

# **Lipoprotéines**

# Plan

## **Introduction**

### **I. Structure**

### **II. Classification**

### **III. Métabolisme des lipoprotéines**

1- Le cycle exogène

2- Le cycle endogène

3- La voie de retour du cholestérol

### **IV. Exploration du métabolisme des LP**

1- Etude de l'aspect du sérum

2- Etude des paramètres lipidique

### **V. Les dyslipoprotéinémies**

1. Primaires

2. Rares

3. Secondaires

## **Conclusion**

# Introduction

- Lipides: **famille hétérogène** de molécules **hydrophobes**, insolubles dans les milieux biologiques aqueux.
- Principaux lipides du plasma:
  - Cholestérol
  - Triglycérides
  - phospholipides
- Ils sont véhiculés au sein d'édifices macromoléculaires complexes : les **lipoprotéines**.
- Lipoprotéine= lipide + apolipoprotéine.

# Intérêt

- La fréquence des hyperlipoprotéïnémies et leur retentissement sur la paroi artérielle.
- Une relation certaine entre le niveau de la cholestérolémie et la fréquence des atteintes cardio-vasculaires.
- 80% des personnes victimes d'un IDM sont porteuses d'un trouble du métabolisme lipidique.

# Plan

## Introduction

### **I. Structure**

### **II. Classification**

### **III. Métabolisme des lipoprotéines**

1- Le cycle exogène

2- Le cycle endogène

3- La voie de retour du cholestérol

### **IV. Exploration du métabolisme des LP**

1- Etude de l'aspect du sérum

2- Etude des paramètres lipidique

3- lipidogramme

### **V. Les dyslipoprotéinémies**

1. Primaires

2. Rares

3. Secondaires

## Conclusion

## II. Structure des lipoprotéines

### 1- Lipides plasmatiques:

- Principaux lipides du plasma :
  - **Cholestérol** : précurseur essentiel des acides biliaires, vitamine D, hormones stéroïdiennes. Constituant des membranes cellulaires.  
$$\text{CE} \longrightarrow \text{AG} + \text{CL}$$
  - **Triglycérides** : forme de transport et stockage de l'énergie lipidique.
  - **Phospholipides** : constituants membranaire
- Au niveau plasmatique les lipides se lient à des **apolipoprotéines**.

# II. Structure des lipoprotéines

## 2- Les apoprotéines:

- Ce sont des protéines synthétisées sous forme de propeptide ou pré-peptide.
- Regroupe des **protéines ayant des structures et des fonctions très différentes.**
- On distingue actuellement **dix apolipoprotéines** principales A I , A II, AIV, A V, B, CI, CII, CIII, D, E et une apoprotéine particulière **L'apo a**.
- **D'autres apoproteines**, présentent à l'état de **trace** et dont le rôle est mal défini ont été découverte ces dernières années.

## II. Structure des lipoprotéines

### Le rôle des apoprotéines:

- ✓ Un rôle **structural de maintien** du complexe macromoléculaire pour la solubilisation et le transport des sites de synthèse vers les sites d'utilisation (situées à la périphérie)
- ✓ Un rôle **métabolique** :
  - en permettant **la reconnaissance des sites récepteurs à apolipoprotéines B et E.**
  - Elles permettent les **échanges lipidiques avec d'autres lipoprotéines et avec les cellules.**
- ✓ Un rôle d'**effecteur enzymatique**:
  - activateur ou inhibiteur d'enzymes intervenant dans le métabolisme des lipoprotéines

Ex: apo CII activateur, apo CIII inhibiteur de la lipoprotéine lipase

# Les apolipoprotéines

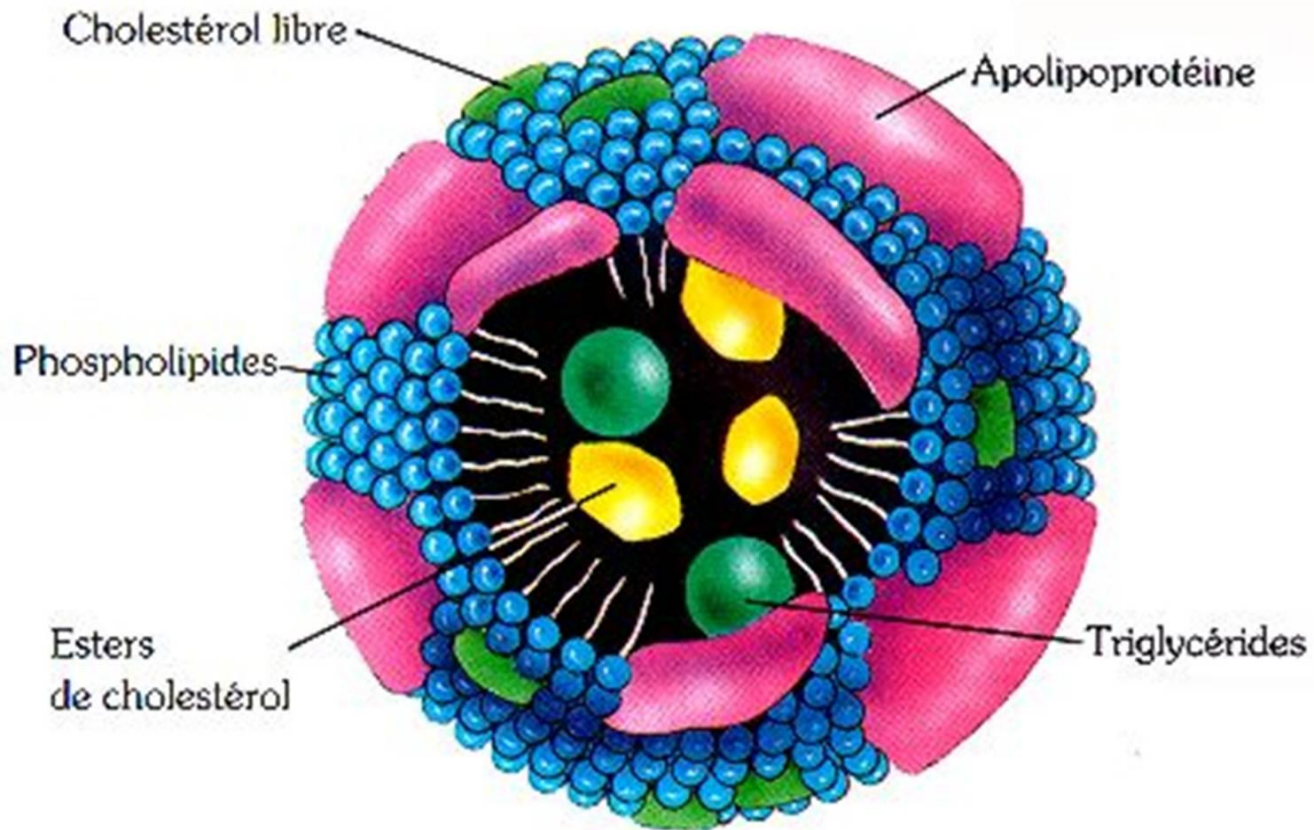
apoprotéines	Site de synthèse	Rôle fonctionnel
A I	Foie, intestin	Structural <b>Activation LCAT</b>
A II	Foie	Activation HTGL
A IV	Foie, intestin	<b>Activation LCAT</b>
B 100	Foie	Ligand récepteur LDL
B 48	Intestin	Structural
C I	Foie	<b>Active LCAT</b>
C II	Foie	<b>Active LPL</b>
C III	Foie	Inhibe LPL et la liaison ApoE-récepteurs
D	Foie, muscle, placenta, intestin, cerveau,...	-----
E	Foie, cerveau , macrophages,...	Ligand récepteur Apo B/E
a	foie	-----

