

A thick dark blue vertical bar runs down the left side of the page. A lighter blue arrow-shaped graphic points to the right from the bar, containing the text '2022-2023'.

2022-2023

# **Explorations biochimiques du métabolisme des lipides et des lipoprotéines - Athérogenèse-**

Several thin, light blue wavy lines originate from the bottom left corner and curve upwards and to the right, creating a decorative graphic element.

**Pr K. SEMRA**

FACUTE DE MEDECINE- UNIVERSITE SALAH BOUBNIDER-CONSTANTINE  
(10 PAGES)

# **Plan**

## **1. Introduction**

## **2. Stratégies d'exploration des lipides et lipoprotéines**

### **2.1. Exploration d'une anomalie lipidique (EAL)**

- 2.1.1. Prélèvement(s)
- 2.1.2. Bilan lipidique standard
  - 2.1.2.1. L'aspect du sérum
  - 2.1.2.2. Dosage des triglycérides
  - 2.1.2.3. Dosage du cholestérol
- 2.1.3. Examens lipidiques spécialisés
  - 2.1.3.1. Le lipidogramme
  - 2.1.3.2. Le dosage des Apolipoprotéines
  - 2.1.3.3. Le dosage de la lipoprotéine (a) (Lpa)
  - 2.1.3.4. Le calcul de l'index d'athérogénicité

### **2.2. Caractérisation des hyperlipidémies primitives**

- 2.2.1. Type I: Hyperchylomicronémie familiale
- 2.2.2. Type IIa: Hypercholestérolémie essentielle ou familiale
- 2.2.3. Type IIb: Hypercholestérolémie mixte
- 2.2.4. Type III: Dysbétalipoprotéïnémie
- 2.2.5. Type IV: Hypertriglycéridémie endogène
- 2.2.6. Type V: Hypertriglycéridémie mixte

### **2.3. Stratification du risque cardiovasculaire**

- 2.3.1. Critères du risque cardiovasculaire
- 2.3.2. SCORE cardiovasculaire
- 2.3.3. Objectifs thérapeutiques

## **3. Athérogénèse**

### **3.1. Structure de la paroi artérielle**

### **3.2. L'athérosclérose**

- 3.2.1. Formation des stries lipidiques
- 3.2.2. Formation de la chape fibreuse
- 3.2.3. Formation de la plaque compliquée

### **3.4. Marqueurs biologiques de l'athérosclérose**

## **4. Conclusion**

## 1. Introduction

Le bilan lipidique consiste en un ensemble d'analyses, permettant de mettre en évidence des anomalies du métabolisme des lipoprotéines. Ces anomalies sont associées à des taux anormaux de lipides circulants: des taux élevés de triglycérides (TG) ou de cholestérol-LDL (LDL : athérogène) ou encore une quantité insuffisante du cholestérol-HDL (HDL : antiathérogène). Des examens spécialisés peuvent être pratiqués afin de compléter l'interprétation d'une dyslipidémie. L'identification de ces anomalies conditionne la prise en charge des sujets à haut risque d'athérosclérose.

## 2. Stratégies d'exploration des lipides et lipoprotéines

### 2.1. Exploration d'une anomalie lipidique (EAL)

#### 2.1.1. Prélèvement(s)

Le prélèvement est sanguin (sur sang veineux) ; il se pratique impérativement après un jeûne de 12 heures. Le tube utilisé pour effectuer le prélèvement est soit sec ou soit contenant un anticoagulant (héparine, EDTA).

#### 2.1.2. Bilan lipidique standard

Le bilan lipidique standard comporte des examens de base qui fournissent une information utile pour le dépistage troubles et le suivi des patients sous traitement. Cependant, il reste insuffisant pour le diagnostic des dyslipidémies.

Il inclue essentiellement:

- ✓ l'analyse qualitative de l'aspect du sérum,
- ✓ le dosage des triglycérides (TG),
- ✓ le dosage du cholestérol total et ses fractions HDL et LDL.

##### 2.1.2.1. L'aspect du sérum

Après centrifugation, l'aspect du sérum peut être indicateur d'une dyslipidémie:

- Aspect clair du sérum : bilan lipidique normal ou hypercholestérolémie.
- Aspect opalescent ou lactescent : Hypertriglycéridémie

Le test de crémage permet de différencier entre une origine exogène (chylomicrons) et une origine endogène (VLDL). Ce test consiste à conserver + 4°C le sérum ou le plasma dans une position verticale pendant 24 heures:

- ✓ S'il y a un anneau crémeux à la surface du sérum le test est positif (origine exogène).
- ✓ Si le sérum reste opalescent, le test est négatif (origine endogène).
- ✓ S'il y a formation d'un anneau crémeux et l'opalescence du sérum persiste (origine mixte).

