



Université Badji Mokhtar ANNABA
Faculté de Médecine
Département de Pharmacie



EXPLORATION DU METABOLISME DES LIPIDES ET DES LIPOPROTEINES

Dr R. LASKRI

4^{ème} année pharmacie

2020/2021

OBJECTIFS DU COURS

Connaitre :

- ✓ le métabolisme général des lipides
- ✓ les techniques biochimiques d'exploration du métabolisme des lipides et leurs indications
- ✓ Savoir interpréter un bilan lipidique
- ✓ distinguer les différentes classes de dyslipidémies et leur stratégie diagnostique

INTRODUCTION

PLAN

I/ RÔLES DES LIPIDES

II/ CLASSIFICATION DES LIPIDES

III/ORIGINES DES LIPIDES

IV/ METABOLISME DES LIPIDES

1/ LES PRINCIPAUX LIPIDES

2/DIGESTION

3/ ABSORPTION

4/ TRANSPORT : ETUDE DES LIPOPROTEINES

V/ EXPLORATION DU METABOLISME DES LIPIDES

1/ CONDITIONS DE PRELEVEMENT

2/ BILAN LIPIDIQUE STANDARD

3/ ANALYSES COMPLÉMENTAIRES

4/ EXPLORATION SPÉCIALISÉE

VI/ LES ANOMALIES DU MÉTABOLISME DES LIPIDES

CONCLUSION

INTRODUCTION

Les lipides sont des substances très hétérogènes

qui ont comme critères communs :

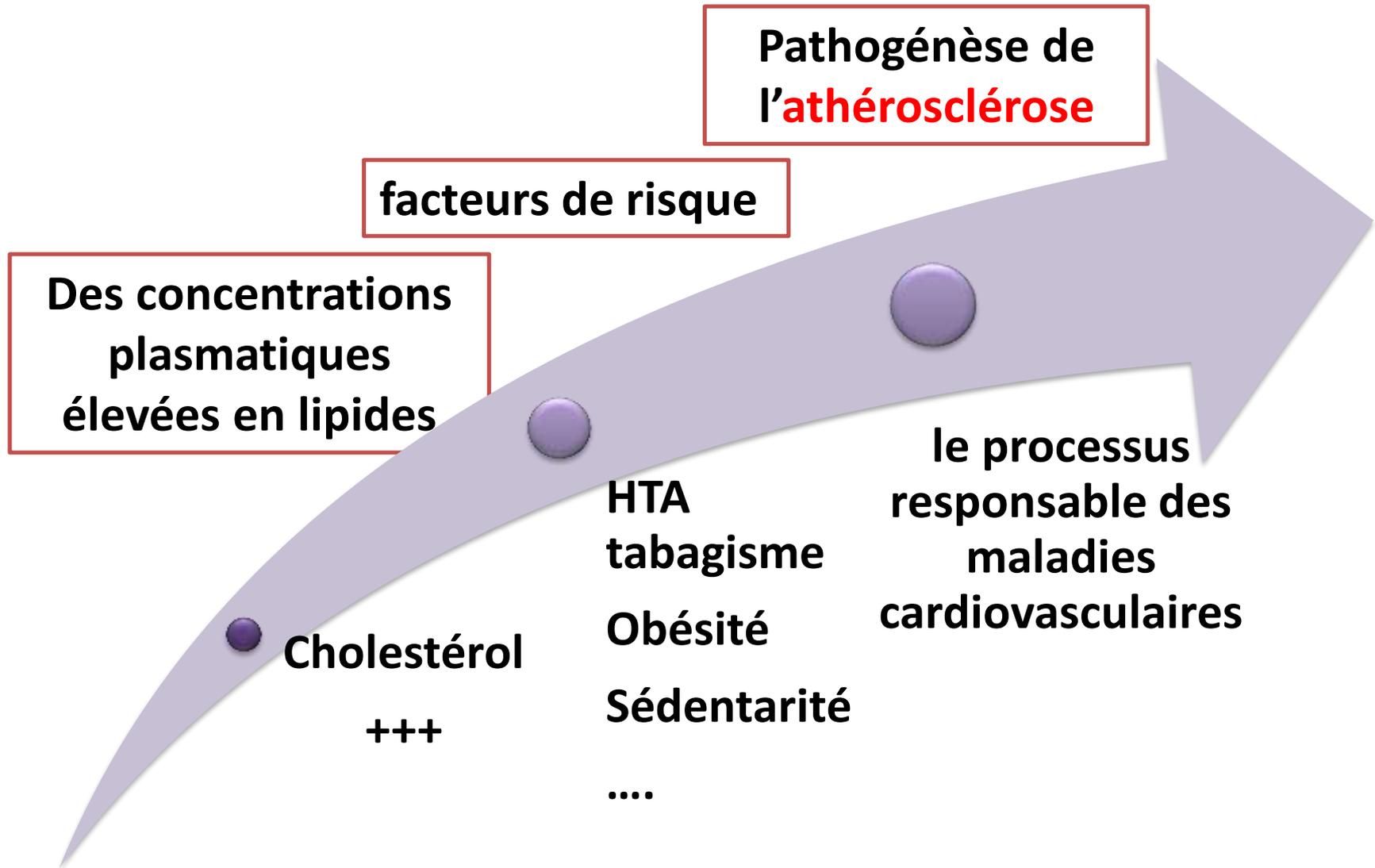
- l'insolubilité dans l'eau
- la solubilité dans les solvants organiques apolaires (le benzène, le chloroforme... etc.)

ne pouvant pas circuler librement dans le milieu aqueux
plasmatique

➤ nécessitent des transporteurs « les lipoprotéines »

qui sont en perpétuel remaniement: échangent de
contenu lipidique et protéique entre les lipoprotéines
et les tissus

❖ L'importance de l'étude et de l'exploration du métabolisme des lipides est liée à la fréquence des dyslipidémies



I/ Rôles des lipides

(20% du poids corporel)

- **Source énergétique**

Importante (Réserves très caloriques 1g/9kcal)

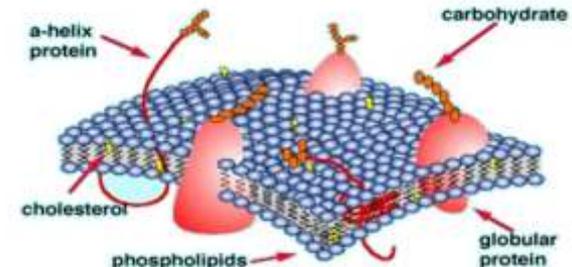
Représentent 35% de la ration énergétique

- **Importance structurale**

constituants fondamentaux des membranes, formation de bicouches (phospholipides) et le contrôle de la fluidité membranaire (choléstérol)

- **Importance fonctionnelle**

- ✓ Rôle informationnel (hormones stéroïdes, seconds messagers..)
- ✓ Fonctions de transport : lipoprotéines sériques
- ✓ Fonctions vitaminiques : Vitamine liposoluble D



II/ Classification des lipides

LES LIPIDES

LES LIPIDES SIMPLES (C, H, O)

Acide gras

Glycérides
Glycérol+ AG

Stérides
(stérol+ AG)

Cérides
(alcool à haut PM+ AG)

LES LIPIDES COMPLEXES (C, H, O, P, N, S, oses, osamines...)

Glycérophospholipides
Glycérol+ AG+ P+
composé azoté

Sphingolipides

- sphingoglycolip
Sphingosine+ AG +
un sucre etc
- sphingophospholip

comp. azoté: choline,
éthanolamine,
sérine,
Inositol

III/ Origines des lipides

EXOGENE

- Les lipides alimentaires (100 à 150 g /j) :
 - d'origine végétale (AG insaturés)
 - d'origine animale (AG saturés)
- Ces AG sont apportés sous forme de :
 - AGL
 - triglycérides (94 à 96%)
 - phospholipides, sphingolipides, cholestérol estérifié (3 à 5 %)
- L'apport de cholestérol est de 200 mg/j (20%)

ENDOGENE

- Synthèse hépatique :
 - TG (GLYEROL+ 3AG)
 - cholestérol (acétyl -CoA) (80%)

Besoins quotidiens en lipides

sont codifiés en pourcentage de l'apport
quotidien énergétique total

- Les lipides doivent apporter 30 à 35 % de l'apport énergétique total journalier.

Exemple : pour 2 000 calories quotidiennes 600 à 700 calories, soit 65 à 70 g de **lipides**.

- Cette quantité comprend :
 - les lipides visibles (beurre, crème fraîche, huiles...)
 - les lipides cachés (viandes, fromages, noix, cacahuètes...)
- Ce **besoin** est trop souvent dépassé
 - Le pourcentage de **lipides** absorbés est de 37 à 40 % des calories quotidiennes soit environ 80 à 100 g

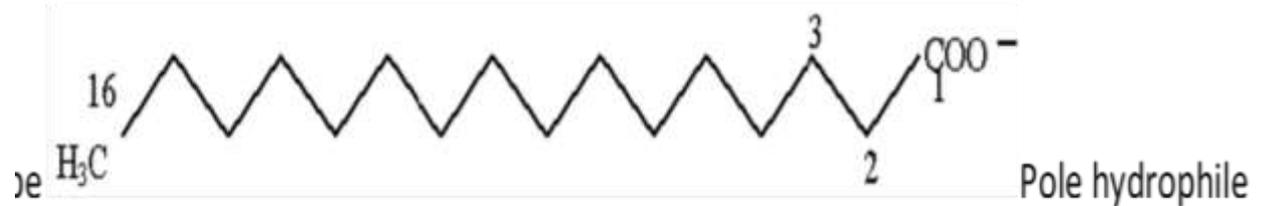
Les recommandations en acides gras

| Acide gras | Exemple d'aliments | % de l'apport calorique conseillé | Quantité quotidienne conseillée pour une femme (1800 kcal/j) | Quantité quotidienne conseillée pour un homme (2400 kcal/j) | Quantité quotidienne conseillée pour un enfant (0 – 3 ans) (908 - 1139 kcal/j) |
|---|---|-----------------------------------|--|---|--|
| Mono-insaturés Oméga-9 Acide oléique | • Huile d'olive | 17% | 34g | 45g | - |
| Polyinsaturés Oméga-6 Acide linoléique | • Huile de tournesol, 60 % • Graines de sésame | 4% | 8g | 10,7g | 1,49 mg/kg |
| Polyinsaturés Oméga-3 Acide linoléique EPA + DHA | • Poisson gras • œufs | 1,6% | 3,2g | 4,3g | 0,25 mg/kg |
| Total AG polyinsaturés | - | 5,6% | 11g | 15g | 1,74mg/kg |
| Total AG saturés | - | 11% | 22g | 29g | - |
| Total | - | 35% | 70g | 93g | - 10 |

IV/ METABOLISME DES LIPIDES

1/ LES PRINCIPAUX LIPIDES

Acides gras (AG)



- **Origines** :

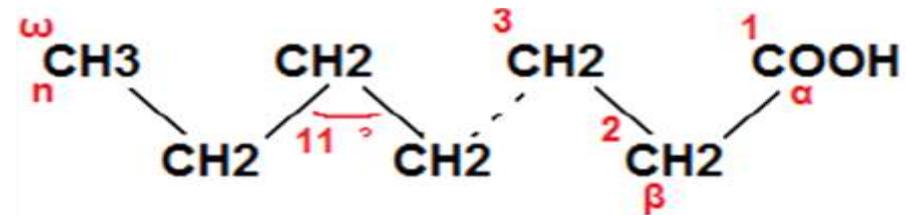
- hydrolyse des triglycérides alimentaires (par LPL endothéliale)
- hydrolyse des triglycérides du tissu adipeux (par une lipase hormone dépendante)

- **Transport** :

- par l'albumine plasmatique

- **Rôle** :

- source d'énergie pour les muscles et le myocarde
- Précurseur d'autres molécules



Exp : Acide palmitique CH₃ - (CH₂)₁₄ - COOH

Triglycérides (TG)

- **Origines** :

- Exogène Alimentaire (huiles, poissons) transportés par les chylomicrons
- Synthèse endogène (foie et tissu adipeux) transportés par VLDL

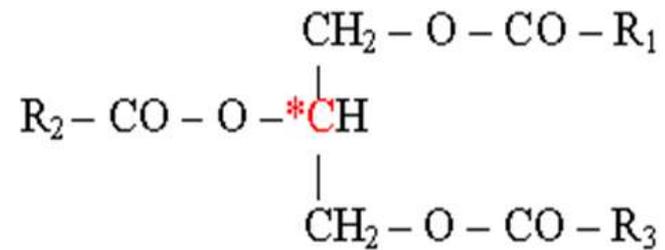
- **Rôle** :

- énergétique (fibres musculaires)
- Structural : glycéroPL (DAG)

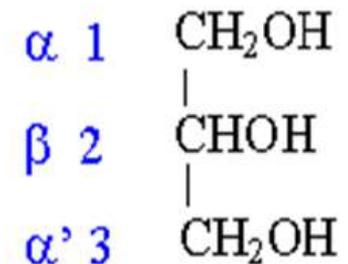
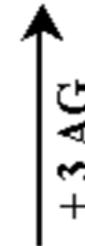
- **Catabolisme** :

- dégradés pour fournir les AGL (source d'énergie ou synthèse d'autres molécules)

- **excrétion biliaire**



Triglycérides



Glycérol

Cholestérol

- **Origines :**

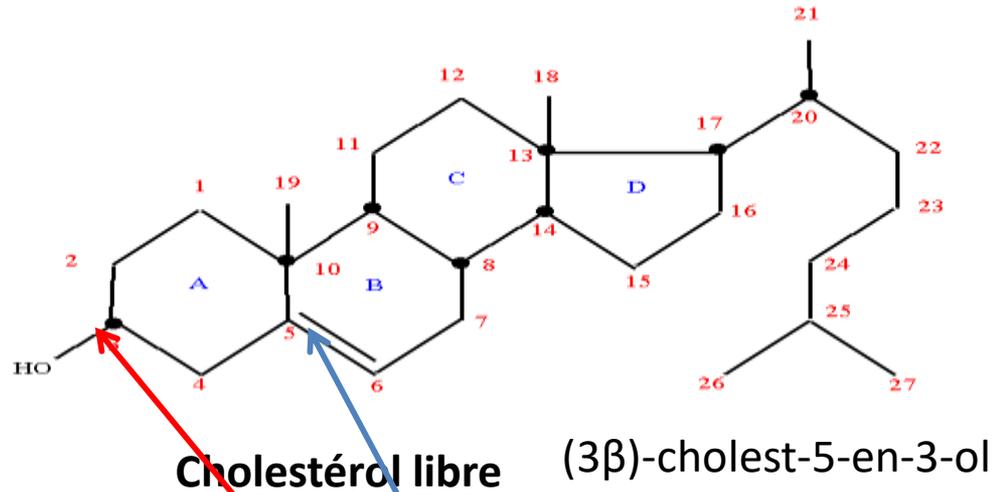
- apports alimentaires (20%)
- sous forme libre et estérifié (10 15 %)
(beurre, fromage, œufs, abats ...)
- synthèse hépatique (80%)

- **Rôle :**

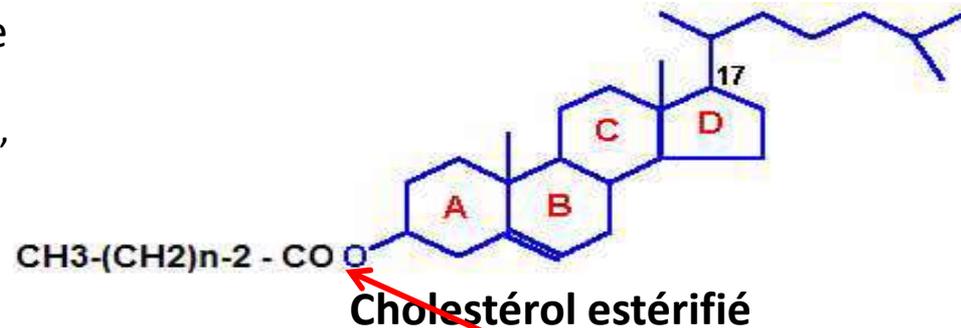
- élément de structure : fluidité membranaire
- Précurseur de 3 groupes de molécules :
 - Les hormones stéroïdes (cortisol, testostérone...)
 - La vitamine D
 - Les acides biliaires

- **Dégradation :**

- excrétion biliaire
- cycle entéro-hépatique



**une fonction alcool secondaire en C3
une double liaison en $\Delta 5$**



**estérification par un AG sur la
fonction alcool en 3 du cholestérol.**

Phospholipides

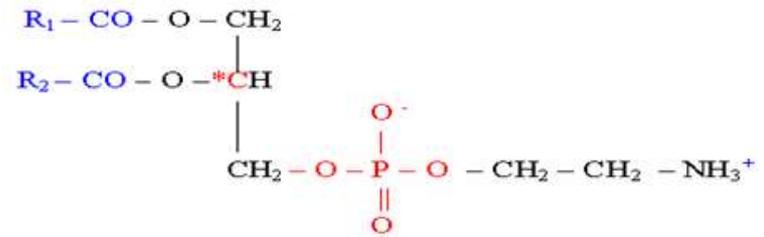
- Ce sont des molécules amphipathiques (ou amphiphiles) car elles présentent 2 pôles :

- l'un hydrophobe dû aux AG
- l'autre hydrophile dû à l'ester phosphorique

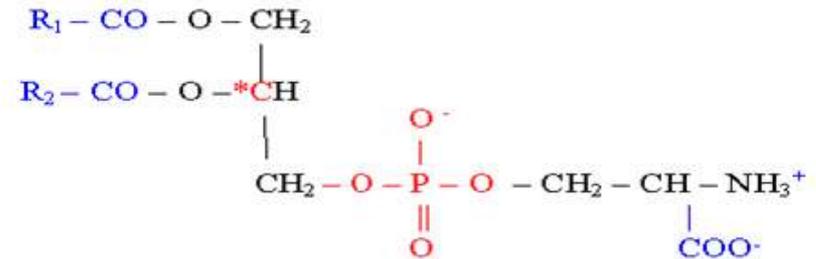
- Ce sont des molécules amphotères car elles possèdent à la fois :

- une fonction acide apportée par H₃PO₄
- une fonction basique apportée par l'AA alcool

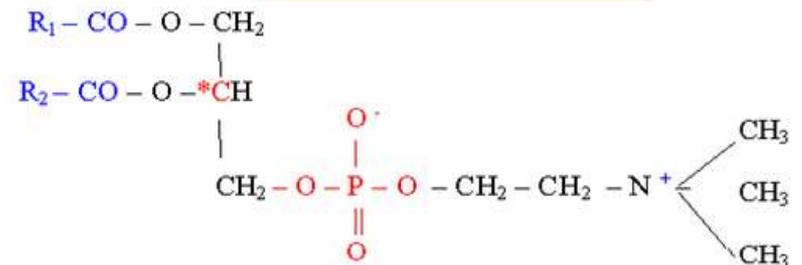
- sont synthétisés dans le foie et le tissu nerveux et autres...



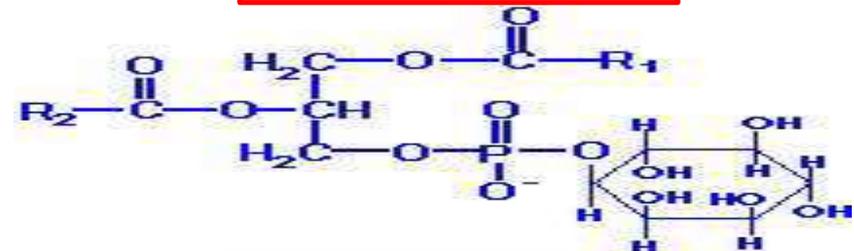
Phosphatidyl-Ethanolamine



Phosphatidyl-Sérine



Phosphatidyl-choline



Phosphatidyl-inositol

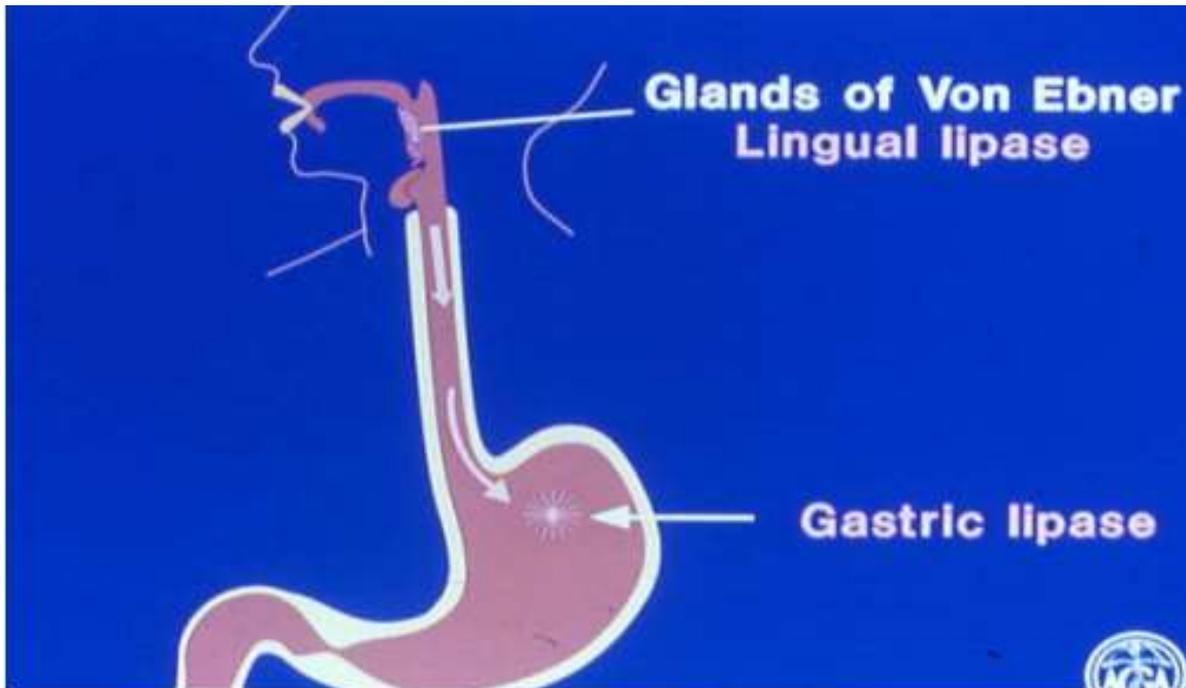
IV/ METABOLISME DES LIPIDES

2/DIGESTION

Commence au niveau de la cavité buccale et l'estomac pour se terminer au niveau de l'intestin

