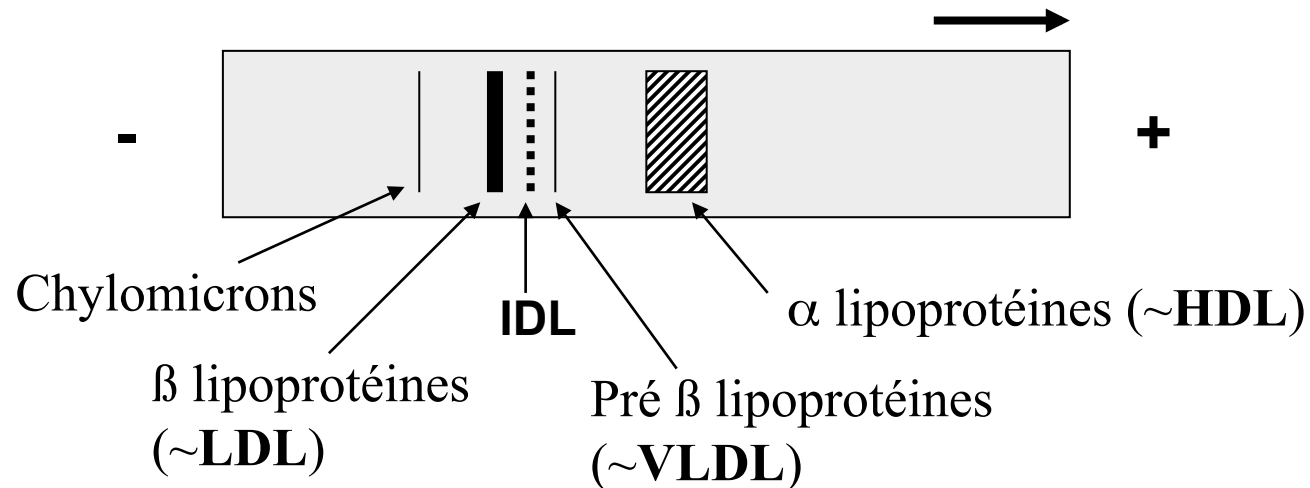
IDL (Intermediate-Density Lipoprotein)

LDL (Low-Density Lipoprotein)

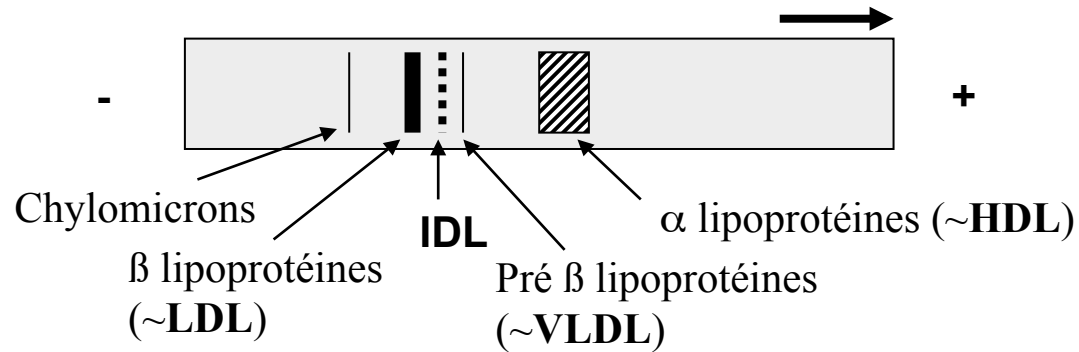
HDL (High-Density Lipoprotein)



* MIGRATION ELECTROPHORETETIQUE EN AGAROSE



Dyslipoprotéinémies selon Frédrickson



Type	Lipoprotéines augmentées	Cholestérol	Triglycérides
I	chylomicrons	+ normal	augmentés +++
IIa	LDL	augmenté +++	normaux
IIb	VLDL et LDL	augmenté ++	augmentés ++
III	remnants et IDL	augmenté +++	augmentés ++
IV	VLDL	+ normal	augmentés ++
V	chylomicrons et VLDL	augmenté	augmentés +++