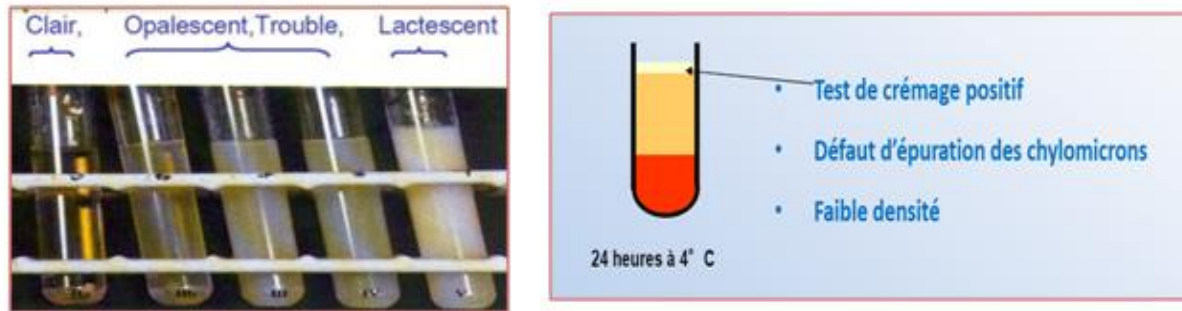


Figure 1. Test de crémage

### 2.1.2.2. Dosage des triglycérides

Le taux sérique des triglycérides (TG) renseigne sur l'intégrité de leur métabolisme (apport/synthèse et dégradation).

Le taux des TG varie de 0,50 à 1,5 g/l (<2g/l). Les valeurs sont plus faibles chez le nouveau-né et les personnes âgées; et sont plus élevées chez le sexe masculin ; en cas de grossesse et de prise de contraceptifs oraux; de tabac et d'alcool.

En pathologie, un taux élevé de TG peut être le signe d'une pancréatite aiguë, d'un diabète de type 1 ou 2, d'une hyperuricémie et d'une obésité importante.

Le risque athérogène lié aux TG est faible et indirect.

### 2.1.2.3. Dosage du cholestérol

Le dosage du cholestérol s'inscrit dans le bilan systématique de l'exploration du risque athérogène.

Le taux plasmatique du cholestérol total (CT) varie entre 1,6 et 2,4 g/l avec une valeur recommandée < 2g/l. Seul, cet examen n'a aucune valeur sémiologique. Il doit toujours être exprimé par les deux entités : cholestérol HDL (C-HDL) et cholestérol LDL (C-LDL)

Le C-HDL représente la fraction antiathérogène du cholestérol (bon cholestérol), car il permet de collecter l'excès du cholestérol intracellulaire et le transporter vers le foie, ce qui indirectement, fait abaisser le taux du cholestérol estérifié sérique. Sa concentration plasmatique doit être > 0,45 g/L chez l'homme et > 0,55 g/L chez la femme.

Le C-LDL représente la fraction athérogène du cholestérol (mauvais cholestérol). Les LDL transportent en majeure partie du cholestérol estérifié et toute augmentation des taux sériques de cette fraction expose à un haut risque d'athérosclérose. Le C-LDL peut être dosé directement ou calculé selon la formule de Friedewald:

$$\text{C-LDL (g/l)} = \text{CT} - (\text{C-HDL} + \text{TG}/5)$$

-Formule applicable uniquement si TG < 3,4 g/l.

-Valeurs normales: 0,6 - 1,6 g/l.

La cholestérolémie augmente avec : l'âge; la prise d'anticoagulants; la grossesse et la ménopause.

Les taux diminuent en cas d'hémolyse et de prise de progestatifs et de tabac. L'hypercholestérolémie pathologique survient lors d'un régime alimentaire riche en graisses saturées, associé à une mauvaise hygiène de vie; lors d'une atteinte hépatique (cholestase);

d'une atteinte thyroïdienne (myxœdème); d'un syndrome néphrotique; d'une pancréatite et d'un myélome.

Un taux bas de cholestérol HDL peut s'observer au cours du diabète sucré, d'obésité et de certaines dyslipidémies.