Lipases acides

10 à 30% de la digestion des graisses se fait dans l'estomac →
hydrolyse les TG à chaînes courtes
(Rôle important chez le nouveau-né)



**Les lipides
alimentaires**



**Les AGL, Les triglycérides
Les phospholipides
Le Cholestérol estérifié**

La digestion se poursuit au niveau de l'**intestin grêle** en **3 étapes**
Réalisées sous l'action d'**enzymes pancréatiques** et
en présence des **acides et des sels biliaires**

1. Emulsification des graisses

2. Hydrolyse des lipides

3. Formation des micelles

**Les AGL
Les monoacylglycérol,
les lysophospholip
Le cholestérol libre**



**Substances
absorbables par
l'entérocyte**

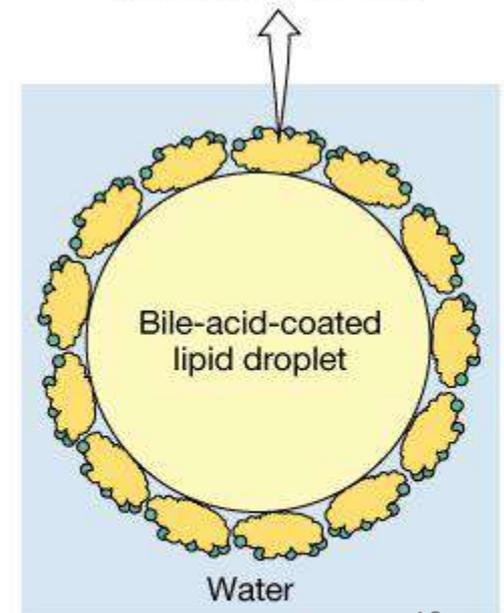
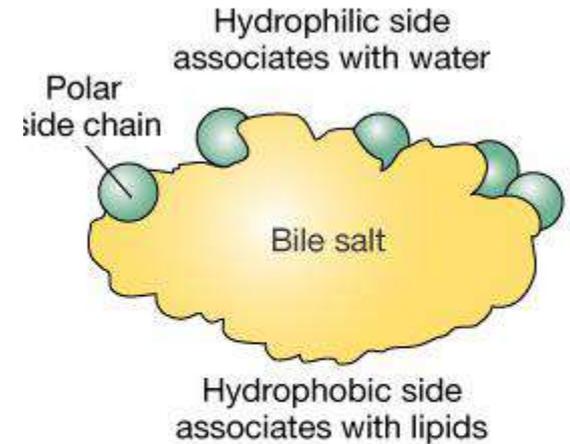
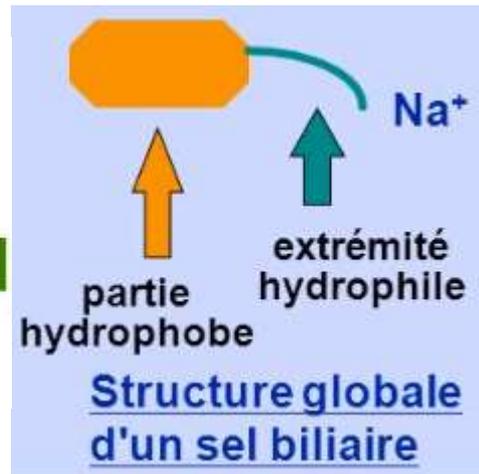
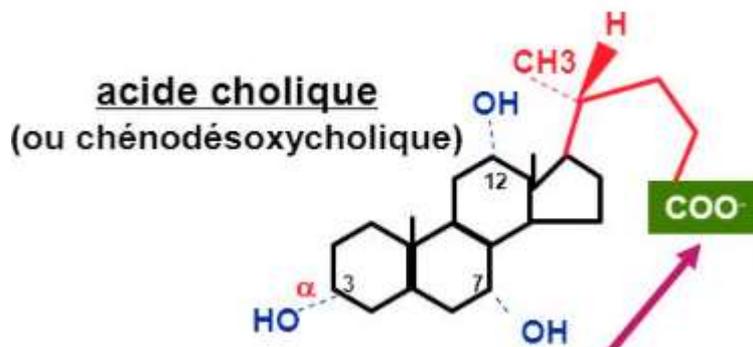
1. Emulsification des graisses

L'arrivée des lipides dans le duodénum stimule la sécrétion de bile

Les acides biliaries assurent la solubilisation des lipides dans la phase aqueuse du chyle

Les acides biliaries sont amphiphiles avec un domaine hydrophile (acide aminé conjugué) et un domaine lipophile (cholestérol)

L'émulsification assure l'accessibilité des lipides à la lipase pancréatique



Bile salts coat lipids to make emulsions.

2. Hydrolyse des lipides

Les lipases impliquées dans l'hydrolyse des lipides

| Enzymes | Origines | Sites d'action | Hydrolyse | produit | gènes |
|---|---|----------------|-------------------------------|---------------------------|-----------------|
| Lipases acides | Glandes linguales Muqueuse gastrique | Estomac | Des TG à AG à courtes chaînes | Mono-acyl glycérol + 2 AG | 10q23.31 |
| -Lipase pancréatique - colipase | Pancréas | Intestin grêle | des TG à AG à longues chaînes | Mono-acyl glycérol + 2AG | 10q25.3 |
| CT- estestérase (carboxyl ester lipase) | Pancréas | Intestin grêle | les substrats estérifiés | Cholestérol + AG | 9q34.13 |
| PhospholipaseA2 | Pancréas | Intestin grêle | La liaison ester de AG2 | Lysophosp holipide + AG | 1q31.1 |

Principaux événements de la digestion selon la nature des lipides

évènements

Substrats

Hydrolyse enzymatique et solubilisation micellaire

TG à longues chaînes, cholestérol estérifié, Phospholipides

Hydrolyse enzymatique seule

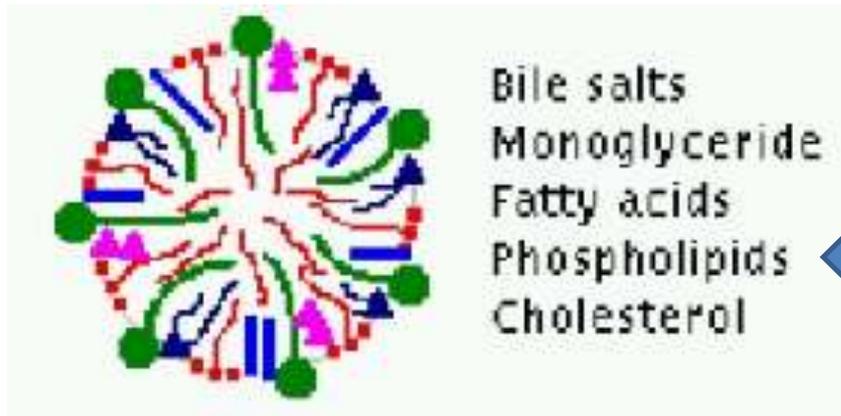
AG estérifiés

Solubilisation micellaire seule

Cholestérol non estérifié
Vitamines A, D, E, K

3. Formation des micelles

les produits de la digestion des lipides forment avec les sels biliaires des complexes hydrosolubles dont le diamètre est de 4 à 6 nm



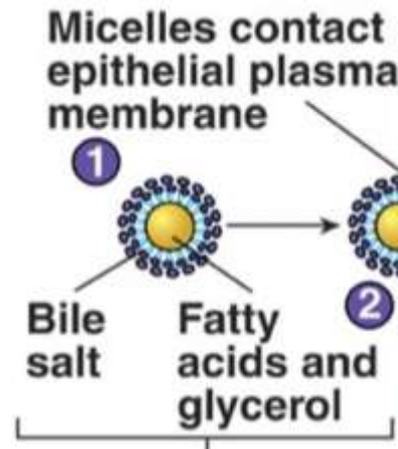
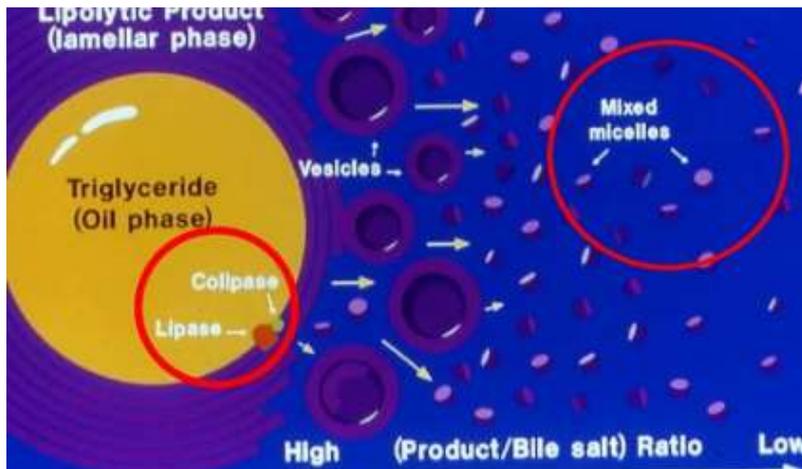
MICELLES

C'est la phase de solubilisation des lipides

IV/ METABOLISME DES LIPIDES

3/ABSORPTION

Les micelles permettent le passage en milieu hydrophile de substances lipophiles en traversant la bordure en brosse de l'entérocyte par **endocytose** du contenu micellaire dans **le jéjunum**



Enterocyte

Devenir des micelles

Les AG, les monoglycérides et la lysolécithine quittent les micelles pour entrer dans les entérocytes

Les sels biliaries sont exclus de ce processus et ils sont libérés dans la lumière intestinale où ils auront 2 destinées

formation de nouvelles micelles

se trouvent absorbés dans l'iléon pour subir un recyclage entéro-hépatique

Devenir des métabolites absorbés

Acides gras

- <10-12 C :
 - + hydrosoluble → directement Sang portal
- >10-12 C:
 - Absorbés par l'Entérocytes
 - Resynthétisés en TG
 - Participent à la formation des Chylomicrons
 - Libération des chylomicrons dans la circulation lymphatique
 - Pour rejoindre la circulation sanguine

Le Cholestérol et la lysolécithine

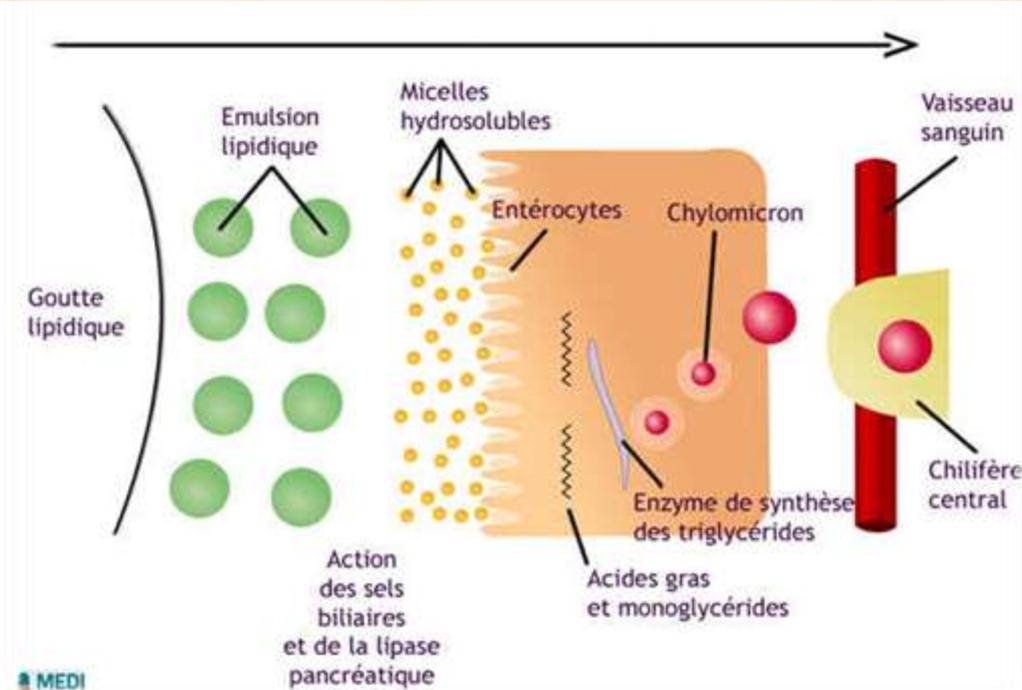
Deviennent des éléments du chylomicron

Vitamines liposolubles (ADEK)

Deviennent des éléments du chylomicron

Formation des chylomicrons

- par combinaison des lipides avec une protéine (bêta-lipoprotéine synthétisée exclusivement par l'intestin **ApoB48**)
- Le transfert des lipides à l'apo B-48 nécessite l'action du MTP (*microsomal triglyceride transfer protein*)
- **les chylomicrons** vont sortir de l'entérocyte via la circulation lymphatique pour gagner la circulation sanguine



Anomalies de l'absorption et /ou de la digestion

deux mécanismes pouvant entraîner une malabsorption

une **digestion insuffisante** des lipides dans la lumière du grêle



Causes

- Insuffisance pancréatique exocrine (différentes causes)
- une inactivation ou défaut de synthèse (génétique) des enzymes pancréatiques
- une insuffisance de sels biliaires dans la lumière intestinale par défaut de synthèse hep ou de sécrétion biliaire (Atteinte hépato-biliaire)
(absorption de l'ensemble des lipides est touchée)

une anomalie de la muqueuse du grêle , qui empêche l'absorption des produits de la **digestion laquelle s'est faite normalement mais pas l'absorption**



entéropathies

Manifestation clinique :

Stéatorrhée = diarrhée grasseuse liée à la présence de graisses non absorbées et /ou non digérées dans les fèces

Anomalies de l'absorption et /ou de la digestion

Pathologies primaires de l'entérocyte responsables d'une malabsorption des lipides

pathologies génétiques bien rares

| Pathologies | Défaut | Mode | Gène | Manifestations cliniques |
|-----------------------------|-----------------------------------|------|-------|--|
| Abêtalipoprotéinémie | des mutations du gène de la MTP | AR | chr 4 | <u>Homozygote</u> : <ul style="list-style-type: none">• Une stéatose de la muqueuse intestinale• des complications neurologiques et rétiniennes graves (carence en vit et AG essentiels) |
| hypobétalipoprotéinémie | mutations du gène de l'apo B | AR | Chr2 | <u>Homozygote</u> : des signes de malabsorption intestinale et d'anomalies neurologiques |
| la rétention de chylomicron | mutations du gène de Sar1 GTPase* | AR | Chr5 | <u>Homozygote</u> : des signes de malabsorption intestinale et d'anomalies neurologiques |

(*) assure le transfert intra-entérocytaire du chylomicron pour sa maturation

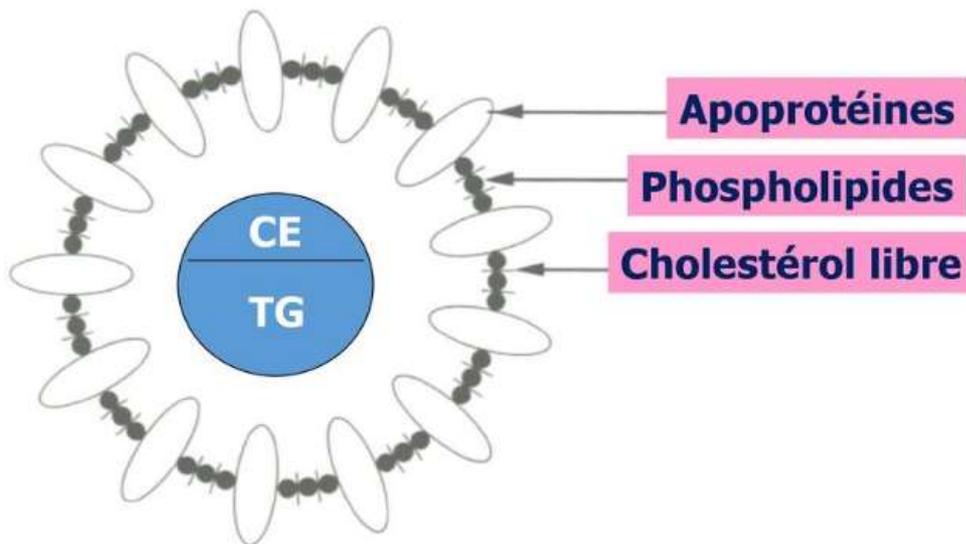
Secondaires à des maladies intestinales

- les atrophies villositaires
 - → maladie cœliaque
- les infections ou inflammations étendues du grêle
 - → maladie de Crohn
- les localisations intestinales des maladies générales
 - → amylose et sclérodermie
- un déficit immunitaire
 - → déficit en IgA ou carence globale en immunoglobulines
- les infiltrations tumorales
 - → lymphomes
- les causes iatrogènes
 - → la radiothérapie et chimiothérapie

4/TRANSPORT : **étude des lipoprotéines**

Les lipides sont insolubles en milieux aqueux

Dans le sang → transportés sous forme d'une association moléculaire lipido-protéique soluble

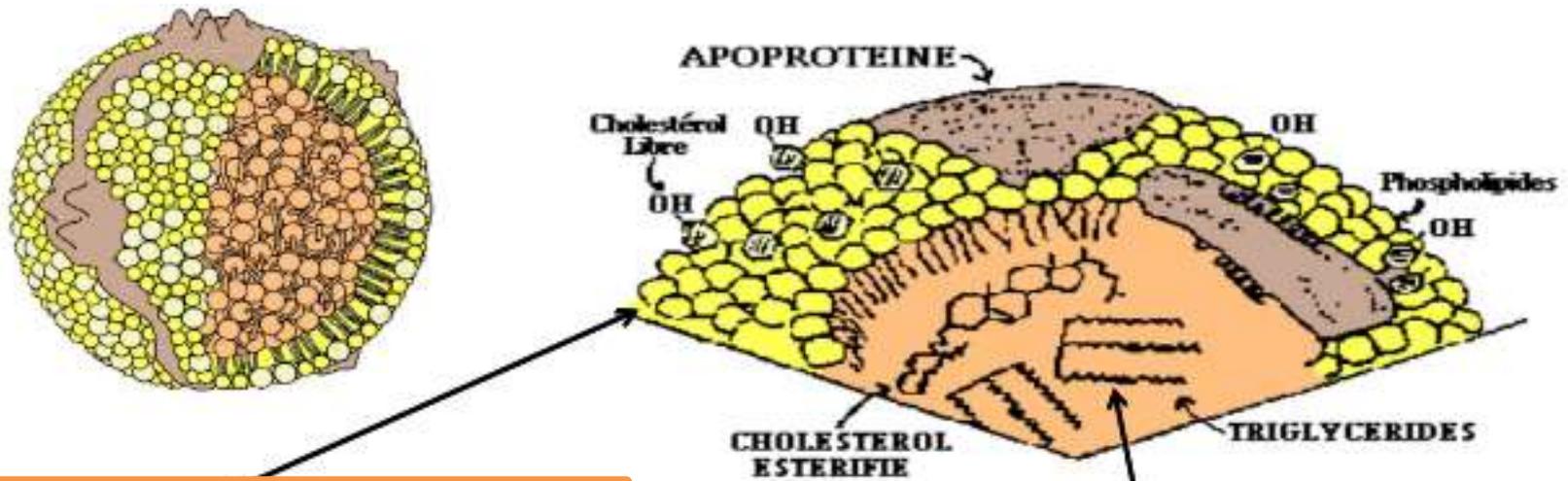


Les lipoprotéines

N.B : AGL transportés par l'albumine

A/STRUCTURE

Complexe macromoléculaire sphériques constitués :



Zone périphérique « Enveloppe »

- lipides polaires
 - Cho libre (CL)
 - Phospholipides
- protéines (apolipoprotéines ; enzymes)

Noyau « core » :

Formé des lipides hydrophobes :
(TAG ; stérides)

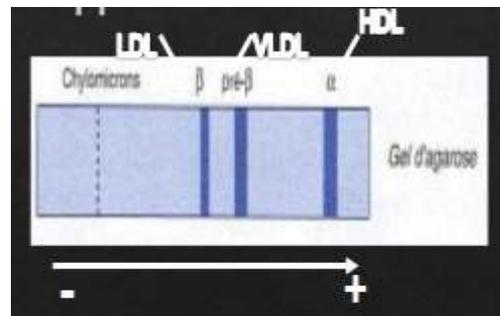
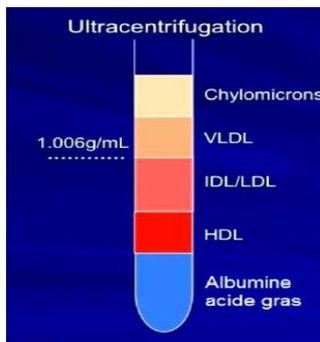
B/CLASSIFICATION

Les lipoprotéines sont caractérisées par :

Leur densité
(leur coefficient de flottation)

Leur migration électrophorétique

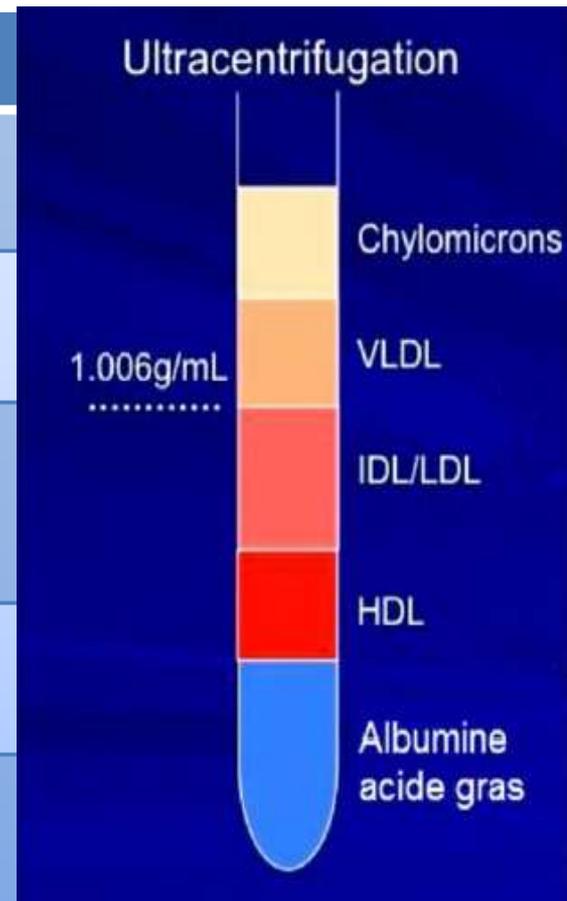
Leur composition en lipides et en protéines



| Num | Densité | Protéines % | Lipides % |
|----------------------------------|-------------|-------------|-----------|
| Chylomicrons (CM) | < 0,96 | 2 | 98 |
| VLDL (very low density lipop) | 0,96-1,006 | 10 | 90 |
| IDL (intermediate density lipop) | 1,006-1,019 | 20 | 80 |
| LDL (low density lipop) | 1,019-1,063 | 25 | 75 |
| HDL (High density lipop) | 1,063-1,21 | 50 | 50 |

