**Les Dyslipidémies**

## Rappels métabolisme des lipoprotéines

### Origine des lipides

* Endogène ou exogène. Pour identifier un problème des métabolismes des lipides il faudra éliminer la source exogène, pour isoler l’endogène. **C’est pour cette raison qu’il faut être à** jeun lors des examens (pas d’alcool (augmente les TG), ni certain traitement (pilule augmente les lipides)).
* Lipoprotéine : assemblage non-covalent de lipide et d’apolipoprotéines de forme sphérique.
  + Composition
    - **Surface**: phospholipides, apolipoprotéines, Cholestérol libre
    - **Noyau**: TG, Cholestérol estérifié
* **Les lipoprotéines** sont différentes selon :
  + **La taille**
  + La **composition lipidique** et **protéique**
  + Mobilité electrophorique

Différentes classes de lipoprotéines(plus grosse et moins dense → plus petite et plus dense)

* + Chylomicrons 🡪 densité inférieur au plasma
  + VLDL → très basse densité
  + ILD → densité intermédiaire
  + LDL→ basse densité
  + HDL → haute densité

#### Composition des lipoprotéines

* Les chylomicrons : environ ***90% des TG***
* Les LDL : principal vecteur plasmatique du CS
* HDL : ***50% protéine 50% lipide***
* VLDL : Prédominance TG

#### Role des Apolipoprotéines

* Rôle structural
  + **ApoA1** et **ApoB100**
* Rôle d’activation ou inhibition d’enzyme
  + **apoC2**→ active la LPL (lipoprotéine lipase)
* rôle de reconnaissance par récepteurs

Les Apolipoprotéines ne sont pas seulement des éléments structuraux des lipoprotéines , mais elle contribuent aussi de façon particulière au métabolisme des lipoprotéines.

### Métabolisme des lipoprotéines

* Transport de l’intestin vers le foie (chylomicrons) exogène
* Transport du fois vers les tissus (VLDL , IDL ) exogène
* Transport inverse du Cs (HDL) →ramené vers le foie. (endogène)

#### Transport de l’intestin vers le foie

* C’est les plus grosses molécules avec la densité la plus faible composé essentiellement de TG
* Elles subissent l’action de la **LPL** qui va dégrader les **TG** et on aboutit à des HDL naissantes et des Chylo. Remnant
* Déséquilibre structural compensé par la formation de HDL\_naissantes.
  + Les Chyrlo\_Rem vont être reconnu par les récepteurs de ApoE pour être catabolisé

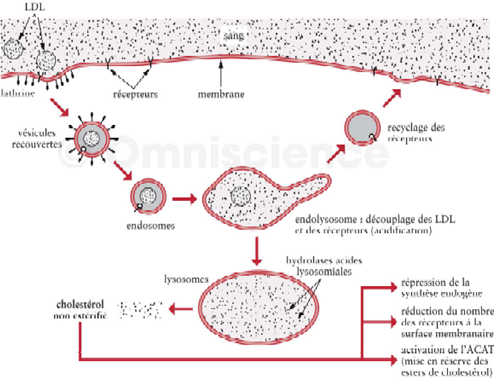
#### Transport du fois vers les tissus

* VLDL vont être synth en permanence par le foie. On aura une dégradation par les LPL ce qui va **réduire la taille** des VLDL en formant des IDL, qui peuvent :
  + Reconnu au niveau du foie par les récepteurs LDL-R
  + Dégradé par les LPL pour donner des **LDL** (maj. CS)
* Les **LPL** vont reconnu par des **LDL-R** à la surface du foie (pour cataboliser) ou des cellules, pour être endocyté

Conclusion

* Dégradation progressive des VLDL → libération d’AG\_libres
* Diminution de taille : VLDL→ IDL (capté par le foie ) → LDL (capté par foie ou tissus\_periph)

#### Endocytose des LDL : processus hautement régulé



Le cholestérol non estérifié dans la cellule est libre.

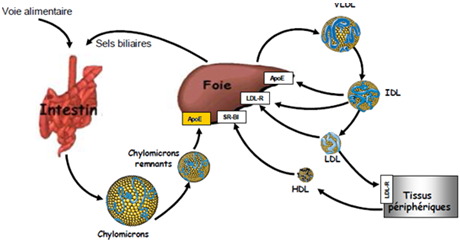
#### Transport inverse du Cholestérol

* Les particules HDL qui vont prendre le CS à partir des **Tissu Periph** via le transporteur ABCA1 , ensuite accompagné par le LCAT pour être reconnu par les **SR-BI** au niveau du foie
* Entre le HDL et les VLDL/HDL on aura un échange entre les deux via CETP

Seule voie métabolique susceptible**d’évacuer** des quantités importantes de CS hors organisme

De ce fais les HDL joue un rôle arthéro-protecteur et les LDL joue un rôle dans l’athérogénique.