Hyperlipidémies primaires

1/ hypercholestérolémie

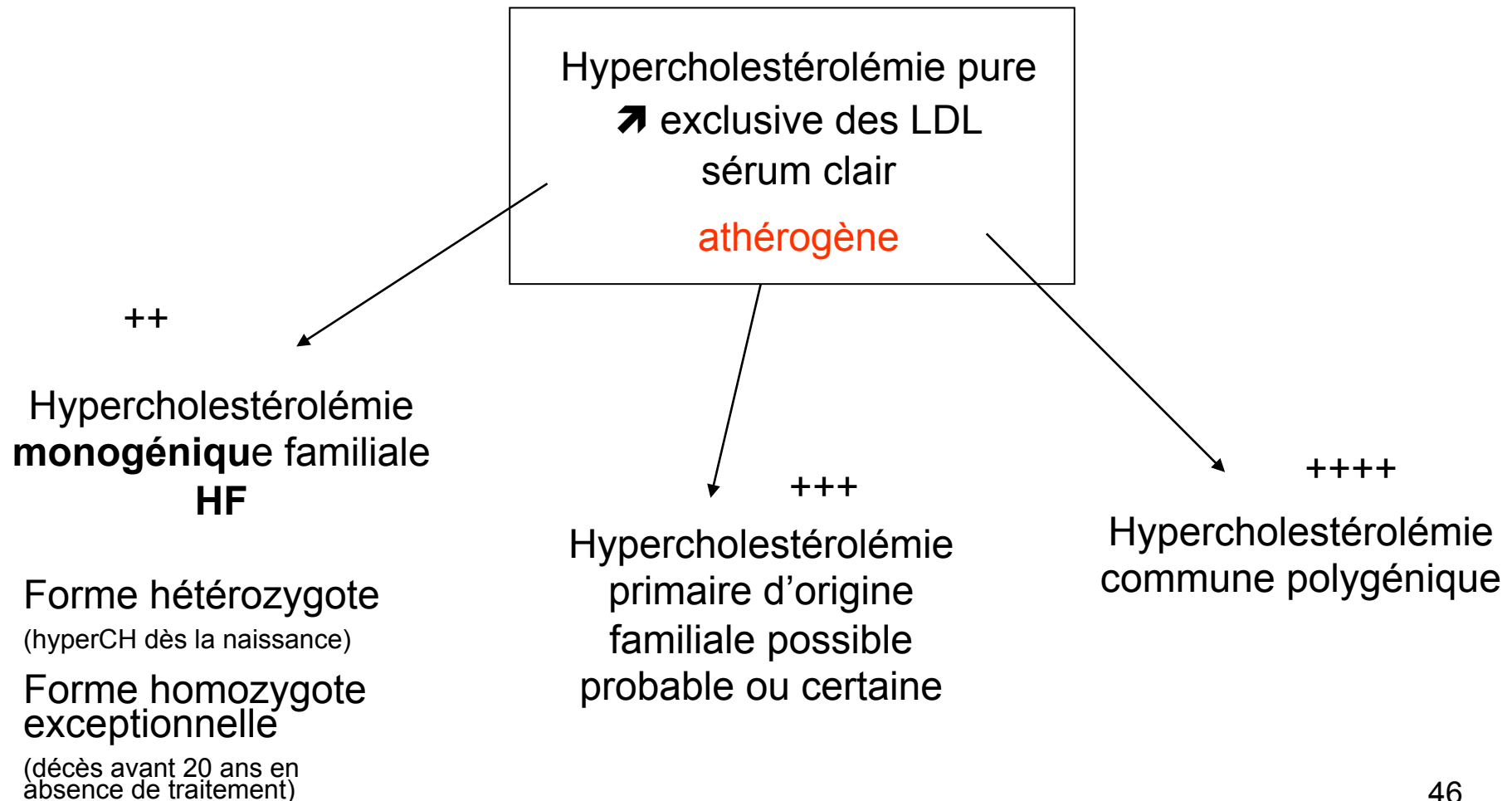
Classification génétique et métabolique des hyperlipidémies primaires majeures

Maladies	Chol. plasm.	TG plasm.	Excès lipoprot.	WHO type	Prévalence relative	Hérédité	Xanthomes	Risques athéroscl.
Hypercholestérolémie familiale	+++	normal +	LDL	IIa IIb	++	autosomale dominante	tendons plans	+++
Hyperlipémie familiale combinée	+	+	LDL VLDL	IIa IIb, IV	+++	indéterminée ? dominante	-	++
Hypertriglycéridémie familiale	+	+++	VLDL (+CM)	IV V	+	autosomale dominante	éruptifs	?
Déficiance en lipoprotéine lipase, déficiance en apo C-II	+	+++	CM VLDL	I, V	+	autosomale récessive	éruptifs	?
Hyperlipoprotéinémie type III	++	++	VLDL, IDL, CM fantômes	III	+	Apo E-3 déficient	éruptifs tubéreux plans	++
Hypercholestérolémie commune	+	normal	LDL	IIa	++++	polygénique	-	+

Hyperlipidémies primaires

1/ hypercholestérolémie

Hyperlipoprotéïnémie type IIa



Hyperlipidémies primaires

1/ hypercholestérolémie

Hypercholestérolémies Familiales Monogéniques

→ Anomalies du métabolisme des LDL

- par déficit en récepteur des LDL

- Prévalence : 1/500 (hétérozygotes)
- Autosomique et dominant
- Mutations du gène du récepteur des LDL (>600, 5 classes, liens génotype-phénotype)
- 3% des sujets avec maladies cardiovasculaires (MCV)
- Xanthomes
- Hyper Chol LDL,
- Hyper Apo B (x2-3 hétéro ou x6 homozygote)

–**Athérogène +++** : Probabilité IDM à 60 ans : x 5 (75 vs 15%)

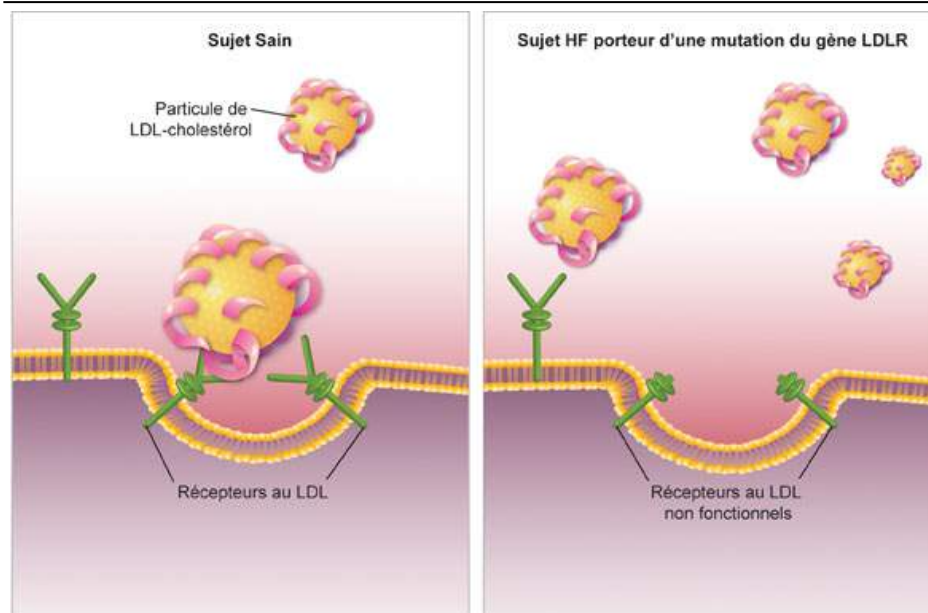
Hyperlipidémies primaires

1/ hypercholestérolémie

Hypercholestérolémies Familiales Monogéniques

→ Anomalies du métabolisme des LDL

- par déficit en récepteur des LDL



-Athérogène +++ : Probabilité IDM à 60 ans : x 5 (75 vs 15%)