B/CLASSIFICATION

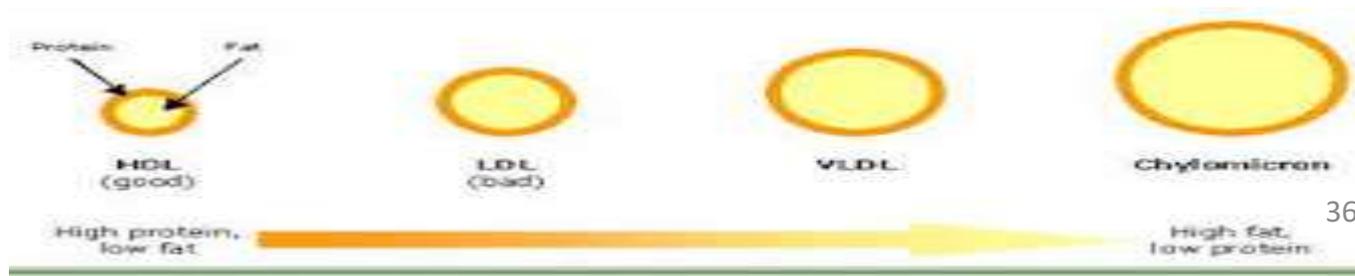
| Nom | Densité | Protéines % | Lipides % |
|----------------------------------|-------------|-------------|-----------|
| Chylomicrons (CM) | < à 0,96 | 2 | 98 |
| VLDL (very low density lipop) | 0,96-1,006 | 10 | 90 |
| IDL (intermediate density lipop) | 1,006-1,019 | 20 | 80 |
| LDL (low density lipop) | 1,019-1,063 | 25 | 75 |
| HDL (High density lipop) | 1,063-1,21 | 50 | 50 |



Composition des lipoprotéines en Lipides et Protéines

| Fractions lipidiques en (% poids) | | | | | Apoprotéines |
|-----------------------------------|-----------|-----------|-----------|-----------|--|
| TOTAL | TG | C | CE | PL | Majeures |
| Chylomicrons | 86 – 94 % | 0,5 – 1 % | 1 – 3 % | 3 – 8 % | 1 – 2 % AI, AII A4, B48 |
| VLDL IDL | 55 - 65 % | 6 – 8 % | 12 – 14 % | 12 – 18 % | 5 – 10 % B100 CI, CII, CIII |
| LDL | 8 - 12 % | 5 – 10 % | 33 – 40 % | 20 – 25 % | 20 – 24 % B100 |
| HDL HDL2 - HDL3 | 3 – 6 % | 3 – 5 % | 14 – 18 % | 20 – 30 % | 45 – 50 % AI, AII CI, CII, CIII |

Taille



Rôles des apolipoprotéines

Stabilité
structurale

Métabolique
(fonctionnel)

Médiatrices
reconnaissance des
récepteurs tissulaires :
Apo B/E

Effectrices d'enzymes:

- Apo AI et Apo CI
→ LCAT +
- Apo AII → LCAT -
- Apo CII → LPL +
- Apo CIII → LPL -

Fonctions des lipoprotéines

Transport
exogène
des TG

Transport
Endogène des
TG et du
cholestérol

Transport et
dépôt tissulaire
du cholestérol

Transport
réverse du
cholestérol

CM

VLDL

LDL

HDL

Rapport HDL-cho/LDL-Cho élevé
est associé à un moindre risque de maladies cardiovasculaires

3/METABOLISME DES LIPOPROTEINES

Les acteurs du métabolisme des lipoprotéines

3 enzymes essentielles

- **LPL** : lipoprotéine Lipase
(endothélium vasculaire)
- **LH** : lipase Hépatique
- **LCAT** : lecithine-
cholestérolacyltransférase
- ACAT

5 Récepteurs

- **Récepteur B/E** : récepteur des LDL
- **Récepteur E** : LRP (LIPOPROTEIN RECEPTOR-RELATED PROTEIN)
- **Récepteur scavenger de classe A**
- **Récepteur scavenger de classe B et de type 1** (SR-B1)
- **Récepteur ABC-A1** (ATP Binding cassette)

2 protéines de transfert

- **CETP** : cholesterol ester transfert protein
- **PLTP** : phospho lipid transfert protein

Les acteurs du métabolisme des lipoprotéines

Enzymes et protéines de transfert

| | | Localisation | Origine de synthèse | Gène | Fonction |
|--------------|-------------|-------------------------------------|---------------------------------|-----------------|---|
| enzymes | LPL | Endothélium Vasculaire | Nombreux tissus (TA, muscle ++) | 8p21.3 | Hydrolyse TG exogènes et endogènes (CM et VLDL) |
| | LH | Endothélium des cellules hépatiques | Foie | 15q21.3 | Hydrolyse TG endogènes (VLDL) |
| | LCAT | HDL | Foie | 16q22.1 | C libre en C Estérifié (plasmatique) |
| | ACAT | Foie et intestin grêle | Nombreux tissus | 6q25.3 | la synthèse de CE à partir du CHOL libre et de l'acyl CoA |
| P. transfert | CETP | HDL | Foie | 16q13 | Transfert TG et du CE entre les HDL - les VLDL et les CM |
| | PLTP | HDL | Foie | 20q13.12 | Transfert de ph entre les lipoprotéines |

Les acteurs du métabolisme des lipoprotéines

3 enzymes essentielles

- **LPL** : lipoprotéine Lipase
(paroi vasculaire)
- **LH** : lipase Hépatique
- **LCAT** : lecithine-
cholestérolacyltransférase

5 Récepteurs

- **Récepteur B/E** : récepteur des LDL
 - **Récepteur E** : LRP
- **Récepteur scavenger de classe A**
- **Récepteur scavenger de classe B et de type 1** (SR-B1)
- **Récepteur ABC-A1** (ATP Binding cassette)

2 protéines de transfert

- **CETP** : cholesterol ester transfert protein
- **PLTP** : phospho lipid transfert protein

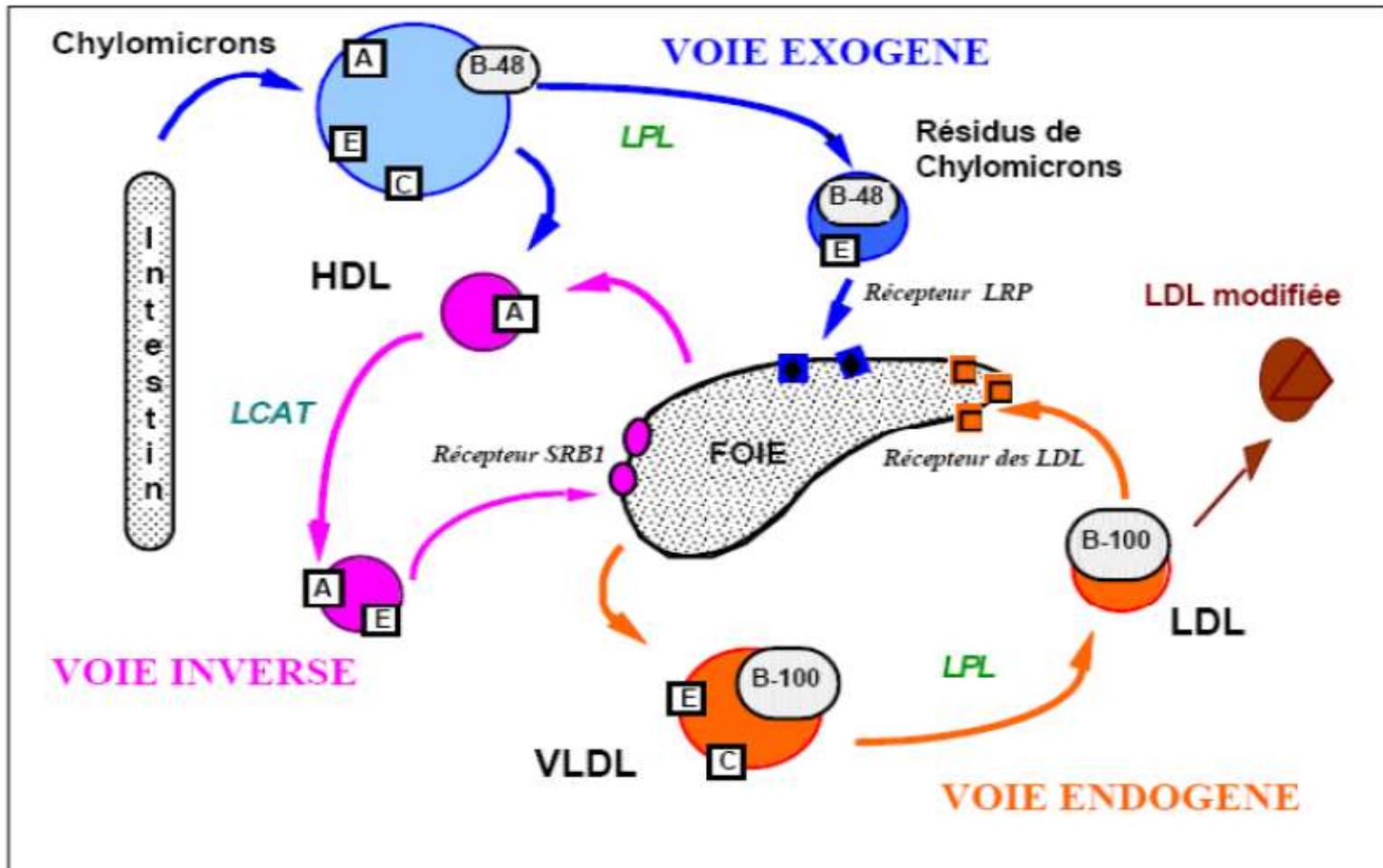
Les acteurs du métabolisme des lipoprotéines

Récepteurs

| | Origine de synthèse | Lipoprotéine (Apo) | Gène | Fonctions |
|---------------------------------|-------------------------------|---|-----------------|--|
| récepteur B/E | ubiquitaire (foie +++) | <ul style="list-style-type: none"> • LDL (APO B100) • Remnants CM et IDL (ApoE) | 19p13.2 | l'épuration des LDL des remnants CM et IDL au niveau du foie l'épuration des LDL au niveau cellulaire |
| LRP | ubiquitaire (foie +++) | Remnants CM et VLDL (Apo E) | 12q13.3 | l'épuration des remnants CM et VLDL au niveau du foie |
| Scavenger classe A MSR1 | Vasculaire Les macrophages | LDL oxydées | 8p22 | Permet aux macrophages de capter les LDL ox |
| Scavenger classe B et de type 1 | Foie | HDL | 12q24.31 | l'épuration des HDL au niveau du foie |
| Récepteur ABC-A1 | ubiquitaire | HDL | 9q31.1 | permet aux HDL naissantes de capter le cholestérol libre des |

Les lipoprotéines subissent un remaniement métabolique permanent

Trois Grandes Voies de Régulation

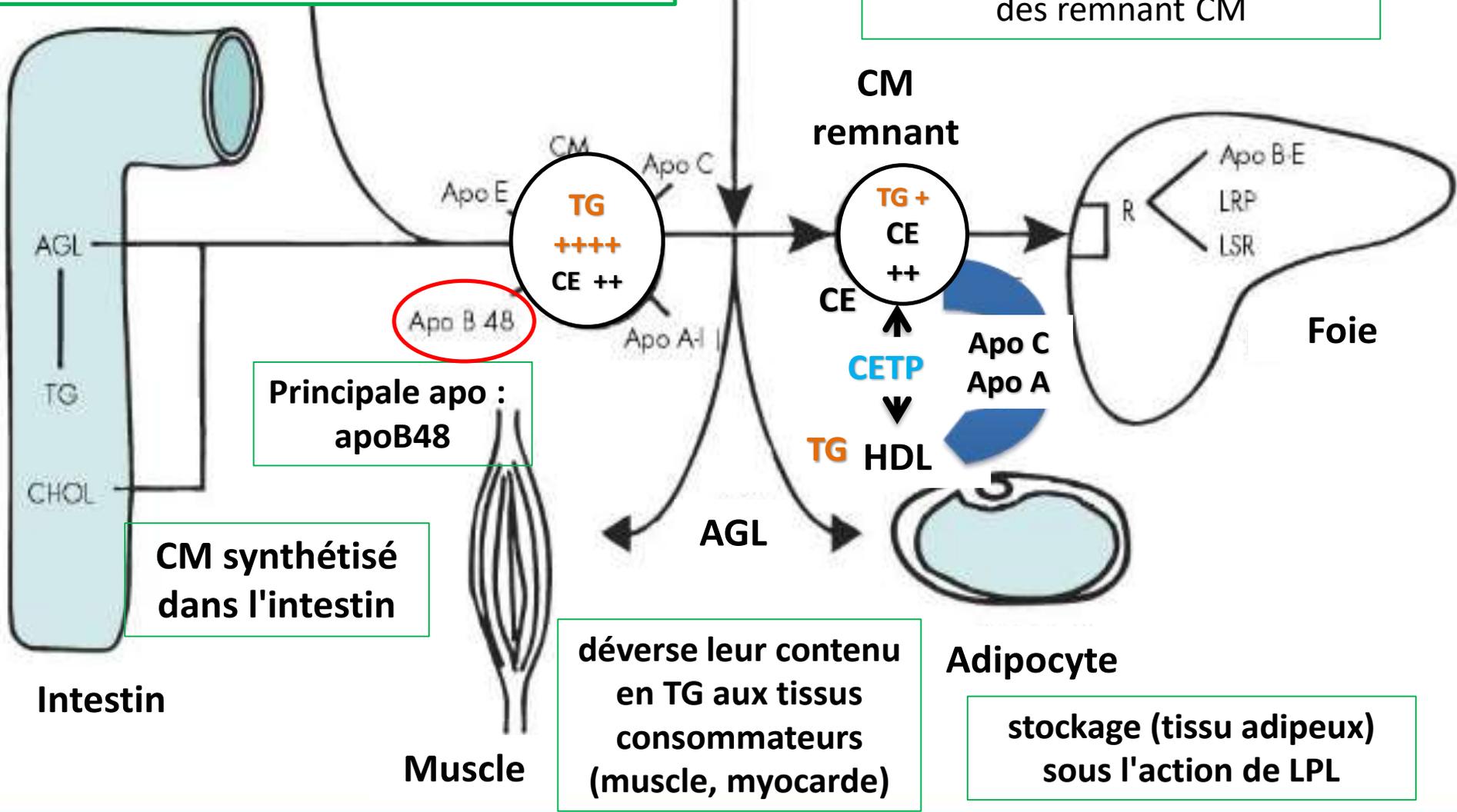


Métabolisme des chylomicrons (Voie exogène)

Reçoivent des HDL:

- apoE ligand du récepteur hépatique
- apoC-II active la LPL

appauvries en TG et enrichies relativement en CE deviennent des remnant CM



CM synthétisé dans l'intestin

Principale apo : apoB48

déverse leur contenu en TG aux tissus consommateurs (muscle, myocarde)

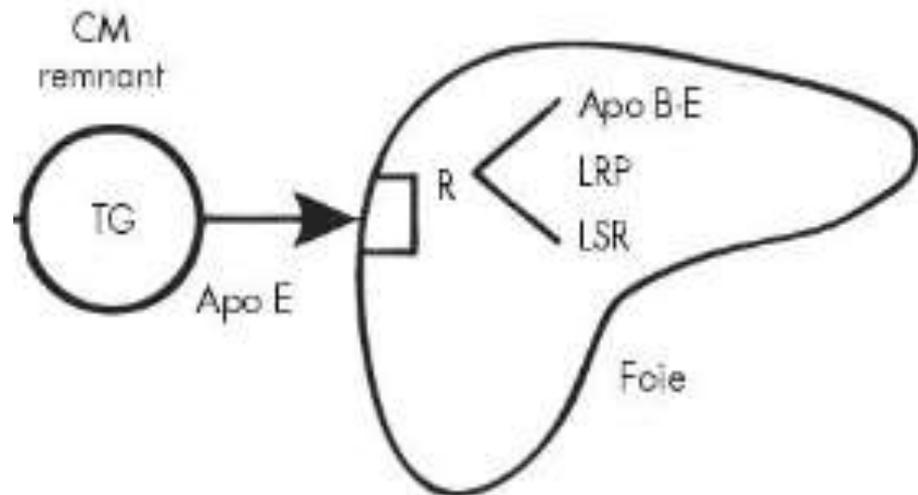
stockage (tissu adipeux) sous l'action de LPL

Métabolisme des chylomicrons (Voie exogène)

Les remnants retournent au foie, ils seront captés grâce aux

1. R-LDL

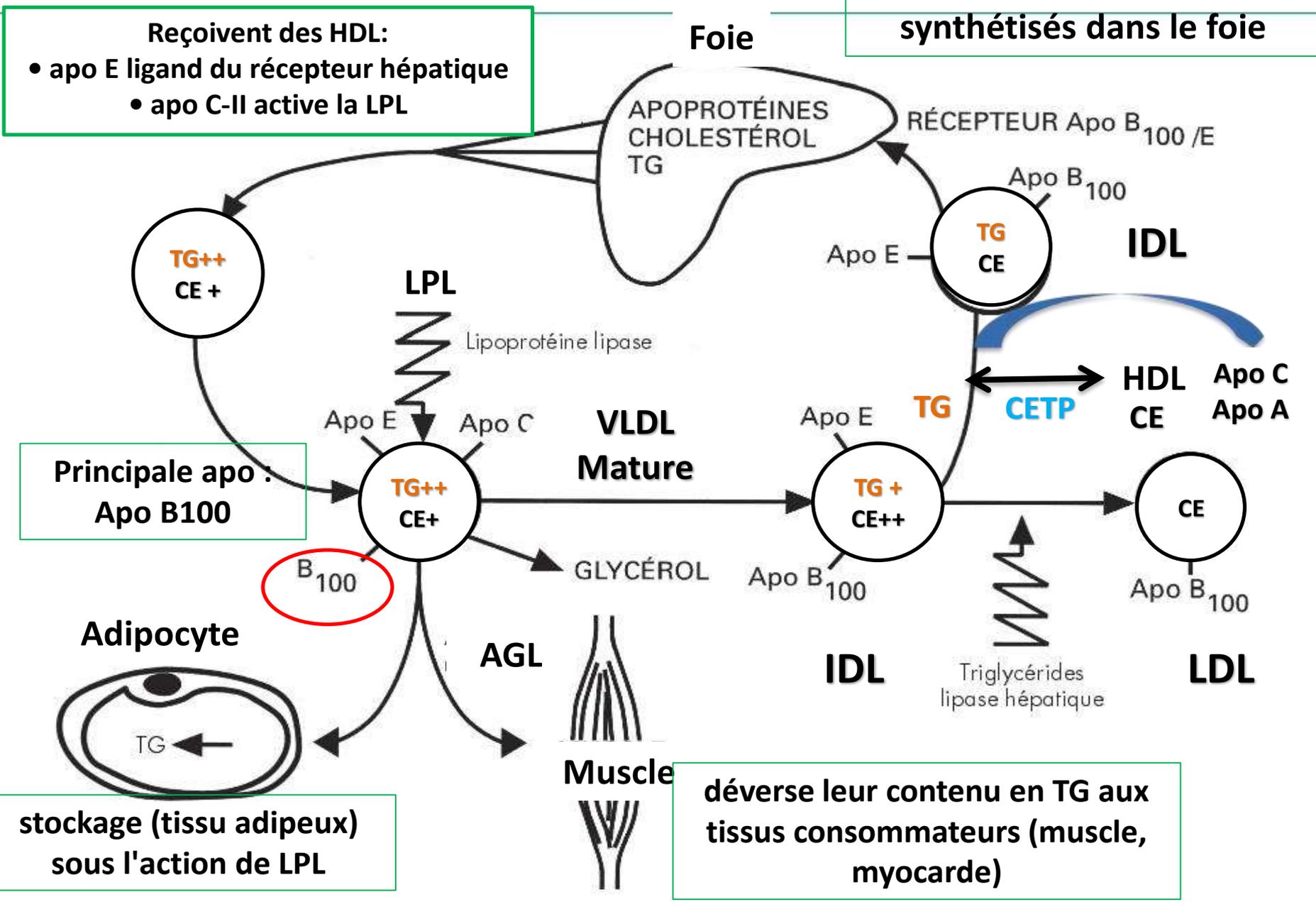
2. Récepteur LRP

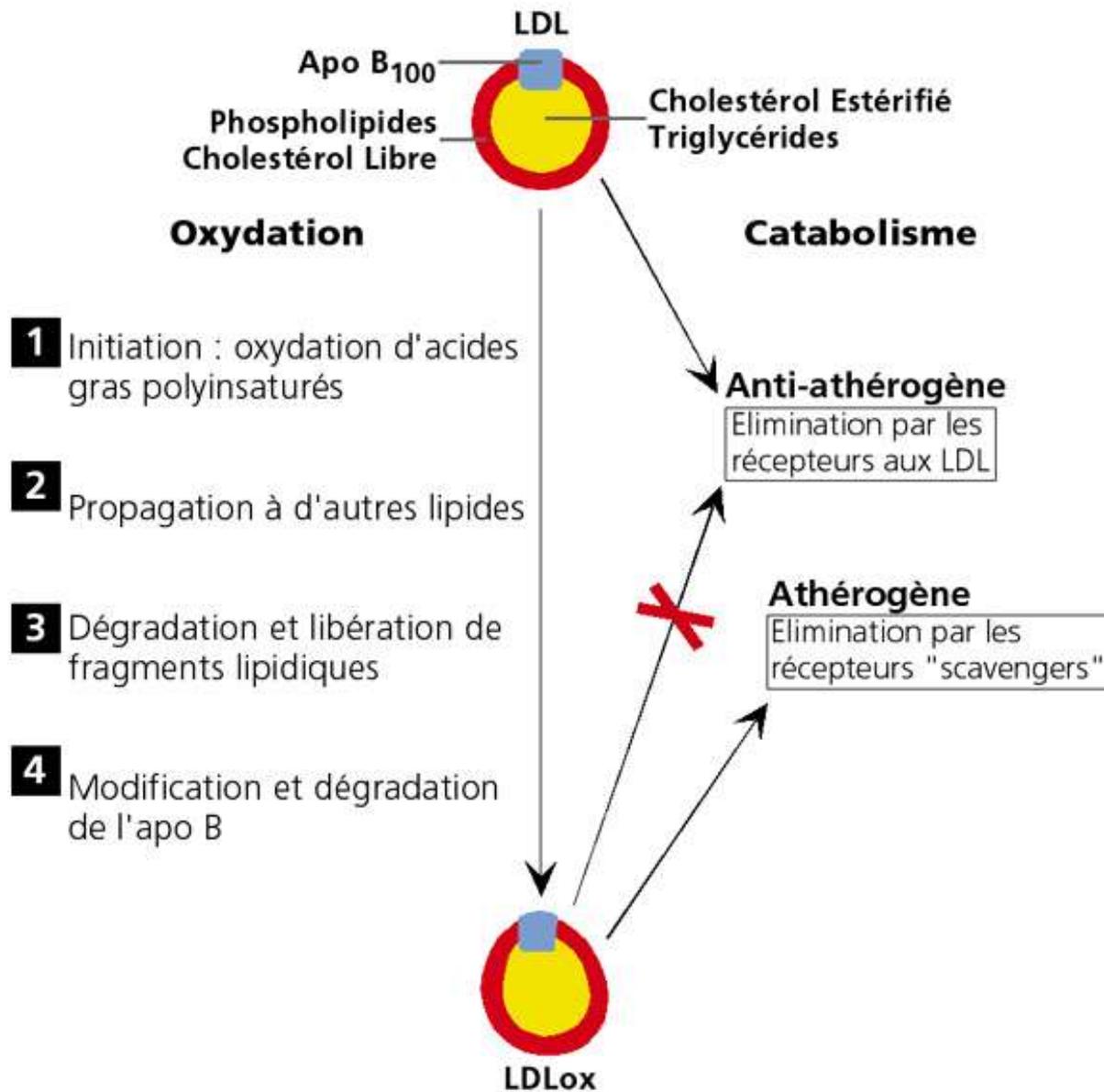


Endocytose et dégradation de leur contenu :

