

LES LIPOPROTEINES : METABOLISME NORMAL ET PATHOLOGIQUE

I-INTRODUCTION :

Les lipides constituent une famille hétérogène de molécules hydrophobes indispensables au fonctionnement de l'organisme. Les principaux lipides sont le cholestérol (un des composants principaux des membranes cellulaires), les triglycérides (utiles en tant que substrat énergétique), les phospholipides et les acides gras libres. Ces molécules, incapables de circuler à l'état libre dans le plasma, sont véhiculées sous forme de macromolécules spécialisées sphériques : les lipoprotéines.

I-1-CONSTITUTION DES LIPOPROTÉINES :

Les lipides, insolubles en milieux aqueux, s'associent à des protéines par interactions non covalentes pour former des lipoprotéines, particules globulaires de type micellaire, formée typiquement :

- ▶ D'un cœur (ou noyau) constitué des lipides les plus hydrophobes : cholestérol estérifié (CE) et triglycérides (TG) (Fig.1.A).
- ▶ D'une enveloppe constituée de lipides amphiphiles (phospholipides PL, sphingolipides SL et cholestérol libre CL) avec une ou plusieurs protéines spécifiques appelées apolipoprotéines (ou apoprotéines) encerclant et stabilisant la particule lipidique (Fig.1.B).

I-2-CLASSES DE LIPOPROTÉINES :

Les lipoprotéines sont classées par densité croissante à l'ultracentrifugation de flottation du plasma sanguin. La taille et la teneur en lipides des lipoprotéines sont inversement proportionnelles à leur densité : plus elles sont grasses, plus elles sont grosses et plus elles flottent.

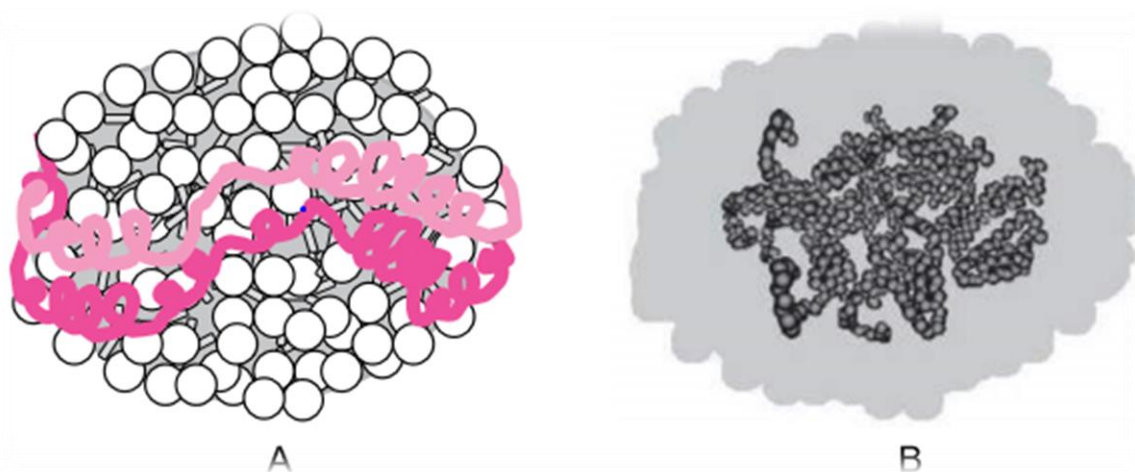


Figure 1 : Représentation schématique d'une lipoprotéine de type HDL (simulation) ; deux molécules d'apolipoprotéines A-I partiellement en hélice α (couleur) ceinturent une particule lipidique ou les phospholipides et le cholestérol libre se trouvent à la périphérie (disques et bâtonnets ; fig 1.A), le cholestérol estérifié apolaire constitue le cœur de la particule.

On reconnaît cinq catégories de lipoprotéines qui se distinguent les unes des autres à la fois par leur densité et par leurs rôles physiologiques :

1. Chylomicrons : d'origine intestinale, constitués majoritairement par les triglycérides exogènes ;
2. VLDL (very low density lipoproteins) : lipoprotéines de très faible densité d'origine hépatique ; constitués par les triglycérides et le cholestérol endogènes.
3. IDL (intermediate density lipoproteins) : lipoprotéines de densité intermédiaire, formées dans le circuit sanguin à partir des VLDL ;
4. LDL (low density lipoproteins) : lipoprotéines de faible densité, très riches en cholestérol estérifié, issues du remaniement des IDL ;
5. HDL (high density lipoproteins) ou lipoprotéines de haute densité, d'origine essentiellement hépatique mais aussi intestinale ; riches en cholestérol estérifié qu'elles ramènent des tissus vers le foie.