## II. Structure des lipoprotéines

### 3-les lipoprotéines

- Couche périphérique :
  - cholestérol libre (CL).
  - phospholipides (PL).
  - Apolipoprotéines.
- le noyau est formé de lipides hydrophobes :
  - triglycérides (TG).
  - esters de cholestérol (CE).

## II. Structure des lipoprotéines



Structure des lipoprotéines en 3D

# Plan

## Introduction

### I. Structure

### II. Classification

### III. Métabolisme des lipoprotéines

1- Le cycle exogène

2- Le cycle endogène

3- La voie de retour du cholestérol

### IV. Exploration du métabolisme des LP

1- Etude de l'aspect du sérum

2- Etude des paramètres lipidique

3- lipidogramme

### V. Les dyslipoprotéinémies

1. Primaires

2. Rares

3. Secondaires

## Conclusion

# III. Classification des lipoprotéines

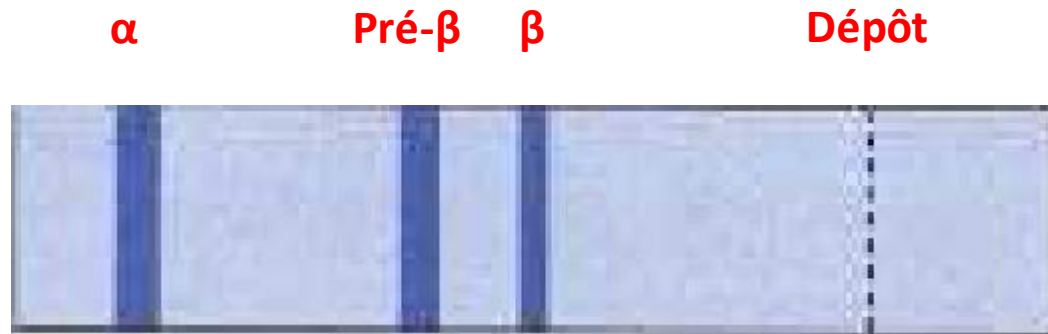
- 5 classes selon leur composition (lipido-protéique), leur **densité** (mise en évidence par ultracentrifugation):
  - Chylomicrons
  - **V**ery **L**ow **D**ensity **L**ipoprotein (VLDL)
  - **I**ntermediate **D**ensity **L**ipoprotein (IDL)
  - **L**ow **D**ensity **L**ipoprotein (LDL)
  - **H**igh **D**ensity **L**ipoprotein (HDL)

# III. Classification des lipoprotéines

Lipoprotéine	Densité	% protéines	% lipides	Principaux lipides	Principales Apo.
Chylomicrons	< 0.99	2	89	TG	B48, CII, CIII, AI, AIV
VLDL	0.99 – 1.006	10	90	TG	B100, CII, E
IDL	1.006 – 1.019	20	80	TG	B100, E
LDL	1.019 – 1.063	25	75	Cholestérol	<b>B100</b>
HDL	1.063 – 1.125	50	50	Cholestérol PL	<b>AI, AII</b>
Lipoprotéine a	1,055-1,085	35	65	Cholestérol	B100, a

# III. Classification des lipoprotéines

Selon la mobilité électrophorétique :



- $\alpha$ -lipoprotéines (HDL).
- pré- $\beta$  lipoprotéines (VLDL).
- $\beta$  lipoprotéines (LDL).
- Les Chylomicrons : au point de dépôt.

# Rôle des lipoprotéines

## CHYLOMICRONS

- Transport des TG d'origine alimentaire
- Apport d'acides gras aux tissus:
  - tissu adipeux.
  - Foie.
  - Muscle.
- Sous l'action de la **lipoprotéine lipase** et grâce au récepteur de l'apoE.

# Rôle des lipoprotéines

## VLDL

- Transport des TG d'origine endogène
- Action de la lipoprotéine lipase
- Se transforment en IDL

## IDL

- Transport des TG/Chol
- Convertis en LDL ou captés par le foie

# Rôle des lipoprotéines

## LDL

- Principal transport du cholestérol (sous forme estérifié).
- Captées par les cellules grâce au récepteur LDL.

## HDL

- Captent le cholestérol des cellules périphériques ou des autres lipoprotéines.
- Assurent son retour vers le foie (cholestérol estérifié éliminé dans la bile).

