

UE8 : Nutrition-Métabolisme

Pr. Lehmann-Che

Le 23/09/19, de 13h30 à 15h30

Ronéotypeur : Hortense PASQUIER

Ronéoficheur/ronéolecteur : Raphaëlle MICHON

Cours n°1 : Lipoprotéines, cholestérol et dyslipidémies

Les formules des molécules ne sont pas à connaître

Les étapes de la synthèse du cholestérol sont à connaître seulement dans les grandes lignes

Cours initialement de 3h fait en 2h

QCMs corrigés avec le professeur en fin de cours

AG : acides gras

Apo : apoprotéine

phosphoL : phospholipides

TG : triglycérides

HyperCH : Hypercholestérolémie

HF : Hypercholestérolémie Familiale

I. Rappel des lipides

II. Le métabolisme du cholestérol

A. Introduction

1. Structure et propriétés du cholestérol
2. Rôle physiologique
3. Importance physiopathologique

B. Vue d'ensemble du métabolisme

1. Biosynthèse
2. Elimination
3. Recyclage

C. Biosynthèse du cholestérol

1. L'acétate : précurseur unique
2. Les différentes étapes
3. Bilan énergétique
4. Régulation de la biosynthèse
5. Vue d'ensemble de la biosynthèse des isoprénoïdes

D. Devenir du cholestérol

III. Le transport plasmatique des lipides

A. Les lipoprotéines

1. Structure générale d'une lipoprotéine
2. Les différentes lipoprotéines
3. Types et composition

B. Les acteurs du métabolisme des lipoprotéines

1. Les apoprotéines (apo)
2. Les récepteurs à la surface des cellules
3. Les enzymes et protéines de transport

C. Le métabolisme des lipoprotéines

1. Vue d'ensemble
2. Voie exogène
3. Voie endogène
4. Voie inverse
5. Une particularité : Lp(a)

IV. Les pathologies du métabolisme des lipoprotéines : dyslipoprotéïnémies

A. Diagnostic

1. Interrogatoire et examen clinique
2. Bilan biologique
3. Les méthodes historiques

B. Hyperlipidémies primaires(génétique)

1. Hypercholestérolémie
2. Hypertriglycéridémie
3. Hyperlipidémies mixtes
4. Les hypo-HDLémies

C. Mécanisme de l'athérosclérose

V. QCM

Rappel sur les lipides :

Les lipides sont un groupe de molécules diverses qui compte plus de de 1000 variétés.

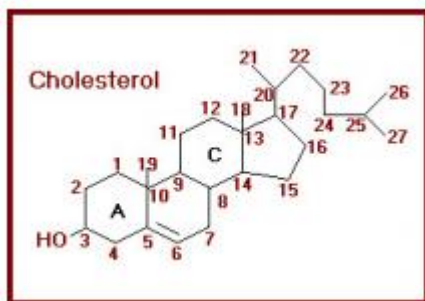
- les glycérolipides, dont les triglycérides, qui constituent une forme de stockage de l'énergie.
- les acides gras, éléments de base, précurseur des lipides.
- les lipides complexes (lipides associés à une ou des protéines), dont certains servent à la signalisation inter-cellulaire et à la base des membranes.
- le cholestérol, précurseurs des acides biliaires, de la vitamine D3 et des hormones stéroïdes.

I. Le métabolisme du cholestérol :

A. Introduction :

1. Structure et propriétés du cholestérol :

Le cholestérol est un extrêmement molécule importante car il est indispensable à la vie en quantité normale ; mais aussi parce qu'il devient toxique en excès (à l'origine des maladies cardiovasculaires).



Le cholestérol est un **lipide neutre**, il fait partie de la famille des **stéroïdes** et possède un noyau **stéroïde**.

Le squelette du cholestérol (et des stéroïdes en général) est très particulier. Il possède 17 carbones avec 4 cycles : 3 phénanthrène auquel est collé le noyau cyclopentane.

La formule développée n'est pas à connaître par cœur, mais la forme particulière des noyaux stéroïdes doit pouvoir être reconnue par les étudiants.

Le cholestérol existe sous 2 formes :

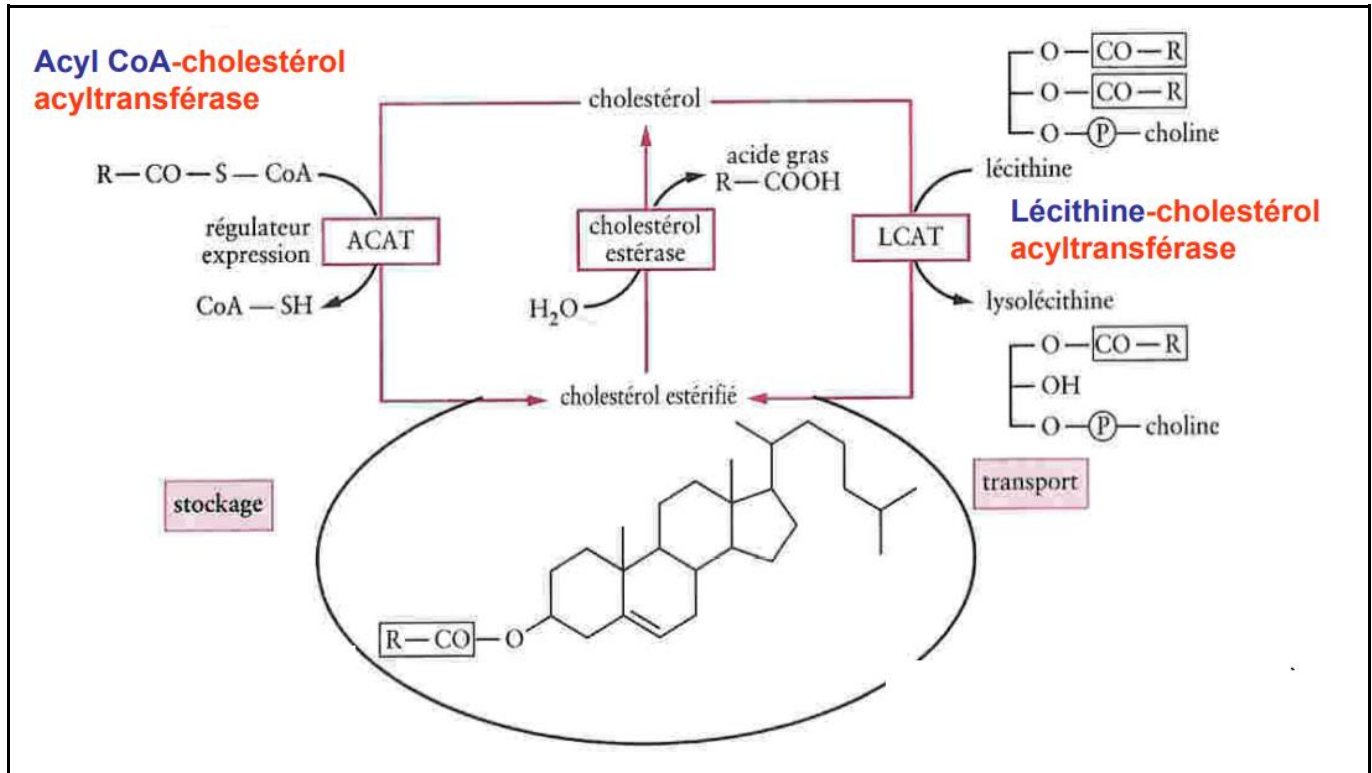
CHOLESTÉROL LIBRE	CHOLESTÉROL ESTÉRIFIÉ
<p>Forme amphipatique : 2 parties</p> <ul style="list-style-type: none"> - Partie hydrophile : hydroxyle OH est la partie exposée. - Partie hydrophobe : Chaîne latérale est cachée (ex : dans les membranes). 	<p>Forme totalement hydrophobe : Acide Gras à longue chaîne, résultant de l'estérification de l'hydroxyle.</p>
<p>Cette forme permet notamment le transport du cholestérol.</p>	<p>Cette forme constitue une forme de stockage.</p>

Explication de l'estérification et de l'hydrolyse d'esters du cholestérol :

L'estérification est une réaction chimique ayant lieu sur un **hydroxyle -OH**, le transformant en un acide gras à longue chaîne, ce qui le rend totalement hydrophobe. Il devient donc apte au stockage.

Le passage de l'un à l'autre va lui permettre d'avoir des rôles différents dans la cellule selon sa forme, et d'être notamment véhiculé.

Il existe un double équipement enzymatique pour l'estérification du cholestérol :



<p><i>Forme libre à forme hydrophobe :</i></p> <p>En intra-cellulaire (dans le RE) : l'ACAT (Acyl CoA-cholestérol acyltransférase) transfère le groupement Acyl de l'Acyl-coa sur la fonction OH du cholestérol, ce qui donne un ester de cholestérol hydrophobe</p>	<p><i>Forme hydrophobe à forme libre</i></p> <p>Quelque soit la localisation, la réaction inverse se fait par la cholestérol estérase, qui lyse l'ester pour redonner du cholestérol pour libérer soit l'acyl, soit la lécithine.</p>	<p><i>Forme libre à forme hydrophobe :</i></p> <p>En extra-cellulaire (dans le sang, associé aux lipoprotéines) : la LCAT (Lécithine-cholestérol acyltransférase) transfère une lécithine (phosphatidylcholine) sur la partie OH du cholestérol pour estérifier.</p>
--	--	--

2. Rôle physiologique essentiel :

Le cholestérol est indispensable à de nombreux animaux, y compris l'Homme, il est présent dans tous les tissus.