- TG par TGLipase
- Les AG oxydés ou ré estérifiés dans les VLDL

Métabolisme des VLDL (Voie endogène)



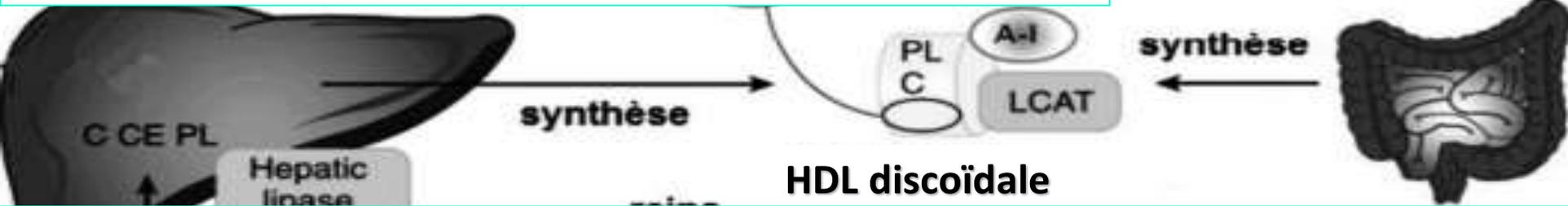


Oxydation des LDL en LDL ox

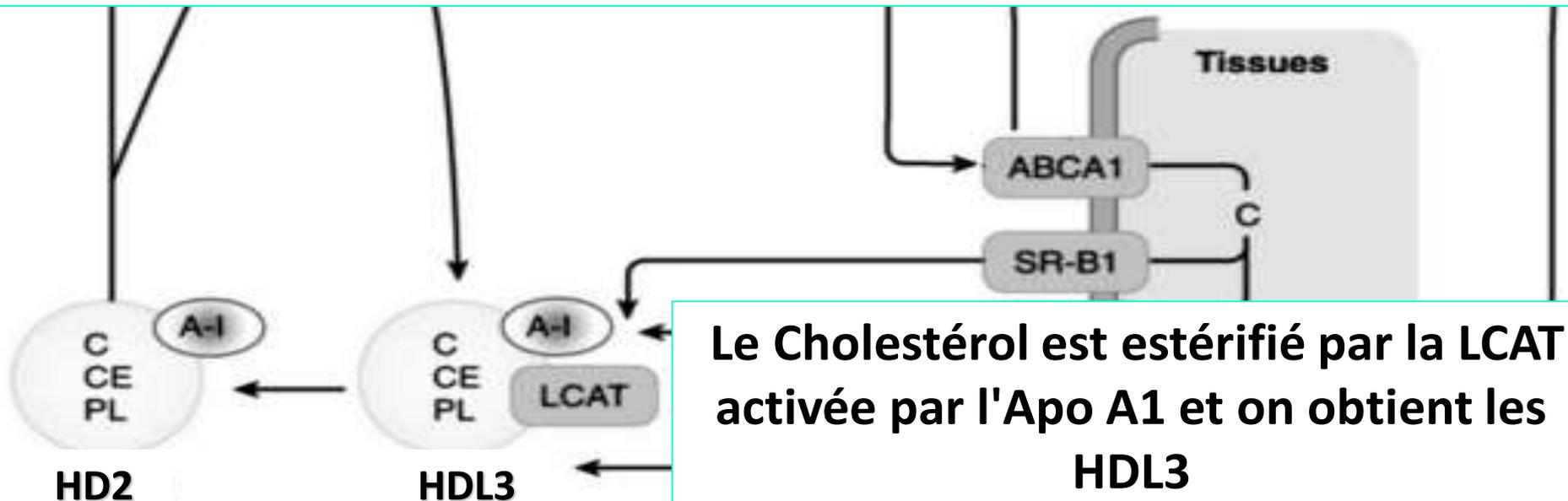
Métabolisme des HDL (Voie reverse)

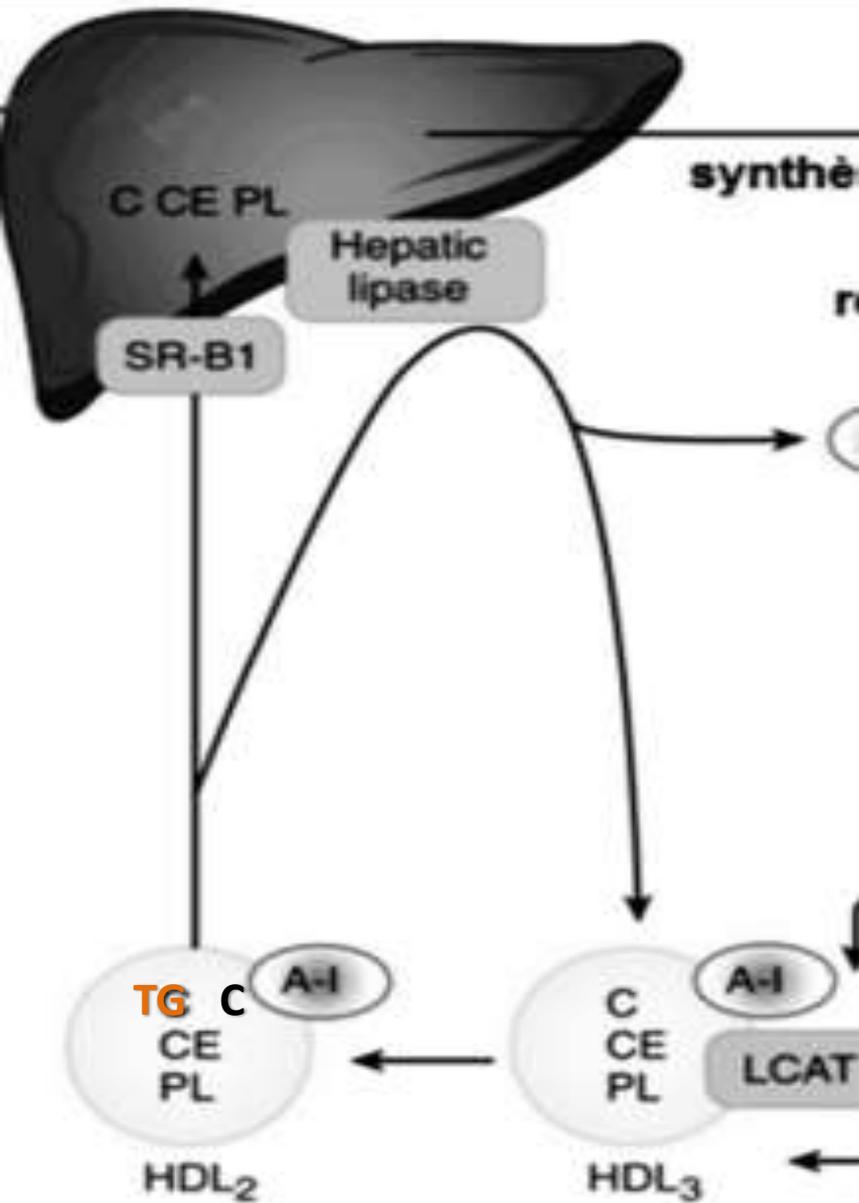
Naissent sous forme de HDL native, de forme discoïde qui possèdent l'Apo A1 et l'Apo AII

synthétisés
Dans le foie et l'intestin



L'interaction de l'Apo A1 des HDL natives avec la membrane cellulaire stimule l'hydrolyse du cholestérol estérifié présent dans la cellule et son export sous forme libre vers les HDL grâce au récepteur ABC-A 1





Dans la circulation, ces HDL3 reçoivent des Apo C, E et s'enrichissent en TG et perdent du CE sous l'action de la CETP



Se transforment en HDL 2 (contiennent du CE et des TG)

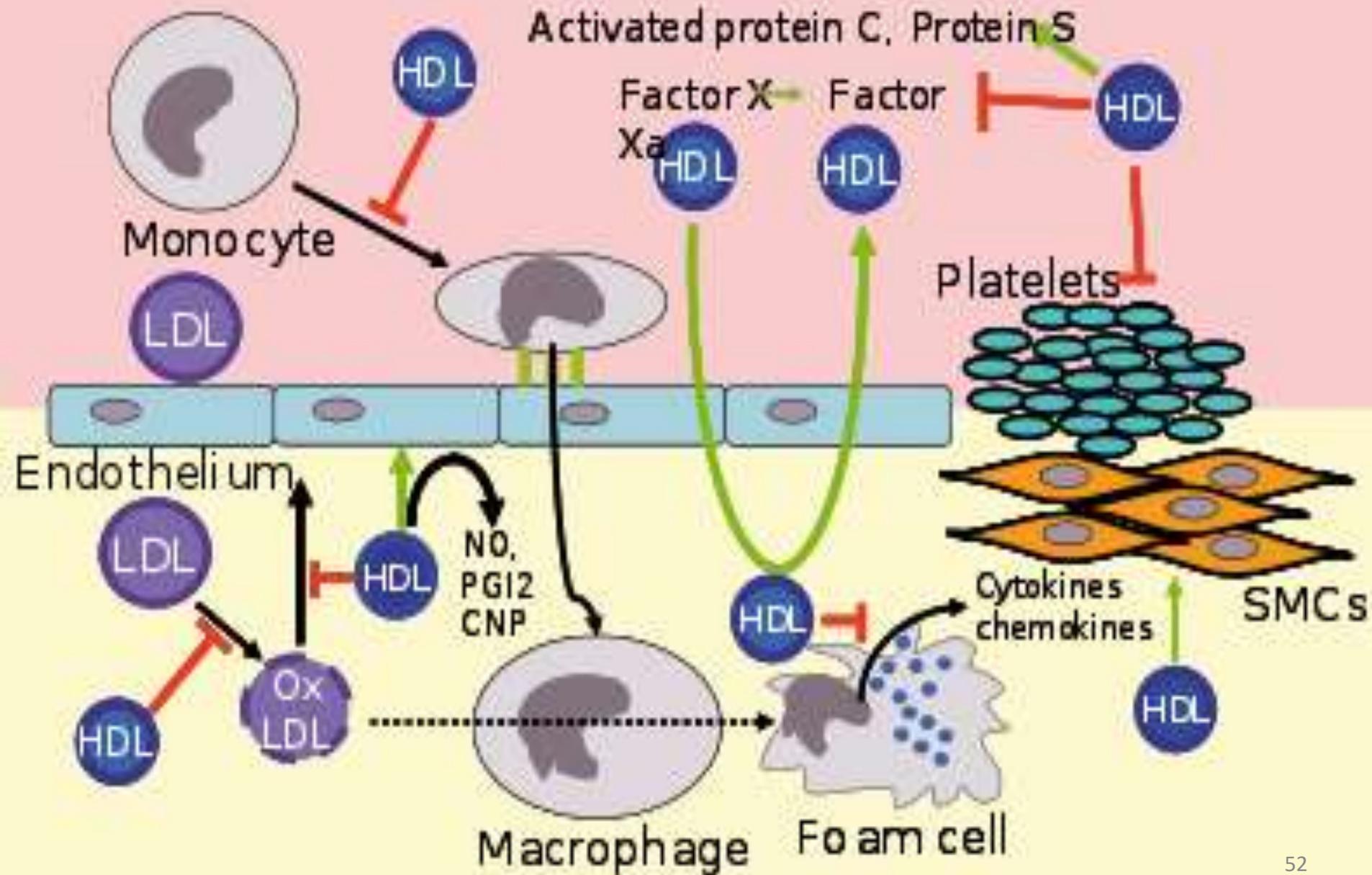
HDL2 arrivent au niveau du foie et sont Soit:

- recyclées en HDL 3 après hydrolyse des TG par la lipase hépatique
- captées par le foie via des récepteurs et vidées de leur CE grâce au récepteur

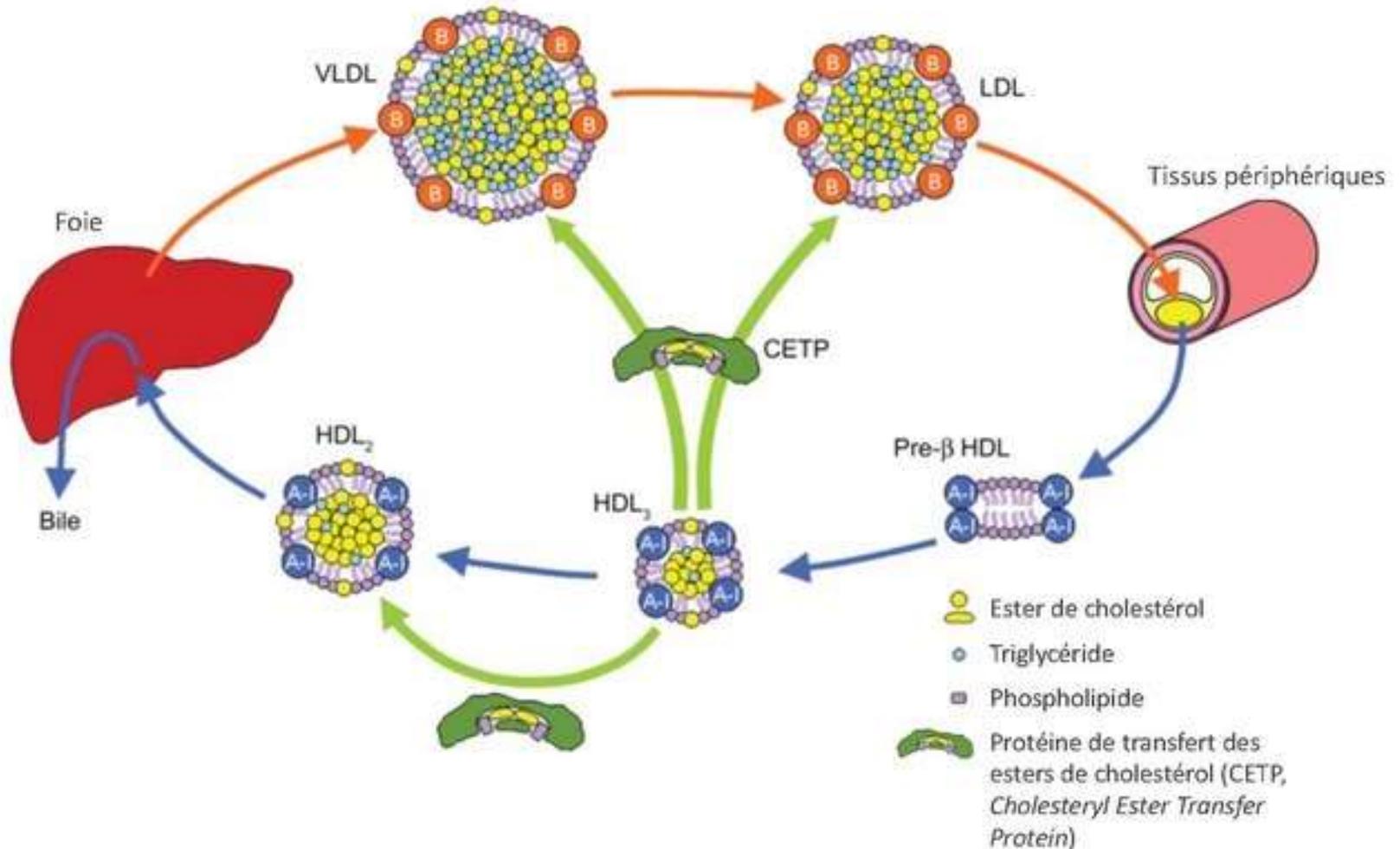
SRB-I

Le cholestérol est converti en acides biliaires ou éliminé tel qu'il est dans la bile

HDL et athérosclérose



Cycle du cholestérol

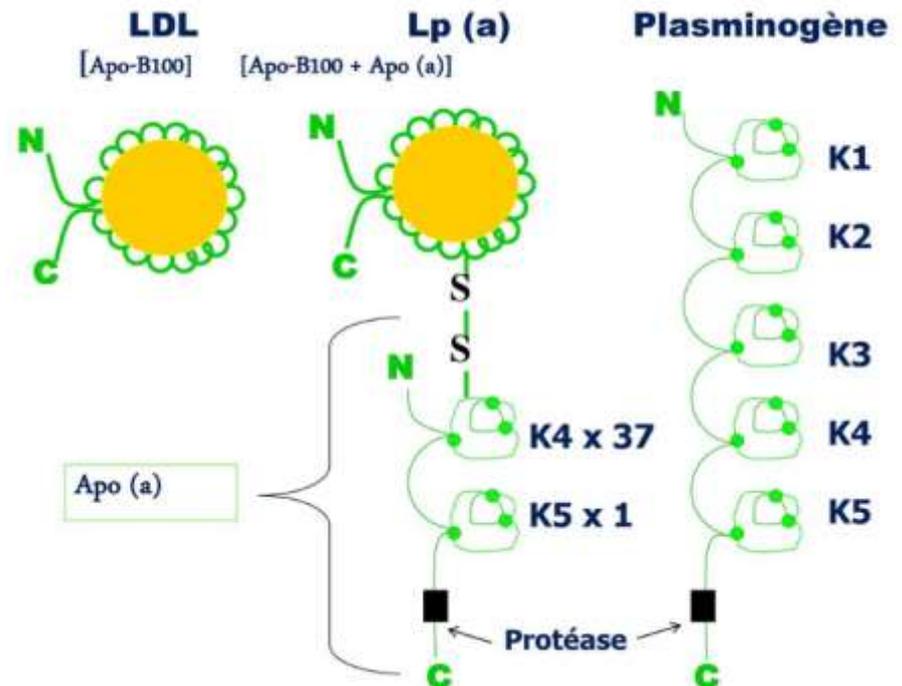


Une lipoprotéine particulière : la lipoprotéine (a)

- **La lipoprotéine (a) a une structure voisine de la lipoprotéine LDL formée de :**
 - cholestérol, autres lipides
 - l'apolipoprotéine B associée par une liaison disulfure avec une glycoprotéine appelée apolipoprotéine (a)

la **Lp(a)** est une lipoprotéine riche en cholestérol, contenant en terme de masse entre 30 et 45% de cholestérol

L'**apo(a)** présente ainsi de nombreuses séquences homologues au **plasminogène**



Extrêmement variable selon les individus, l'apo(a) varie ainsi considérablement en taille et en poids moléculaire

« **polymorphisme** »

Très athérogène

« **Marqueur indépendant du risque cardio-vasculaire** »

Une lipoprotéine particulière : la lipoprotéine (X)

- Les lipides biliaires sont organisés en un **type anormal de lipoprotéines de basse densité** avec l'albumine comme apoprotéine
- C'est une lipoprotéine biliaire, précurseur d'une forme anormale de LDL

Lp-X est une particule lamellaire de 30 à 70 nm de diamètre
Présente sous forme de vésicule **en bicouche équimolaire** de phospholipides (66%) et cholestérol non estérifié (22%) contenant de petites quantités de protéines de plasma (principalement albumine) dans son compartiment aqueux interne ainsi que certaines apolipoprotéines

Une lipoprotéine particulière : la lipoprotéine (X)

Se trouve en grandes quantités chez les individus
présentant :

- Des maladies obstructives du foie
- Chez le nouveau-nés présentant une fonction hépatique prématurée.
- En cas de déficit en lécithine-cholestérol acyl transférase (LCAT)