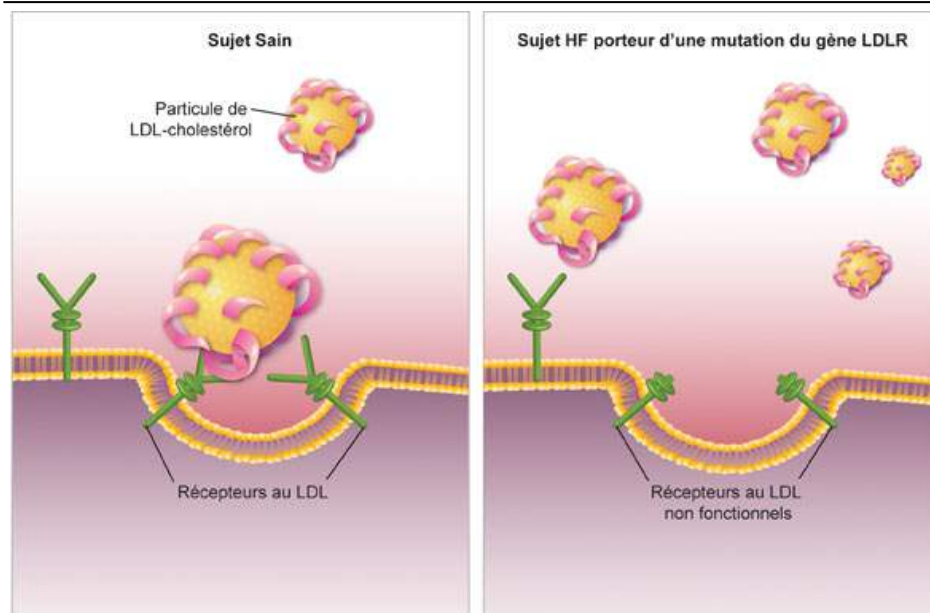
Hyperlipidémies primaires

1/ hypercholestérolémie

Hypercholestérolémies Familiales Monogéniques

→ Anomalies du métabolisme des LDL

- par déficit en récepteur des LDL



–Athérogène +++ : Probabilité IDM à 60 ans : x 5 (75 vs 15%)

- par déficit de l'apo B100

–Prévalence : 1/500 (hétérozygotes)
–Autosomique et dominant
–3 Mutations : **R3500Q**, R3500W, R3531C), site de reconnaissance du récepteur
▶ baisse affinité
–Très peu d'homozygotes
–Variabilité phénotypique importante
–Tableau clinique moins sévères : Xanthomes + rares
–Hyper Chol-LDL, Hyper Apo B (moins que pour LDL-R)

Athérogène ++ : mais incidence + faible d'IDM

Hyperlipidémies primaires

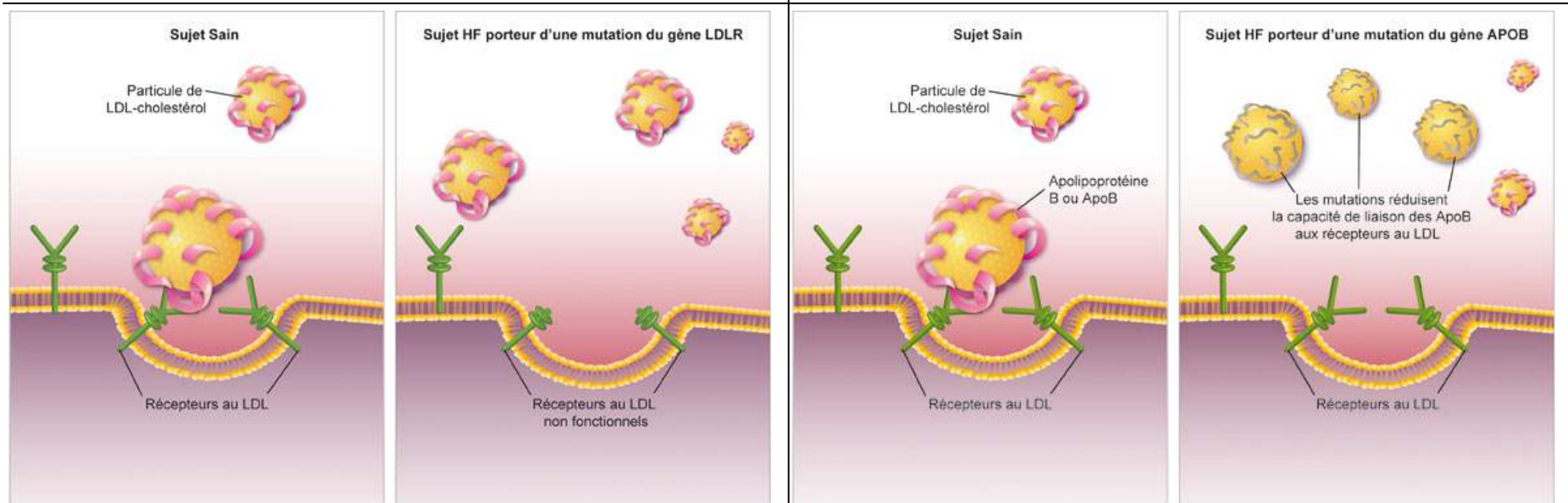
1/ hypercholestérolémie

Hypercholestérolémies Familiales Monogéniques

→ Anomalies du métabolisme des LDL

- par déficit en récepteur des LDL

- par déficit de l'apo B100



-Athérogène +++ : Probabilité IDM à 60 ans : x 5 (75 vs 15%)