Les principales propriétés physico-chimiques des cinq classes de lipoprotéines sont regroupées dans le tableau 1.

Tableau 1 : Classification des lipoprotéines

LP	Densité	Diamètre (nm)	Composition en % de la masse					Apolipoprotéines (apo)
			P	TG	CL	CE	PL	
CM	<0,95	75-1000	2	86	1	3	8	AI, B48, CII, CIII, E
VLDL	0,96-1,006	30-90	8	52	7	14	18	B100, CI, CIII, E
IDL	1,006-1,019	25-40	11	38	8	30	23	B100, E
LDL	1,019-1,063	20-25	21	10	8	38	22	B100
HDL	1,063-1,125	6-14	40	5	3-7	20	29	AI, AII, E

CM : chylomicrons, VLDL : very low density lipoproteins, IDL : intermediate density lipoproteins, LDL : low density lipoproteins, HDL : high density lipoproteins, LP : lipoprotéine, P : protéine, TG : triglycérides, CL : cholestérol libre, CE : esters de cholestérol, PL : phospholipides.

I-3-APOLIPOPROTÉINES :

La plupart des apolipoprotéines (apo) sont hydrosolubles (fort pourcentage d'hélices α) et faiblement associées à la surface des lipoprotéines (sans liaisons covalentes), si bien que, hydrosolubles, elles font facilement la navette entre ces lipoprotéines (à l'exception de l'apo B100 dont l'hydrophobicité est proche de celles des protéines membranaires intrinsèques).

Outre leur rôle structural, elles ont un rôle fonctionnel, en particulier de cofacteur enzymatique et de ligand de récepteur tissulaire. Cependant, leur rôle n'est pas toujours connu.

Les fonctions des principales lipoprotéines sont regroupées dans le tableau 2.

II-MÉTABOLISME DES LIPOPROTÉINES :

II-1-Vue d'ensemble :

Les lipoprotéines sont en remaniement métabolique constant durant leur séjour dans l'espace intravasculaire. Les échanges de molécules lipidiques et protéiniques et les actions des enzymes sont tels que la composition et les propriétés des lipoprotéines sont assez variables.

Le métabolisme des lipoprotéines se regroupe en trois voies : la voie1 : chylomicrons, la voie : VLDL, IDL et LDL et la voie3 : HDL (Fig.2).