Il a un rôle de structure :

- dans les membranes phospholipidiques de tous les organismes (animaux ou Homme) : le cholestérol libre **fluidifie les membranes**.
- dans la couche externe des lipoprotéines plasmatiques.

Avec son noyau stéroïde, il est aussi précurseur de nombreux composés : les hormones stéroïdes (progestérone, œstrogène), les acides biliaires et la vitamine D qui font tous les 3 partis du groupe des **stéroïdes** de l'organisme.

3. Importance physiopathologique :

Le cholestérol est dit "médiatisé" car, **s'il est en excès**, il va participer à de nombreuses pathologies. En effet, il existe une forte corrélation entre des concentrations élevées de cholestérol dans le sang et les maladies cardiovasculaires qui sont la 1ère cause de mortalité et de morbidité des pays à mode de vie de type occidental.

Il participe à la genèse de l'**athérosclérose** :

- cérébrales : Accident Vasculaire Cérébral ischémique (AVC),
- coronariennes : Infarctus Du Myocarde (IdM) (trouble du rythme cardiaque),
- périphériques : Artérite des Membres Inférieurs.

Il participe aussi à certaines pathologies biliaires telles que les **calculs biliaires** (car il est éliminé par la bile).

B. Vue d'ensemble du métabolisme

1. La Biosynthèse

Toutes les cellules nucléées peuvent synthétiser le cholestérol, mais certaines le font plus facilement que d'autres. **La biosynthèse** est essentiellement **hépatique** (4/5) mais se fait aussi au niveau intestinal. Cette synthèse est complétée et régulée par les apports alimentaires. En effet, la synthèse du cholestérol étant extrêmement **coûteuse en énergie**, le corps en produira seulement si les apports alimentaires sont insuffisants en cholestérol.

La biosynthèse est très **complexe** : elle se déroule dans différents compartiments intra-cellulaires (cytosol, RE). On rappelle que la compartimentation est très utile pour avoir un contrôle sur les réactions.

2. L'Élimination

L'élimination : le corps humain ne sait pas dégrader le cholestérol, il s'agit donc d'éliminer le **coprostérol**, (cholestérol sous sa forme modifiée), par la **bile** (via le tube digestif), contenant en plus des acides biliaires.

3. Le Recyclage

On peut réabsorber via l'intestin le cholestérol biliaire en cas de besoin ; le **recyclage**, lui se fait via le foie. Ce recyclage a pour but d'augmenter le taux de cholestérol si celui-ci n'est pas suffisant, et ainsi diminuer la synthèse endogène qui est coûteuse en énergie.

4. Le Métabolisme

Le foie est un organe central dans le métabolisme du cholestérol.

L'apport exogène du cholestérol est de 0,5 à 2g par jour par l'alimentation (ex : viande), son rendement d'absorption n'est pas parfait (50%). La **synthèse endogène**, qui se fait surtout dans le foie et dans l'intestin, complète l'apport exogène pour couvrir les besoins ($\approx 1,2\text{g}$ à $1,5\text{g/jour}$). Le cholestérol poursuit sa destinée métabolique. S'il est en excès, celui-ci est éliminé (avec possibilité de réabsorption).

Il existe différents types de transport du cholestérol :

- **entéro-hépatique** : Réabsorption intestinale du cholestérol
- **hépatopète** : de la périphérie vers le foie
- **hépatofuge** : du foie vers la périphérie

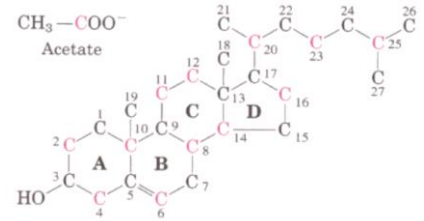
C. Biosynthèse du cholestérol

Les détails de la biosynthèse ne sont pas à connaître par cœur, mais il faut bien comprendre la logique.

1. L'acétate : précurseur unique

Acide Acétique = acétate = CH₃-COOH

La synthèse du cholestérol débute avec l'acétate (acide acétique), sous une forme activée (souvent acétyl-CoA issu de la dégradation des glucides et des acides gras).



2. Différentes étapes

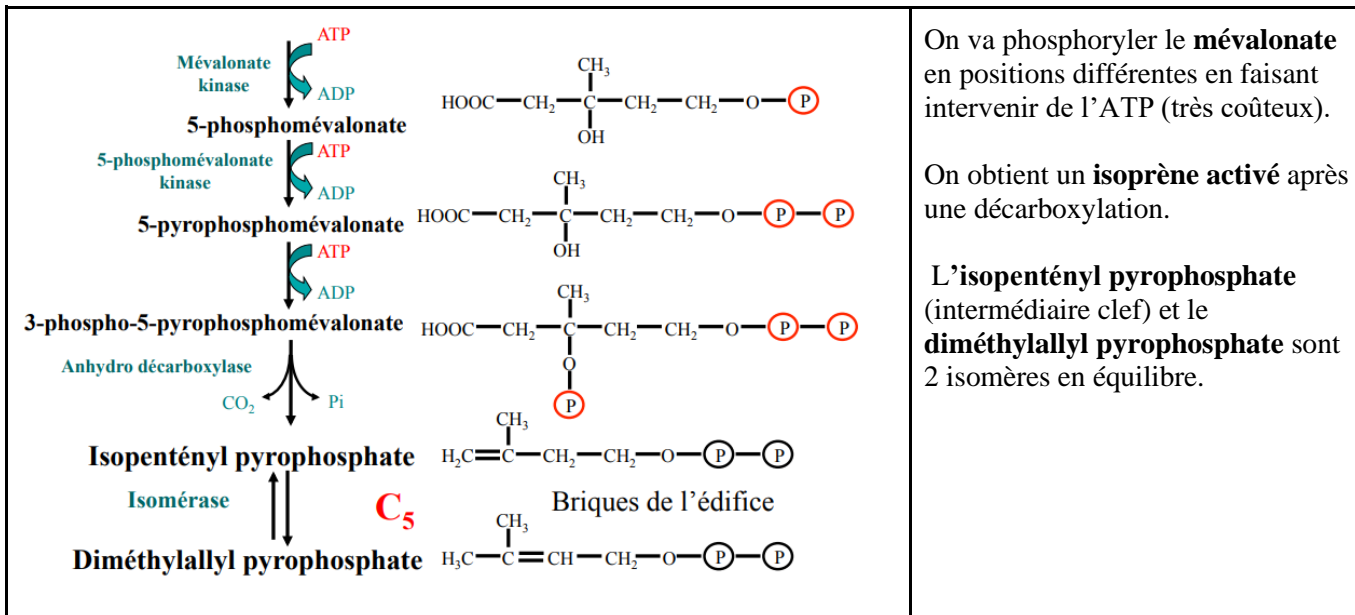
4 grandes premières étapes :

<p>Acétyl-CoA (C2) (issus des glucides et ac gras)</p> <p>1^{ère} étape ↓ Condensation de 3 unités acétyles</p> <p>Mévalonate (C6)</p> <p>2^{ème} étape ↓ Décarboxylation</p> <p>Isoprènes activés (C5) ⇒ Briques de l'édifice</p> <p>3^{ème} étape ↓ Addition de 6 unités isopréniques</p> <p>Squalène (C30)</p> <p>4^{ème} étape ↓ Cyclisation + déméthylation (avec O₂)</p> <p>Cholestérol (C27)</p>	<p>1 Condensation de 3 Acétyl-CoA (2C), pour donner le Mévalonate (6C).</p> <p>2 La décarboxylation condense le mévalonate linéaire (C6) en isoprènes activés (C5) cycliques : véritables briques de l'édifice.</p> <p>3 La condensation de 6 unités isopréniques (C5) ensemble donne un squalène (C30).</p> <p>4 Le cholestérol (C27) arrive enfin, après une cyclisation et un déméthylation du squalène en présence d'oxygène.</p>
---	--

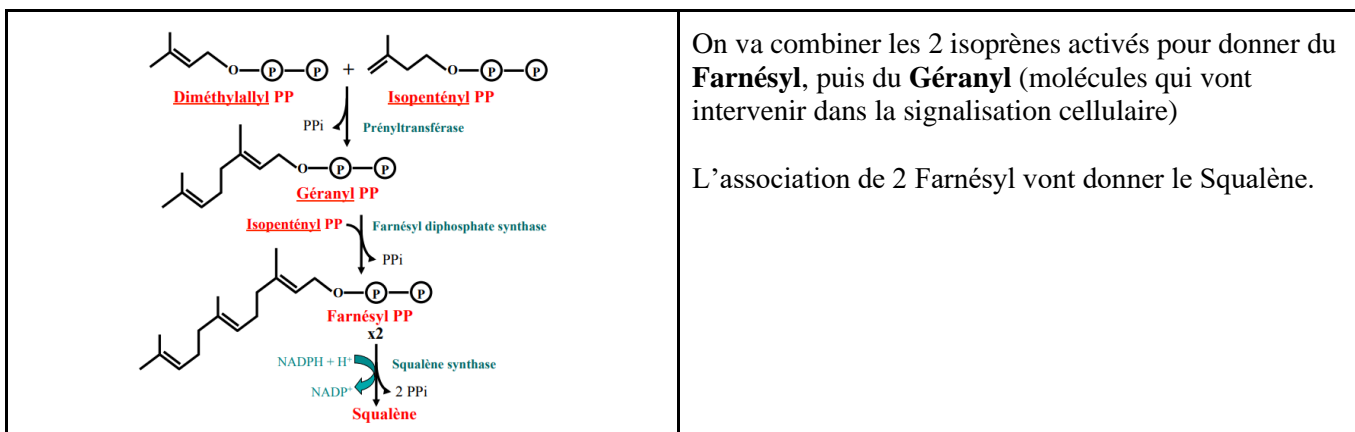
❖ 1^{ère} étape : Synthèse du mévalonate à partir de l'acétyl-CoA