Athérogène ++ : mais incidence + faible d'IDM

Hyperlipidémies primaires

2/ hypertriglycéridémie

Classification génétique et métabolique des hyperlipidémies primaires majeures

Maladies	Chol. plasm.	TG plasm.	Excès lipoprot.	WHO type	Prévalence relative	Hérédité	Xanthomes	Risques athérosc.
Hypercholestérolémie familiale	+++	normal +	LDL	IIa IIb	++	autosomale dominante	tendons plans	+++
Hyperlipémie familiale combinée	+	+	LDL VLDL	IIa IIb, IV	+++	indéterminée ? dominante	-	++
Hypertriglycéridémie familiale	+	+++	VLDL (+CM)	IV V	+	autosomale dominante	éruptifs	?
Déficiencia en lipoprotéine lipase, déficiencia en apo C-II	+	+++	CM VLDL	I, V	+	autosomale récessive	éruptifs	?
Hyperlipoprotéinémie type III	++	++	VLDL, IDL, CM fantômes	III	+	Apo E-3 déficient	éruptifs tubéreux plans	++
Hypercholestérolémie commune	+	normal	LDL	IIa	++++	polygénique	-	+

Rare, risque de pancréatite aiguë

Surproduction hépatique de VLDL, mécanisme moléculaire pas précisément identifié

Hyperlipidémies primaires

3/ hyperlipidémies mixtes

Classification génétique et métabolique des hyperlipidémies primaires majeures

Maladies	Chol. plasm.	TG plasm.	Excès lipoprot.	WHO type	Prévalence relative	Hérédité	Xanthomes	Risques athéroscl.
Hypercholestérolémie familiale	+++	normal +	LDL	IIa IIb	++	autosomale dominante	tendons plans	+++
Hyperlipémie familiale combinée	+	+	LDL VLDL	IIa IIb, IV	+++	indéterminée ? dominante	-	++
Hypertriglycéridémie familiale	+	+++	VLDL (+CM)	IV V	+	autosomale dominante	éruptifs	?
Déficience en lipoprotéine lipase, déficience en apo C-II	+	+++	CM VLDL	I, V	+	autosomale récessive	éruptifs	?
Hyperlipoprotéïnémie type III	++	++	VLDL, IDL, CM fantômes	III	+	Apo E-3 déficient	éruptifs tubéreux plans	++
Hypercholestérolémie commune	+	normal	LDL	IIa	++++	polygénique	-	+

Hyperlipidémie mixte rare, résultant d'anomalies génétiques de l'apo E

➔ Défaut de transformation des VLDL en LDL, accumulation de IDL

Hyperlipidémies primaires

3/ hyperlipidémies mixtes

- **Apo E**, 299aa, Chylomicrons, VLDL, IDL, HDL

- **3 isoformes**

- E3 (80%),
- E2 (R158C,7%),
- E4 (C112R,12%)

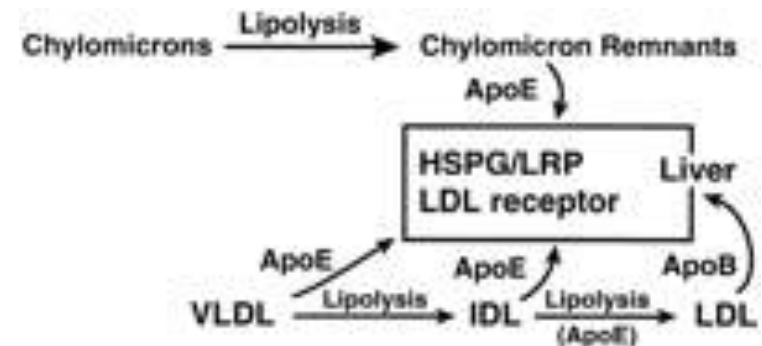
codées par 3 allèles $\epsilon 3$, $\epsilon 2$, $\epsilon 4$