V/ EXPLORATION DU METABOLISME DES LIPIDES



PLAN DU COURS

V/ EXPLORATION DU METABOLISME DES LIPIDES ET DES LIPORPOTEINES

1/ CONDITIONS DE PRELEVEMENT

2/ BILAN LIPIDIQUE STANDARD

3/ANALYSES COMPLÉMENTAIRES

4/ EXPLORATION SPÉCIALISÉE

L'exploration du métabolisme des lipides

1. BILAN LIPIDIQUE STANDARD → de 1^{ère} intention



2. ANALYSES COMPLÉMENTAIRES → de 2^{ème} intention

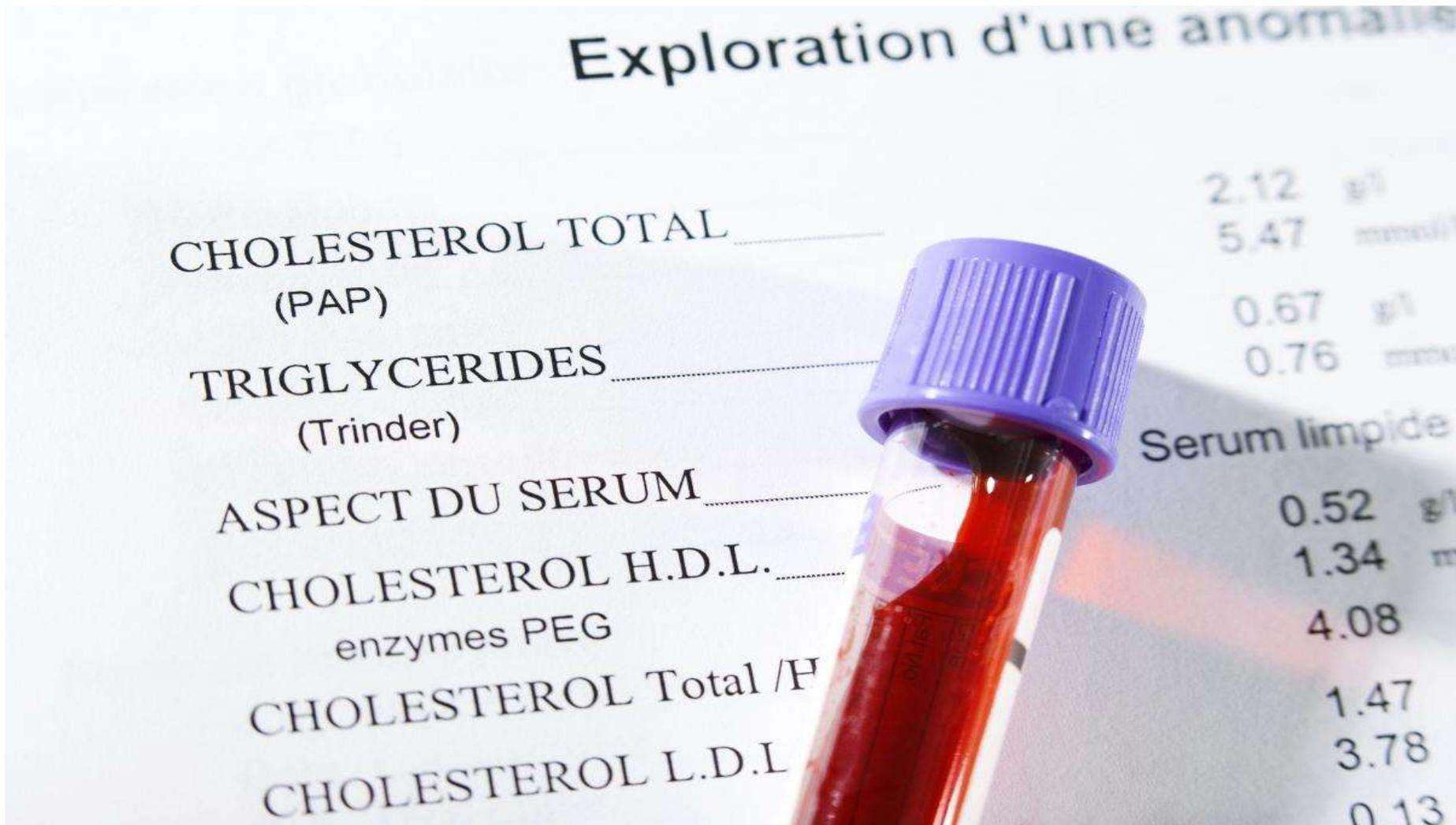


3. EXPLORATION SPÉCIALISÉE

1/ CONDITIONS DE PRELEVEMENT

- Jeun strict de 12H
- Tube sec ou avec anticoagulant : héparinate de lithium (sérum ou plasma)
- Éviter l'hémolyse
- Maintenir un régime alimentaire habituel durant les 15 jours qui précèdent le prélèvement
- Conservation : (dosages différés)
 - 7 jours à + 4°C
 - 3 mois entre -15 et -25°C

2/ BILAN LIPIDIQUE STANDARD



2/ BILAN LIPIDIQUE STANDARD

bilan lipidique de « base » = EAL = Exploration d'une anomalie lipidique

Un bilan lipidique doit comprendre les étapes suivantes :

Observation de l' aspect du sérum

Dosage des triglycérides

Dosage du cholestérol total

Dosage de la fraction HDL-Cholestérol

Dosage de la fraction LDL-Cholestérol

Méthodes de dosage : standardisées et régulièrement contrôlées

Si valeurs anormales : **confirmation indispensable**

A/Aspect du sérum

L'aspect normal du sérum est clair après un jeun d'au moins 12 heures



Les aspects pathologiques du sérum

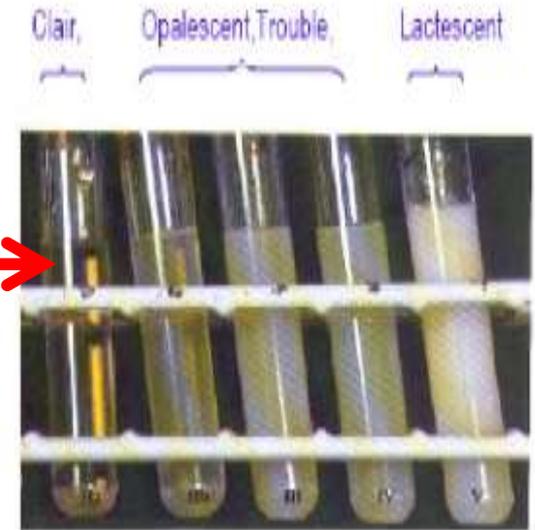
✓ Hypercholestérolémie:

si clair \Rightarrow \uparrow LDL ou HDL

✓ Hypertriglycéridémie

Si trouble ou opalescent \Rightarrow \uparrow VLDL

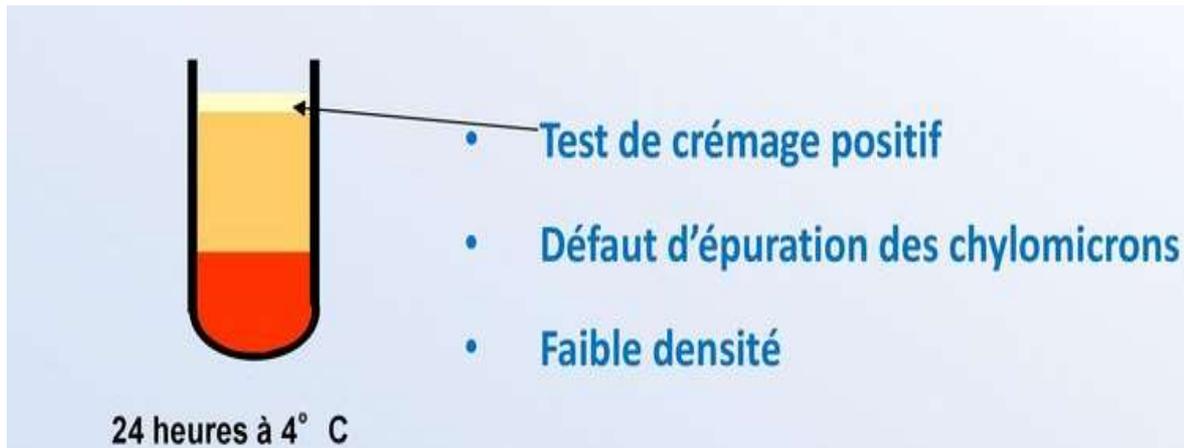
Si lactescent \Rightarrow \uparrow chylomicron



En cas d'aspects pathologiques (Trouble, opalescent ou Lactescent)
→ faire **un test de crémage**



Laisser le tube contenant le sérum pendant **24 heures** à **+ 4°C**



si une **couche crémeuse surnageante** apparaît au-dessus d'un sérum clair ou opalescent ⇒ respectivement **hypertriglycémie** **exogène ou endogène**

B/ Dosage des triglycérides



Dosage des triglycérides (TG)

Deux méthodes de dosage

qui reposent sur La mesure du glycérol libéré après action de la lipase

Enzymatique Colorimétrique

entre 500 – 520 nm
(réaction de Trinder)

Méthode de référence

La plus employée
Manuelle ou automatisée

Enzymatiques cinétiques

À 340nm
($\text{NAD}^+ \rightarrow \text{NADH} + \text{H}^+$)

Manuelle ou automatisées

Dosage des triglycérides (TG)

Type de la méthode :

enzymatiques colorimétriques en point final
(réaction de Trinder)

Nom de la méthode :

Glycerol oxydase **GPO**/
POD Peroxydase

Principe :

Méthode de Fossatti et Prencipe couplée à une réaction de Trinder
Selon le schéma réactionnel suivant :

Enzymes

4 Réactions

Lipase

R1. $TG + 3 H_2O \rightarrow$ Glycérol + 3 AG

Glycérol kinase (GK)

R2. $Glycérol + ATP \rightarrow$ Glycérol-3-phosphate + ADP

Glycerol oxydase (GPO)

R3. $G3P + O_2 \rightarrow$ DHAP + H_2O_2

R4. réaction de Trinder:

Peroxydase

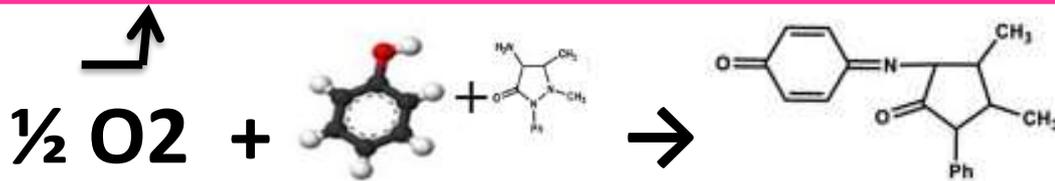
$2 H_2O_2 + 4\text{-aminoantipyrine} + \text{phénol} \rightarrow 2 H_2O + \text{Quinonimine}$

L'absorbance du complexe coloré (quinonimine) est mesurée entre 500 – 520 nm
L'intensité de la coloration est proportionnelle à la concentration des TG dans l'échantillon

RÉACTION DE TRINDER

Une réaction indicatrice impliquant une peroxydase et un chromogène de nature phénolique

La Peroxydase (POD)



Chromogène
Incolore

Chromogène
Coloré
(rose)

→ Dosage du produit coloré (par colorimétrie)
au terme de la réaction : **point final**



Dosage des triglycérides

Sensibilité / Linéarité : intervalle de mesure et validation de la loi de Beer-Lambert

Interférences analytiques : liées à la réaction de Trinder

Hémoglobine

Bilirubine

Glycérol libre

Interférences analytiques

les techniques de dosage des TG mesurent le glycérol provenant de :

- L'hydrolyse des triglycérides
- Le glycérol sous forme libre dans le plasma

Valeurs physiologiques du glycérol : 0.1mmol/l

une élévation de sa concentration dans :

1. Les déficits congénitaux en Glycérol Kinase (affections très rares et non graves ou la glycérolémie peut atteindre des valeurs très élevées à plus de 10mmol/l)
2. Les troubles du rythme cardiaque et le diabète (2 à 3 mmol/l)
3. Certaines thérapeutiques : l'héparine, le glycérol ...

→ Des fausses hypertriglycéridémies



Peuvent être détectées par :

→ L'aspect du sérum clair incohérent avec des triglycérides élevés +++

→ Un dosage du glycérol libre devra être pratiqué en supprimant l'hydrolyse par la lipase

→ intérêt du **lipoprotéinogramme** (pas d'augmentation de VLDL ou de β lipoprotéine)

valeur fausse de TG – glycérol total = valeur vrai de TG

Valeurs normales chez l'adulte jeune

| triglycérides | Unité du système Conventionnel | Unité du système International |
|----------------------|---|---|
| Homme | 0.40 à 1.50 g/l | 0.45 à 1.70 mmol/l |
| Femme | 0.30 à 1.40 g/L | 0.35 à 1.60 mmol/l |

Variations physiologiques

- l'âge

| Âge | homme | | Femme | |
|-------------|-------------|-------------|-------------|-------------|
| | g/l | mmol/l | g/l | mmol/l |
| 0 à 4 ans | 0,30 – 1,05 | 0,35 – 1,20 | 0,30 – 1,00 | 0,35 – 1,15 |
| 4 à 10 ans | 0,35 – 1,10 | 0,40 – 1,25 | 0,30 – 1,05 | 0,35 – 1,20 |
| 10 à 15 ans | 0,35 – 1,35 | 0,40 – 1,55 | 0,30 – 1,30 | 0,35 – 1,50 |
| 15 à 20 ans | 0,40 – 1,30 | 0,45 – 1,50 | 0,35 – 1,50 | 0,40 – 1,70 |
| Adultes | 0,35 – 1,40 | 0,40 – 1,60 | 0,45 – 1,75 | 0,50 – 2,00 |
| > 70 ans | 0,30 – 1,20 | 0,35 – 1,35 | 0,45 – 1,50 | 0,50 – 1,70 |

- le sexe

- la grossesse :

| | Grossesse | Post-partum |
|---------------|-----------|--------------|
| Triglycérides | X 2 à 3 | NI en 6 sem. |

- les contraceptifs oraux : augmentation jusqu'à 50 %

- le tabac : augmentation jusqu'à 50 %

- l'alcool : doublement des taux

- une alimentation riche en glucides peut faire augmenter les taux de TG de 10 à 50 %

- l'obésité : les taux sont doublés

C/ Dosage du cholestérol total



Dosage du cholestérol total

```
graph TD; A[Dosage du cholestérol total] --> B[Méthode enzymatique colorimétrique]; A --> C[Chromatographie gaz liquide sur colonne capillaire (méthode de référence)]; B --> D[La méthode la + utilisée spécifique et facilement automatisable]; C --> E[Nécessite un matériel spécialisé];
```

**Méthode enzymatique
colorimétrique**

La méthode la + utilisée
spécifique et facilement
automatisable

Chromatographie gaz liquide
sur colonne capillaire
(méthode de référence)

Nécessite un
matériel spécialisé

Dosage du cholestérol total

Type de la méthode Enzymatique colorimétrique en point final

Nom de la méthode : CHOD/POD

Principe de la méthode: 3 réactions

R1. cholestérol estérifié + H₂O $\xrightarrow{\text{Cholestérol estérase}}$ cholestérol total libre + acide gras

R2. cholestérol total libre + O₂ $\xrightarrow{\text{Cholesterol oxydase}}$ Cholestène 4 one 3 + H₂O₂

R3. 2 H₂O₂ + 4-aminoantipyrine + phénol $\xrightarrow{\text{Peroxydase}}$ 4 H₂O + Quinone imine

Mesure de l'absorbance entre **500 – 520 nm** du chromogène oxydé produit après réaction totale. L'intensité de la coloration est directement proportionnelle à la concentration du cholestérol de l'échantillon

Dosage du cholestérol

Sensibilité / Linéarité : intervalle de mesure et validation de la loi de Beer-Lambert

Interférences analytiques : liées à la réaction de Trinder

Hémoglobine

Bilirubine

Acide ascorbique

Glycérol libre

Valeurs normales

| Cholestérol total | Unité du système Conventionnel | Unité du système International |
|--------------------------|---------------------------------------|---------------------------------------|
| Homme | <1,99 g/l | <5.20 mmol/l |
| Femme | <1.99 g/L | <5.20 mmol/l |

Variations physiologiques

- **Grossesse**

| | Grossesse | Post-partum |
|-------------|------------------|--------------------|
| Cholestérol | Fraction LDL ↗ | NI en 8 sem. |

- **Age et sexe**

| Âge | Cholestérol total | | | |
|-----------|-------------------|-----------|-----------|-----------|
| | homme | | Femme | |
| | g/L | mmol/L | g/L | mmol/L |
| < 4 ans | 1,60-2,20 | 4,13-5,68 | 1,55-2,15 | 4,00-5,55 |
| 5-9 ans | 1,60-2,30 | 4,13-5,94 | 1,60-2,20 | 4,13-5,68 |
| 10-14 ans | 1,60-2,25 | 4,13-5,81 | 1,60-2,20 | 4,13-5,68 |
| 15-19 ans | 1,50-2,15 | 3,87-5,55 | 1,50-2,10 | 3,87-5,42 |
| 20-44 ans | 1,30-2,30 | 3,35-5,95 | 1,55-2,40 | 4,00-6,20 |
| 45-59 ans | 1,35-2,50 | 3,48-6,45 | 1,55-2,55 | 4,00-6,58 |
| >60 ans | 1,40-2,65 | 3,61-6,86 | 1,40-2,65 | 3,61-6,86 |

- **Contraception** ↗ Cholestérol total
- **tabac** ↗ Cholestérol total
- **nycthémère** plus bas pendant la nuit
- **Activité physique** ↘ le cholestérol

D/Dosage de la fraction HDL Cholestérol



Dosage de la fraction HDL Cholestérol

MÉTHODES DE DOSAGE INDIRECT

Dosage du cholestérol – HDL
par précipitation des lipoprotéines
légères

séparation manuelle

Très utilisées
Semi-automatisées →
Reproductibilité non satisfaisante
Limite de validité TG > 4mmol/l

MÉTHODES DE DOSAGE DIRECT

Dosage du cholestérol – HDL
direct

entièrement automatisées

Précise
Reproductible
Recommandée
Aucune interférence

N.B :

**Autres méthodes de Dosage de la fraction C-HDL
disponibles**

- 1. Ultracentrifugation → Méthode de référence**
- 2. lipoprotéinogramme**

MÉTHODES DE DOSAGE INDIRECT PAR PRÉCIPITATION

Type de la méthode : méthode de précipitation

Nom de la méthode : Acide phosphotungstique/MgCl₂

Principe: → la plus recommandée

1. **Précipitation sélective** des lipoprotéines légères (CM, VLDL, LDL) par l'**acide phosphotungstique**, en présence de chlorure de magnésium
Ech + Réactif → agitation 10 s → incubation 10 min
2. **Centrifugation** ($v = 3500 - 4000$ tours/min, $T = 15$ min)
3. **une séparation rapide** du précipité et du surnageant contenant les HDL, ce dernier devra être limpide
4. **Dosage du cholestérol** lié aux HDL présents dans le surnageant par la même méthode que le cholestérol total (**Enzymatique colorimétrique**)

Différents Agents précipitants pouvant être utilisés

- Acide phosphotungstique/ Mg^{2+}
- Héparine/ Ca^{2+} ou Mn^{2+}
- Sulfate de dextrane / Ca^{2+} ou Mg^{2+}

MÉTHODES DE DOSAGE DIRECT

Deux principes de dosage :

1. Anti-corps spécifiques dirigés contre les lipoprotéines contenant de l'Apo B (CM, VLDL et LDL)
2. réactif masquant (CM, VLDL et LDL)

+ enzymes cholestérol estérase et oxydase
modifiées par le PEG

Enzymes modifiées → activité catalytique sélective avec réactivité croissante

LDL < VLDL = chylomicrons < HDL

Puis dosage enzymatique classique décrit pour le Cholestérol total

Les différents agents masquants pouvant être utilisés

- sulfates d'alpha cyclodextrine et de dextrane (α CD)
- polyanions détergents (PA-D)
- anti corps anti β lipoprotéine (AC)

Valeurs normales

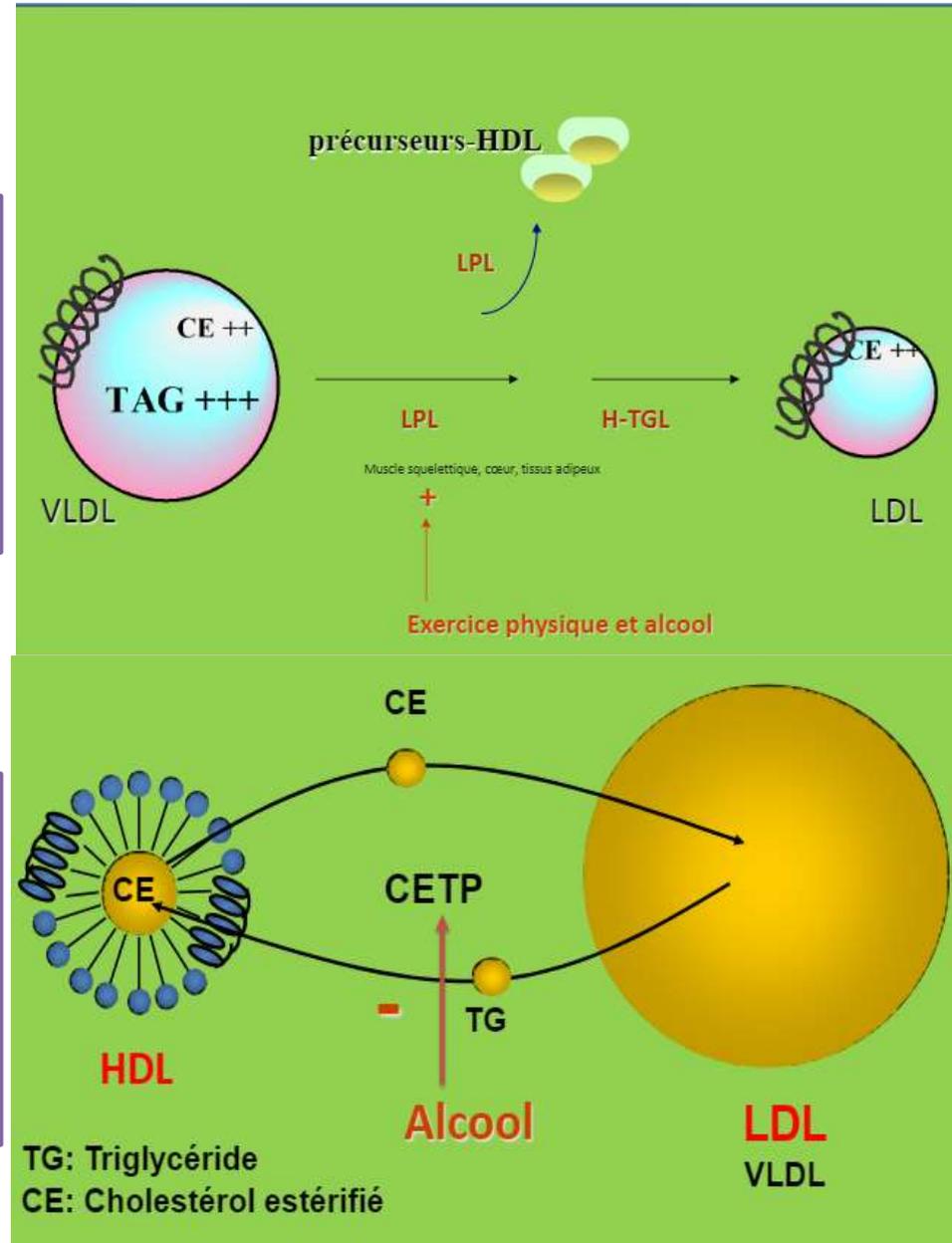
| Cholestérol – HDL | Unité du système Conventionnel | Unité du système International |
|--------------------------|---|---|
| Homme | > 0.45 g/l | > 1.05 mmol/l |
| Femme | > 0.55 g/L | > 1.30 mmol/l |