# Plan

## Introduction

### I. Structure

### II. Classification

### III. Métabolisme des lipoprotéines

1- Le cycle exogène

2- Le cycle endogène

3- La voie de retour du cholestérol

### IV. Exploration du métabolisme des LP

1- Etude de l'aspect du sérum

2- Etude des paramètres lipidique

3- lipidogramme

### V. Les dyslipoprotéinémies

1. Primaires

2. Rares

3. Secondaires

## Conclusion

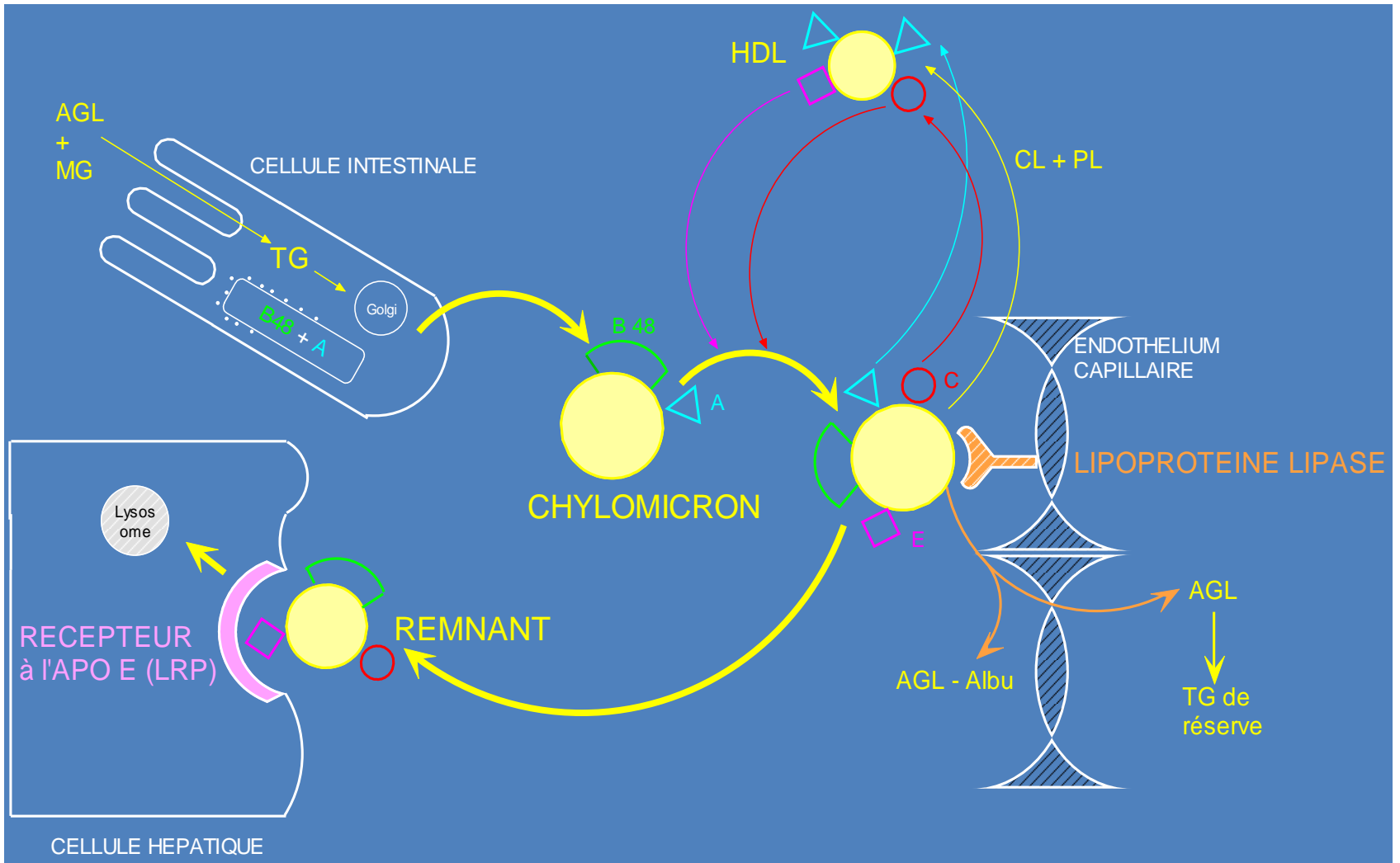
# III-Métabolisme des lipoprotéines

- Synthèse : Principalement par le **foie et intestin**.
- **Nombreux échanges** et transformations dans le **sang** circulant et les **tissus**.
- Fonction de **TRANSPORT** des TG et du Cholestérol.
- TG : transportés depuis intestin ou foie vers tissus utilisateurs  
des **AG** :
  - Muscles, cœur
  - Tissu adipeux
  - Foie