**Recapitulatif :**

****

Le plus souvent on retrouve des hyper-Lipo-Protéinémie

## Hyperlipidémies primaires

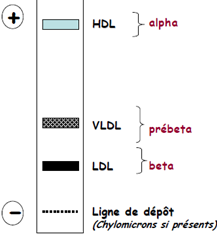
### Dépistage d’un sujet à risque

Très important que le sujet examiné soit a jeun.

La **EAL (Exploration d’une Anomalie Lipidique)** consiste dans un 1er temps à un dosage de

* Ct\_Total
* TG
* HDL\_Cs
* LDL\_Cs
* Aspect Sérum.
  + Les Lipoprotéines sont différentes selon les vésicules. Or on laisse le tube 48h au frigo , on observe :
    - Sérum clair : Soit aucun problème, soit **augmentation** LDL ou HDL
    - Sérum opalescent (voir trouble) : **augmentation** VLDL ou IDL
    - Sérum crémeuse : **augmentation** chylomicrons , qui sont des particules très légere qui vont flotter au bout de 24-48h , **en dessous** on retrouve un excès de LDL ( dans ce cas particulier)

Lipodograme



C’est sur un gel d’agarose , en faisant migrer le liquide vers le + . il va donner une appréciation qualitative des différentes lipoprotéines .

#### Troubles

|  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| Classification | Fréquence | Lipoprotéines élevée | CT | TG | Classification selon De Genne |
| IIa | Fréquent | LDL | +++ | N | Hypercholestérolémie essentielle |
| IIB | Fréquent | LDL , VLDL | ++ | + | Hyperlipidémie mixte |
| III | Rare | IDL | ++ |  |
| I | Très rare | Chylomicrons | N ou + | +++ | hyperTG majeure   * Formes exogènes * Formes endogènes * Formes exogènes et androgènes |
| IV | Fréquent | VLDL | N ou + | ++ |
| V | Rare | Chylomicrons VLDL | N ou + | +++ |

### Hypercholestérolémie Isolée

#### Type IIa : Hypercholestérolémie Familiale

* Autosomal dominante (1/500 )
* Se traduit au niveau des **récepteurs LDL** , ApoB/E ,
  + Absence ou dysfonctionnement total→HOMOZYGOTE
  + Partiel →HÉTÉROZYGOTE
* **Diminution** de la capture cellulaire des LDL :
  + Homozygote : →**Totale**
    - Hyper-Cs ++++
    - Esperance de vie –

C’est un risque athérogène **accru**

* + Hétérozygote→**partielle**
    - Hyper-Cs ++
    - Esperance de ***vie ≤ 50ans***
* Défaut de recapture **des LDL** par le foie
* Mutation **récepteur LDL**
* mutation sur apoB/E

Biologie

* **augmentation** de la Cs\_Total
  + **augmentation LDL** à l’électrophorèse
  + HDL-C bas
* **TG normales**
* **Sérum clair**

Clinique

* **Arc cornéen**
* **Xanthomes** tendineux (tendon d’Achilles, des doigts)
* **Xanthélasma** (→ au niveau des cernes…)
* Risque athérogène assez important.

Ethiologie

* Primitive
* Secondaire : hypothyroïdie, cholestase (Stase de la bile)

### Hyper-Triglycéridémie

#### Hyper triglycéridémie de Type 1

* Défaut d’activité de LPL
  + **Défaut** de l’enzyme (absente ou non-fonctionnelle)
  + **Défaut** de l’activateur ApoCII

**ce qui entraine une accumulation des Chylomicrons**

Maladie autosomal recessive rare ( <1%)

Biologie

* **Augmentation**TG (souvent > à ***11mmol/L ou 10g/L)***

Risque athérogène faible

* Constitués de chylomicrons à l’électrophorèse
* **Sérum clair** avec anneau crémeux

Clinique

* Xanthomatose éruptive
* Douleurs abdominales
* Risque élevé de pancréatite aigue ( TG>> 30g/L)

#### Hyper-TG de type 4

Origine Endogène

Une **augmentation** des **VLDL** et une diminution de la dégradation des VLDL avec une **accumulation** des VLDL.