Dosage de la fraction HDL Cholestérol

variations physiologiques

- L'exercice physique augmente le taux des HDL
→ active voie de la LPL

- l'alcool augmentent le taux des HDL



E/Dosage de la fraction LDL Cholestérol



Dosage de la fraction LDL Cholestérol

```
graph TD; A[Dosage de la fraction LDL Cholestérol] --> B[Calcul du Cholestérol – LDL (Formule de Friedwald)]; A --> C[Dosage du cholestérol – LDL direct]; B --> D[Une estimation]; D --> E[Utilisées 62%]; C --> F[Méthode automatisée]; F --> G[Utilisées 38%];
```

**Calcul du Cholestérol – LDL
(Formule de Friedwald)**

Une estimation

Utilisées 62%

**Dosage du cholestérol – LDL
direct**

**Méthode
automatisée**

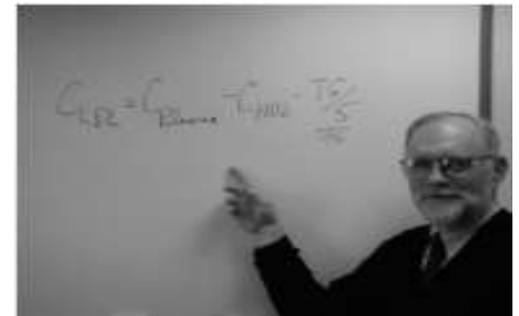
Utilisées 38%

N.B :

Autres méthodes de Dosage du C-LDL

- **β quantification** (Méthode de référence) →
 - inapplicable en pratique quotidienne
 - Combinant une ultracentrifugation et un dosage des HDL par précipitation
- **Lipoprotéinogramme**

Calcul du Cholestérol – LDL formule de Friedewald



Friedwald *et al.* ; 1972

$$LDLc = CT - (HDLc + TG/2,2) \quad (\text{en mmol/L})$$

$$LDLc = CT - (HDLc + TG/5) \quad (\text{en g/L})$$

Limites : non applicable si :

- TG >3,9 mmol/l (3,4 g/l)
- Présence de chylomicrons
- Dyslipoprotéïnémie de type III

Alternative: formule de Planella (Planella *et al.*;1997)

$$C\text{-LDL (mmol/L)} = CT \times 0,41 \text{ (mmol/L)} - TG \times 0,32 \text{ (mmol/L)} + ApoB \times 1,7 \text{ (g/L)}$$

Dosage direct du cholestérol – LDL

Exemple : méthode utilisée par Roche Diagnostics

Principe : dosage en deux étapes

1ère incubation de l'échantillon avec un 1^{er} réactif (MgSO_4 , sulfate d' α -cyclodextrine et sulfate de dextran) qui a pour but un masquage des VLDL et des chylomicrons

2ème incubation avec un mélange de détergents, mélange d'enzymes, de tampon, de 4-aminoantipyrine et qui permet une solubilisation sélective des lipoprotéines LDL → **Le C-LDL est mesuré par méthode enzymatique**

Dosage de la fraction LDL Cholestérol

Valeurs normales

| Cholestérol – LDL | Unité du système Conventionnel | Unité du système International |
|--------------------------|---|---|
| Homme | 1.10 – 1.55 g/l | 2.84 – 4.13 mmol/l |
| Femme | 1.0 – 1.45 g/L | 2.58 – 3.87 mmol/l |

Intérêt du dosage du C-HDL et du C-LDL

- les dosages du **cholestérol – HDL** et du **cholestérol – LDL** sont essentiels à l'évaluation du risque Cardio-Vasculaire
- leurs valeurs constituent les seuils d'intervention ou les cibles pour les traitements des hypercholestérolémies

- Du ratio Chol.Total/ C-HDL < 4,5

- Rapport LDL/HDL < 3,55 chez l'homme
3,22 chez la femme

Facteurs de risque cardiovasculaire

- Age
 - Homme $>$ ou $=$ 50 ans
 - Femme $>$ ou $=$ 60 ans
- Antécédents familiaux de maladie coronaire précoce (IDM)
- Tabagisme actuel ou arrêté depuis moins de 3ans
- HTA
- Diabète type 2
- HDL Chol \geq 0.40 g/l (1.0mmol/l)

Facteurs protecteurs

- HDL-CHOL \geq 0.60 g/l (1.5 mmol/l) \rightarrow considéré sans facteur de risque

Cholestérol LDL: objectifs thérapeutiques

Il est fonction du nombre de facteurs de risque :

-en l'absence de facteur de risque:

- **C-LDL < 2,20 g/l (5,7 mmol/l)**

-en présence d'un facteur de risque

- **C-LDL < 1,90 g/l (4,9 mmol/l)**

-en présence de deux facteurs de risque

- **C-LDL < 1,60 g/l (4,1 mmol/l)**

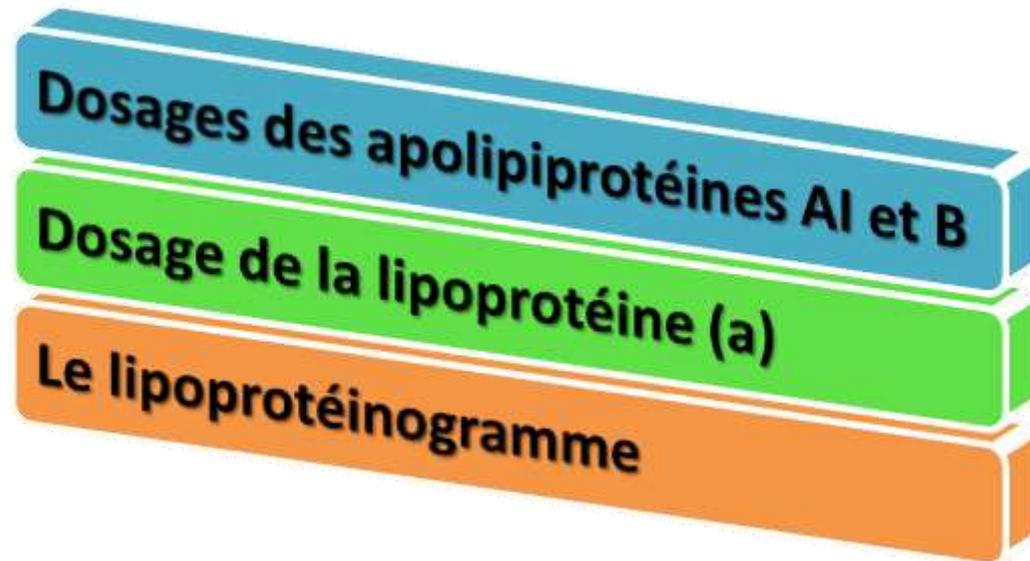
-en présence de plus de deux facteurs de risque

- **C-LDL < 1,30 g/l (3,4 mmol/l)**

- **en présence d'antécédents de maladie cardiovasculaire avérée** ou de risques équivalents: **C-LDL < 1 g/l (2,6 mmol/l).**

3/ ANALYSES COMPLÉMENTAIRES DU BILAN STANDARD

Il s'agit d'analyses qui sont pratiquées pour compléter une interprétation



Dosages des apolipoprotéines A1 et B

Méthodes immunologiques

Principe:



Toutes les méthodes actuellement utilisées sont réalisées en milieu liquide avec mesure turbidimétriques ou néphélométriques et lecture spectrophotométrique à 340nm

Méthodes automatisées ou semi automatisées

Indication du Dosage des apolipoprotéines A1 et B

dosage de l'apo B indiqué en cas :

Hypertriglycéridémie (>3.4 g/l soit 4 mmol/l) rendant impossible l'utilisation de la formule de Friedwald

→ calcul du C-LDL avec la formule de Planella

dosage de l'apo A1 utile pour :

- Contrôler un C-HDL pour des valeurs basses <0.30 g/l en 0,7 mmol/l
- Suspicion d'interférences analytiques (hémoglobine, turbidité)

Valeurs normales

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

- **Apo A1** : marqueur **antiathérogène** retrouvé dans les HDL
- **Apo B** : marqueur **athérogène** retrouvé surtout dans les LDL et dans les VLDL
- **LDL/apoB** : plus il diminue, plus les LDL sont petites et denses (à plus fort pouvoir athérogène)
- **ApoB/ApoA** < 1,5 : Appréciation du risque athérogène

Variations physiologiques: en fonction de l'âge et du sexe

| | Apolipoprotéines A1 (g/l) | | Apolipoprotéines B (g/l) | |
|-------------|---------------------------|-------------|--------------------------|-------------|
| | Homme | Femme | Homme | Femme |
| 20 à 40 ans | 1,20 à 1,60 | 1,30 à 2,10 | 0,50 à 1,20 | 0,50 à 1,10 |
| 40 à 50 ans | 1,20 à 1,60 | 1,30 à 2,10 | 0,60 à 1,30 | 0,55 à 1,20 |
| 50 à 60 ans | 1,20 à 1,60 | 1,30 à 2,10 | 0,70 à 1,40 | 0,60 à 1,30 |

Variations physiologiques: les autres facteurs

| | Apo-A1 | Apo-B | Apo-B/A1 |
|----------------------------|--------|-------|----------|
| Exercice régulier | - | - 25% | ↘ |
| Alimentation riche en AGPD | - 25% | - 25% | - |
| Oestroprogestatifs | + 15% | + 30% | ↗ |
| Surcharge pondérale | - | + 25% | ↗ |
| Alcool | +15% | - | ↘ |
| Tabac | -15% | +15% | - |
| Grossesse | +35% | +50% | ↗ |

Dosage de la lipoprotéine (a)

PRINCIPE : basé sur des méthodes immunologiques (Ac reconnaissant d'Apo(a))

1. Méthode immunoturbidimétrique sur particules de latex

→ mesure du trouble à 600 nm

Lp(a) + latex-Ac anti Lp(a) → complexe Ag-Ac

Précipité mesuré en turbidimétrie à 800/600nm

2. Méthode Immunonéphélométrique

(méthode de référence)

Valeurs normales

| | Unité du système Conventionnel | Unité du système International |
|-------|-----------------------------------|-----------------------------------|
| Lp(a) | 0.3 g/l | <75 nmol/l |

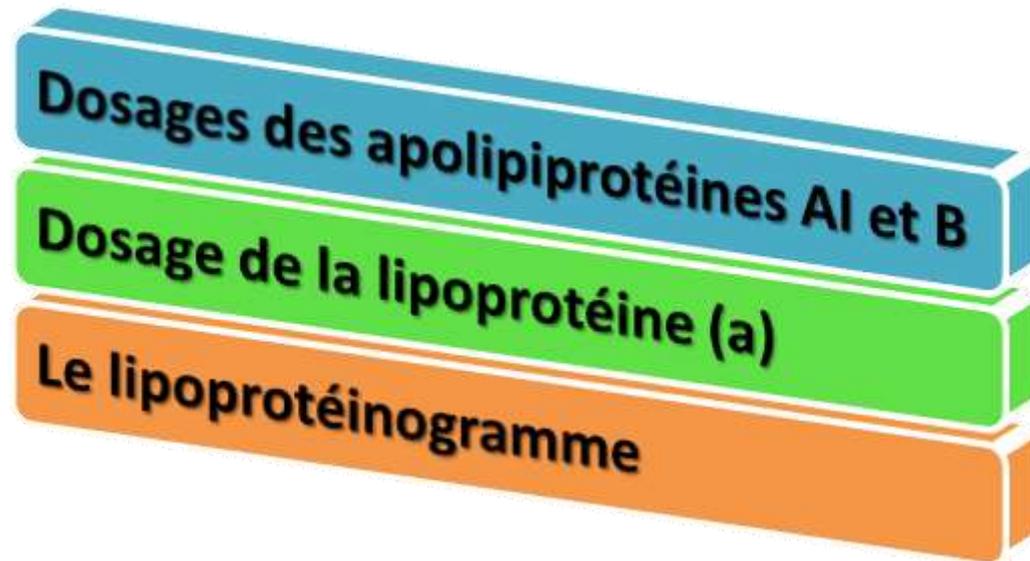
- Taux déterminé génétiquement
- >75 nmol/l: **Marqueur indépendant du risque cardiovasculaire**

indications :

1. Sujets à haut risque cardiovasculaire
2. Sujets normaux mais présentant une histoire familiale d'IDM ou maladies CV précoces

3/ ANALYSES COMPLÉMENTAIRES DU BILAN STANDARD

Il s'agit d'analyses qui sont pratiquées pour compléter une interprétation



Le lipoprotéinogramme

- séparation électrophorétique des lipoprotéines réalisée sur support à pH alcalin en fonction de la charge des lipoprotéines → **proportions des protéines**
- Les enregistrements densitométriques représentent les quantités de colorant fixé sur les **lipides des lipoprotéines**

Analyse qualitative ou semi -quantitative des lipoprotéines

Support :

Acétate de cellulose

gel d'agarose

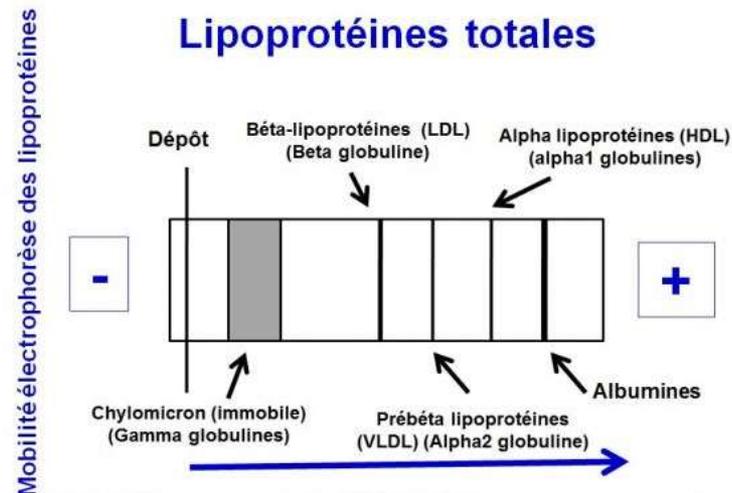
gel de polyacrylamide à 3%

pH : alcalin

Solution tampon [8,2 – 8,6]

Colorant :

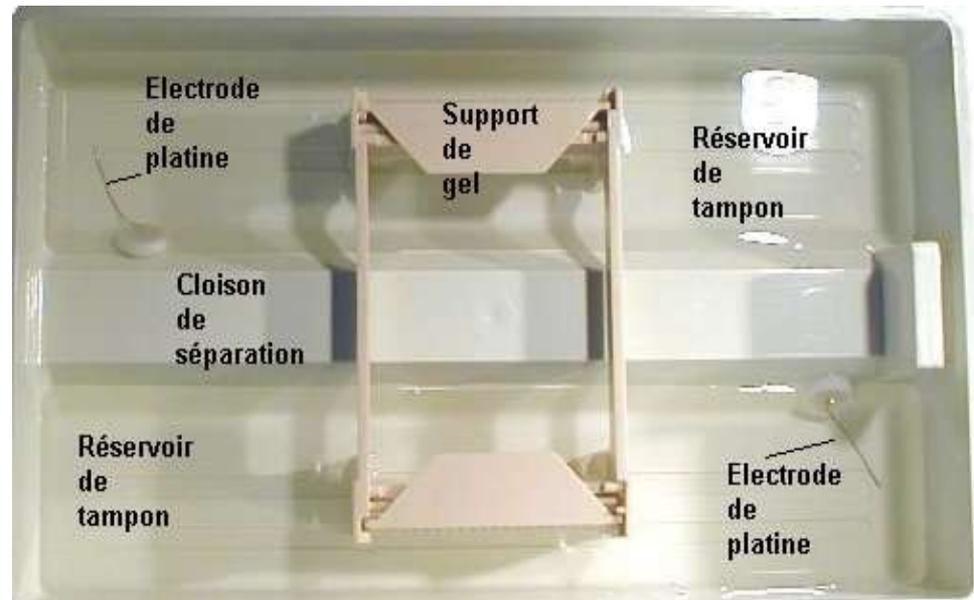
Rouge Oil, Noir Soudan,



principe de l'électrophorèse

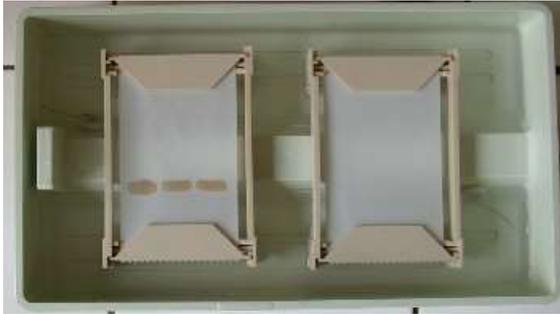
L'électrophorèse est une technique d'analyse et de séparation basée sur :

- les critères de la charge électrique
- la taille des molécules



- La migration différentielle de particules chargées électriquement, se fait sous l'influence d'un champ électrique
- Seules les particules chargées positivement ou négativement sont attirées par les pôles opposés du champ électrique

Les différentes étapes de l'électrophorèse



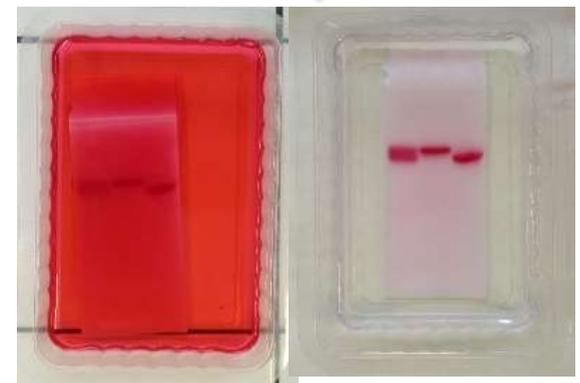
1. Le dépôt de l'échantillon



2. La migration électrophorétique



3. La fixation et la coloration des lipoprotéines séparées



4. Transparisation (Bains de décoloration)

5. La caractérisation et la détermination des fractions séparées



La lecture se fait par un **densitomètre** → enregistrement de l'absorbance en fonction de la distance de migration

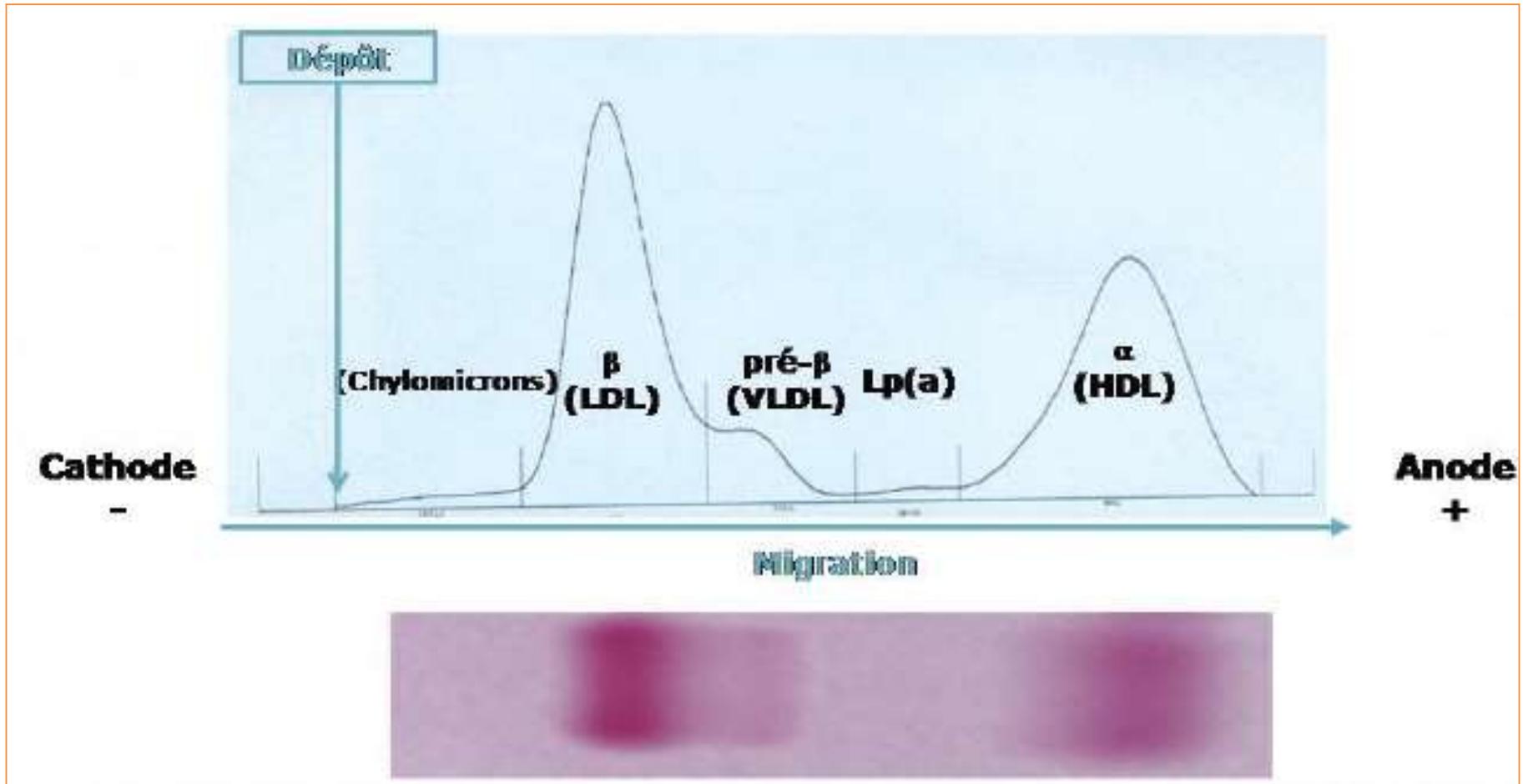


Figure - Lipoprotéinogramme d'un sujet normolipidémique obtenu après électrophorèse du sérum dans un gel d'agarose et coloration par le *Fat Red*.