<p>2 acétyl-CoA</p> <p>Thiolase ↓ CoA-SH</p> <p>Acétoacétyl-CoA</p> <p>HMG-CoA synthase ↓ Acétyl-CoA, CoA-SH</p> <p>3-Hydroxy-3-MéthylGlutaryl-CoA</p> <p>HMG-CoA réductase ↓ 2 NADPH + 2H⁺, 2 NADP⁺, CoA-SH</p> <p>Mévalonate C₆</p>	<p>C La 1^{ère} condensation se fait par une thiolase en Acétoacétyl-CoA.</p> <p>S 2^{ème} condensation avec un autre acétyl-coa en HMG-CoA (3-Hydroxy-3-MéthylGlutaryl-CoA) par HMG-CoA synthase.</p> <p>R L'HMG-CoA réductase s'occupe de</p> <p>E réduire le HMG-CoA en Mévalonate, en</p> <p>L utilisant du NADPH, H⁺ (<i>équivalent réducteur très coûteux</i>).</p> <p>Très importante car c'est L'ENZYME CLÉ DE LA RÉGULATION du métabolisme : cible de nombreux médicaments pour la régulation de la cholestérolémie.</p>
<p><i>Ne pas retenir dans le détail : on phosphoryle de plusieurs façons le mévalonate pour arriver aux isoprènes activés qui sont les briques de l'édifice.</i></p>	

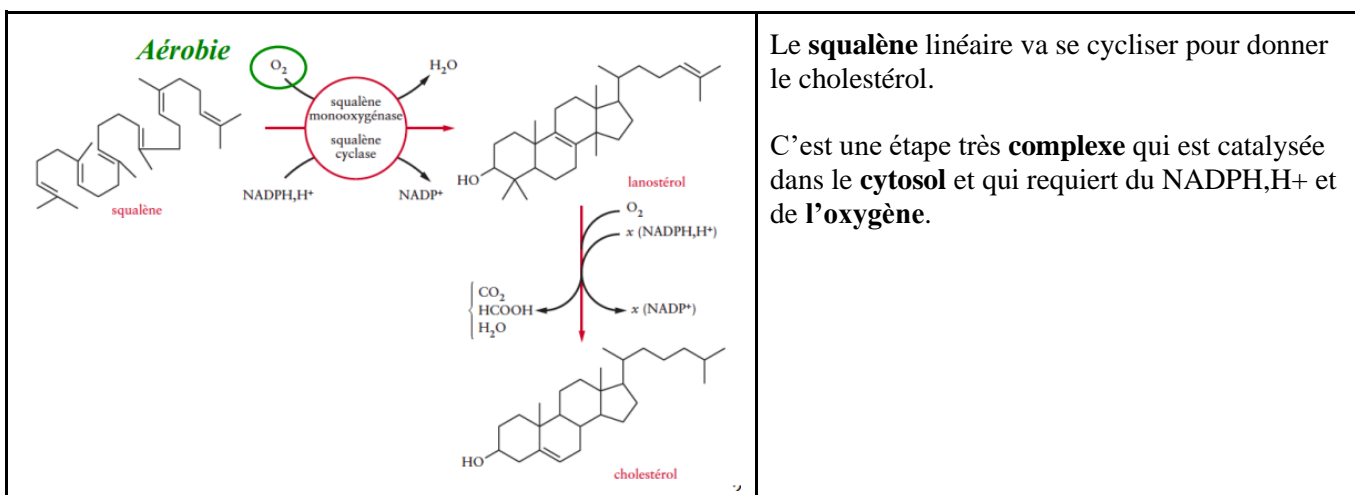
❖ 2ème étape : Conversion du mévalonate en 2 unités isopréniques activées



❖ 3ème étape : Condensation de 6 isoprènes activés : le squalène



❖ 4ème étape : Conversion du squalène en cholestérol



3. Bilan énergétique

La synthèse du cholestérol requiert des éléments **activés** et **consomme de l'énergie** :

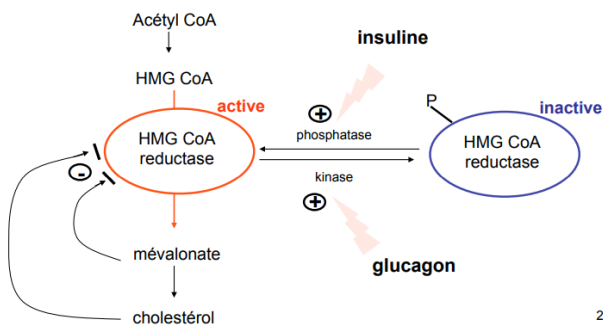
- l'**acétyl-CoA** : qui provient de la dégradation des glucides et des acides gras.
- le **NADPH, H⁺** : qui provient de la voie des pentoses phosphate avec la navette citrate - malate - pyruvate.
- l'**ATP** : qui provient du cycle de Krebs et de la chaîne respiratoire.

Cette synthèse ne va avoir lieu seulement si elle est **nécessaire** et va faire l'objet d'une d'une régulation exemplaire pour éviter un processus de synthèse inutile.

4. Régulation de la biosynthèse

❖ La régulation à court terme dans le foie :

Pour utiliser le moins d'énergie possible, on régule dès les premières étapes.



Mode d'action fréquent :

HMG CoA réductase est rétro-contrôlée négativement :

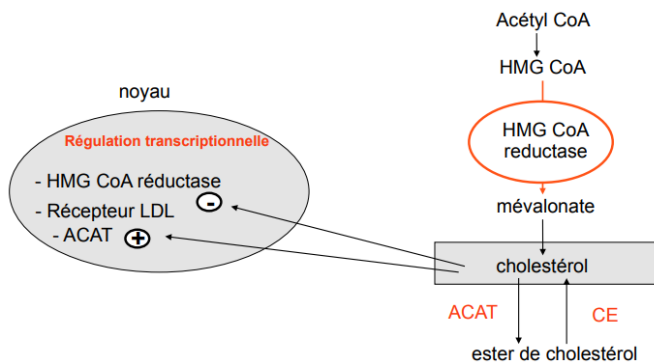
- par son produit : Le **mévalonate**
- Le produit de la synthèse complète : le **cholestérol**.

L'**HMG CoA réductase** peut aussi être régulée par les **hormones** (phosphorylation/déphosphorylation) :

- Insuline (*post-prandiale, on veut faire des stocks*) va activer une **phosphatase** qui va déphosphoryler l'enzyme pour la rendre active.
- Glucagon (*période de jeun, ne veut pas de consommation inutile d'énergie ni de stockage*) : va activer une **kinase** qui phosphoryle l'enzyme pour la rendre inactive.

❖ La régulation à long terme au niveau périphérique :

La régulation à long terme donne lieu à une **régulation transcriptionnelle**.



On cherche à réguler la synthèse transcriptionnelle d'un certains nombres d'acteurs :

- Diminuer la synthèse d'**HMG-CoA réductase**.
- Diminuer la synthèse des **récepteurs au LDL** (leurs rôles étant d'attraper les particules qui véhiculent le cholestérol). *S'ils sont moins présents, alors moins de cholestérol entrent dans les cellules.*
- Augmenter la synthèse de **ACAT** qui permet de stocker le cholestérol (estérification du cholestérol pour le rendre non mobile et hydrophobe).

5. Vue d'ensemble de la biosynthèse des isoprénoïdes

Les intermédiaires du cholestérol sont aussi importants que celui-ci. Par exemple les Isoprènes vont avoir un rôle de **précurseurs** dans la synthèse d'autres intermédiaires :

- chez l'Homme : Vitamine A, Vitamine E, Vitamine K et les Caroténoïdes.
- parmi les transporteurs quinoniques d'électrons : ubiquinon (ou coenzyme Q), plastoquinone
- chez les plantes : caoutchouc, dolichols, chaîne de phytol de la chlorophylle.

D. Devenir du cholestérol

Le cholestérol va donner :

- **des hormones stéroïdes** : synthèse continue et régulée au niveau des tissus glandulaires (cortisol, aldostérone, testostérone, œstradiol)
- **des acides biliaires** : sous leurs formes conjuguées : sels biliaires (indispensables à la digestion et à l'absorption des lipides),
- de la **vitamine D** : synthèse endogène au niveau de la peau (UVB), à partir du 7-déhydrocholestérol ou par l'alimentation (D2 ou ergocalciférol et D3 Cholécalférol).