### 2.1.3. Examens lipidiques spécialisés

Ce sont des examens complémentaires du bilan lipidique standard, indiqués dans la caractérisation des dyslipoprotéïnémies primitives et dans l'évaluation du risque athérogène.

#### 2.1.3.1. Le lipidogramme

Le lipidogramme ou électrophorèse des lipoprotéines, se pratique sur gel d'agarose, permet de séparer les différentes fractions des lipoprotéines en fonction de leur densité et de leur charge électrique. Indiqué dans la caractérisation des dyslipoprotéïnémies primitives.

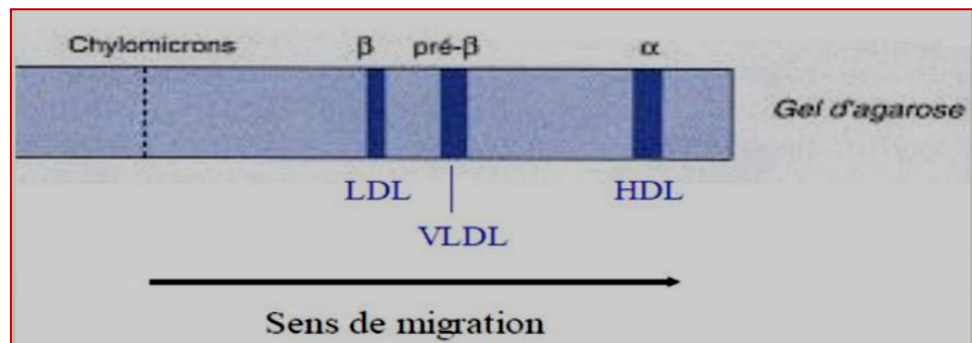


Figure 2. Lipidogramme

- Les chylomicrons ne migrent pas (restent au niveau du dépôt) en raison de leur taille élevée et de leur charge neutre
- Les LDL migrent en zone bêta
- Les VLDL migrent en zone pré-bêta
- Les HDL migrent en zone alpha (petite taille, pauvres en lipides et riches en protéines fortement chargées)

#### 2.1.3.2. Le dosage des Apolipoprotéines

Les apolipoprotéines ayant un intérêt dans l'exploration du risque athérogène sont :

- **L'Apo A1** (HDL) → Antiathérogène. Femme : 1,30 -2,10 g/L, Homme : 1,20 – 1,60 g/L.  
Risque si < 0,90
- **L'Apo B** (LDL) → Athérogène. Femme : < 1,25 g/L, Homme : < 1,35 g/L.  
Risque si > 1,35

### 2.1.3.3. Le dosage de la lipoprotéine (a) (Lpa)

La lipoprotéine (a) présente une analogie structurale avec les lipoprotéines LDL; riche en esters de cholestérol et en Apo B et (a) (hautement athérogène). Elle est apparentée au plasminogène (hautement thrombogène).

Le dosage de la Lp(a) doit impérativement être associé à un bilan lipidique standard et doit être réservé aux familles à haut risque vasculaire inexpliqué et/ou en cas de récives sous traitement par statine. Le Risque cardiovasculaire élevé si:

\* Lpa > 0,5 g/L

\* Lp(a) exprimée en nmol d'Apo (a) > 75 nmol/L

### 2.1.3.4. Le calcul de l'index d'athérogénicité

L'indice d'athérogénicité plasmatique est un paramètre prédictif du risque cardiovasculaire, en particulier chez certaines catégories de patients (il a surtout été étudié chez les diabétiques). Le coût est pratiquement négligeable (il s'agit d'une simple formule de calcul basée sur le ratio de deux paramètres athérogène et antiathérogène).

Ratio :  $\frac{CT}{C-HDL} < 4,5$ ;  $\frac{LDL}{HDL} < 3,55$  (homme) et  $< 3,22$  (femme);  $\frac{Apo B}{Apo A1} < 1,5$ .

## 2.2. Caractérisation des hyperlipidémies primitives

Les hyperlipidémies primitives sont des maladies héréditaires; essentiellement représentées par une hypercholestérolémie et une hypertriglycéridémie. Ces affections peuvent majorer les risques cardiovasculaires. Cinq types sont identifiés selon la classification de Frederichson.

