

Faculté de Médecine

Département de Médecine Dentaire

Volet Cytologie

Pr DJEKOUN S

TD 2 : LA MEMBRANE PLASMIQUE

L'hypercholestérolémie familiale

L'hypercholestérolémie familiale (HF) est une dyslipidémie héréditaire caractérisée par une élévation permanente et isolée des *low density lipoproteins* (LDL) circulantes. C'est une affection génétique résultant d'une mutation du gène codant pour le récepteur membranaire des LDL. L'HF a souvent une transmission autosomique dominante avec deux formes cliniques. La forme hétérozygote se caractérise par l'élévation isolée, en moyenne du double de la normale, des concentrations sériques du cholestérol-LDL, pouvant se compliquer d'insuffisance coronarienne après 40 ans (1/500). Dans la forme homozygote rare (1/10⁶), l'hypercholestérolémie majeure (en moyenne 4 fois la normale) est décelable dès la naissance, et est associée aux dépôts extravasculaires de cholestérol : les xanthes. Le pronostic de la maladie est lié aux complications cardiovasculaires athéromateuses qui, en l'absence de traitement, entraînent le décès du patient dans les trois premières décennies le plus souvent par infarctus du myocarde ou mort subite

L'HF est une dyslipidémie héréditaire à transmission autosomique dominante monogénique. Il existe deux formes cliniques :

- la forme hétérozygote, souvent silencieuse, mais diagnostiquée, quel que soit l'âge, par un bilan lipidique complet (jeûne > 12 h), les antécédents familiaux (3 générations ou plus) ou personnelle de coronaropathie, de dépôts extravasculaires et d'hypercholestérolémie élevée, isolée et peu sensible au régime ;
- la forme homozygote, très rare (1/10⁶), sévère et caractérisée par la présence, dès l'enfance, de dépôts extravasculaires de cholestérol (xanthes cutanés, tendineux), d'une concentration des LDL très élevée (entre 15 et 30 mmol/L) et d'une artériopathie manifeste avant 10 ans (sténose aortique, coronaropathie).

La pathogénie des hypercholestérolémies familiales repose sur une anomalie du gène codant le récepteur des LDL aboutissant à une diminution du nombre de récepteurs ou à une

production d'un récepteur de structure anormale. Ce déficit apparaît aussi bien sur les fibroblastes en culture que sur les membranes des hépatocytes obtenus par biopsie chirurgicale. Il en résulte une augmentation de la durée de la demi-vie plasmatique des LDL. Le gène du LDL-récepteur est localisé sur le chromosome 19 (19p132). De nombreuses mutations (plus de 1 000 à ce jour) ont été décrites. Elles sont regroupées en 5 classes :

- mutations de classe I ou « allèle nul » : absence de récepteur ;
- mutations de classe II ou « allèle défaut de transport » : blocage complet ou partiel du transport entre le réticulum endoplasmique et l'appareil de Golgi (les plus fréquentes) ;
- mutations de classe III ou « allèle liaison défective » : localisées dans la zone d'homologie avec le précurseur de l'EGF ;
- mutations de classe IV ou « allèle défaut d'internalisation » ;
- mutations de classe V : la synthèse, la sécrétion, la liaison et l'internalisation sont normales, mais la libération est anormale.

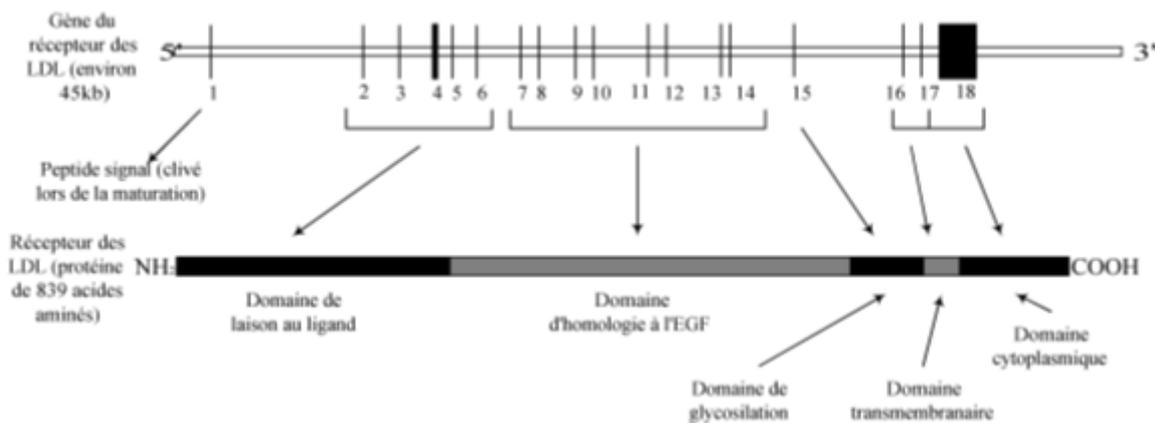


Figure 1. Structure du gène R-LDL

Compte tenu de la multiplicité des mutations et en l'absence de données familiales, il est souvent nécessaire de réaliser une étude génétique pour identifier et caractériser les HF liées à une mutation du récepteur des LDL.