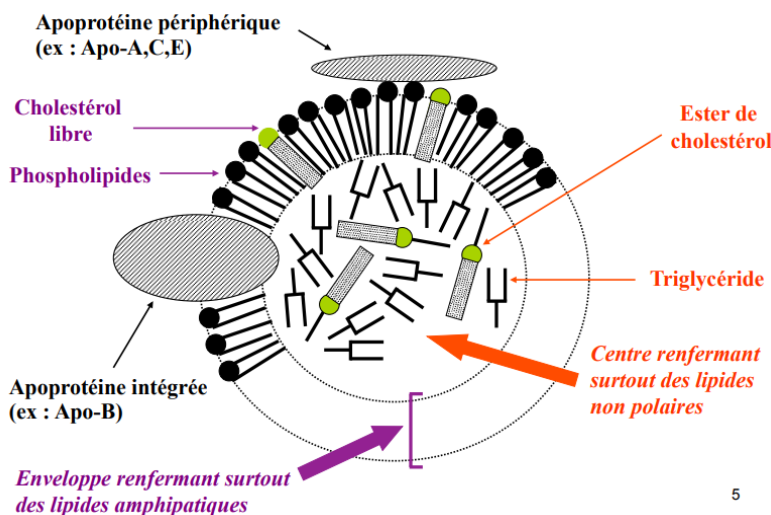
II. Le transport plasmatique des lipides :

A. Les lipoprotéines

Les lipoprotéines sont **INDISPENSABLES** pour assurer le bon transport des lipides hydrophobes dans le sang (milieu aqueux).

1. Structure générale d'une lipoprotéine

L'édifice est **dynamique** car il change de composition au fur et à mesure de son voyage dans la circulation sanguine.



Une lipoprotéine est un édifice moléculaire très dynamique non covalent entre :

- des **lipides** (monocouche de phospholipides)
- des **apoprotéines** (une ou plusieurs) qui sont des protéines particulières enchâssées dans ces lipides, importantes dans le métabolisme de ceux-ci.

Elle possède 2 parties distinctes :

- la **coquille**, renferme surtout des lipides amphipatiques et correspond à une **monocouche de lipides** (phospholipides + cholestérol libre), et des **apoprotéines** exposant leur partie la plus polaire en surface.
- le **cœur très hydrophobe**, renferme surtout des lipides non polaires (TG et du cholestérol estérifié).

5

2 types différents d'apoprotéines :

- Les apoprotéines enchâssées dans la membrane : de structure (ex : apoB)
- Les lipoprotéines de surface, qui s'échangent plus facilement (ex : apoA,C,E)

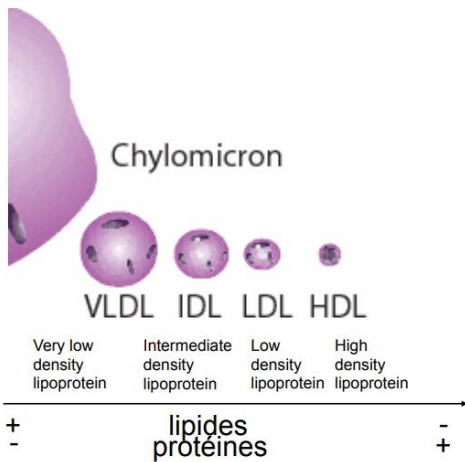
2. Les différentes lipoprotéines (de la plus grosse à la plus petite)

Il existe 5 principaux types de lipoprotéines selon leur densité :

- **Chylomicron** : très peu dense : prennent naissance dans l'intestin
- **VLDL** : very low density lipoprotein : prennent naissance dans le foie
- **IDL** : intermediate density lipoprotein
- **LDL** : low density protein
- **HDL** : High density lipoprotein

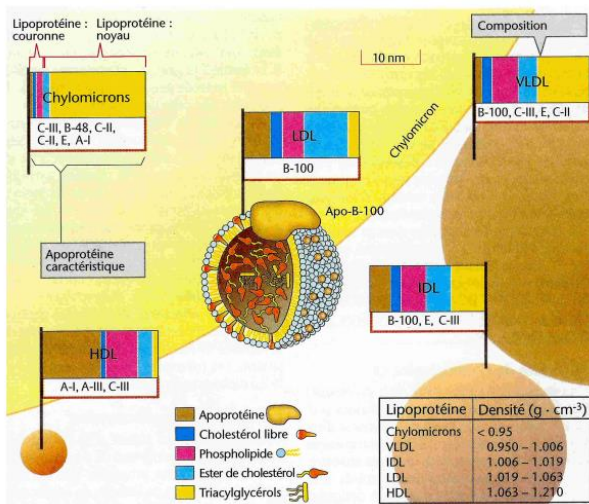
Gradient :

+Gros → + Proportion de lipides → - Proportion de protéines → - Dense
ex : HDL en fin de processus : + protéines donc + ramassé et + petites



3. Type et composition

La largeur de chaque bande de couleur reflète la proportion du composé correspondant dans la lipoprotéine. Les pourcentage n'est pas à connaître par cœur, mais connaître les proportions permet de mieux comprendre les pathologies liés à chaque lipoprotéines et leur fonctionnement.



Les différentes **lipoprotéines** ont des pourcentage différents en protéines et en lipides. De plus, ils possèdent aussi des différentes apoprotéines et des différentes densités.

- **Chylomicron** : très riche en TG, peu de cholestérol, peu de phosphoL
- **VLDL** : équivalents aux chylomicrons mais - TG, + PhosphoL, + cholestérol
- **IDL** : 50% TG // 50% Cholestérol
- **LDL** Pauvre en TG, Riche en cholestérol
- **HDL** : Riche en protéines et en phosphoL mais très pauvre en TG.

B. Les acteurs du métabolisme des lipoprotéines

1. Les apoprotéines

Les apoprotéines ont un **rôle structural** contribuant à la **cohésion** et à la "**solubilité**" des lipoprotéines. Par exemple, l'ApoB constitue l'armature et fixe des lipoprotéines de grande taille. Elles ont aussi un **rôle clé** dans le **métabolisme** des lipoprotéines du fait de leur interaction avec les autres protéines impliquées. Elles participent à la reconnaissance de récepteurs spécifiques et à la régulation de certaines enzymes.

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

ZOOM sur l'apoB :

L'apoB fixe des lipoprotéines de grande taille.

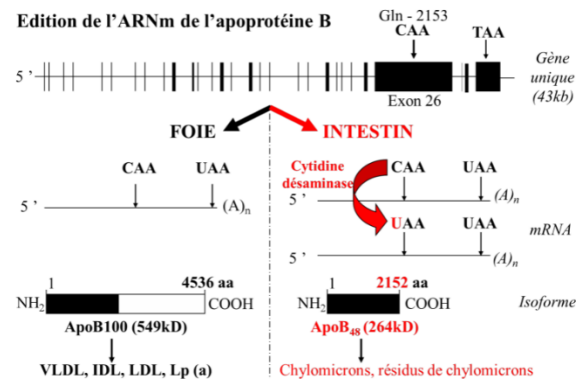
Il existe **deux formes** de l'apoB qui ont toutes les deux le **même gène**. La présence d'une dans le foie et l'autre dans l'intestin grêle est due à une modification post-transcriptionnelle.

En effet, dans l'intestin, au niveau de l'exon 26, la **cytidine désaminase** provoque le changement d'une cytidine en uridine, créant ainsi un codon stop, raccourcissant l'apoB à 2152 acides aminés.

Ainsi, l'apoB48 fait seulement 264kD et est sur les chylomicrons et les résidus de chylomicron dans l'intestin tandis que l'apoB100 fait 549kD.

On retrouve l'**apoB100** dans le **foie** au niveau des **VLDL, IDL, LDL et Lp(a)** tandis qu'on retrouve l'**apoB48** dans l'**intestin** au niveau des **chylomicrons et résidus**.

Les apoprotéines ont pour mission de libérer leur contenu pour assurer la circulation vers le foie ; elles sont enchâssées dans la structure et sont plutôt périphériques.



2. Les récepteurs à la surface des cellules

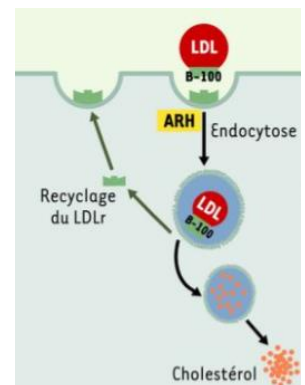
❖ Récepteur des LDL (LDLR) ou récepteur B/E (*différents noms associés à différentes découvertes/ compréhensions*)

Il a une expression ubiquitaire = on le retrouve partout mais particulièrement dans le foie.

Ce récepteur reconnaît presque tout mais il lie surtout :

- **apo B** associée aux **LDL** (affinité particulièrement haute pour B100)
- **apo E** associée aux **IDL et remnants de chylomicrons**

Il permet l'internalisation d'une lipoparticule : le contenu de la lipoprotéine est libéré et le récepteur est recyclé.



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

Il a une expression ubiquitaire et se lie à :

- l'**apo E**
- la **Lipase Hépatique (LP) et Lipoprotéine Lipase (LPL)** (enzymes importantes du métabolisme) sous forme dimérique lorsqu'elles sont associées aux IDL et résidus de chylomicrons.

❖ Récepteur des HDL ou SR-BI (Scavenger Receptor class B type I)

On retrouve ces récepteurs au niveau hépatique et dans les tissus stéroïdogènes (qui ont besoin de stéroïdes) non placentaires

Il se lie à l'**apoA1** (situées surtout sur les **HDL**) et il n'y a pas d'internalisation (apoprotéines des HDL non dégradées).

❖ **Récepteur des LDL modifiées ou récepteur éboueur (Scavenger R)**

Il est exprimé à la surface des macrophages et lie différents ligands :

- **LDL natives** avec qui il a une faible affinité
- **LDL modifiées** avec qui il a une haute affinité

Ces récepteurs ont un rôle de récepteurs “éboueurs” : lorsque les HDL ont trop tourné dans sang, ils s’oxydent, et ne sont reconnus plus que par ces récepteurs.

3. Les enzymes et protéines de transport

Elles se trouvent soit à la surface des protéines soit à la surface des cellules.