### 2.2.1. Type I: Hyperchylomicronémie familiale

- Etiologie: Défaut de synthèse de la LPL ou de l'APO CII (cofacteur de la LPL). Très rare
- Clinique: Douleurs abdominales, Pancréatite, Xanthomatose éruptive, Hépatosplénomégalie, Lipémie rétinienne.
- Biologie: Aspect du sérum : Lactescent; Test de crémage +, Chol + /-Normal ; TG Augmentés↑↑↑, Chylomicron↑↑↑.

### 2.2.2. Type IIa: Hypercholestérolémie essentielle ou familiale

- Etiologie: Défaut de synthèse du récepteur aux LDL (Fréquente).
- Clinique: Arc cornéen, Xanthelasma, Xanthomes tendineux, Athéromatose, risque athérogène ++++.
- Biologie: Aspect du sérum : Clair. Chol ↑↑↑; TG Normaux, LDL↑↑↑.

### 2.2.3. Type IIb: Hypercholestérolémie mixte

- Etiologie: Défaut de synthèse du récepteur aux LDL et augmentation de la synthèse de l'Apo B (Fréquente).
- Clinique: Arc cornéen, Xanthelasma, Xanthomes tendineux, Athéromatose, risque athérogène ++++
- Biologie: Aspect du sérum : Opalescent, Chol ↑↑↑, TG ↑↑, LDL↑↑↑ et VLDL ↑↑.

### 2.2.4. Type III: Dysbétalipoprotéinémie

- Etiologie: Défaut de synthèse du récepteur E2. Rare, apparaît chez l'adulte.
- Clinique: Dépôts extravasculaires de cholestérol, Xanthomes des plis palmaires, xanthomes tubéreux. Risque athérogène ++++.
- Biologie: Aspect du sérum : Opalescent Chol ↑↑↑, TG ↑↑, IDL ↑↑↑ (broad-β-lipoprotéine).

### 2.2.5. Type IV: Hypertriglycéridémie endogène

- Etiologie: Augmentation de la production des VLDL avec diminution de leur épuration. Fréquente, apparaît chez l'adulte.
- Clinique: Xanthomatose éruptive majorée par diabète, goutte, obésité, alcoolisme
- Biologie: Aspect du sérum : Trouble, Chol ± Normal, TG ↑↑, VLDL ↑↑↑.

### 2.2.6. Type V: Hypertriglycéridémie mixte

- Etiologie: Augmentation de la production des VLDL avec déficit en l'enzyme lipoprotéine lipase (LPL). Très rare, apparaît chez l'adulte.
- Clinique: Xanthomatose éruptive.
- Biologie: Aspect du sérum : Lactescent, test de crémage + opalescence du sérum, Chol ↑, TG ↑↑↑, VLDL ↑↑↑, Chylomicrons ↑↑↑.

## 2.3. Stratification du risque cardiovasculaire

### 2.3.1. Critères du risque cardiovasculaire

- Âge (Homme > 50, Femme > 60 ans)
- Antécédents familiaux de maladie coronaire précoce (IDM ou mort subite avant 50 ans chez un parent du 1er degré)
- Tabagisme (actuel ou arrêté depuis moins de 3 ans),
- Hypertension artérielle permanente, traitée ou non,
- Diabète de type 1 et type 2, traités ou non,
- Insuffisance rénale,
- Obésité: IMC  $\geq 30$  Kg/m<sup>2</sup> ou tour de taille > 102 cm (homme) et > 88 cm (femme),
- Hypercholestérolémie ou hypocholestérolémie HDL < 0,40 g/L quel que soit le sexe.

### 2.3.2. SCORE cardiovasculaire

Le **score** ou **SCORE** (Systematic Coronary Risk Evaluation) est une évaluation globale du risque cardiovasculaire, qui prédit le risque de mortalité sur une période de 10 ans. Plusieurs études ont été entreprises. Le calcul du risque résulte de l'addition des points attribués aux différents facteurs de risque cardiovasculaire (âge, sexe, tabagisme, pression artérielle, LDL-cholestérol, HDL-cholestérol, triglycérides, histoire familiale d'infarctus du myocarde). Le total des points correspond à l'une des quatre catégories de risque de développer un événement coronarien mortel ou non mortel à dix ans chez les hommes et les femmes ménopausées :

- Risque Faible (score < 1%)
- Risque modéré (score ≥ 1 et < 5 %)
- Risque élevé (score ≥ 5 et < 10 %)
- Risque très élevé (score ≥ 10%)

Les patients à haut risque cardiovasculaire: diabétiques ; insuffisants rénaux (DFG < 30 ml/mn), hypercholestérolémie familiale ; HTA > 180/110 mmHg ; sont d'emblée classés dans la catégorie du haut risque cardiovasculaire sans calcul des scores (≥ 10%).