- **Existence de 6 génotypes possibles:**

- E2/E2 ; E2/ E3; E2/ E4
- E3/E3; E3/ E4
- E4/E4

- **Affinité pour récepteur : E4>E3>E2** non reconnu

↗ cholestérolémie
↗ triglycéridémie
hyperlipo type III



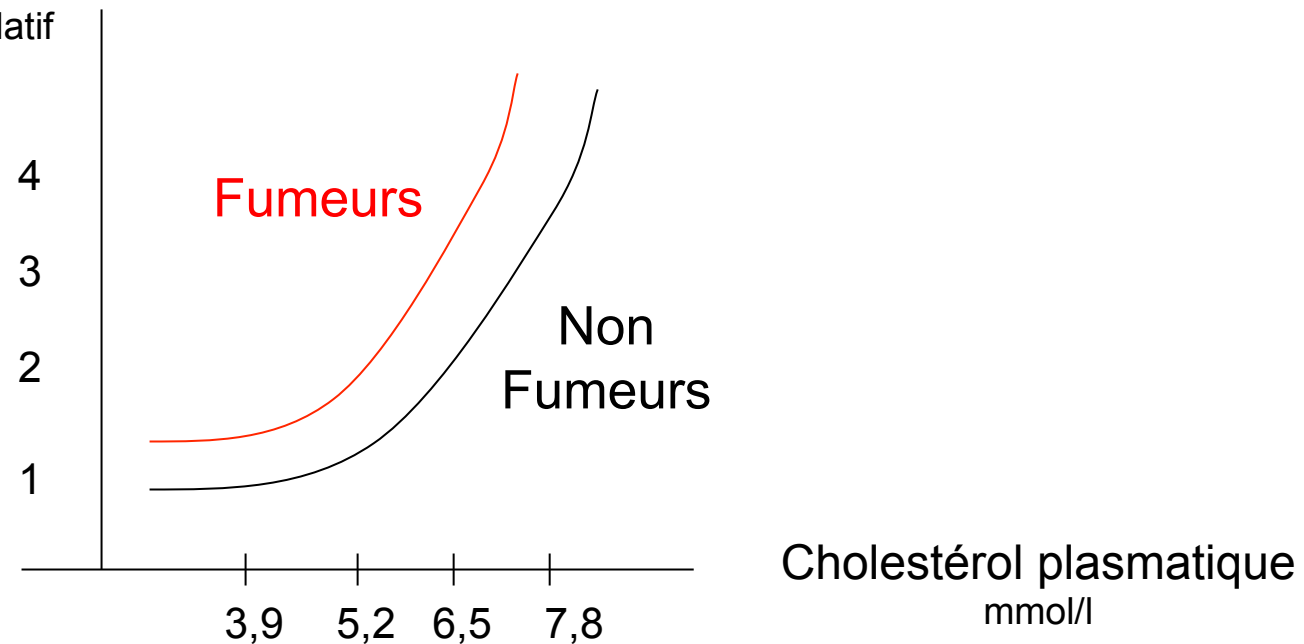
Hyperlipidémies secondaires

Etiologies	type
Hypothyroïdies	HCh/HM
Choléstase	HCh
Syndrome néphrotique	Hmixte
Insuffisance rénale chronique	HTg/HM
alccolisme	HTg
diabète	HTg
Hyperlipdémies iatrogènes	
Oestrogènes	Htg
Corticoïdes	HM/HTg
Rétinoïdes	HTg
Antirétroviraux	HTg
Ciclosporine	HCh/HM
Diurétiques, b bloquants	HTg

Dyslipidémies et risque cardiovasculaire

Risque cardiovasculaire

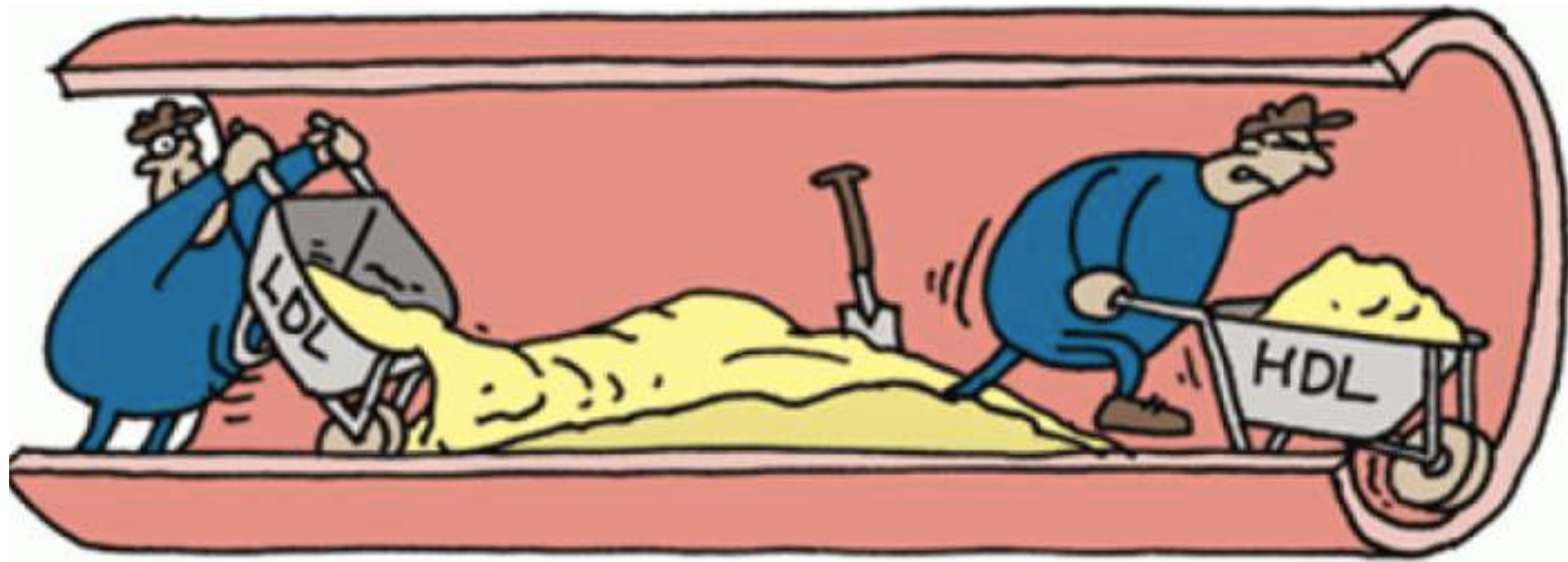
en risque relatif



Relation exponentielle entre cholestérolémie et mortalité cardiovasculaire, inverse avec HDL

hyperTG consitue aussi un facteur de risque

Notion de « bon » et « mauvais » cholestérol



Mécanisme de l'athérosclérose

Athérosclérose = processus naturel de réponse à une agression chronique de la paroi artérielle

- physique (hypertension, étirement)
- chimiques (agents toxiques, radicaux oxydants)
- biologiques (bactéries, CMV...)



Microlésions,
afflux de lipoprotéines pour fournir les lipides
nécessaires à la réparation cellulaire