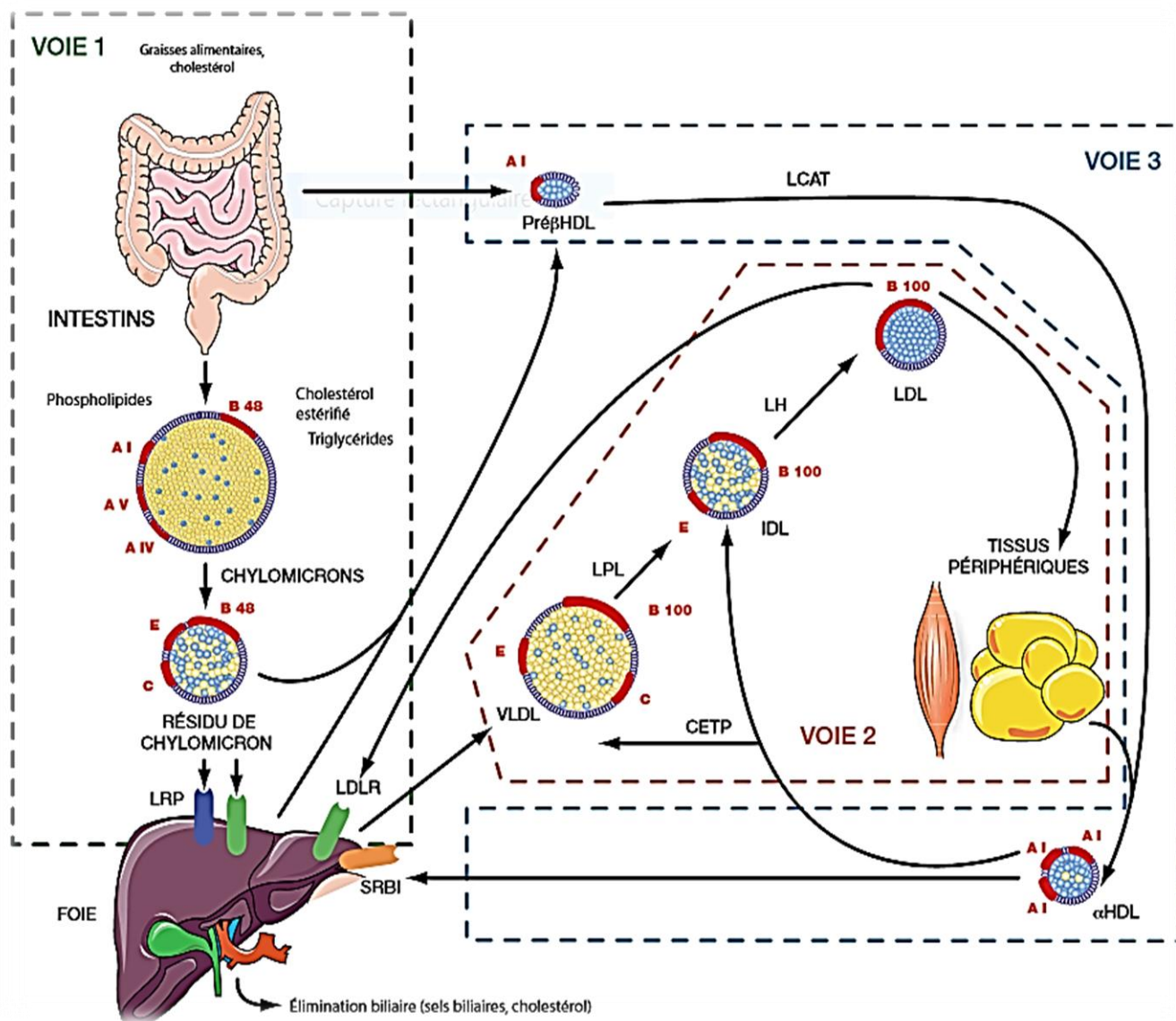


Figure 2 : Vue d'ensemble du métabolisme des lipoprotéines

II-2- voie 1 : Métabolisme des chylomicrons

Formés dans les entérocytes en période post prandiale, ils sont libérés dans la lymphe puis dans la circulation sanguine où ils reçoivent les apos E et CII. La lipoprotéine lipase (LPL) liée à la surface des cellules endothéliales, hydrolyse les triglycérides et libère les acides gras (AG) qui sont intégrés par les cellules musculaires et adipeuses. Les résidus de chylomicrons (ou remnants de CM) pénètrent alors par endocytose dans les hépatocytes suite à leur reconnaissance par les récepteurs spécifiques de l'apo E (apoE-R) où ils sont catabolisés (Fig. 2 et 3).