### 2.3.3. Objectifs thérapeutiques

La prévention du risque cardiovasculaire et de ses complications repose sur l'utilisation de thérapeutiques hypocholestérolémiantes, visant à réduire la concentration plasmatique des LDL (Statines), selon le score du patient. La haute autorité de santé (HAS) a établi des recommandations en 2017, alors que l'ESC (European Society of Cardiology) en 2019 vise des seuils de LDL encore plus bas (Tableau 2.).

**Tableau 2.** Objectifs thérapeutiques du c-LDL selon l'HAS et l'ESC

RISQUE/SCORE	HAS 2017	ESC 2019
Risque Faible (score < 1%)	C-LDL < 1,9 g/L	C-LDL < 1,16 g/L
Risque modéré (score ≥ 1 et < 5 %)	C-LDL < 1,3 g/L	C-LDL < 1 g/L
Risque élevé (score ≥ 5 et < 10 %)	C-LDL < 1 g/L	C-LDL < 0,7 g/L
Risque très élevé (score ≥ 10%)	C-LDL < 0,7 g/L	C-LDL < 0,55 g/L

## 3. Athérogenèse

### 3.1. Structure de la paroi artérielle

La paroi artérielle est composée de 3 tuniques; de l'intérieur vers l'extérieur:

- L'intima: formée de cellules endothéliales
- La média: formée de cellules musculaires lisses (CML)
- L'adventice (tunique extérieure): formée de tissu conjonctif et de fibres musculaires.



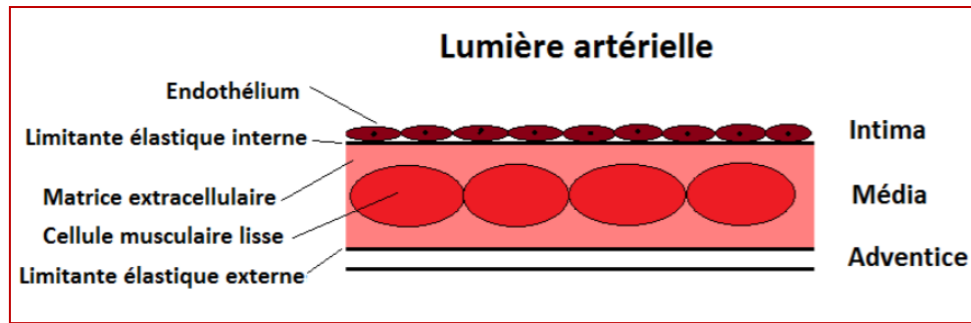


Figure 3. Paroi artérielle

## 3.2. L'athérosclérose

L'athérosclérose est une atteinte des artères de moyens et de gros calibres; consécutive à une réponse inflammatoire chronique, suite à une lésion de la paroi artérielle interne (intima). Elle se caractérise par le dépôt d'une plaque composée principalement de lipides, associés à d'autres composants (plaque d'athérome). A terme, ces plaques peuvent entraîner la lésion de la paroi artérielle (sclérose) et conduire à l'obstruction du vaisseau, ou encore se rompre, avec des conséquences graves, souvent mortelles. Les principaux facteurs de risque sont: l'hypercholestérolémie, l'hyperhomocystéinémie, l'âge avancé; la sédentarité, le tabagisme; l'hypertension artérielle et le diabète sucré. L'athérosclérose évolue dans l'ordre suivant: formation de strie lipidique ; formation de la chape fibreuse et formation de la plaque compliquée.

### 3.2.1. Formation des stries lipidiques

- Les LDL s'infiltrant et s'accumulent dans l'espace sous-endothélial. Les LDL sont par la suite oxydés par des radicaux libres oxygénés (RLO), produits par les cellules endothéliales endommagées.

- Les LDL oxydés induisent la libération de molécules d'adhésion qui adhèrent les monocytes et les lymphocytes T à la surface endothéliale. Les monocytes pénètrent dans l'espace sous-endothélial et se transforment en macrophages sous l'influence de différents facteurs. Les macrophages jouent 2 principaux rôles:

- Ils synthétisent et sécrètent des cytokines pro-inflammatoires
- Ils fixent et internalisent les LDL oxydés, par leurs récepteurs éboueurs SR-AI et II, et accumulent "sans fin" le cholestérol des LDL, se transformant ainsi en cellules spumeuses.