Il existe **3 enzymes essentielles dans le métabolisme des lipoprotéines** :

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

Ainsi que **2 protéines de transfert** :

- **CETP** (Cholesterol Ester Transfer Protein) = transfert de cholestérol estérifié
 - **PLTP** (Phospho Lipid Transfer Protein) = transfert des phospholipides
- Elles permettent les transferts et échanges entre cargos protéines (lipoprotéines).

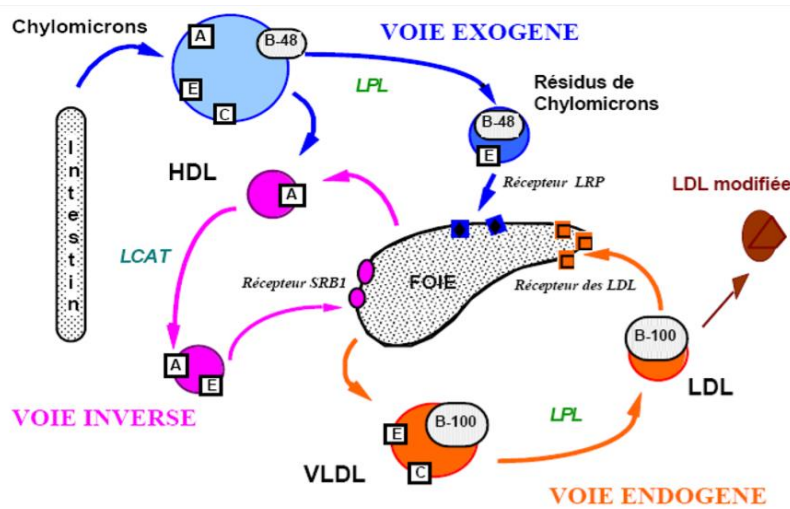
Les apoprotéines interviennent dans la reconnaissance de certains récepteurs et peuvent être activateurs/inhibiteurs d’enzymes (ex du tableau : ApoC2 active la LPL tandis que ApoC3 l’inhibe)

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

C. Le métabolisme des lipoprotéines

1. Vue d'ensemble

Il existe plusieurs points de départ dans la distribution des lipides dans l'organisme.



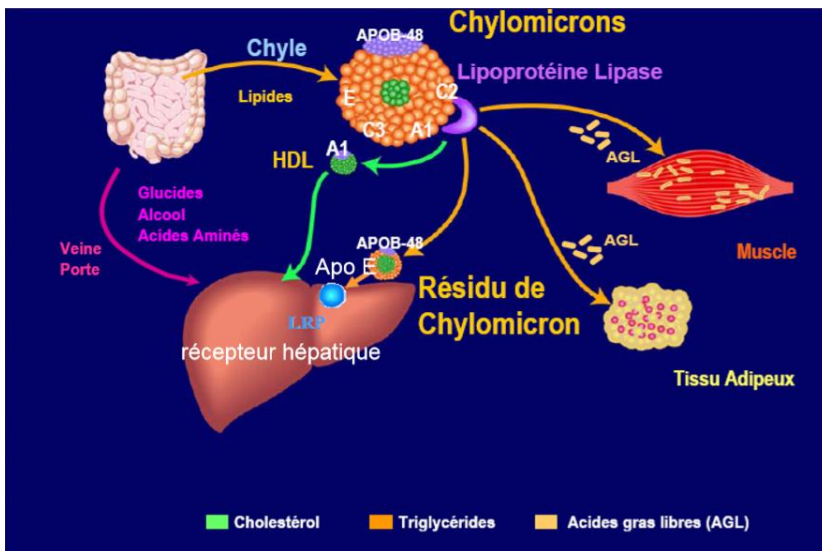
À partir de l'intestin, il y a une distribution des lipides alimentaires vers les **tissus musculaires et adipeux**. Elles sont transportées par les **chylomicrons**, synthétisées dans les entérocytes, avec l'**apoprotéine B48** et qui reviennent ensuite au foie : c'est la voie **exogène**.

À partir du foie, il y a synthèse puis distribution des lipides vers les **tissus périphériques**. Elles sont surtout transportées par les **LDL** avec l'**apoB100** qui peuvent ensuite revenir au foie pour un recyclage : c'est la voie **endogène**.

La voie **inverse** est la voie du retour

2. La voie exogène : le transport des lipides alimentaires vers les tissus

- ❖ **Digestion des lipides alimentaires** : 90% des lipides alimentaires sont des **triglycérides** mais on absorbe également du cholestérol et des phospholipide (membranes des cellules ingérées). Elles sont digérées et dégradées par la **lipase gastrique** dans l'estomac, par **émulsification** à partir d'acides biliaires (foie) et par la **lipase pancréatique**. Au niveau du tube digestif, les AG, des monoglycérides, des lysophospholipides, et du cholestérol -résultant de cette digestion- sont absorbés pour ensuite rejoindre l'**entérocyte**.
- ❖ **Absorption intestinale des acides gras** : Les lipides, insolubles dans le milieu aqueux, nécessitent des transporteurs indispensables à leur cheminement dans le sang = **les lipoprotéines**. Les lipides alimentaires sont transportés dans la circulation sanguine par les **chylomicrons** (ou VLDL) très riches en TG, formés au niveau des cellules intestinales et riches en ApoB48, ApoE, ApoC2, Apo A1. Remarque : les ac gras libres sont eux véhiculés par la sérumalbumine.
- ❖ **Distribution des lipides d'origine alimentaire** : La **Lipoprotéine Lipase** ou LPL, enzyme spécifique de la paroi vasculaire va, après activation par les apoprotéines apoC2, hydrolyser et donc digérer les TG (du centre de la lipoprotéine) en AG et glycérol non estérifié. Les chylomicrons après avoir libéré leur contenu, retournent au foie sous forme de **remnants** de chylomicrons (ou IDL). Les AG non estérifiés passent dans l'endothélium puis dans les adipocyte/myocytes (tissus adipeux/musculaires). Après avoir distribué les lipides aux tissus périphériques, les lipoprotéines sont de "petits sacs vides" qui reviennent au foie se remplissent à leur tour de lipides, ce sont des **HDL naissants**.



Que retenir ?

- les lipides issus de l'alimentation sont transportés par les chylomicrons
- les chylomicrons sont essentiellement composés de TG avec ApoB48, ApoE, ApoC2, Apo A1
- c'est la distribution des lipides aux tissus périphériques par action LPL
- retour au foie sous forme de remnants de chylomicrons
- il y a formation des HDL naissants.

3. La voie endogène : le transport du foie vers les tissus extra hépatiques

- ❖ **Biosynthèse des VLDL en continu** : A partir de la synthèse de l'apoprotéine B100 par les ribosomes dans le cytoplasme, et de TG et de cholestérol estérifié, se forment les **VLDL**. Lorsqu'il n'y a pas suffisamment de TG et de cholestérol estérifié à distribuer, l'apoprotéine est dégradée dans les protéasomes et il n'y a pas de formation de VLDL. La synthèse est **continue**, en cas de besoin elle forme des VLDL sinon il y a **dégradation**.
- ❖ **Distribution des lipides synthétisées ou distribuées par le foie** : Les lipides synthétisées/recyclées par le foie sont transportées par des VLDL composées essentiellement de TG, de cholestérol avec apoB100, ApoE et ApoC2 en surface.

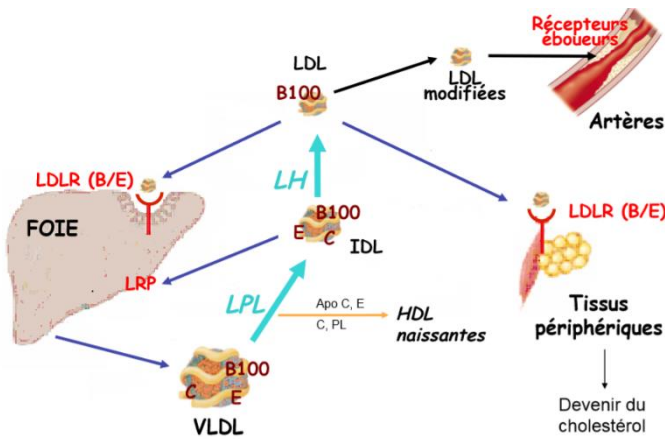
Ces VLDL ont différents devenir : tout d'abord, la **LPL** libère des AG et du glycérol à partir des TG. Les **VLDL** se vident et deviennent donc des **IDL**, un intermédiaire qui peut revenir au foie grâce au récepteur **LRP** ou qui continue de se vider un peu plus par action de la LH et devient un **LDL**.

Les LDL sont de plus petites lipoprotéines appauvries en TG et proportionnellement enrichies en cholestérol et qui peuvent :

- être captées au niveau du **foie** par les LDLR (B/E) : retour au foie = recyclage = voie physiologique
 - être captées par les LDLR (B/E) au niveau des **tissus périphériques** : distribution de leur contenu, essentiellement du cholestérol aux cellules = voie physiologique.
Certains tissus ont besoin de plus de cholestérol : ceux à l'origine de la synthèse de stéroïdes.
 - ne pas être captées = voie **pathologique** et rester trop longtemps dans la circulation sanguine, s'oxyder. Les LPL sont donc modifiées puis sont captées par les récepteurs **scavengers** (=éboueurs) au niveau de la surface des macrophages (se déposent dans les artères = création de la plaque d'athérosclérose).
- ❖ **Régulation du cholestérol intracellulaire** : Les lipoprotéines LDL entrent dans la cellule à l'aide d'un récepteur (LDLR) ou sans et forment ainsi un pool de cholestérol libre intracellulaire.