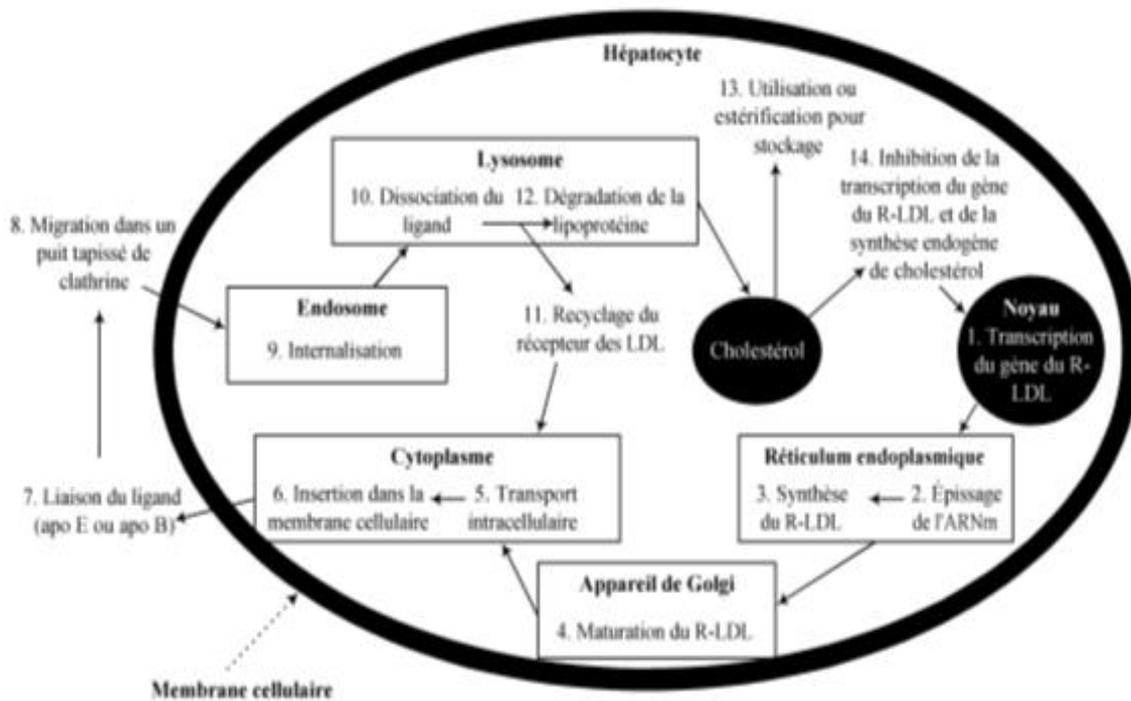


Figure 2. Cycle du R-LDL.

Dans le futur, la thérapie génique, qui consiste à incorporer dans le génome des hépatocytes le gène normal des récepteurs des LDL grâce à un rétrovirus ou un adénovirus, pourrait constituer le traitement de choix. D'autre part, la compréhension approfondie du métabolisme du cholestérol pourrait ouvrir d'autres perspectives.

Conclusion

Les hypercholestérolémies familiales constituent une préoccupation majeure tant par leurs diversités cliniques que par leur prise en charge difficile. L'étude génétique est indispensable pour leur identification et leur caractérisation. Dans la forme hétérozygote, le traitement hypolipémiant optimal associé au régime alimentaire adapté est généralement suffisant. Dans la forme homozygote, le risque de complications cardiovasculaires prématurées impose un dépistage précoce, une prévention primaire dès l'enfance et une surveillance rigoureuse.

Définition d'un liposome

Les liposomes sont de petites vésicules sphériques non toxiques et biodégradables dont la paroi se compose d'un ou plusieurs couches (bilayers) de phospholipides qui renferment un

espace interne aqueux, qui ressemblent attentivement à la structure des membranes cellulaires. Leur intérêt repose sur leur capacité d'encapsuler dans leur espace interne différents matériaux de solubilité très différentes (hydrophiles, amphiphiles ou lipophiles) ce qui leur a permis de devenir les systèmes de distribution utiles de médicament, des enzymes, des gènes.....etc

Pr DJEKOUN S