Figure 4. Strie lipidique

### 3.2.2. Formation de la chape fibreuse

- Au début, les cellules musculaires lisses (CML) de la couche média, s'infiltrent dans l'intima par l'action des facteurs de croissance et de cytokines sécrétés par les monocytes-macrophages et par les cellules spumeuses.
- Ces CML prolifèrent et se transforment en cellules spumeuses, puis perdent leur collagène formant une chape fibreuse.
- Enfin, ces cellules meurent par nécrose ou apoptose, laissant des dépôts lipidiques entourés d'une chape fibreuse : la plaque athéroscléreuse est alors constituée.

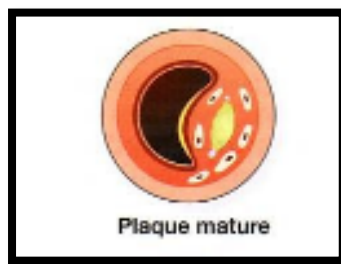


Figure 5. Chape fibreuse

### 3.2.3. Formation de la plaque compliquée

Dans le stade de la plaque compliquée, il se produit une calcification de la paroi avec l'apparition de nombreuses cellules inflammatoires. Trois complications apparaissent:

- le dysfonctionnement endothélial (diminution de la production du NO),
- la sténose (insuffisance de l'oxygénation des territoires vascularisés),
- la thrombose (formation d'un caillot de sang).

On différenciera la plaque compliquée stable de la plaque compliquée instable, selon sa composition. La plaque compliquée stable sera constituée d'une chape fibreuse épaisse et de peu de cellules inflammatoires, le cœur lipidique sera réduit assurant ainsi une certaine intégrité à la structure. Au contraire, une plaque instable possède de nombreuses cellules inflammatoires et une chape fibreuse très fine, associée à un cœur lipidique très important. La plaque instable constitue un réel danger, elle pourra se rompre en quelques instants.

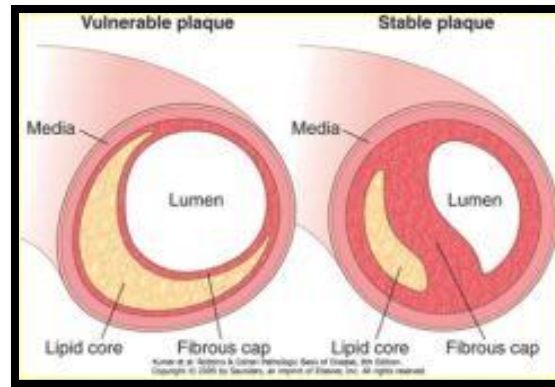


Figure 6. Plaque compliquée (stable et instable)

### 3.4. Biomarqueurs de l'athérosclérose

Les biomarqueurs prédictifs de l'athérosclérose ne sont pas encore totalement validés, néanmoins, certains semblent prometteurs.

#### 3.4.1. Les marqueurs précoces de l'oxydation des lipides

- Les marqueurs du stress oxydant (hydroperoxydes, aldéhydes, oxystérols, isoprostanes)
- Les lipides oxydés: LDL oxydées et phospholipides oxydés.

#### 3.4.2. Les marqueurs précoces de l'inflammation

- Protéine C Réactive-ultrasensible (CRP<sub>us</sub>); Cytokines (Interleukines (IL6)).

#### 3.4.3. Les marqueurs de la progression et de vulnérabilité de la plaque

- Phospholipase A2 associée aux lipoprotéines (Lp-PLA2L) (associées aux LDL et à la Lpa) ; Myéloperoxydase (MPO) (enzyme du stress oxydant) et Métalloprotéinases (MPPs) (enzymes qui dégradent le collagène).

## 4. Conclusion

L'athérosclérose représente la plus grave des complications liées aux dyslipidémies primitives et secondaires. Les stratégies et outils mis en place dans l'exploration biochimique des anomalies du métabolisme lipidique permettent d'établir un diagnostic précoce; d'identifier les sujets à haut risque cardiovasculaire ainsi que d'instaurer un schéma thérapeutique adapté. Des biomarqueurs innovants sont en cours d'étude afin d'optimiser le diagnostic et la prise en charge de cette pathologie.