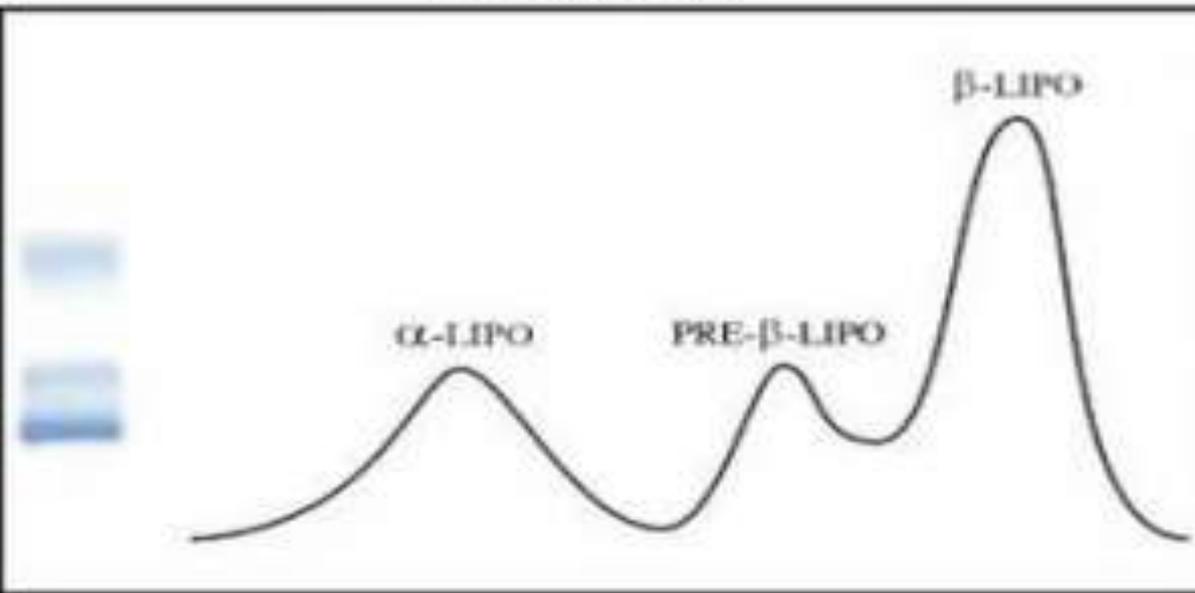
Intérêt du lipoprotéinogramme

- ✓ Reste à la base de la **Classification des hyperlipoprotéinémies** → permet un typage plus précis des hyperlipoprotéinémies
- ✓ confirmer la présence de **chylomicrons**
- ✓ Détecter certaines lipoprotéines qualitativement anormales : **IDL**
Lp(x) des cholestases
- ✓ dépister la présence d'une Lp(a)

lipoprotéinogramme

profil électrophorétique et expression des résultats en % le

lipoprotéinogramme



Valeurs normales (%)

| Fraction | % Lipoprotéine tot. |
|--------------------|---------------------|
| α -Lipo | 20-48 |
| Pre- β -Lipo | 12-30 |
| β -Lipo | 45-70 |
| Chilomicroni | 0 |

- la présence de chylomicrons : se manifeste par une accumulation des CM au niveau de la zone de dépôt liée à l'absence de migration.
- dépistage d'une Lp(a) migrant entre les pré β et α lipoprotéines
- dépistage d'une **Lp (x)** migrant à l'inverse des autres lipoprotéines et sera retrouvée avant les chylomicrons
- IDL : de mobilité électrophorétique intermédiaire entre les LDL et les VLDL.

Il est nécessaire dans certaines situations de mettre en évidence l'anomalie métabolique afin d'assurer la meilleure prévention de sa transmission et sa prise en charge

4/ EXPLORATION SPÉCIALISÉE



**Réservée à quelques
laboratoires**

4/ EXPLORATION SPÉCIALISÉE

Phénotypage LDL-R

**Phénotypage des
apoprotéines**

**Recherche d'anomalie
moléculaire**

Activité enzymatique

**LCAT, CETP,
PLTP, TGLH, LPL**

Ultracentrifugation

**Analyse des
lipoprotéines**

VI. DYSLIPOPROTEINÉMIES

DYSLIPOPROTEINÉMIES

sont des modifications primitives ou secondaires
des lipides sériques

**dyslipoprotéinémies
secondaires**



Pathologies acquises
Secondaires à une cause....

hypolipidémies

diminution:
- des TG
- ou du cholestérol
- ou des deux

hyperlipidémies

Augmentation:
- des TG
- ou du cholestérol
- ou des deux

**dyslipoprotéinémies
primitives**



**Pathologies à
déterminisme génétique**

hyperlipidémies

Augmentation:
- des TG
- ou du cholestérol
- ou des deux

hypolipidémies

Diminution:
- des TG
- ou du cholestérol
- ou des deux

REMARQUE :

Rechercher toujours une **cause secondaire** qui ne répond qu'au traitement **étiologique** de la maladie
sous jacente

Hyperlipoprotéinémies

➤ fréquentes

Sédentarité, habitudes alimentaires, consommation: d'alcool et de vin, de tabac, de graisses, de glucides

➤ Graves

l'un des facteurs du risque d'athérome vasculaire, première cause de mortalité cardiovasculaire (IDM, AVC)

➤ Facilement identifiables

par une exploration biochimique

LES HYPERLIPIDEMIES PRIMITIVES

causées par une altération qui peut concerner :

```
graph TD; A[causées par une altération qui peut concerner :] --> B[1. Soit les récepteurs qui reconnaissent les lipoprotéines]; A --> C[2. Soit les enzymes Impliquées dans le métabolisme des lipoprotéines];
```

1. Soit les récepteurs
qui reconnaissent les
lipoprotéines

2. Soit les enzymes
Impliquées dans le
métabolisme des lipoprotéines

LES HYPERLIPOPROTÉINÉMIES PRIMITIVES

L'OMS a proposé en **1970** une classification des HLP d'après les travaux de **O.S. Frederickson**

CLASSIFICATION DE FREDRICKSON

| Type | LP en excès | |
|------|---------------|------------------------------|
| I | CM | hyperTGémie |
| IIa | LDL | Hypercholestérolémie |
| IIb | LDL et VLDL | Hyperchol et hyperTG |
| III | IDL (remnant) | Hyperchol et hyperTG |
| IV | VLDL | hyperTG et faible hyper chol |
| V | CM et VLDL | hyperTG |

Cette classification peut-être, en pratique, simplifiée
en trois groupes :

1. les hypertriglycériidémies → (type I, IV et V)
2. les hypercholestérolémies → (II a)
3. les hyperlipidémies mixtes → (II b, III)

Plus de 99% des HLP correspondent
aux types **II a**, **II b** et **IV**

LES HYPERLIPOPROTÉINÉMIES PRIMITIVES

CLASSIFICATION DE DE GENNES

En pratique, on utilise la classification de De Gennes **basée sur le taux des TG et du cholestérol**, qui représente la majorité des patients et guide le choix thérapeutique :

1. **Dyslipidémie mixte** associant hypercholestérolémie et hypertriglycéridémie
2. **Hypercholestérolémie prédominante**
3. **Hypertriglycéridémie prédominante**

Hypertriglycémie exogène (Type I)

Le phénotype

Type I

La lipoprotéine

Chylomicron

La fréquence

Très rare

Le mécanisme

1. Anomalie de la LPL (autosomique récessif)

Homozygote :

- absence de synthèse,
- synthèse d'une enzyme de structure anormale

Hétérozygote :

- LPL diminuée dans le plasma et le TA (10% d'activité)

2. Déficit en Apo CII cofacteur de la LPL (autosomique dominant)

L'âge de découverte

dans l'enfance

La clinique

- Des douleurs abdominales après un repas gras
- Somnolence post-prandiale
- Des xanthomes éruptifs
- Une hépato-splénomégalie
- risque de pancréatite aiguë

La biologie

- Homozygotes :
- Sérum lactescent à jeun, test de crémage positif : CM élevé
- [TG] supérieure à 10g/l, CT normal.
- A l'électrophorèse : Présence de bande au dépôt
- Hétérozygotes :
- TG normaux, parfois modérément augmentés

Athérogénicité

0 (Rarement observée)

Hypertriglycémie exogène (Type I)

Xanthomatose éruptive

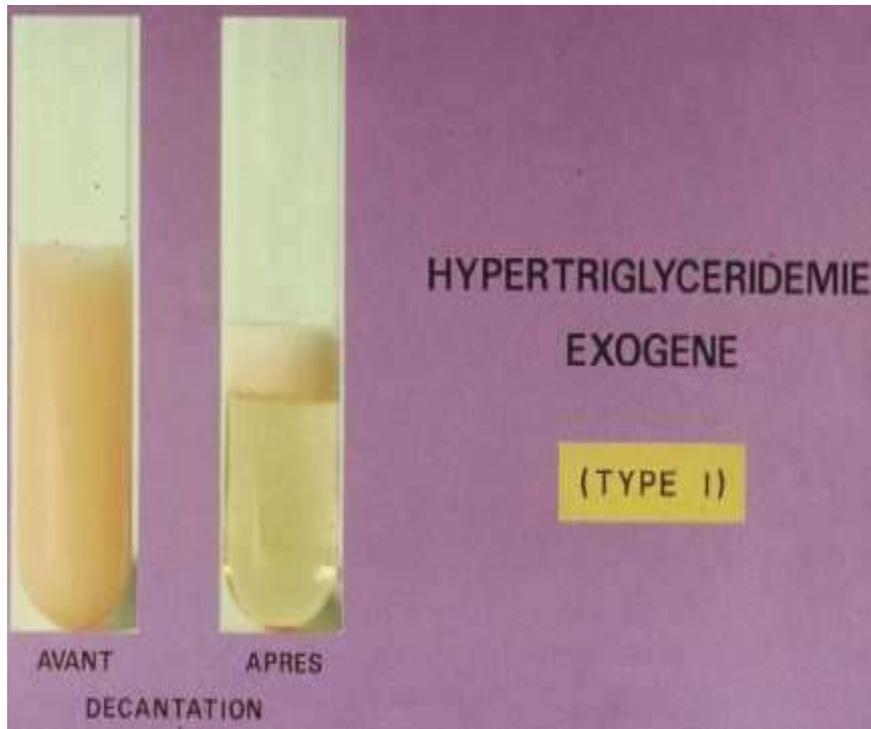


La **xanthomatose** cutanée est réalisée par un dépôt lipidique à l'intérieur de cellules du derme (cellules de Touton) constituant des plaques infiltrées (xanthome plan), des tumeurs (xanthome tubéreux) ou une éruption passagère (xanthome **éruptif**)

Hyperchylomicronémie Hypertriglycéridémie exogène

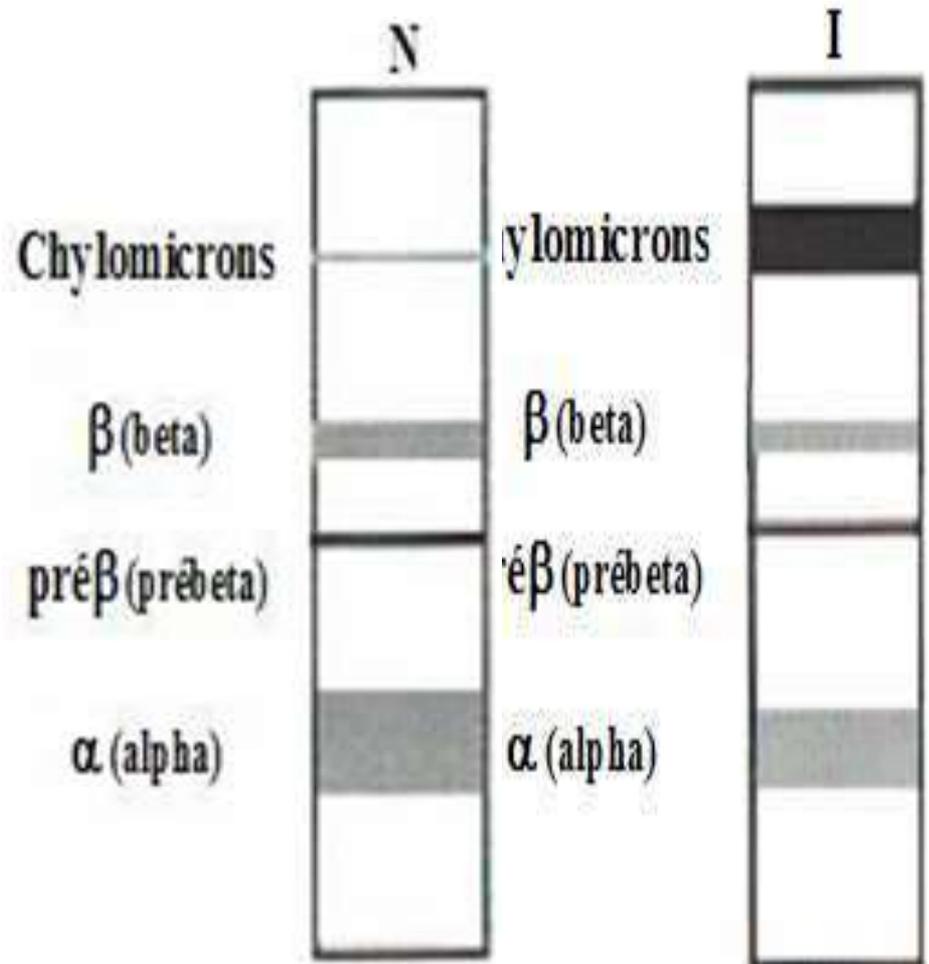
test de crémage positif :

CM élevé



Électrophorèse :

Présence de bande au dépôt



Hypertriglycémie endogène (Type IV)

| Le phénotype | Type IV | |
|-------------------------|--|--|
| La lipoprotéine | VLDL | |
| Le mode de transmission | AD | |
| La fréquence | 8-14 % | |
| Le mécanisme | Excès de l'Apo CIII Inhibitrice de LPL | Ralentissement du catabolisme + Excès de synthèse hépatique |
| L'âge de découverte | Expressivité retardée | |
| La clinique | Pas de signes cliniques particuliers | <ul style="list-style-type: none"> • xanthélasma • Obésité • diabète Peuvent accompagner la maladie |
| La biologie | <ul style="list-style-type: none"> • Sérum opalescent : VLDL élevé • test de crémage positif • ↑ TG: 2 - 6g/l, CT N ou légèrement ↑ • LDLC N - HDLC ↓ • l'électrophorèse: pré-β ↑ | |
| Athérogénicité | + (Athérogène) | |

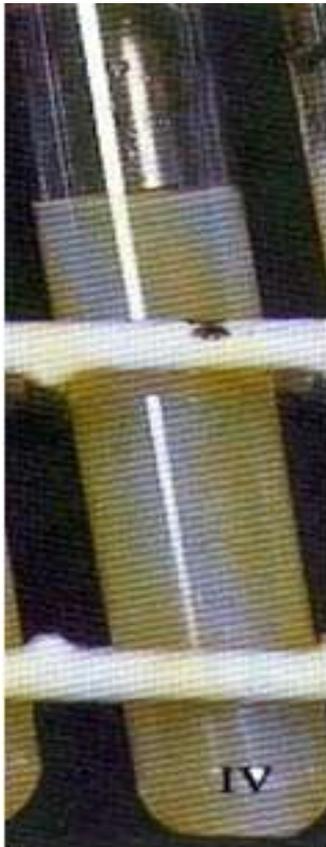
Xanthélasma

un dépôt lipidique de couleur jaune pâle apparaissant sur la paupière au niveau de l'angle nasal de l'œil

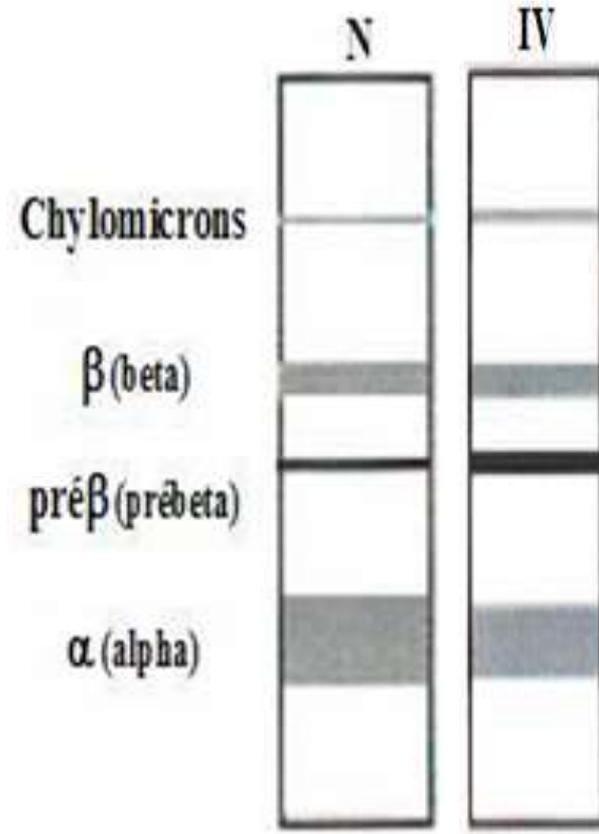


Hypertriglycémie endogène (Type IV)

Test de crémage
positif



L'électrophorèse :
pré- β



Hypertriglycéridémie mixte

Type IV (VLDL) + Type I (CM) = type V

| Le phénotype | Type V |
|-------------------------|---|
| La lipoprotéine | CM et VLDL |
| Le mode de transmission | AR |
| La fréquence | < 1 % |
| Le mécanisme | Anomalie de la LPL : 1. déficit en Apo CII (+++) 2. Synthèse d'un Apo CII anormale |
| L'âge de découverte | |
| La clinique | Principale complication: la pancréatite aiguë |
| La biologie | <ul style="list-style-type: none">• test de crémage + Sérum lactescent avec anneau crémeux• ↑ des TG à jeun CT N ou légèrement augmenté• ↓ CHDL – CLDL N• A l'électrophorèse: : ↑ des VLDL (pré-β) et des CM |
| Athérogénicité | ++ |

Diagnostic différentiel :

le type V primitif doit être distingué du type V secondaire, dont la cause la plus fréquente est : **l'éthylisme chronique**

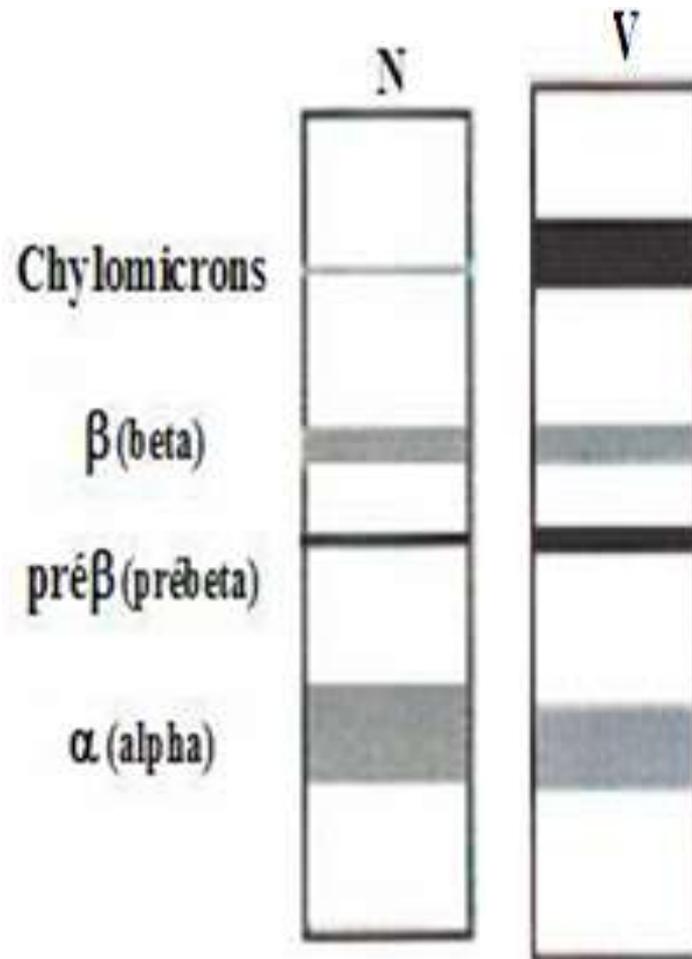
Hypertriglycéridémie mixte

test de crémage : positif



L'électrophorèse:

- ↑ des VLDL (pré- β)
- ↑ des chylomicrons



Hypercholestérolémie familiale (HF) Type IIa

Le phénotype

Type IIa

La lipoprotéine

IDL et LDL par défaut d'épuration

La fréquence

0,1-0,5%

Le mécanisme

1. une anomalie des récepteurs aux LDL (LDLR ou récepteur apo B/E) autosomique récessif gène : Chromosome N° 19
Homozygote : un déficit complet en récepteurs
Hétérozygote : 50 % des récepteurs sont fonctionnels
2. La mutation ponctuelle (arginine 3500) de l'apo B
Autosomique dominant gène : chromosome 2

L'âge de découverte

Homozygote : Dès la petite enfance (6 – 10 mois)
Hétérozygote : adulte

La clinique

- **arc cornéen**
- **xanthélasma**
- **xanthomes tendineux** quasi **pathognomoniques** de la xanthomatose familiale et plus visibles aux tendons d'Achille et aux tendons extenseurs des doigts de la main

La biologie

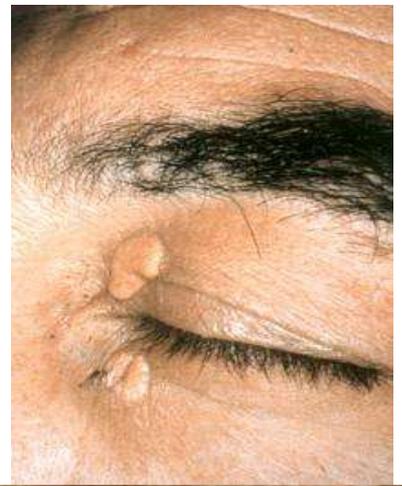
sérum clair : test de crémage négatif
TG N , CT ↑ - LDLC ↑ - HDLC ↓ ,
A l'électrophorèse: ↑β = LDL

Athérogénicité

++++ (Risque CV)