Mais

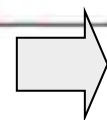
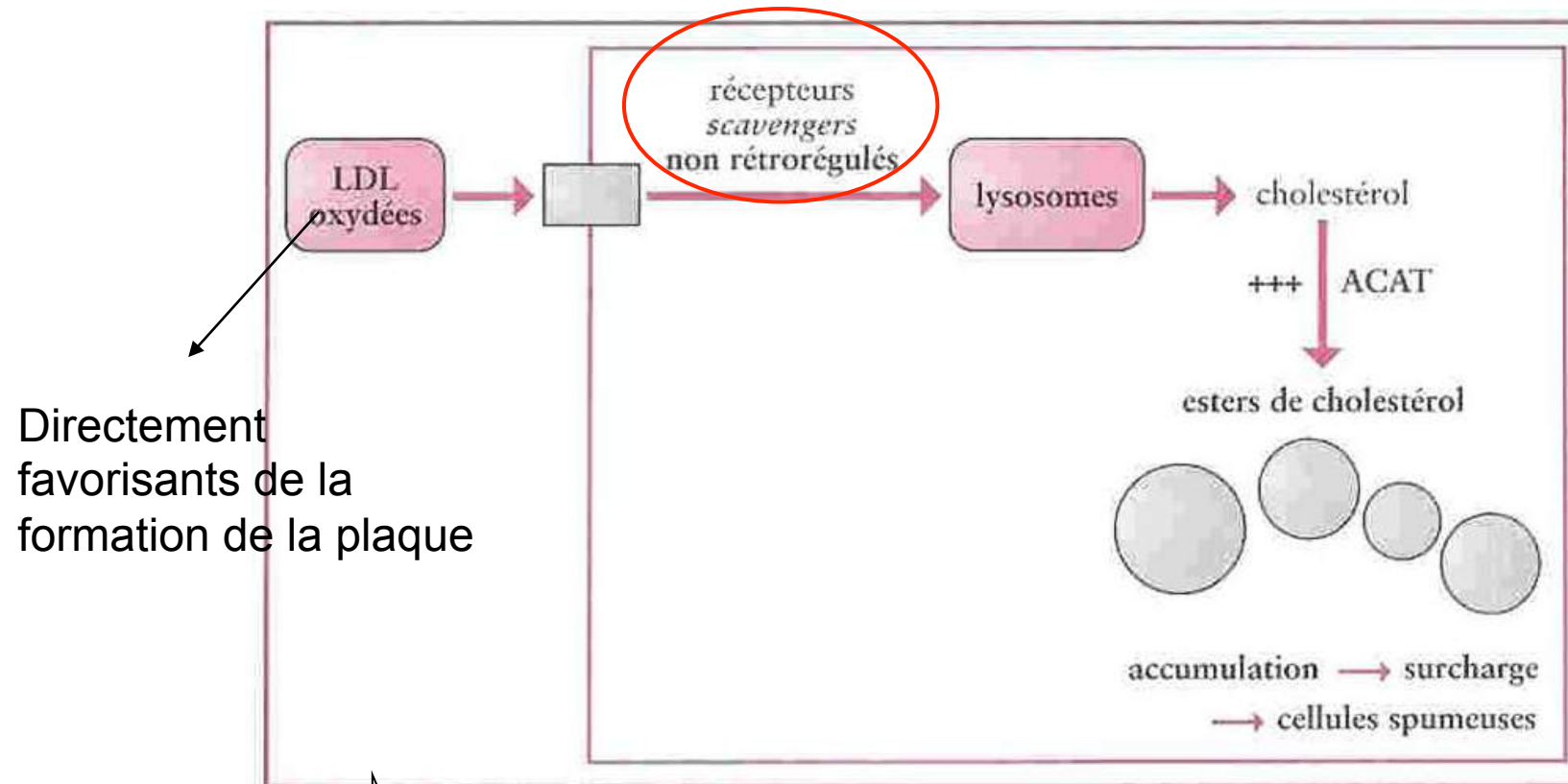
LDL en excès ds le sg peuvent être modifiés par oxydation,
ne sont plus reconnus par les récepteurs des LDL
s'accumulent dans la matrice extra cellulaire → corps étrangers