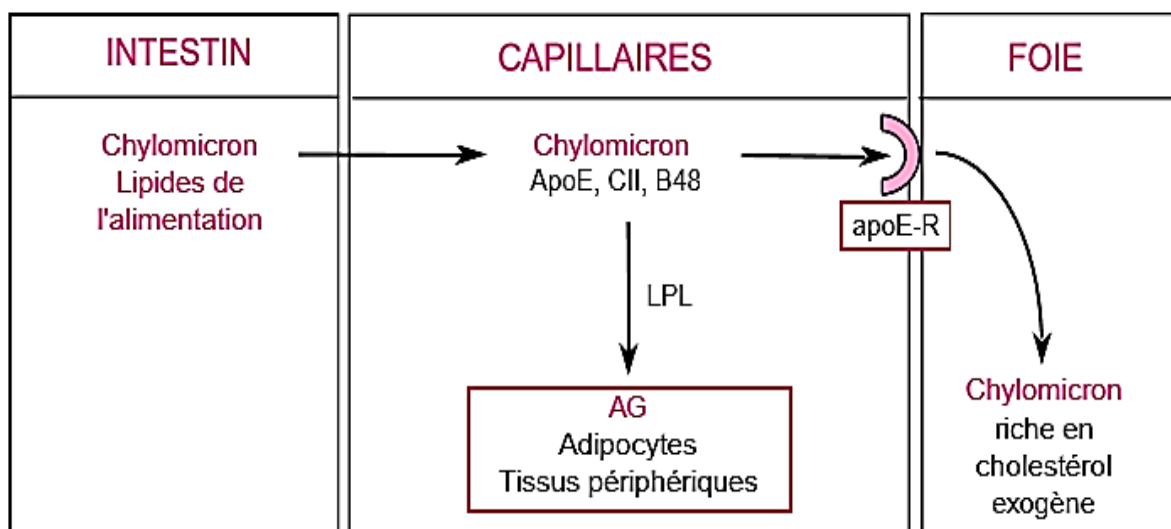


Figure 3 : Métabolisme des chylomicrons (voie 1)

Tableau 2 : Fonction des principales apolipoprotéines

APO	FONCTION
AI	Activation LCAT
AII	Inhibition LCAT
B48	Empaquetage des TG exogènes / Spécifique des CM
B100	Clairance du cholestérol (Reconnaissance par le récepteur LDL (LDL-R))
CI	Inhibition de la CETP
CII	Activation LPL
CIII	Inhibition LPL
E	Clairance du cholestérol (reconnaissance par le récepteur B100/E)

II-3- voie 2 : Métabolisme des VLDL

Sécrétées par les hépatocytes dans le plasma sanguin, elles subissent également l'action de la lipoprotéine lipase LPL et libèrent des acides gras qui pénètrent dans les cellules musculaires et adipeuses. Elles deviennent alors des lipoprotéines riches en esters de cholestérol, les IDL. Une grande partie des IDL retourne au foie où elle sera dégradée. Le retour au foie est assuré par leur liaison aux récepteurs apo B100/E hépatiques (apo B100/E-R). Le reste des IDL subit l'activité LPL hépatique, s'enrichit en cholestérol estérifié CE et perd l'apo E, ce qui conduit à leur conversion en LDL (Figure 2 et 4).

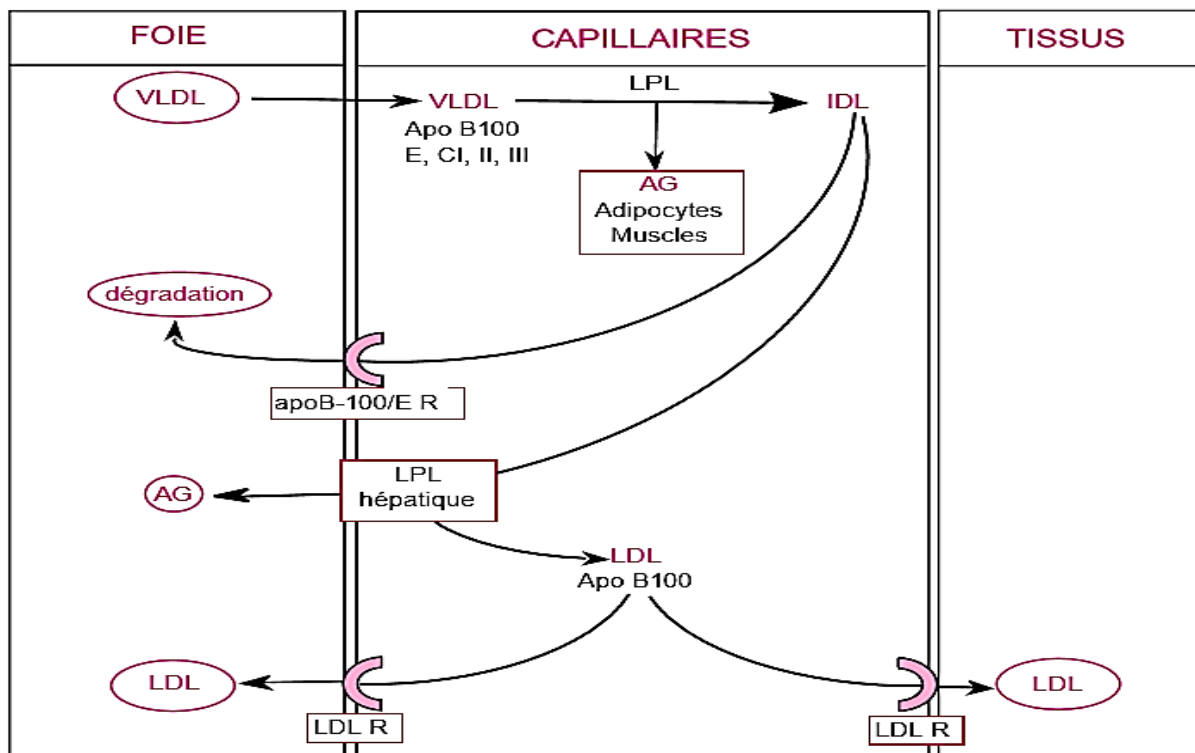


Figure 4 : Métabolisme des VLDL, IDL et LDL (voie 2)