Lorsque le cholestérol est en excès, il y a :

- une **régulation** de la quantité de cholestérol intracellulaire par synthèse de **stéroïdes**,
- la formation de **HDL** retournant vers le foie,
- une **diminution** de la sensibilité des récepteurs,
- et une diminution de la synthèse de cholestérol libre ou en activant ACAT qui va transformer le cholestérol libre en cholestérol estérifié.



Que retenir ?

- les lipides synthétisés/recyclés par le foie sont transportés par les VLDL
- distribution des lipides aux tissus périphériques par action LPL
- les VLDL sont essentiellement composés de TG avec ApoB100, ApoE, ApoC2,
- le devenir des VLDL en IDL puis LDL
- permet la formation des HDL naissants.

4. La voie inverse : le transport du cholestérol de la périphérie vers le foie

C'est la voie de **récupération du cholestérol** depuis la périphérie vers le foie, dans le but de ramasser l'excès de cholestérol (=pathologique) vers le foie qui va être capable de l'éliminer dans la bile.

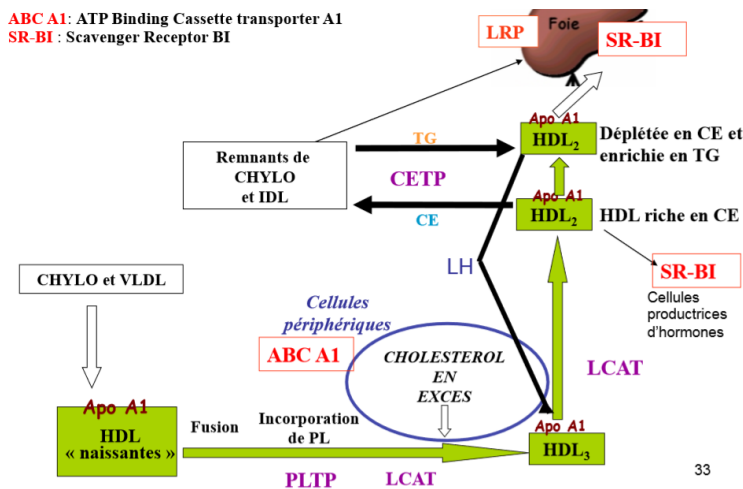
Les **LDL et chylomicrons** vidés au fur et à mesure de la voie endogène/exogène sont comparables à des sacs vides, soient les **HDL naissants**. Ce sont de petits sacs très riches en apoprotéines (notamment **apoA1**) avec une monocouche lipidique.

Tout au long de leur circulation dans le sang, ils vont incorporer des phospholipides grâce à la **PLTP** (= protéine de transfert de phospholipides) puis passant en périphérie grâce à **l'ABCA1** (=ATP binding cassette transporter A1), ils vont capter et se remplir de tout le cholestérol en excès des cellules périphériques.

Au fur et à mesure le cholestérol va être transféré au lipoprotéine HDL grâce également à l'enzyme **LCAT** à sa surface: le cholestérol va pouvoir être estérifié et passer à l'intérieur du sac qui va se gonfler.

Ils peuvent ensuite redistribuer ce cholestérol en périphérie mais ça n'est pas l'objectif puisque c'est de ramener au foie l'excès. Ils vont également échanger avec les chylomicrons et les LDL lors de leur circulation. On l'appelle « **bon cholestérol** » mais il s'agit du même cholestérol que le « mauvais », il est simplement transporté dans le bon sens.

Enfin, une lipoprotéine athérogène distribue du cholestérol (chylomicrons/LDL) tandis qu'une lipoprotéine antiathérogène le capte (HDL).



Que retenir ? (HDL3 et HDL2 pas mentionnés en cours, partie très simplifiée par le professeur)

- les HDL naissants sont composés de phospholipides, cholestérol, ApoE, ApoA1 et captant Apo C à partir des autres lipoprotéines
- les HDL3 ramassent le cholestérol en périphérie et le stockent sous forme de cholestérol estérifié
- HDL2 = échanges CE et TG avec remnants chylo et IDL
- action LH redonne des HDL3 qui se chargent en CE...etc

La différence entre les HDL2/3 etc n'est pas à retenir, simplement la logique.

5. Une particularité : la Lpa

Il s'agit d'une lipoprotéine particulière, à la fonction encore mal connue.

C'est un **type de LDL avec l'apoB100** qui a la particularité d'être lié à **l'apo(a)** par un pont disulfure (à sa séquence d'acides aminés). L'apo (a) est une glycoprotéine spécifique de grande taille, très riche en **acide sialique**. Cette apoprotéine a une forte homologie avec le **plasminogène** et a beaucoup d'isoformes (34) qui donnent beaucoup de polymorphismes de séquence chez les individus.

Cette lipoprotéine est trop **athérogène**, et on constate que personne riches en Lpa ont un risque plus accru d'accidents cardiovasculaires aigus.

III. Les pathologies du métabolisme des lipoprotéines : dyslipoprotéinémies primaires

A. Description, Diagnostic

1. Interrogatoire et examen clinique :

Le diagnostic des dyslipoprotéinémies se fait initialement à **l'interrogatoire** (recherche d'antécédents familiaux) et à **l'examen clinique** (recherche de signes révélant un dépôt extravasculaire de cholestérol).

Les différents signes cliniques visibles à l'examen clinique sont :

- Les **xanthomes** (petites tumeurs bénignes constituées de tissu conjonctif) riches en dépôts lipidiques. Ils existent les Xanthomes cutanés et les Xanthomes tendineux (Achille, extenseurs des doigts)
- les **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.

2. Bilan Biologique :

Une dyslipidémie peut aussi être diagnostiquée en effectuant un **bilan lipidique de "base"**, aussi appelé **EAL** = Exploration d'une Anomalie Lipidique. Ce bilan biologique doit impérativement être effectué **à jeun** (au moins 12-14h avant).

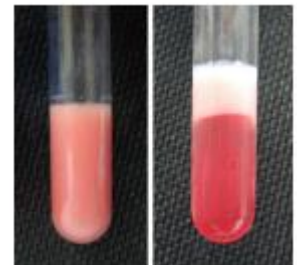
L'EAL comporte :

❖ Aspect du sérum au moment de la décantation

- Sérum **normal** : Le sérum doit être limpide, car un patient à jeun ne devrait pas avoir une grande quantité de TG dans le sang.

▪ Sérum **pathologique** : 2 aspects :

- *Aspect lactescent* (aspect lait) : signe d'une hypertriglycéridémie sévère (peut être urgence médicale dans le cadre d'une pancréatite aiguë)
- *Aspect opalescent* (très blanc) : excès de chylomicrons ou de VLDL (les deux excès se différencient lorsque l'on place le sérum à 4°C pendant 12h. Les lipoprotéines de faibles densités telles que les chylomicrons vont remonter à la surface (*droite*) pour donner un anneau de crémage ; en son absence, on conclut à un excès de VLDL (*gauche*).



- ❖ Dosage des **triglycérides** (TG)
- ❖ Dosage du **cholestérol total** (CT)
- ❖ Dosage du **cholestérol-HDL** (C-HDL)
 - Si $0,9 < \text{C-HDL} < 2,05 \text{ mmol/l}$, Vérifier par dosage de l'apo A1

Bilan lipidique normal :

- Aspect limpide du sérum
- TG : $0,4-1,8 \text{ mmol/l}$
- Chol Tot : $< 5 \text{ mmol/l}$
- Chol-HDL : $> 1,2 \text{ mmol/l}$
- C-LDL : $< 3 \text{ mmol/L}$

} Test colorimétrique enzymatique

- ❖ Calcul du **cholestérol-LDL** (C-LDL), grâce à la **Formule de Friedwald** :

Formule de Friedewald

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

CETTE FORMULE N'EST PAS APPLICABLE SI TG > 4mmol/l (⇔ 5g/l)

Pour remédier à cette incapacité à utiliser la formule de Friedwald (SI TG > 4mmol/l), on peut effectuer :

- un dosage de l'**apoprotéine B** (signe les LDL)
- un dosage direct du **C-LDL** (mais le dosage est délicat)

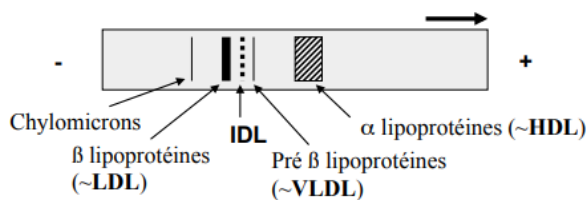
En complément du bilan biologique de base, et si nécessaire, des explorations plus complexes (électrophorèse, typage des apoE, dosage de l'activité de la LPL, etc.)

3. Les méthodes historiques :

- ❖ **Ultracentrifugations de flottation** : méthodes de fractionnement des lipoprotéines

- Chylomicrons
- VLDL (Very Low-Density Lipoprotein)
- IDL (Intermediate-Density Lipoprotein)
- LDL (Low-Density Lipoprotein)
- 1,063*
- HDL (High-Density Lipoprotein)

- ❖ **Migration électrophorétique en agarose** :



Migration selon les **densités** :

- Chylomicrons sont très gros, donc migrent le moins loin.
- HDL vont plus loin car plus petites.