INFLAMMATION, attraction des macrophages

Mécanisme de l'athérosclérose

Transformation des macrophages en cellules spumeuses par les LDL oxydées



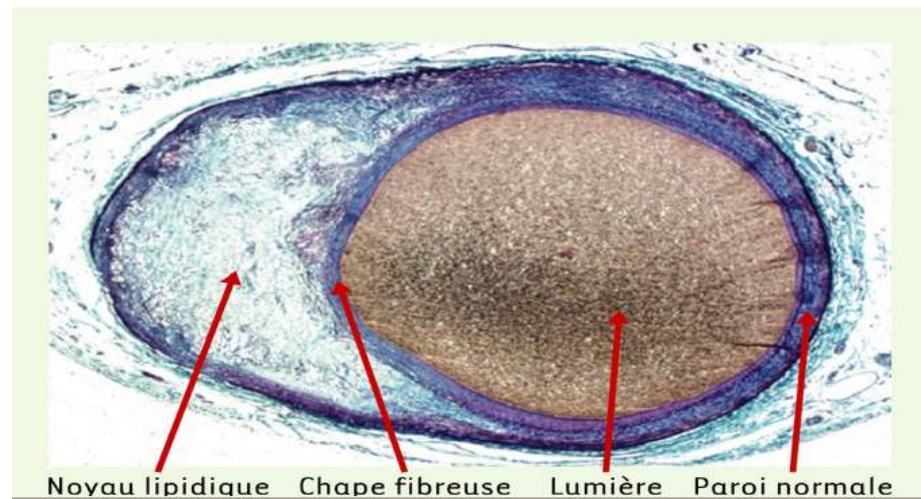
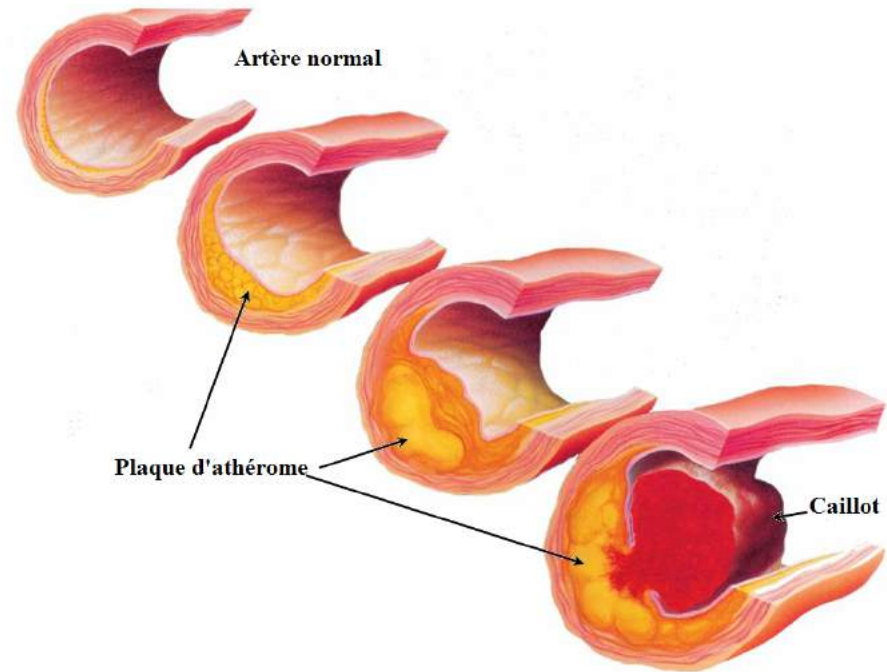
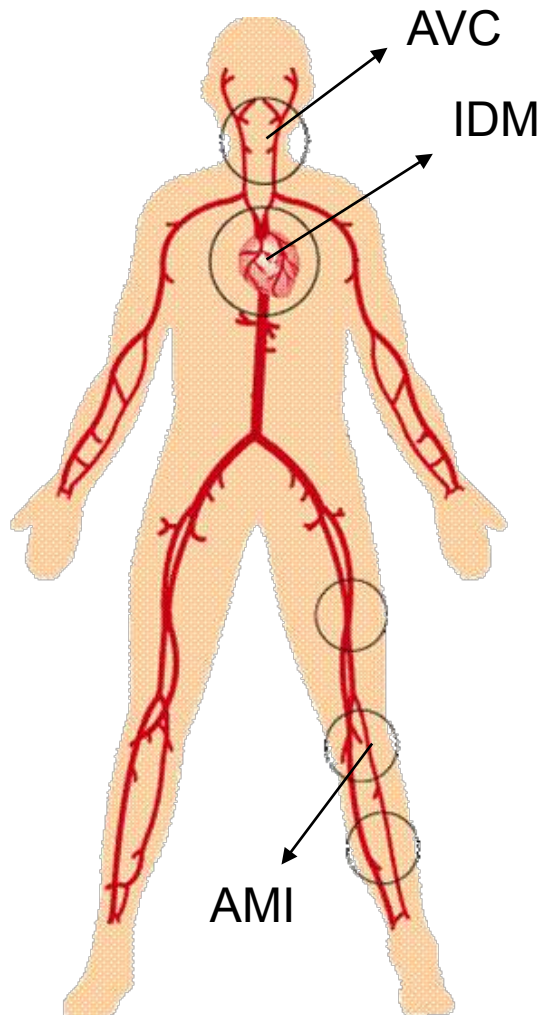
Entretien de la réaction inflammatoire

Fragilisation de l'endothélium

Activation des processus d'hémostase → thrombus....

Les plaques d'athérosclérose

Localisations



Pourquoi traiter les hyperlipidémies?

En 1er pour diminuer le risque cardiovasculaire

Mais ne sont pas les seuls facteurs de risque (>200!)

modifiables

- hypercholestérolémie, hypo C-HDLémie
- hypertension artérielle
- tabagisme
- diabète sucré
- hyperfibrinogénémié
- hyperhomocystéinémie
- hyperTG
- surpoids.....

non modifiables

- ATCD personnels de MCV
- ATCD familiaux de MCV précoces
- sexe masculin
- âge

Comment traiter les hyperlipidémies?

- Selon l'importance du risque cardiovasculaire
objectif « normolipémiant » à atteindre +/- drastique, mais le C-LDL n'est pas l'unique facteur à considérer...

Catégorie de risque	Objectif thérapeutique du LDL-cholestérol	Seuil de LDL-cholestérol pour une intervention médicamenteuse après échec du traitement non médicamenteux
Elevé*	< 2,6 mmol/l	≥ 2,6 mmol/l
Intermédiaire	< 3,4 mmol/l	≥ 3,4 mmol/l
Faible	< 3,4 mmol/l	≥ 4,1 mmol/l
Très faible (0-1 FRCV)	< 4,1 mmol/l	≥ 4,9 mmol/l

- En première intention: diététique
- Si objectif fixé non atteint : adjonction d'un traitement hypolipidémiant

Modulations du métabolisme des lipides

- **Statines :**

inhibiteur de l'HMG-CoA réductase: **hypocholestérolémiant**

- **Résines séquestrantes** : résines anioniques non absorbées, chélatent les acides biliaires au niveau intestinal et diminuent leur cycle entéro-hépatique

↗ captation du cholestérol par le foie pour la néo-synthèse de sels biliaires d'où ↘ cholestérolémie = **Hypocholestérolémiant**

- **Fibrates :**

forte action (diminution de 40 à 60 %) par effets combinés sur production et catabolisme des VLDL: **Hypotriglycéridémiant et hypocholestérolémiant:**

- **Huiles de poisson** : acides gras oméga 3.

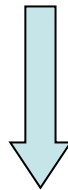
Hypotriglycéridémiant par des mécanismes en partie inconnus.

- **Antioxydants (vitamine E)** : pourraient inhiber l'oxydation des LDL

Le mode d'action des statines

Inhibition de l'HMG CoA réductase

- ↘ synthèse hépatique de cholestérol
- ↗ récepteurs à haute affinité des LDL et extraction hépatique des LDL et VLDL plasmatiques circulants.