Biologie

* **Augmentation** des TG qui est due à une **augmentation** des VLDL à l’électrophorèse
  + **Diminution** des HDL\_Cs
* **Sérum trouble à lactescent**

Clinique

* Le plus souvent **asymptomatique**
* Douleurs abdominales
* Xanthomatose éruptive
* Passage possible **au type 5** avec risque de pancréatique aigue
* Athérogène ++

Étiologie

* Primitive→surproduction de VLDL
* Secondaire
  + Surproduction des TG à partir de AG Libre , glucose et/ou alcool
  + souvent associé à des syndromes métaboliques

#### Hyper-TG type 5

Hyper-TG rare , qui est un peu exogène et endogène, avec une **accumulation**des VLDL et une **diminution** de la LPL ,ce qui entraine aussi une **augmentation** des chylomicrons

* **Diminution** activité LPL
* Surchargeen chylomicrons et en VLDL (toute les deux riche en TG)
* Souvent ***type IV*** passe ***au type V*** du fait de la saturation LPL

Biologie

* AugmentationTG
  + AugmentationVLDL et chylomicrons à l’électrophorèse
* **Sérum lactescent avec anneau crémeux**

Clinique

* Xanthomatose éruptive
* Risque de pancréatite aigue
* Stéatose hépatique
* Hépato-spléno-mégalie

Ethiologie

* Primitive : rare
  + Associe les mécanisme de *type I et IV*
  + Mutation LPL ou de ses Co-activateurs apoCII , apoA4
* Secondaire :
  + Facteur facilitant la survenue d’une hyper-TG, favorisant passage de *type IIb* ou *type IV* au *type V*.

### Résumé

* Élévation de taux de chylomicrons et/ou VLDL
  + Hyperchylomicronémie (type I et V)
    - Défaut d’hydrolyse des chylomicrons
      * **Déficit** primaire ou **secondaire** de la LPL
      * Mutation de l’ApoCII (activateur de LPL)
  + Hyper-TG familiale( type IV)
    - Élévation isolée de VLDL
    - Cas les plus sévères souvent associés à d’autres pathologies

### Hyperlipidémie mixtes

#### Hyper-lipidémie mixte de type IIB

Augmentation à la fois des TG et Cs

* **Augmentation** synthèse ApoB /VLDL
* Mutation récepteur LDL, mutation sur ApoB/E

**Augmentation** des LDL dit **augmentation** des TG. Et aussi une augmentation de la synth de VLDL.

Biologie

* **Augmentation** de Cs\_Total
  + Augmentation LDL à l’électrophorèse
* Diminution HDL-C
* **Augmentation** TG
  + Augmentation VLDL à **l’électrophorèse**
* **Sérum opalescent à trouble**

Clinique

* Dépôt extra-vasculaire moins fréquent que le ***type IIB***
* Mais il y a un risque athérogène très important ( +++ )

Ethiologie

* **Primitive**
  + Hyperlipidémie familiale combinée
  + Augmentation de la production d’ApoB100 par le foie
* **Secondaire**
  + Diabète déséquilibré
  + Hypothyroïdie
  + Syndrome métabolique

#### Hyperlipidémie Mixte de type III ( DYSBETALIPOPROTEINEMIE)

* **Augmentation**synthèse ApoB/VLDL
* Défaut captation hépatique des IDL →**accumulation des IDL**

Au niveau des récepteurs à l’ApoE , on aura des différents allèles.

* ALLÈLE E3 ; l’affinité pour le IDL **sera normale** , donc il y aura un système équilibré par les LDL et le IDL

ALLÈLE E2 : l’affinité pour les LDL-R **sera diminué**, dans ce cas , le IDL sera prise en charge par les IDL-R mais beaucoup moins par les LDL-R , dans ce cas les cellules vont augmenter les récepteurs LDL-R

* + Dans le cas de **hypo-Cs**
* ALLÈLE E4 : à l’inverse l’affinité
  + Les IDL vont rentrer très facilement, avec une cellule avec beaucoup de Cs , ce qui va entrainer une **diminution** de récepteurs à la surface , ce qui entraine une accumulation de LDL → hyper-Cs du à une accumulation des LDL

Biologie : hyperlipidémie mixte

Rare (<1%)

* **Augmentation** de Cs\_Total
  + **Augmentation** IDL à l’électrophorèse
  + **Diminution** HDL-C et LDL-C
* **Augmentation** TG
  + **Augmentation** VLDL à l’électrophorèse
* **Sérum opalescent à trouble** ( du a une présence de VLDL)

Clinique

* Xanthomes des plis
* Xanthomes tubéreux

Ethilogie

* **Primitive**
  + Mutation génétique de l’ApoE →**diminution** d’affinité des rémnants VLDL ou chylomicrons pour récepteurs ApoE
  + **Facteur favorisant**: obésité, diabète, hypo-thyroïdie
* TRÈS Athérogène

## Dyslipidémies secondaires

Défaut de 1 ou plusieurs gènes.