Frédrickson a fait une **classification** des dyslipidémies en fonction des différentes migrations électrophorétiques. Selon la composition des lipoprotéines, on retrouve les pathologies associées.

ex : type I : Chylomicrons sont très riche en TG, donc c'est les TG qui vont être touchés et non le cholestérol.

Type	Lipoprotéine augmentée	Cholestérol	Triglycérides
I	Chylomicrons	+ normal	↗↗↗
IIa	LDL	↗↗↗	Normaux
IIb	VLDL et LDL	↗↗	↗↗
III	Remnants et IDL	↗↗↗	↗↗
IV	VLDL	+ normal	↗↗
V	Chylomicrons et VLDL	↗	↗↗↗

B. Hyperlipidémies primaires(génétique)

Les **hyperlipidémies primaires** sont dues à une altération d'un élément du métabolisme.

1. Hypercholestérolémie

L'hypercholestérolémie correspond à une augmentation du taux de cholestérol dans le sang, ce qui engendre des risques athérogènes. Plusieurs forme d'hyperCH existent dont :

Maladies	Chol. plasm.	TG plasm.	Excès lipoprot.	WHO type	Prévalence relative	Hérédité	Xanthomes	Risques athéroc.
Hypercholestérolémie familiale	+++	normal +	LDL	Ila IIb	++	autosomale dominante	tendons plans	+++
Hyperlipémie familiale combinée	+	+	LDL VLDL	Ila IIb, IV	+++	indéterminée ? dominante	-	++
Hypercholestérolémie commune	+	normal	LDL	Ila	++++	polygénique	-	+

Ce sont des maladies héréditaires, qui rendent des personnes plus susceptibles à faire un accident CV. Ces trois hypercholestérolémies se ressemblent, mais elles diffèrent par l'anomalie à l'origine et par leur gravité par exemple.

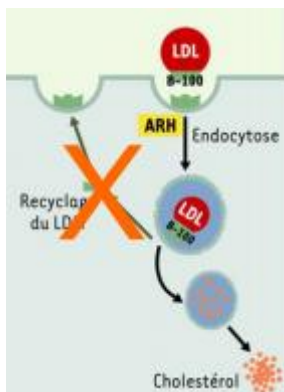
L'**hyperlipoprotéinémie type IIa** peut être l'origine d'une augmentation du taux de cholestérol dans le sang. Elle correspond à une augmentation **exclusive des LDL** (type IIa), alors que le sérum reste clair. Cette pathologie est très athérogène, car les LDL sont riches en cholestérol.

Il en existe plusieurs types de hyperlipoprotéinémie type IIa :

- Hypercholestérolémie commune polygénique (prévalence +++) : plusieurs gènes possibles, mais plus compliqué à analyser car plusieurs gènes possibles.
- Hypercholestérolémie primaire d'origine familiale possible probable, ou certaine (Prévalence +++)
- Hypercholestérolémie monogénique familiale (HF) (prévalence++)
 - Forme hétérozygote : 2 allèles du gène ne sont pas touchés, compensation possible. Hypercholestérolémies dès la naissance (mais gérable).
 - Forme homozygote exceptionnelle : les 2 allèles du gène sont touchés, **décès avant 20 ans** en absence de traitement.

L'Hypercholestérolémies Familiales Monogéniques peut être causée par un défaut dans l'expression d'un gène ou par des anomalies du métabolisme des LDL :

Défaut dans l'expression du gène PCSK9 :



Un 3ème gène est important dans l'HF, le PCSK9. Ce gène fait partie de la famille des proconvertases (PCs), c'est-à-dire des sérines protéases impliquées dans la maturation des peptides. Ce gène a été découvert par l'équipe du Pr Boileau à Bichat.

Dans un état non pathologique, le PCSK9 se fixe sur le LDLR et régule son recyclage à la membrane.

Dans le cas d'une hyperCH avec une mutation "gain de fonction" de PCSK9, celui-ci est modifié et empêche le recyclage du LDLR à la surface, il empêche donc l'épuration des LDL du sang, ce qui cause l'hyperCH.

Des thérapeutiques anti PCSK9 sont possibles.

Il existe différents types d'anomalie du métabolisme des LDL :

<p>Déficit en récepteur des LDL (<i>Pas d'appariement possible entre le récepteur et son ligand</i>)</p>	<p>Déficit de l'ApoB100 (Protéine indispensable pour que le récepteur reconnaisse son ligand)</p>
<p>–Prévalence : 1/500 (hétérozygotes) –Autosomique et dominant –Plus de 600 types de mutations différentes du gène du récepteur des LDL (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)</p>	<p>–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)</p>
<p>Athérogène +++ : Probabilité IDM à 60 ans : x 5 (75 vs 15%)</p>	<p>Athérogène ++ : mais incidence + faible d'IDM</p>

2. L'hypertriglycéridémie

Maladies	Chol. plasm.	TG plasm.	Excès lipoprot.	WHO type	Prévalence relative	Hérédité	Xanthomes	Risques athéroscl.
Hypertriglycéridémie familiale	+	+++	VLDL (+CM)	IV V	+	autosomale dominante	éruptifs	?
Déficiences en lipoprotéine lipase, déficiences en apo C-II	+	+++	CM VLDL	I, V	+	autosomale récessive	éruptifs	?

L'hypertriglycéridémie familiale est une pathologie qui présente un excès de **VLDL**, qui peut être dû à une *surproduction hépatique de VLDL*, mais ce mécanisme moléculaire n'est pas précisément identifié.

La déficience en lipoprotéine lipase ou déficience en apo CII : la **lipoprotéine lipase** est une enzyme qui permet de dégrader les TG en acides gras et glycérol, d'où l'accumulation des lipides en cas de déficience. Cette déficience est en *miroir* avec celle de l'**apoCII**, car celle-ci est la protéine qui active la lipoprotéine lipase. Cette maladie est très rare et engendre un risque de pancréatite aiguë, car une accumulation très importante de TG.

3. Hyperlipidémies mixtes (partie qui a été sautée en cours)

Maladies	Chol. plasm.	TG plasm.	Excès lipoprot.	WHO type	Prévalence relative	Hérédité	Xanthomes	Risques athéros.
Hyperlipoprotéinémie type III	++	++	VLDL, IDL, CM fantômes	III	+	Apo E-3 déficient	éruptifs tubéreux plans	++

L'Hyperlipoprotéinémie type III : Hyperlipidémie mixte rare, résultant d'anomalies génétiques de l'apo E qui cause un défaut de transformation des VLDL en LDL, d'où l'accumulation de IDL.

L'ApoE est une protéine de 299AA, présente dans les chylomicrons, les VLDL, les IDL et les HDL. Elle présente 3 isoformes : E3 (80%), E2 (R158C, 7%) et E4 (C112R, 12%) codées par 3 allèles ϵ_2 , ϵ_3 , ϵ_4 .

Il existe 6 génotypes possibles : E2/E2 ; E2/ E3 ; E2/ E4 ; E3/E3 ; E3/ E4 ; E4/E4

Les isoformes n'ont pas tous la même affinité pour les récepteurs : E4>E3>E2 (*non reconnu*). Ce qui engendre une augmentation de la cholestérolémie et de la triglycéridémie (hyperlipoprotéinémie de type III).

Remarque : il existe un lien entre ϵ_4 et la maladie d'Alzheimer et les troubles des fonctions cognitives.

4. Les hypo-HDLémies

Un exemple d'hyp-HDLémie est la **maladie de Tangier** qui se caractérise par l'absence quasi totale d'HDL. L'accumulation du cholestérol est due à l'absence du retour inverse par les HDL.

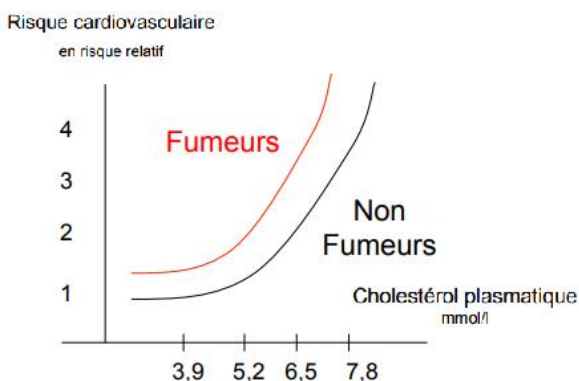
Cette maladie est **très rare** : prévalence : <1 / 1 000 000

Elle est causée par des mutations du **gène ABCA1**, qui engendre un déficit sévère en Chol-HDL plasmatique et ApoA1, qui conduit à des dépôts de cholestérol sur les tissus non adipeux : nerfs, amygdales (caractéristique) et des neuropathies périphériques.

On peut faire un diagnostic différentiel avec : déficit en Apo A1, LCAT ...

Il existe beaucoup de raisons pour faire des hyperlipidémies secondaires à d'autres pathologies, par exemple :

Etiologies	type
Hypothyroïdies	HCh/HM
Cholestase	HCh
Syndrome néphrotique	Hmixte
Insuffisance rénale chronique	HTg/HM
alcoolisme	HTg
diabète	HTg
Hyperlipidémies iatrogènes	
Oestrogènes	HTg
Corticoïdes	HM/HTg
Rétinoïdes	HTg
Antirétroviraux	HTg
Ciclosporine	HCh/HM
Diurétiques, b bloquants	HTg

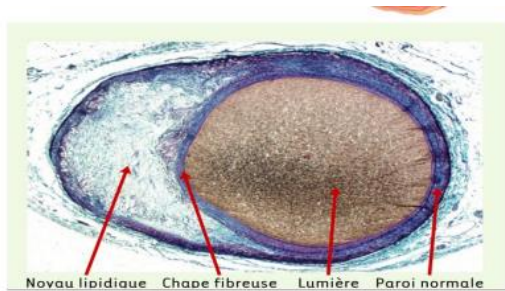


Les dyslipidémies sont un sujet important d'études car il existe une relation exponentielle entre la cholestérolémie et la mortalité cardiovasculaire, et une relation inverse avec le HDL. De même, une hyperTG constitue aussi un facteur de risque.