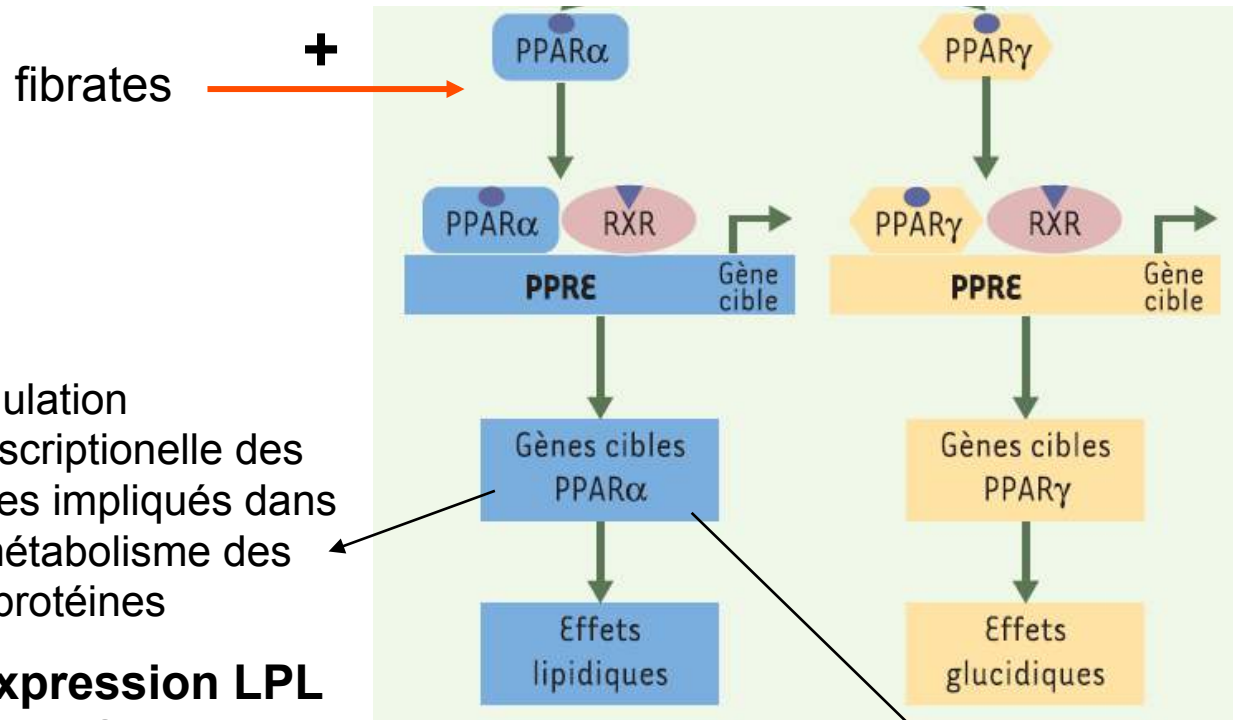


- ↘ LDL et VLDL plasmatiques
- ↘ cholestérolémie

Rem: réduction des LDL est dose dépendante avec les différentes statines.
doses habituellement préconisées = 20 et 30 % de réduction (50 % avec fortes doses)

Le mode d'action des fibrates

PPAR, peroxisome proliferator activating receptors



Régulation transcriptionnelle des gènes impliqués dans le métabolisme des lipoprotéines

↗expression LPL

↘Apo CIII

↘concentration plasmatique des TG et VLDL

Régulation transcriptionnelle des apo majeures des HDL:

↗Apo AI, Apo AII

↘
↗ HDL

Fibrates ► baisse des TG et augmentation HDL

À retenir du principe du traitement

Mise en route d'un traitement:

après 2 bilans lipidiques, à distance d'épisode aigu avec persistance des anomalies malgré consignes diététiques

choix d'un hypolipidémiant selon études de prévention, niveau de risque de l'individu et cibles lipidiques fixées :

- les **statines** = efficaces sur le cholestérol (LDLc), moins net sur les TG
- les **fibrates** = efficaces sur le cholestérol et les triglycérides,
- les **résines** sont indiquées dans l'hypercholestérolémie pure

La surveillance

-un **bilan lipidique**: tous les 3 mois jusqu'à l'objectif thérapeutique puis 1-2x/an

-un dosage des transaminases et de la CPK

systématiquement à 1 mois puis tous les 3 mois pendant un an, puis 1x/an devant toute suspicion clinique d'atteinte hépatique ou musculaire

Items 129, 129 bis : Dyslipidémies

Collège des Enseignants de Nutrition

Objectifs

ENC :

- Item 129 : Expliquer les facteurs de risque cardio-vasculaire et leur impact pathologique; Prendre en charge les hyperlipoprotéïnémies; Appliquer la prévention primaire et secondaire des facteurs de risque cardio-vasculaire et les stratégies individuelles et collectives.
- Item 129 bis : Diagnostiquer les principales dyslipidémies primitives et secondaires; Connaître les recommandations pour la prise en charge des dyslipidémies.

SPECIFIQUES :

- Diagnostiquer une dyslipidémie et la classer.
- Déterminer les objectifs thérapeutiques en fonction du niveau de risque cardio-vasculaire.
- Prendre en charge une hyperlipidémie et détecter les complications du traitement.
- Mettre en place et accompagner les conseils nutritionnels et les prises médicamenteuses dans une démarche d'éducation thérapeutique.

Pour compléter ou aller plus loin...

Le manuel de référence:

Biochimie et biologie moléculaire (Bernard Sablonnière) chez Omniscience

CHAPITRE 12 Digestion et transport des lipides

CHAPITRE 19: Le métabolisme du cholestérol

Quelques revues:

-Quel bilan lipidique et comment l'interpréter

Michel Farnier Presse Med. 2009; 38: 958–963

- Nouvelles guidelines européennes pour les dyslipidémies

Walter F. Riesen, Nicolas Rodondi, Vanessa Virgini, Bruno Vogt

Rev Med Suisse 2012;8:525-530

Principes de prise en charge des dyslipidémies de l'adulte en 2016

Philippe Moulin, Bruno Vergès, Janvier-Février 2016 VOL 80 MCED www.mced.fr

Internet:

-<http://www.nsfa.asso.fr/spip.php?rubrique81>:

site de la société française d'athérosclérose avec des ressources médicales intéressantes