II-4- voie 2 : Métabolisme des LDL

Les LDL prennent naissance dans les vaisseaux sanguins à partir des VLDL via les IDL. Elles constituent les transporteurs majeurs du cholestérol vers les tissus où il est intégré aux membranes, transformé en hormones stéroïdes, Les LDL délivrent le cholestérol aux cellules après avoir été endocytées sous forme de complexe (Apo B100 et récepteur) suite à la reconnaissance de l'apo B100 par le récepteur spécifique LDL-R (Fig.2, 4 et 5).

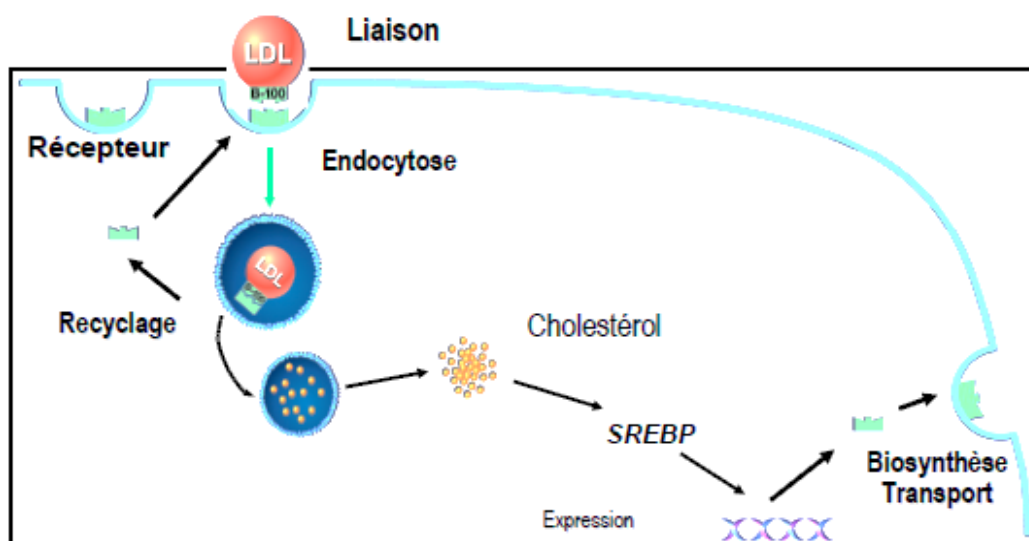


Figure 5 : Internalisation des LDL dans la cellule

II-5- voie 3 : Métabolisme des HDL

Principalement formées dans le foie, les HDL captent le cholestérol à partir des macrophages, via les protéines transporteurs spécifiques ABCA1 et SR-B1, et à partir des membranes des tissus périphériques via le transporteur ABCG1. Les HDL libérées par le foie sont très pauvres en cholestérol ; elles sont nommées « Lipid-poor apo A1 ».

Dans le sang, la LCAT (lécithine cholestérol acyl transférase) estérifie le cholestérol libre CL en cholestérol estérifié CE qui devient totalement hydrophobe et pénètre au centre du HDL laissant ainsi de la place en périphérie pour capter du CL : les HDL deviennent des HDL3.

Les HDL 3 peuvent alors capter le cholestérol en excès au niveau des tissus périphérique (ils deviennent des HDL 2) et le ramener au foie en se fixant sur les récepteurs de l'apo A1 : SR-B1 (Fig.2 et 6). La captation du cholestérol membranaire par les HDL réalise ce que l'on appelle le transport "reverse" du cholestérol.