### Principales causes d’hyperlipidémies 2Nd

Hyperlipidémie secondaire

* Avec l’hypercholestérolémie prépondérante , on retrouve aussi
  + Hypothyroïdie
  + Cholestase
* Avec hypertriglycéridémie prépondérantes
  + Obésité
  + Diabète de type II (DNID)
  + Syndrome néphrotique
  + Insuffisance rénale

Hyperlipidémie iatrogènes

* Immuno-Suppresseurs
* Corticoïdes
* Contraceptions oestro-progestative
* Β-bloquants, **non cardio-sélectifs**

## Autres dyslipidémies génétiques

* Syndrome de Smith-Lemni-Opitz
  + L’enzyme 7-DHC réductase qui est déficiente, avec une diminution de Cholestérol
    - Blocage précoce de la voie de synthèse de cholestérol
* Hypo-HDL-émie ( < 0,40 g/L)
  + **Primaire**: défaut génétique rare
    - Déficit en ApoA1
    - Déficit en LCAT (Fish eyes Disease)
    - Maladie de Tangier (récepteurs ABCA1)
      * Le récepteur est muté, le Cs ne peut pas sortir des cellules , d’où une **diminution** de HDL avec une charge en Cs dans toutes les cellules..
      * **Mutation sur le gène du transporteur ABCA1**
      * **Risque Athérogène grave et précoce**
  + **Secondaire**: **fréquente**
    - **Toutes** les causes de hyper-TG
    - État **insulino-dépendant** (obésité abdominale , syndrome métabolique)
    - Certains médicaments (β-bloquant…)

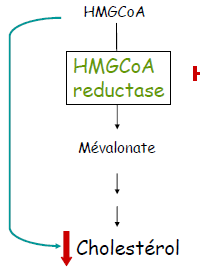
## Traitement des dyslipidémies

### Régime Hypolipémiant

* **Diminution des**:
  + Sucres rapides et alcool
  + Lipides
  + AG-Simples
* **Augmentation** 
  + AGPI
  + Fibres et végétaux

Si jamais il n’y a pas d’effet avec ces méthodes on aura besoin des statines

### Statines



**Statines**

* Diminution biosynthèse Cs
* Activation de FT sensible au stérols
* Augmentation biosynthèse LDL-R à la surface d’où diminution LDL circulantes

### Fibrates

(agonistes des récepteurs nucléaire PPAR )

* **PPAR**: peroxysome prolifator activated receptor
* Ligands→**dérivés de lipides**
  + Ce sont des récepteurs nucléaires et les ligands sont des **dérivées d’AG**
    - Ils interviennent entre autre sur le **métabolisme des lipides**

Mécanisme d’action

1. **Stimule** la dégradation intra-hépatique des AG (β-oxydation)
   1. **Diminution** synthèse TG
2. **Augmentation** activité LPL ( augmentation lipolyse VLDL et résidus)
   1. **Diminution** VLDL et donc des TG
3. **Stimulent** transport inverse du Cs (augmentation Apo--A1, Apo AII, ABCA1,SRBI )

Effet lipidique

* **Diminution** du Cs\_total, des LDLc et surtout des TG
* **Augmentation** des HDL

Gemfibrozil , fenofibrate , clofibrate

### Inhibition absorption intestinale

* Résines ( cholestyramine)
  + Chélate le Cs et les Acides Biliaire dans la lumière intestinale
* Inhibition absorption cholestérol ( ezetimibe**)**
  + Mécanisme d’action et **sélectivité de l’ezetimibe**
    - Bloque l’absorption du cs au niveau intestinal
    - Pas d’effet sur l’absorption des vitamines liposolubles
* Acide nicotinique
  + Non commercialisé en France
  + **Diminution** Cs\_total et TG
  + **Augmentation** des HDL-C

### Surveillance d’un Traitement hypo-lipémiant

#### Traitement au long cours → réévaluation périodiques

* ***1 à 3 mois*** après la mise sous-traitèrent
* bilan lipidique + appréciation de la tolérance ( effets 2nd )
* **patient stabilisé**: ***contrôle 1 à 2 fois par an***

|  |  |
| --- | --- |
| Apolipoprotéines | Principaux rôles |
| Apo A1 | Structural (HDL ) , activation de la LCAT |
| Apo AII | Structural (HDL) |
| Apo B-48 | Structural (Chylomicrons), |
| Apo B100 | Structural (LDL,VLDL) , ligand du récepteur au LDL |
| Apo C1 | Cofacteur de la LCAT |
| Apo CII | Activateur du LPL |
| Apo CIII | Inhibiteur de la LPL |
| Apo E | Ligand des récepteurs des LDL et des récepteurs hépatique des rémnants de chylomicrons |
| Apolipoprotéines | Principaux rôles |
| Apo A1 | Structural (HDL ) , activation de la LCAT |
| Apo AII | Structural (HDL) |
| Apo B-48 | Structural (Chylomicrons), |
| Apo B100 | Structural (LDL,VLDL) , ligand du récepteur au LDL |
| Apo C1 | Cofacteur de la LCAT |
| Apo CII | Activateur du LPL |
| Apo CIII | Inhibiteur de la LPL |
| Apo E | Ligand des récepteurs des LDL et des récepteurs hépatique des rémnants de chylomicrons |