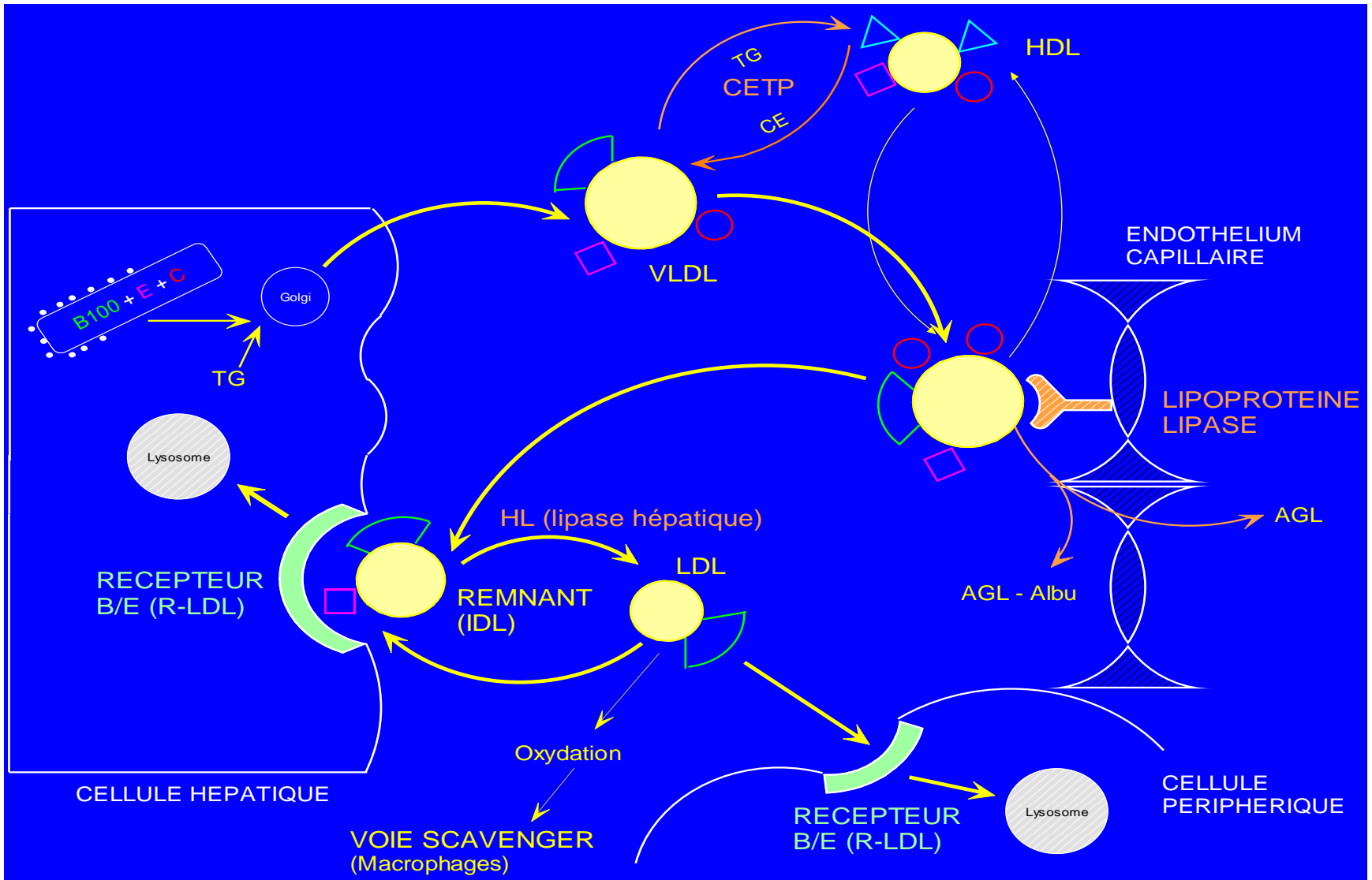
# III-Métabolisme des lipoprotéines

- 3 voies interdépendantes et reliées :
  - **La voie exogène** : transport et utilisation des lipides alimentaires.
  - **La voie endogène** : transport et utilisation des lipides de synthèse hépatique (ou extra hépatique).
  - **La voie inverse des HDL** : la voie de retour du cholestérol : des tissus périphériques vers le foie.