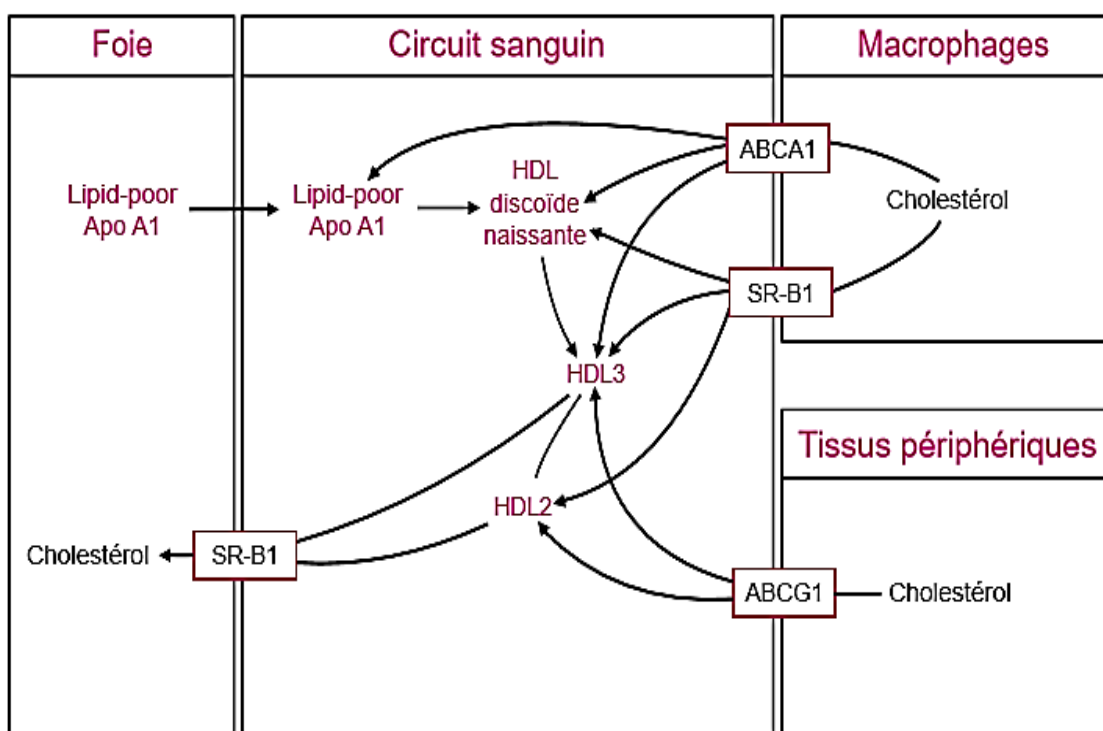


Figure 6 : Métabolisme des HDL (voie 3)

III-LIPOPROTÉINES ET ATHÉROSCLÉROSE :

L'athérosclérose est une maladie des artères, à l'origine de la plupart des accidents cardiovasculaires graves.

Lors de l'athérosclérose, on assiste à des lésions anatomiques touchant les artères. À l'origine, les lipoprotéines, en particulier les LDL qui diffusent dans la paroi vasculaire où elles se trouvent piégées dans le réseau fibreux et subissent des modifications oxydatives.

Les LDL faiblement oxydés ainsi formés ont des propriétés pro-inflammatoires et induisent des modifications dans les cellules endothéliales permettant aux monocytes circulants d'adhérer à la paroi vasculaire, d'y pénétrer et de s'y différencier en macrophages.

Les LDL continuent à subir des modifications et sont transformées en LDL fortement oxydés qui sont reconnues par les récepteurs "éboueurs" (scavengers) des macrophages (les LDL ne sont plus reconnues par les LDL-R). Les macrophages accumulent alors massivement du cholestérol et sont ainsi convertis en cellules spumeuses riches en cholestérol. C'est à cette étape que les stries lipidiques, élément clé du processus d'athérogénèse, apparaissent. La lésion évolue ensuite successivement vers les stades fibreux et complexe et peut aboutir à la rupture qui provoquera la formation d'un thrombus occluant la lumière artérielle à l'origine l'accident vasculaire aigu (dont l'infarctus du myocarde IDM et l'accident vasculaire cérébral ischémique AVCI).