C. Mécanisme de l'athérosclérose

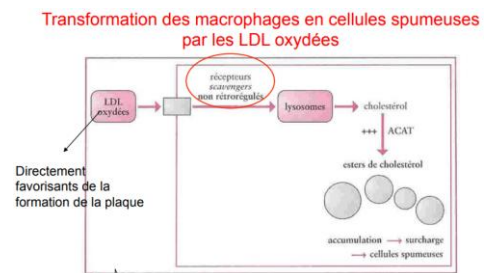
L'athérosclérose est un processus naturel de réponse à une **agression chronique** de la paroi artérielle :

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



L'athérosclérose entraîne des **microlésions** qui attire un afflux de lipoprotéines pour fournir les lipides nécessaires à la **réparation cellulaire**. Mais, lorsque les LDL sont en excès dans le sang, ceux-ci sont modifiés par oxydation (car ils sont restés trop longtemps), ils ne sont donc plus reconnus par leurs récepteurs et ils s'accumulent dans la matrice extra-cellulaire ce qui donne des corps étrangers. Ce phénomène provoque une inflammation, ce qui attire les **macrophages**.

Cependant, les macrophages, possédant des **récepteurs éboueurs**, se gavent de LDL oxydés car ils n'ont pas de rétrocontrôle négatif. Ils entretiennent donc la réaction inflammatoire, fragilisent l'endothélium et activent des processus d'hémostase, ce qui crée un **thrombus**.



Pourquoi traiter les hyperlipidémies ?

Tout d'abord, on traite les hyperlipidémies car cela permet de diminuer le risque cardiovasculaire. Mais ce n'est pas les seuls facteurs de risque cardiovasculaires :

modifiables	non modifiables
<ul style="list-style-type: none"> - hypercholestérolémie, hypo C-HDLémie - hypertension artérielle - tabagisme - diabète sucré - hyperfibrinogénémie - hyperhomocystéinémie - hyperTG - surpoids..... 	<ul style="list-style-type: none"> - ATCD personnels de MCV - ATCD familiaux de MCV précoces - sexe masculin - âge

Les hyperlipidémies se traitent selon l'importance du risque cardiovasculaire. L'objectif "normolipémiant" à atteindre est plus ou moins drastique. En effet, l'objectif thérapeutique sera plus agressif chez une personne ayant beaucoup de facteurs de risque CV. Mais le C-LDL n'est pas l'unique facteur à considérer.

Le premier traitement conseillé est **diététique** : en PREMIERE INTENTION (pas les statines, ni les médicaments)

Si le traitement de première intention ne suffit pas, on donne un traitement hypolipidémiant.

MODULATION DU METABOLISME DES LIPIDES : notions vues très rapidement par la professeure

A) Statines : inhibiteur de l'HMG-CoA réductase: hypocholestérolémiant.

On cherche à diminuer la synthèse hépatique de cholestérol et à augmenter les récepteurs à haute affinité des LDL pour augmenter l'extraction hépatique des LDL et VLDL plasmatiques circulants. Ce qui engendre une diminution des LDL et VLDL plasmatiques, et diminue donc la cholestérolémie.

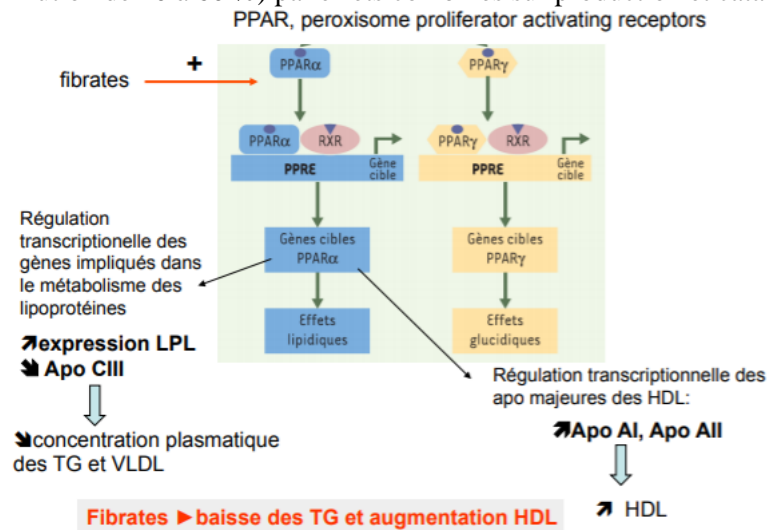
Remarque : La réduction des LDL dépend des différentes statines et des différentes doses administrées. EX : doses habituellement préconisées = 20 et 30 % de réduction (50 % avec fortes doses)

B) Résines séquestrantes : Hypocholestérolémiant.

Ce sont des résines anioniques non absorbées, elles chélatent les acides biliaires au niveau intestinal et diminuent leur cycle entéro-hépatique. Il y a une augmentation de la captation du cholestérol par le foie pour la néo-synthèse de sels biliaires d'où une diminution de la cholestérolémie.

C) Fibrates : Hypotriglycéridémiant et hypocholestérolémiant.

Ils ont une forte action (diminution de 40 à 60 %) par effets combinés sur production et catabolisme des VLDL :



D) Huiles de poisson : Hypotriglycéridémiant

Possèdent des acides gras oméga 3 ; mécanismes en partie inconnus.

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

IV. QCM

QCM 1 : Concernant le cholestérol :

- A) le cholestérol est constitué d'un noyau stéroïde
- B) le cholestérol libre est une molécule très hydrophobe
- C) le cholestérol peut être synthétisé par toutes les cellules de l'organisme
- D) le cholestérol est estérifié dans les cellules par LCAT pour être stocké
- E) le cholestérol joue un rôle physiologique essentiel et c'est uniquement son excès qui constitue un problème de santé publique

Réponses :

- A) Vrai
- B) faux => hydrophile
- C) Faux : toutes les cellules NUCLEES (même si c'est principalement le rôle du foie)
- D) faux c'est ACAT
- E) vrai

QCM 2 : Concernant la synthèse du cholestérol :

- A) seules les cellules musculaires peuvent synthétiser le cholestérol
- B) cette synthèse est continue
- C) l'enzyme clé est la HMG Coa synthétase
- D) elle se fait à partir de l'acide acétique sous forme activée
- E) elle se déroule exclusivement dans le RE

Réponses

- A) faux
- B) faux : pas continue mais extrêmement régulée
- C) faux : HMG Coa réductase
- D) vrai
- E) faux

❖ QCM 3 : Concernant le devenir du cholestérol :

- A) il est le précurseur indispensable des hormones stéroïdes
- B) il est le précurseur des acides gras
- C) il est éliminé au niveau des urines
- D) il peut être transformé en vitamine D au niveau de la peau
- E) il entre dans la composition des membranes cellulaires

Réponses

- A) vrai
- B) faux
- C) faux : au niveau de la bile
- D) vrai
- E) vrai

❖ QCM 4 : Une lipoprotéine est :

- A) un édifice moléculaire dont la composition est fixe
- B) un édifice moléculaire qui ne comporte pas de cholestérol libre
- C) un édifice moléculaire qui circule uniquement dans la lymphe
- D) un édifice moléculaire indispensable pour assurer le transport de molécules lipidiques dans un environnement aqueux
- E) un édifice moléculaire qui est classé selon sa densité

Réponses

- A) faux
- B) faux : le cholestérol libre se retrouve dans les membranes de toutes les cellules
- C) faux : sang
- D) vrai
- E) vrai

❖ QCM 5 : Concernant le transport des lipides alimentaires

- A) il se fait par la voie endogène
- B) les principaux lipides transportés sont des triglycérides
- C) les lipoprotéines principales impliquées sont les VLDL
- D) un excès de chylomicrons donne un aspect particulier au sérum
- E) seule l'apoB48 est produite au niveau de l'intestin

Réponses

- A) faux : exogène
- B) vrai
- C) faux
- D) vrai
- E) vrai

❖ **QCM 6 : Concernant le transport du cholestérol vers le foie**

- A) il se fait par la voie endogène
- B) les lipoprotéines impliquées sont les HDL
- C) l'apoprotéine typique des HDL est l'ApoA1
- D) il est responsable de la formation de la plaque d'athérome
- E) il est assuré par les HDL qui prennent naissance à partir des autres lipoprotéines

Réponses

- A) faux : par la voie inverse
- B) vrai
- C) vrai
- D) faux
- E) vrai

❖ **QCM 7 : Concernant les lipoprotéines LDL, indiquez les proposition exactes :**

- A) c'est un édifice moléculaire dynamique, non covalent constitué de lipides et d'apoprotéines
- B) les LDL sont responsables du transport du cholestérol depuis la périphérie vers le foie
- C) les LDL contiennent l'apoprotéine de structure ApoA, essentielle à leur métabolisme
- D) l'excès de LDL oxydés dans la circulation sanguine participe au phénomène d'athérosclérose
- E) les LDL sont principalement constitués de TG

Réponses :

- A) vrai
- B) faux : c'est la voie inverse avec le HDL
- C) faux : ApoB
- D) vrai
- E) faux : Cholestérol