# La voie exogène:



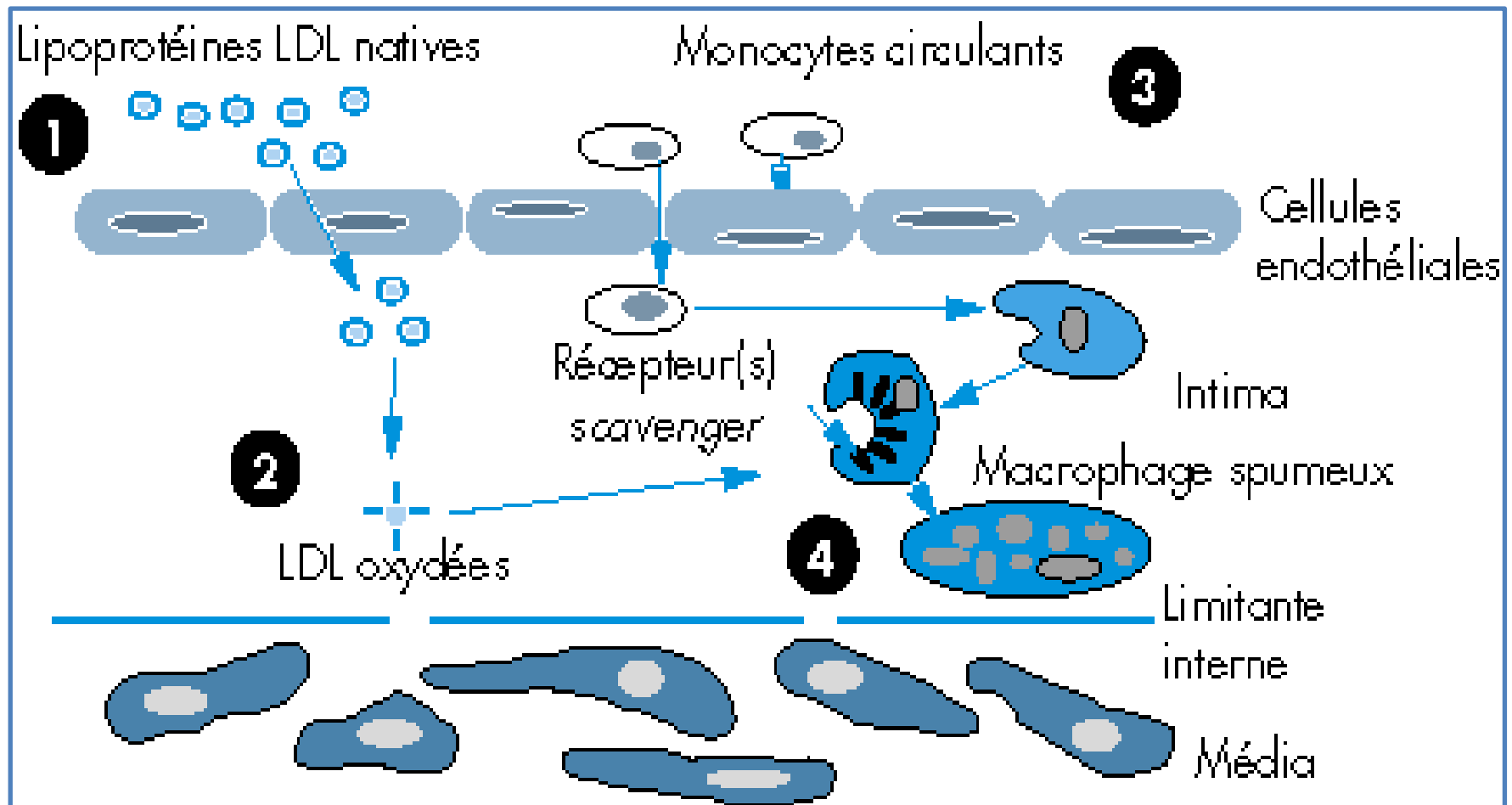
# Métabolisme des VLDL



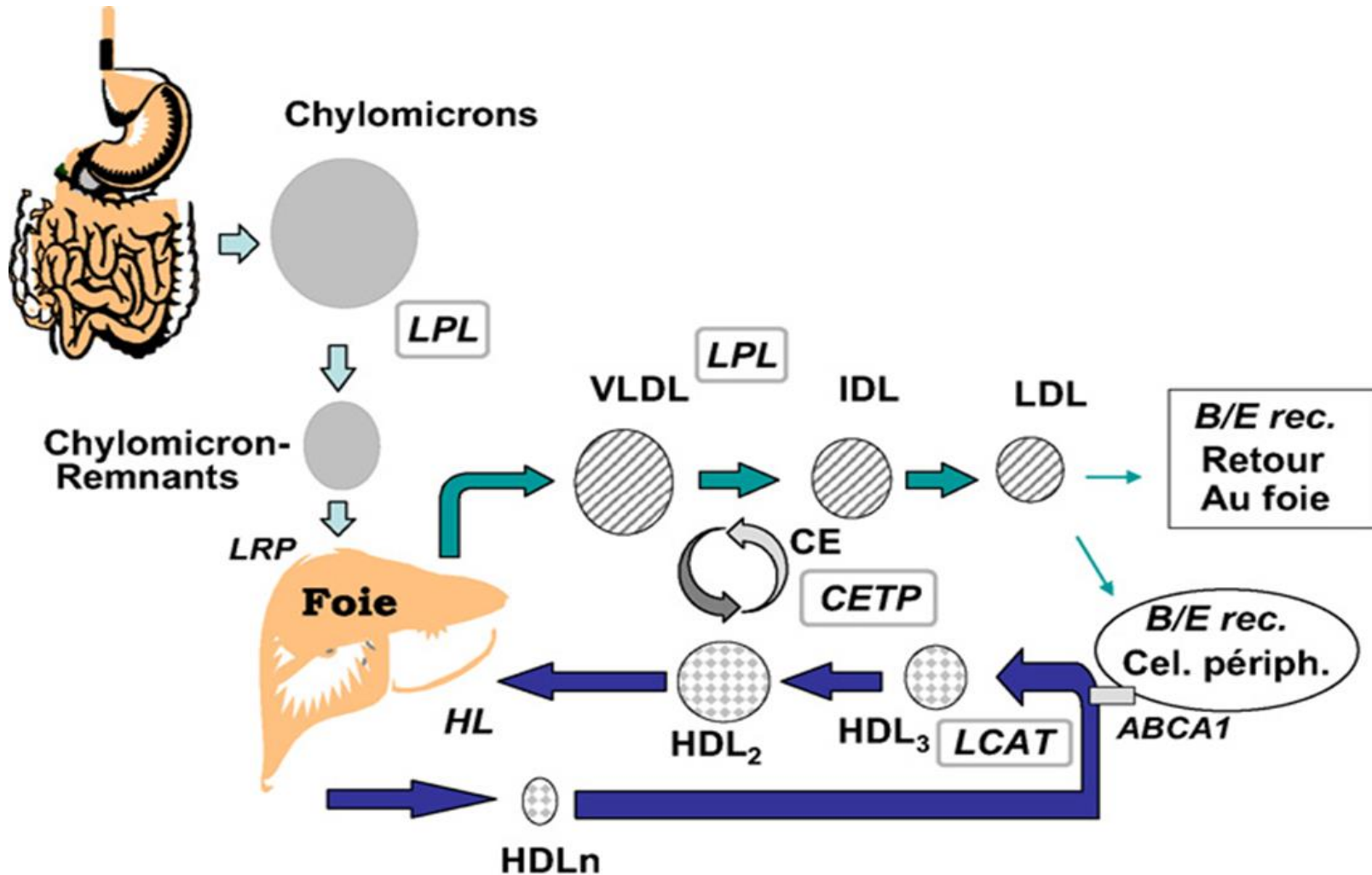
## III-Métabolisme des lipoprotéines

- S'il existe un **déficit d'épuration des LDL**:
  - ➔ ces LP séjournent plus longtemps dans le sang et vont passer dans l'espace sous endothélial et se transformer en **LDL oxydées**.
- Ces derniers se fixent sur les **macrophages** qui stockent le CE des LDL.
- Le macrophage se transforme alors en **cellule spumeuse** qui joue un rôle dans l'**athérosclérose**.