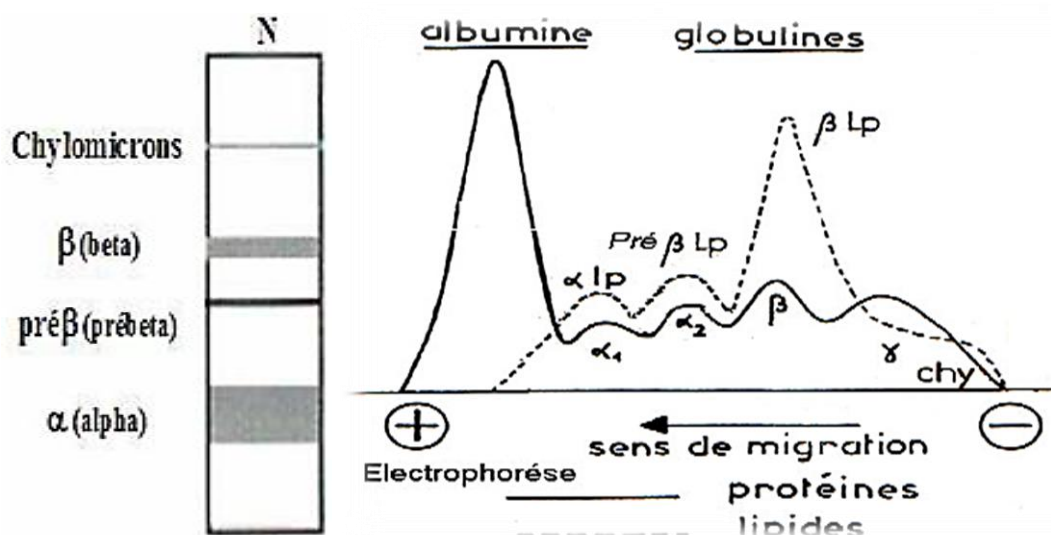
IV-ÉLECTROPHORÈSE DES LIPOPROTÉINES :

La séparation électrophorétique peut être réalisée :

- En fonction de la charge des lipoprotéines (gel d'agarose ou d'acétate de cellulose) : ce sont les apoprotéines en proportion différentes dans les lipoprotéines qui permettent la séparation ;
- En fonction de la charge et la taille des lipoprotéines (gel de polyacrylamide) : les plus grosses lipoprotéines (CM et VLDL) sont arrêtées en fonction du degré de réticulation du gel tandis que les lipoprotéines de tailles plus petites (LDL) se sépareront en fonction de leur seule charge.

La révélation de fait par le noir soudan.

L'électrophorèse permet d'identifier les différentes fractions : chylomicrons (au point de dépôt), β -lipoprotéines (correspondant aux LDL), broad- β -lipoprotéines (correspondant aux IDL), pré- β -lipoprotéines (correspondant aux VLDL) et α -lipoprotéines correspondant aux HDL. Cette classification a été effectuée par assimilation au tracé électrophorétique des protéines.



L'électrophorèse des lipoprotéines n'a de sens que si elle est associée à un dosage des lipides et est toujours encore aujourd'hui à la base de la classification des hyperlipoprotéïnémies.

V-LES DYSLIPIDEMIES :

Les dyslipidémies sont d'origine primitive (anomalies génétiques mono ou polygéniques) et/ou secondaire.

V-1-Dyslipidémies primitives :

Les dyslipidémies primitives constituent une pathologie fréquente. Elles sont causées par une anomalie d'un récepteur ou d'une enzyme impliquée dans le métabolisme des lipoprotéines, voire d'un déficit en une apolipoprotéine.

Il existe plusieurs classifications permettant de distinguer différents profils de dyslipidémies primitives. La plus utilisée est la classification de Frederickson qui repose sur les données de l'électrophorèse des lipoprotéines sérique et sépare six phénotypes. Les caractéristiques biologiques et physiopathologiques des dyslipidémies primitives sont détaillées dans le tableau 3.

V-2-Dyslipidémies secondaires :

De nombreuses pathologies sont susceptibles de perturber le métabolisme lipidique et doivent systématiquement être recherchées avant de conclure au caractère primaire d'une dyslipidémie.

Ces différentes affections donnent des profils lipidiques variés et sont résumés dans le tableau 4.

VI-BILAN LIPIDIQUE :

VI-1-Modalités :

- Le bilan lipidique doit être pratiqué après 12 heures de jeûne et à distance d'une affection aiguë.
- L'aspect du sérum à jeun doit être examiné.
- Le cholestérol total (CT), le HDL-c et les triglycérides (TG) sont mesurés tandis que le LDL-c est calculé selon la formule de Friedwald (valable uniquement si les triglycérides sont inférieurs à 3,5 g/L) : $LDL-c = CT - HDL-c - TG/5$ (en g/L),
(ou $LDL-c = CT - HDL-c - TG/2,2$ [en mmol/L]).
Les facteurs de conversion de mmol/L en g/L sont : cholestérol x0,387 ; TG x 0,875.