Xanthélasma

- un dépôt lipidique de couleur jaune pâle apparaissant sur la paupière au niveau de l'angle nasal de l'œil



Arc cornéen

- Le gérontoxon, également appelé "**arc sénile de la cornée**", est une opacité formant un anneau (ou une portion d'anneau) de couleur gris-blanchâtre à la périphérie de la **cornée**



Xanthome tendineux

- nodules fermes et indolores au niveau des tendons

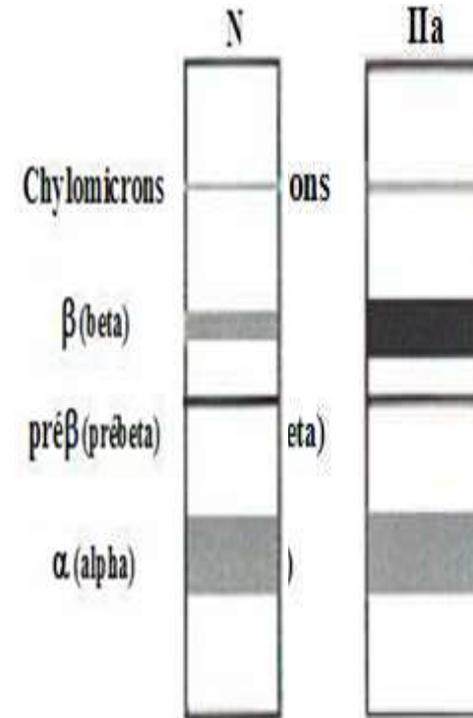


Hypercholestérolémie familiale (HF) Type IIa

Aspect du sérum : clair



L'électrophorèse :
 β -lipoprotéine \uparrow



La diminution du nombre des récepteurs entraîne une augmentation du temps de séjour des LDL dans le plasma (demi-vie de 5j au lieu de 3j)

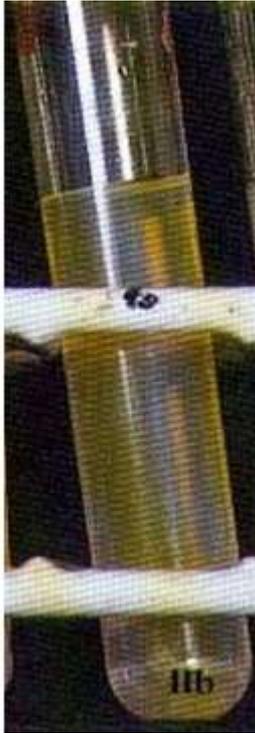
\nearrow des LDL et une hypercholestérolémie dès la naissance

L'hyperlipémie mixte (type IIb)

| Le phénotype | Type IIb |
|-------------------------|--|
| La lipoprotéine | LDL et V LDL |
| Le mode de transmission | Autosomique dominant |
| La fréquence | 1,5 % |
| Le mécanisme | d'origine polygénique indéterminée ↑ de la synthèse hépatique de l'Apo B ⇒ ↑ des IDL et des LDL |
| L'âge de découverte | adulte jeune |
| La clinique | <ul style="list-style-type: none">• Dépôts (- fréquents)• Arc cornéen• Xanthomes tendineux (tendon d'Achille, des doigts) et cutanés |
| La biologie | <ul style="list-style-type: none">• Sérum opalescent : test de crémage négatif• ↑↑ CT: 2,5 - 3,5g/l• ↑ TG: 1,5 - 5g/l (parfois 10g/l)• ↓ CHDL• Electrophorèse= ↑ des β et pré-β (LDL et VLDL) |
| Athérogénicité | +++ (Risque CV) |

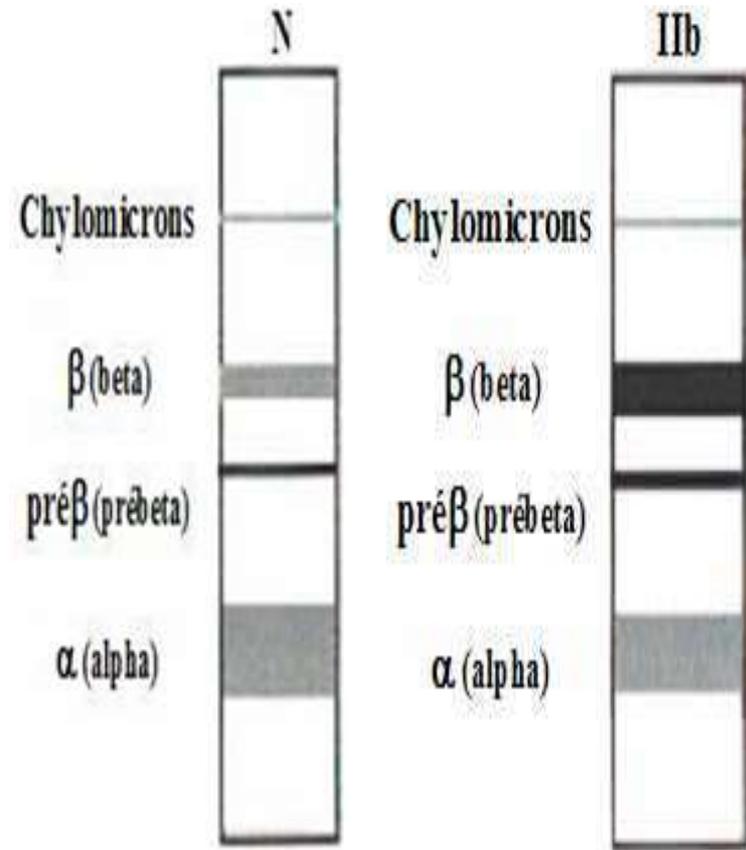
L'hyperlipémie mixte (type IIb)

Aspect du Sérum
opalescent



Electrophorèse

↑ des β et pré- β (LDL et VLDL)



Dysbêtalipoprotéinémie (type III)

**sous le nom de xanthomatose
tubéreuse ou Brod- β - disease**

Dysbêtalipoprotéïnémie (type III)

Le phénotype

Type III

La lipoprotéine

IDL anormale riche en cholestérol

transmission

Autosomique récessif

La fréquence

rare

Le mécanisme

Diminution de l'affinité des remnants de VLDL ou CM pour les récepteurs Apo E gène : Chromosome N° 19
3 formes alléliques du gène de l'apo E (E2, E3, E4)
→ polymorphisme
L'allèle E3 est le plus répandu
L'**homozygotie** E2/E2 fréquemment retrouvée dans le type III

L'âge de découverte

Fréquemment retrouvé chez l'adulte jeune survivant à un infarctus du myocarde

La clinique

Présence de xanthomes au niveau des plis plantaires et palmaires, tubéreux qui sont pathognomoniques du type III

La biologie

- Sérum trouble, opalescent
- ↑↑ CT: 3 - 5g/l et HDLC↓ TG: 4 - 8g/l
- Électrophorèse= Présence de BROAD Band (IDL)

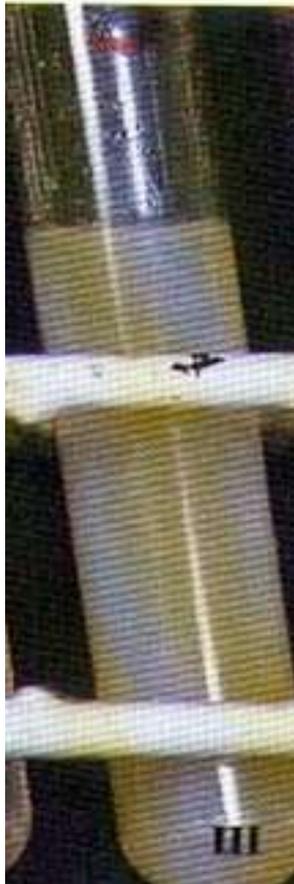
Athérogénicité

++++ (Risque athéromateux précoce avant 50 ans)

Dysbêtalipoprotéinémie (type III)

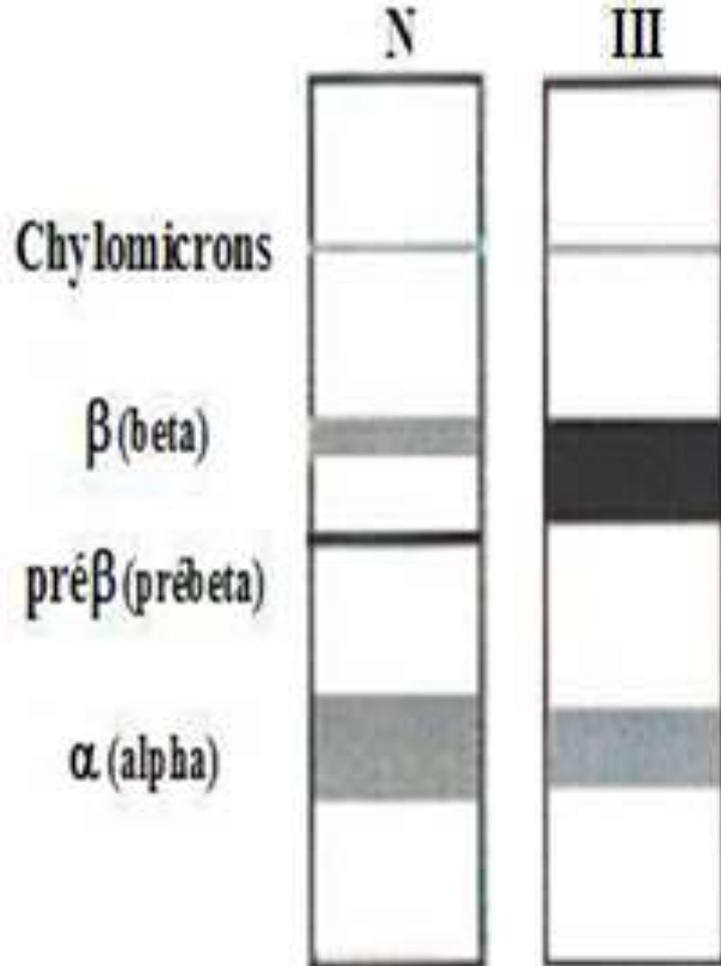
Aspect du sérum

Trouble – opalescent



Électrophorèse

Présence de BROAD Band (IDL)





Xanthomes des plis palmaires

Xanthomes jaune vif, non
inflammatoire des plis
palmaires des mains



Xanthomes tubéreux

relief boursoufflé, rougeâtre
touche genoux, coudes, doigts en
juxta-articulaires



Dysbêtalipoprotéinémie

Physiopathologie

Diminution de l'affinité des remnants de VLDL ou de CM pour les récepteurs Apo E



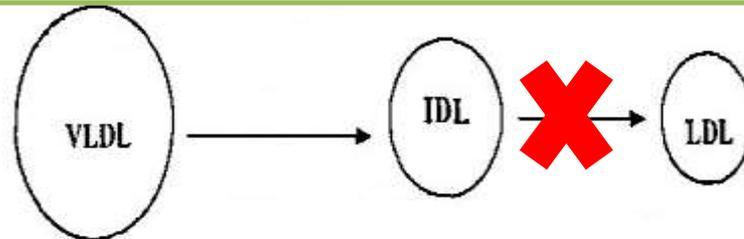
Ralentissement de leur catabolisme hépatique



Accumulation de ces particules



Augmentation de la synthèse hépatique du cholestérol



Avec sensibilité accrue aux facteurs hyperlipémiants intriqués (diététiques, hyperlipidémie associée, hypothyroïdie)

LES HYPERLIPIDEMIES PRIMITIVES

| type | Aspect du serum | Ch | TG | Électrophorèse | Fréquence | Pouvoir athérogène |
|-------------|-----------------|----|----|-----------------|-----------|--------------------|
| I | lactescent | N | A | chyloμ | Très rare | 0 |
| II a | clair | A | N | β LPP | 0,1-0,5% | +++++ |
| II b | trouble | A | A | β +préβ | 1,5 % | +++ |
| III | trouble | A | A | Broad band | rare | +++++ |
| IV | opalescent | N | A | Pré β | 8-14 % | ++ |
| V | lactescent | N | A | chyloμ Pré β | < 1 % | + |

Autres Hyperlipoprotéinémies

Des hyperlipoprotéinémies rares → ne sont pas classées selon les types de Fredrickson

Hyperalphalipoprotéinémie

Hyperbêtalipoprotéinémie

Excès de Lp (a)

Hyperalphalipoprotéinémie

génétique TAD

secondaires

mutation du gène de
la CETP

prise d'œstrogènes
(plus fréquente)

Biologie :

- Cholestérol HDL > 0,7g/l chez l'homme
- Cholestérol HDL > 0,8g/l chez la femme

Diminution du risque cardiovasculaire

Hyperbêtalipoprotéinémie

Elle se définit par une augmentation de l'apo B(>1,20 g/l) et un LDLC normal(<4,0 mmol/l)

correspond à la présence de petites LDL, riches en apo B et pauvres en cholestérol estérifié, très athérogènes

- Elle se rencontre le plus souvent chez des sujets hyperTGémiques.
- Elle peut aussi se présenter de façon isolée (TG normaux),

Transmise sur un mode **autosomique dominant**

augmentation de Lp (a)

Le taux de Lp(a) est supérieur à 0,3 g/l



visible à l'électrophorèse sur agarose ou en gel de polyacrylamide



Elle est associée ou non à une hyperlipémie



Le risque athérogène est très élevé

LES HYPERLIPOPROTÉINÉMIES SECONDAIRES

- la maladie causale révélée par l'HLP peut être **grave**
- l'HLP peut être une cause de **morbidité**(l'IDM)
- la perturbation du métabolisme lipidique peut accélérer l'**évolution** de la maladie (les atteintes rénales et hépatiques)

DIABÈTE SUCRÉ

- L'hyperlipoprotéinémie de type IV est la plus fréquemment associée au diabète mais sont également retrouvés les types IIb et V
 - L'activité LPL est diminuée car l'insuline est diminuée
- La lipolyse intra-adipocytaire n'est plus freinée par l'insuline et entraîne une activation de la synthèse des VLDL.

OBÉSITÉ

- Le type IV est le plus fréquent, provoqué par une augmentation de la synthèse des VLDL.
 - Le cholestérol HDL est souvent diminué et le risque cardiovasculaire est très augmenté chez ces sujets.

HYPERURICÉMIE

- Le type IV et le type IIb sont fréquemment associés à l'hyperuricémie et à la goutte.

CHOLESTASE
INTRA- OU
EXTRAHÉPATIQUE

- Les types **IIa** et **IIb** sont rencontrés.
- Le foie sécrète dans le sang des lipoprotéines anormales dites lipoprotéines **X** riches en cholestérol libre, phospholipides et en apo C et E

INSUFFISANCE
RÉNALE
CHRONIQUE

- Le type **IV** est surtout présent avec une augmentation de la synthèse des VLDL et un catabolisme freiné par une augmentation de l'apo CIII, inhibitrice de la LPL et peut-être par un déficit en lipase hépatique.

SYNDROME NÉPHROTIQUE

- Les types IIb et IV sont principalement rencontrés.

- La synthèse de l'apo B est également augmentée.

- La fuite de l'albumine au niveau rénal provoque un excès d'acides gras libres par rapport à la sérum-albumine qui les transporte et entraîne une stimulation de la synthèse des VLDL

HYPOTHYROÏDIE

- Elle est fréquemment associée à des types IIa et IIb.
- une faible concentration en hormones thyroïdiennes entraîne une diminution du catabolisme des LDL

CONTRACEPTIFS STÉROÏDIENS

- Les oestrogènes diminuent l'activité lipase hépatique:
- une hypertriglycémie et une augmentation des HDL2.
- Les progestatifs augmentent l'activité lipase hépatique donc diminuent les triglycérides et les HDL2.

TRAITEMENT DE L'HTA

- **β -bloquants non cardio-sélectifs (propranolol)** peuvent diminuer l'activité **LPL entraînant une hypertriglycémie**
- Les diurétiques thiazidiques provoquent une augmentation du cholestérol, surtout du cholestérol LDL et une augmentation des triglycérides

CORTICOTHÉRAPIES DE LONGUE DURÉE

- . Elles peuvent provoquer l'installation de types IIb ou IV.

LES HYPOLIPOPROTEINEMIES

LES HYPOLIPOPROTEINÉMIES PRIMAIRES

- ❑ Abêtalipoprotéinémie
- ❑ Hypobêtalipoprotéinémie
- ❑ Hypoalphalipoprotéinémie

Abêtalipoprotéïnémie

Sd de BASSEN- KORNEZWEIG

Le mécanisme des mutations du gène de la MTP (Chr N°4)

Transmission

autosomique recessif

Clinique

Homozygote :

- Une stéatose de la muqueuse intestinale
 - des complications neurologiques et rétiniennes graves (carence en vit et AG essentiels)

Hypobêtalipoprotéinémie

Le mécanisme

une Apo B100 tronquée de faible PM, non fonctionnelle
→ mutations ponctuelles multiples dans le gène de l'Apo B100

Hétérozygotes = sains

Homozygotes = atteints

Transmission

autosomique récessif

Clinique

- Malabsorption intestinale → Désordre neurologique sévère

Biologie

Diminution des LDL et d'Apo B

Hypoalphalipoprotéinémie

Le mécanisme

- Déficit en apo A1/CIII,
- Maladie de Tangier → hypercatabolisme des HDL
- Maladie des yeux de poisson → déficit en LCAT
- Déficit familial en LCAT

Clinique

apparition d'une opacité cornéenne dès l'adolescence

Biologie

Chol.HDL < 0,35g/l chez l'homme
Chol.HDL < 0,45g/l chez la femme

Athérogénécité

risque d'athérosclérose précoce

LES HYPOLIPOPROTEINÉMIES SECONDAIRES

- **Hyperthyroïdie (hypocholestérolémie)**
- **Insuffisance hépatique (CT et TG bas)**
 - **La dénutrition**

CONCLUSION

Les résultats des dosages ne peuvent être efficacement interprétés que si l'on se rapporte à la taille, à la densité et à la composition des lipoprotéines :

les chylomicrons(CM) normalement absents chez le sujet à jeun, très riches en TG, de grande taille responsables d'une lactescence du sérum et flottent à la surface d'un sérum conservé 24 h à +4°C (test de crémage positif)

les VLDL sont riches en TG et transportent, chez le sujet sain 90% des TG plasmatiques; elles contiennent de l'apo B (env 5%) et rendent le sérum opalescent

les LDL sont riches en cholestérol et transportent, chez le sujet sain, 60 à 70% du cholestérol plasmatique; elles ne contiennent pratiquement que de l'apo B

les HDL renferment environ 20 % du cholestérol et 50 % de protéines (dont 2/3 d'apo AI) et transportent 20 à 30 % du cholestérol plasmatique.

Le dépistage d'une dyslipoprotéinémie repose sur l'exploration d'une anomalie lipidique(EAL) / Jeun strict de 12H

En cas de résultats anormaux, un prélèvement de contrôle est indispensable

On peut dans un second temps demander en fonction du risque global :

- La mesure de **la glycémie à jeun** doit être réalisée de façon systématique en cas de dyslipidémie;
- Une électrophorèse des lipoprotéines (= **lipoprotéinogramme**)
- d'autres **marqueurs du risque CV**: les apolipoprotéines (apo) A1 et apo B lipoprotéine Lp (a),

Analyses réservées aux laboratoires spécialisés (ultracentrifugation, activités enzymatiques, biologie moléculaire ...)

Chez un patient sans facteur de risque, le bilan lipidique suivant sera considéré comme normal

CT 1,99 g/l (<5.20 mmol/l)

TG < 1,50 g/L (1,7 mmol/l)

LDL < 1,60 g/L (4,1 mmol/l)

HDL > 0,40 g/L (1 mmol/l)

Il n'est pas justifié de répéter le bilan, sauf en cas d'apparition d'un **facteur de risque cardiovasculaire**

Bilan lipidique perturbé
(↑ chol et/ou TG)

Éliminer :
•Diabète, hypothyroïdie,
oestroprogestatifs
• ethylisme, insuffisance hépatique;
Sd néphrotique.

Confirmer le bilan sans modifier
le régime, 12H de jeûne strict

↑↑ chol; TG N ou ↑, LDL ↑
↑ Apo B, sérum clair

↑ chol; TG ↑,
Lp anormale,
sérum opalescent

Chol N, TG ↑, VLDL ↑
Apo B N, ↓ CHDL, ↓ Apo AI

RC ++
↓
HF (IIa)

↑↑ chol; TG ↑, LDL ↑
↑ Apo B, ↑ VLDL, ↓ CHDL,
↓ Apo AI
sérum opalescent

Chol N ou ↑; TG ↑↑,
CM
sérum lactéscent

RC ++
↓
hyperTGémie(IV)

RC ++
↓
HLP mixte (IIb)

RC
↓
dysβ (III)

R pancréatite
↓
hyperCM(I) et
VLDLémie (V)

Signes cliniques
Xanthomes,
xanthélasma

Signes cliniques
Arc cornéen
xanthélasma

Signes cliniques
Discrets
Phénotype
E2/E2

Associée à
l'alcool
Diabète, obésité

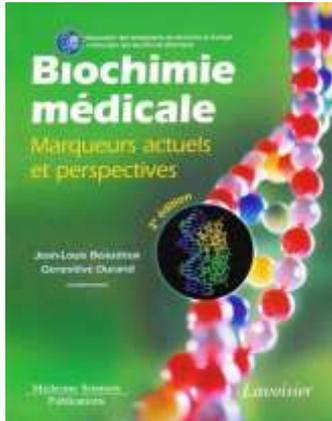
- xanthélasma
- Obésité
- diabète

EXPLORATION SPÉCIALISÉE

Ultracentrifugation, activités enzymatiques, biologie moléculaire ...

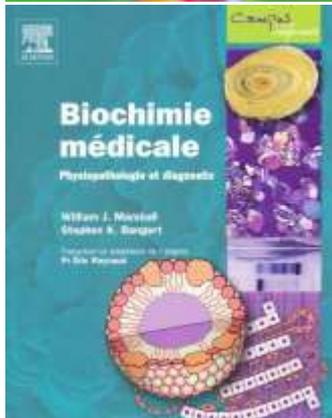
RÉFÉRENCES BIBLIOGRAPHIQUES

Livres (disponibles à la bibliothèque de la faculté de Médecine de ANNABA)



- Biochimie Médicale : marqueurs actuels et perspectives

Auteurs : **Jean-louis beaudeau**
Geneviève durand



- Biochimie Médicale : physiopathologie et diagnostic (2^{ème} édition)

Auteurs : **William J. Marshall**
Stephen K. Bangert