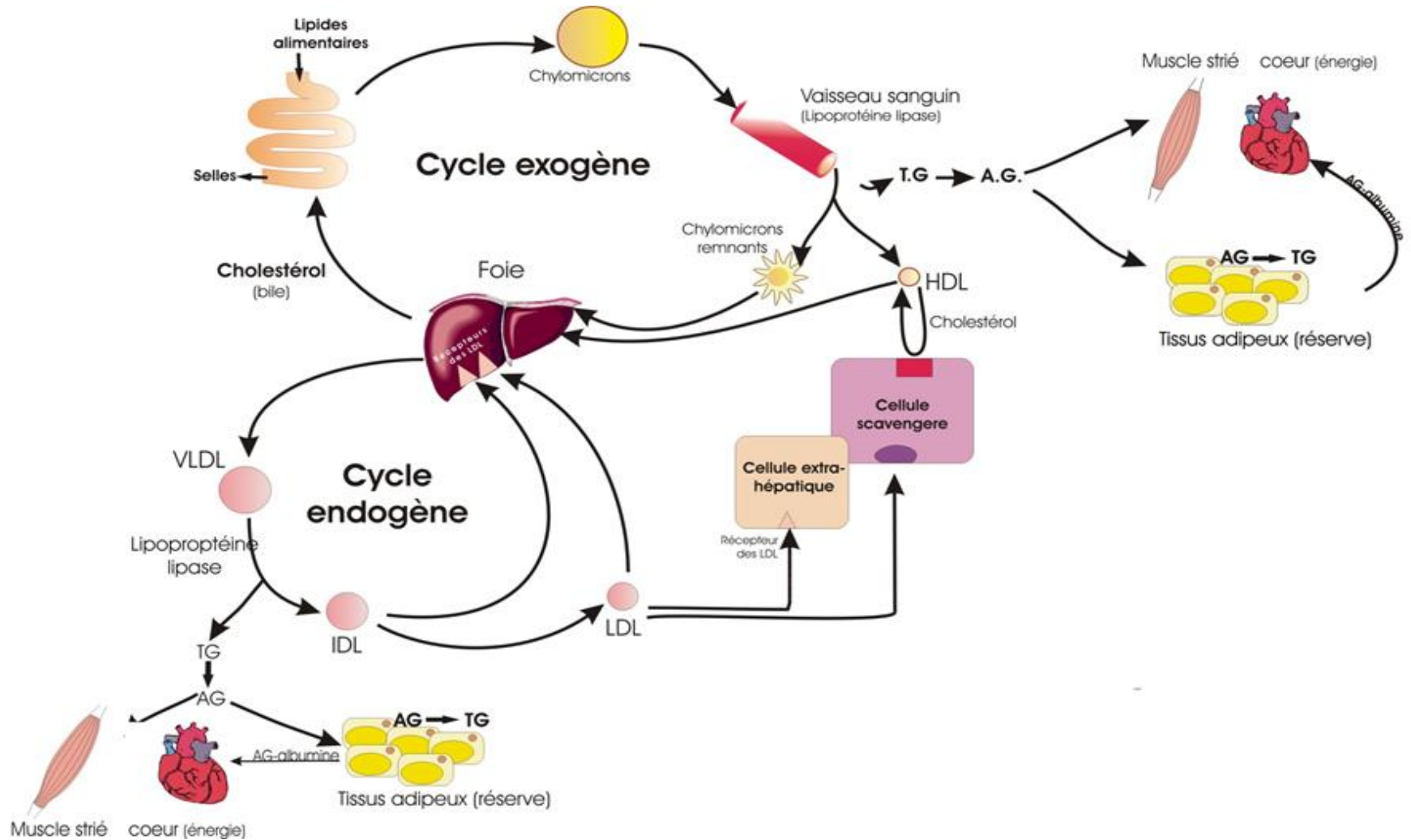
# La voie endogène



# La voie inverse du cholestérol



# Schéma récapitulatif du métabolisme des lipoprotéines



# Plan

## Introduction

### I. Structure

### II. Classification

### III. Métabolisme des lipoprotéines

1- Le cycle exogène

2- Le cycle endogène

3- La voie de retour du cholestérol

### IV. Exploration du métabolisme des LP

1- Etude de l'aspect du sérum

2- Etude des paramètres lipidique

3- lipidogramme

### V. Les dyslipoprotéinémies

1. Primaires

2. Rares

3. Secondaires

## Conclusion

# IV. Exploration du métabolisme des LP

→ Le bilan lipidique est un des éléments de la **première étape** de la stratégie de prévention des maladies cardiovasculaires .

En résumé, un **bilan lipidique complet** :

la détermination, au bout de **12 h de jeûne**, des paramètres suivants :

- aspect du sérum.
- cholestérol total (CT).
- triglycérides (TG).
- HDL-cholestérol (C-HDL).
- LDL-cholestérol (C-LDL).
- apolipoprotéine B.
- apolipoprotéine A-I.

# IV.Exploration du métabolisme des LP

## □ Conditions pré analytiques

- Patient à jeun depuis au moins 12heures
- Prélèvement du sang veineux
- Tube sec ou avec héparine
- Centrifugation 3000Tr/mn pdt 5 mn

## □ Conservation du prélèvement

- Bilan de routine
  - . +4°C pendant 7 jours
  - . Au de là: -15°C et -20°C

# □ Études des paramètres lipidiques

## ➤ Aspect du sérum

Chez un sujet à jeun depuis **12 H**

- . Sérum doit **être clair**: peu VLDL; pas chylomicrons
- . S'il est **opalescent**: excès VLDL
- . S'il est **lactescent**: présence chylomicrons

Contrôler: **test de crémage**;