VI-2-Indications :

Un bilan lipidique complet, également désigné sous le terme d'EAL (exploration d'une anomalie lipidique), doit être réalisé dans les cas suivants :

- Chez les sujets à haut risque cardiovasculaire, en prévention secondaire ou dans le cadre d'une enquête familiale (dyslipidémie primitive ou antécédent cardiovasculaire précoce chez un apparenté) ;
- Chez des sujets présentant déjà un ou plusieurs facteurs de risque cardiovasculaire ;
- Chez des sujets présentant des stigmates cliniques d'hyperlipidémies (arc cornéen, xanthélasmas, xanthomes, ...) ;
- Chez des sujets traités par un médicament pouvant induire une dyslipidémie (tableau 4.).

VI-3-Interprétation :

Le bilan lipidique est considéré normal en l'absence de facteurs de risque associés si le LDL-c est inférieur à 1,6 g/L, si les triglycérides sont inférieurs à 1,5 g/L et si le HDL-c est supérieur à 0,4 g/L. En cas de normalité et en l'absence d'un risque cardiovasculaire élevé, un contrôle tous les 5 ans suffit. En cas d'anomalie, une confirmation par un 2^{ème} dosage est nécessaire.

Tableau 3 : Caractéristiques biologiques et physiopathologiques des différentes dyslipidémies

Type	LP élevée de type (EPS)	Aspect du sérum à jeun	CT	TG	Cause	Fréquence
I	CM	Lactescent	N Ou +	++++	Déficit en activité LPL	Rare
II _a	LDL	Clair	+++	N	Défaut de la voie du LDL-R	Fréquente
II _b	VLDL et LDL	Opalescent à clair	+	+	Mal connue	Fréquente
III	IDL	Opalescent à lactescent	++	++	Déficit en apo E	Rare
IV	VLDL	Opalescent	+	+ à ++	Élévation endogène des VLDL par augmentation de la lipogenèse hépatique	Fréquente
V	VLDL et CM	Lactescent	+	++ à +++	Combinaison du type I et du type IV	rare

EPS : électrophorèse des lipoprotéines ; CT : cholestérol total ; TG : triglycérides, N : normal

I	HYPER TRIGLYCERIDEMIE EXOGENE
II _a	HYPER CHOLESTEROLEMIE PURE
II _b	DYSLIPIDEMIE MIXTE
III	ELEVATION IDL
IV	HYPER TRIGLYCERIDEMIE ENDOGENE
V	HYPER TRIGLYCERIDEMIE ENDOGENE / EXOGENE

Tableau 4 : Principales dyslipidémies secondaires.

Hypercholestérolémies	Hyperlipidémies mixtes	Hypertriglycéridémies
Hypothyroïdie	Syndrome néphrotique	Insuffisance rénale chronique
Cholestase	Hypercorticisme	Syndrome métabolique et Diabète type 2
iatrogénicité : ciclosporine, rétinoïdes	iatrogénicité : Corticoïdes, oestroprogestatifs	iatrogénicité : Thiazidiques, antirétroviraux

Si les anomalies lipidiques sont mineures et ne justifient pas un traitement, un contrôle tous les 3 ans suffit, sauf chez les diabétiques de type 2 pour lesquels un contrôle annuel s'impose.

VII-CONCLUSION :

Les lipoprotéines subissent un métabolisme permanent et en perpétuel changement. Les dyslipidémies sont liées à des perturbations complexes du métabolisme des lipoprotéines dont la complication essentielle est l'athérosclérose.

Pr Alloui AS

Laboratoire Central de Biochimie, CHUC

février 2017

RÉFÉRENCES BIBLIOGRAPHIQUES :

[1] Moussard C. Biochimie structurale et métabolique COURS 2006 ;18 :215-221.

[2] QUENTIN F, GALLET PF, GUILLOTON M, QUINTARD B. Biochimie en 24 fiches 2015 ;75 : 182-185.

[3] Le Bras M, Cariou B. DYSLIPIDÉMIES. LA REVUE DU PRATICIEN 2011 ; 61 :93-102.