garder+ 4°C pdt 24h → crème à la surface sérum

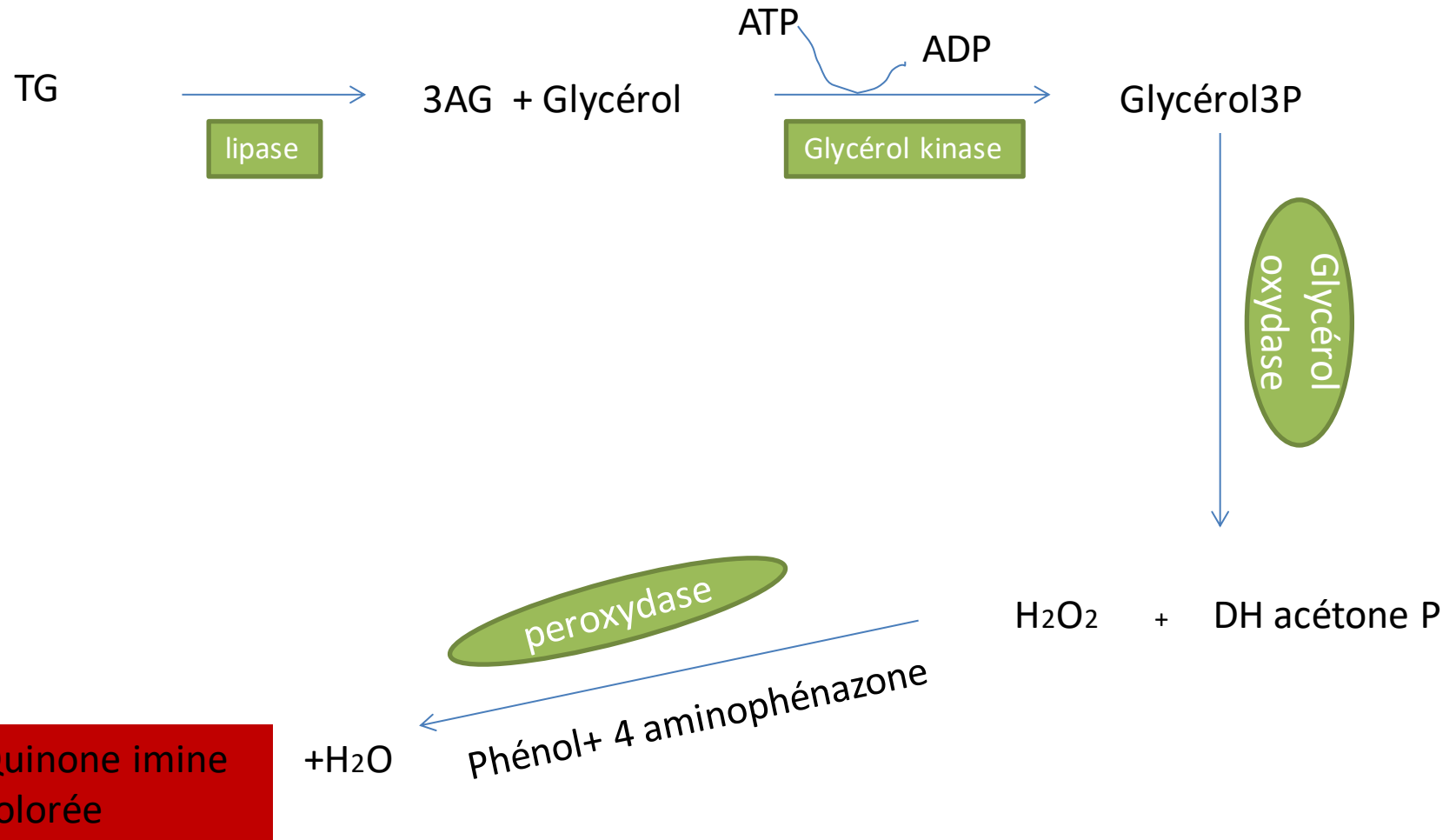
# Dosage des triglycérides

- **Intérêt:** évaluer le risque athérombotique, pancréatique
  
- **Méthodes:** enzymatiques

# Les méthodes enzymatiques

- Plus utilisées, elles reposent sur le **dosage enzymatique du glycérol** libérée après action de la lipase
- Plusieurs techniques:
  - Technique GK; GPDH
  - Technique à la LDH
  - **Technique à l'oxydase- peroxydase**
  - Spectroréflexométrie

# Technique à l'oxydase- peroxydase



Quinone imine colorée

Lecture à 540nm

# Dosage du cholestérol total

- Intérêt:

Evaluer le risque lipidique cardiovasculaire

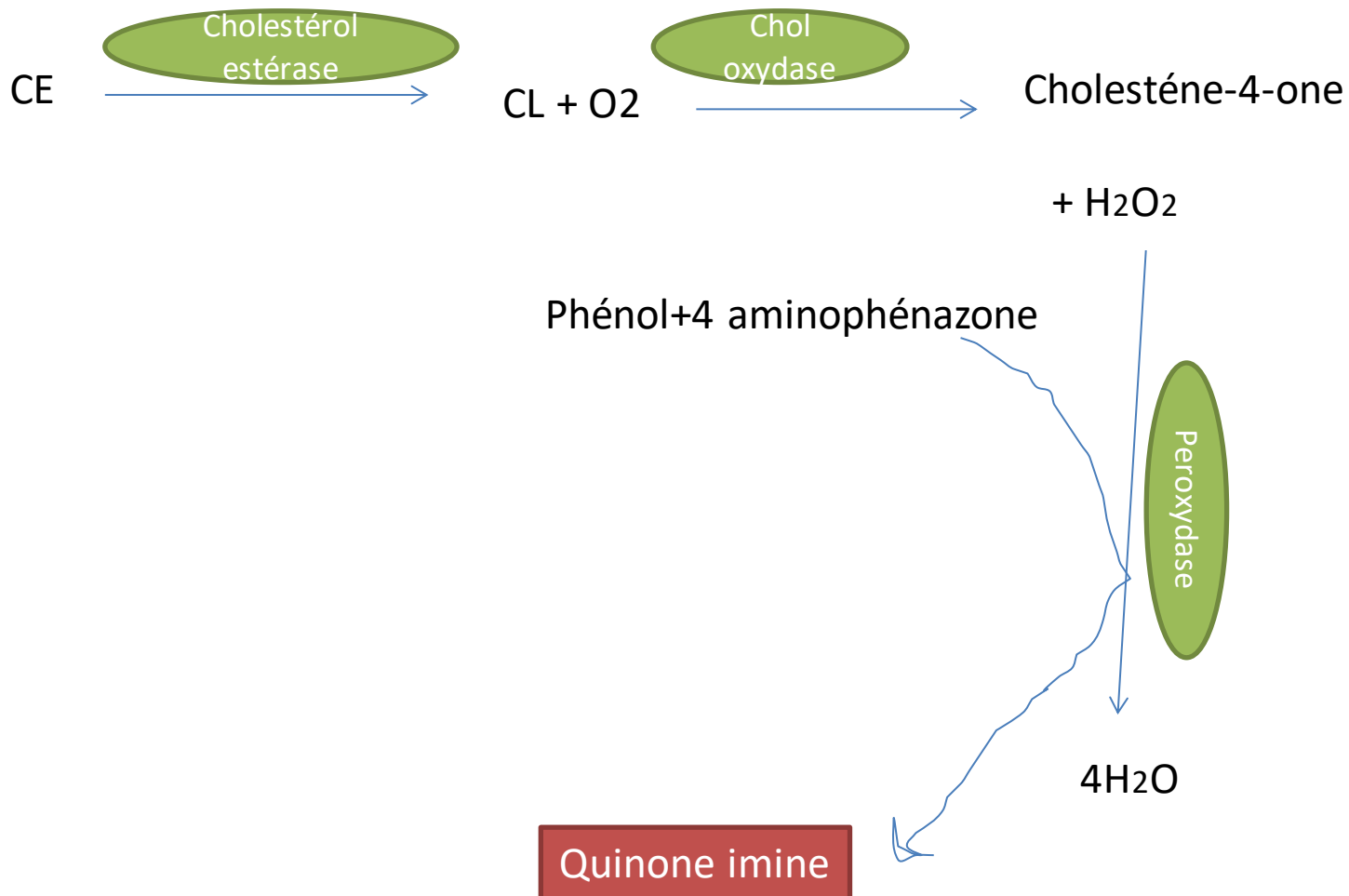
- **Plusieurs techniques:**

- . Plus anciennes sont **colorimétriques**

- . Plus utilisées( routine) sont **enzymatiques**

- . Méthode de référence est **chromatographique en phase gazeuse**

# Réaction à la cholestérol oxydase et peroxydase



Lecture à 540 nm

## ■ Méthode chromatographique

L'échantillon sérique est passé sur Chromatographie en phase gazeuse suivie d'une mesure par spectrométrie de masse

■ Valeurs usuelles CT  
< 5,70 mmol/L ou 2,2 g/L

# Dosage du cholestérol HDL

- Intérêt:

il est admis que HDL-C constitue la **fraction protectrice du cholestérol** car il existe une relation inverse entre la concentration en HDL-c et la fréquence des complications cardiovasculaires

- Méthodes: indirecte et directe

## Méthode indirecte

- S'effectue après précipitation LDL, VLDL par complexes de polyanions ou l'acide phosphotungstique en présence de cations bivalents
- HDL dosés / technique enzymatique surnagent après centrifugation du précipité
- Interférence TG à partir de 4 mmol/L

## Méthode directe

- Se fait après blocage des autres lipoprotéines par
  - des Ac anti Apo B
  - Sulfates d'alpha-cyclodextrine et de dextrane
  - Polyanions
- Suivi d'un dosage enzymatique

### ■ Valeurs usuelles de HDL-CT

Homme:  $>1,10$  mmol/L ou  $> 0,45$  g/L

Femme:  $>1,30$  mmol/L ou  $> 0,55$ g/L

# Évaluation du cholestérol des LDL

- Intérêt

Des taux importants de LDL-c plasmatiques conduisent à des **plaques d'athérome** dans la paroi des artères, elles sont donc un **facteur de risque** des maladies cardiovasculaires.

- Méthodes: directe , par calcul

## Dosage direct des LDL

-Étapt 1:

*Réactifs masquant chylomicrons, VLDL, HDL*

- Étape 2:

Dosage du cholestérol de la fraction LDL

## ✓ Évaluation par la formule de Friedewald

- Condition:  $TG < 4 \text{ mmol/L}$  ou  $3,5 \text{ g/L}$

$LDL(\text{mmol/L}): \text{Chol total} - (\text{HDL chol} + TG/2,2)$

$LDL(\text{g/L}): \text{Chol total} - \text{HDL chol} - TG/5$

- Formule de Planella

Si  $TG > 3,5 \text{ g/L}$

$LDL = 0,41 \text{Chol T}(\text{mmol/L}) + 1,7 \text{ Apo B}(\text{g/l}) - 0,32 \text{ TG} - 0,27$

- Valeurs usuelles:  $< 1,6 \text{ g/L}$

## ➤ Autres paramètres

	Techniques	Valeurs usuelles
Dosage des Apo protéines A1 et B	immunonéphélométrie, immunoturbidimétrie	- apoA1: > 1,20 g/L - Apo B: <0,8 g/L
Dosage lipoparticule A1	immunologiques	> 0,35 g/L
Dosage de la Lp (a)	immunonéphélométrie, immunoturbidimétrie	<0,3 g/L

# Appréciation du risque athérogène

rapport:

C-LDL/C-HDL < 3,5

Apo B/ Apo AI < 3,5

# Plan

## Introduction

### I. Structure

### II. Classification

### III. Métabolisme des lipoprotéines

1- Le cycle exogène

2- Le cycle endogène

3- La voie de retour du cholestérol

### IV. Exploration du métabolisme des LP

1- Etude de l'aspect du sérum

2- Etude des paramètres lipidique

3- lipidogramme

### V. Les dyslipoprotéinémies

1. Primaires

2. Rares

3. Secondaires

## Conclusion

# DYSLIPOPROTEINEMIES

Dyslipoprotéinémies  
primaires ou familiales

Dyslipoprotéinémies  
secondaires

Dyslipo-  
protéinémies  
primaires  
classées

Dyslipo-  
protéinémies  
primaires  
non classées

Métaboliques  
Iatrogènes  
Hormonales

Classification de  
FREDRICKSON

Classification de  
DE GENNES

# Hyperlipoprotéinémies familiales

Fredrickson		fréquence	Caractéristiques biologiques	Aspect du sérum	Désordre génétique associé
I	Hyperchylomicronémie primaire	Très rare	TG, CT↑↑↑↑ Chyl à jeun	Lactescent	Déficit familial en LPL
IIa	hypercholestérolémie	fréquent	CT,↑↑↑ LDL ↑↑ TG N	Clair	Hyper chol. Polygénique Hypercho. Familiale Déficit en récepteur B/E
IIb	hyperlipidémie mixtes	fréquent	CT, TG ↑↑ LDL, VLDL ↑↑	Opalescent	Hyperlipidé. Familiale combinée Hypercho. Familiale
III	dysbétalipoprotéinémie	rare	TG ↑↑ CT ↑ Chyl, IDL ↑↑	opalescent	Homozygotie apo E2
IV	Hypertriglycéridémie endogène	fréquent	TG↑↑↑↑ CT N VLDL ↑↑↑	Opalescent	Hypertriglycéridémie familiale
V	Hyperlipoprotéinémie mixte	rare	TG ↑↑↑↑ CT ↑ Chyl à jeun VLDL↑↑↑ LDL et HDL ↓	lactescent	Déficit en apo CII Hyperlipémie familiale combinée Hypertriglycéridémie familiale

# Suite

phénotypes	Clinique
I	Exprimé chez enfant , <b>xanthomes papulaires éruptifs</b> , hépatosplénomégalie Pancréatite, lipémie rétinienne
IIa	Enfant ++ Adulde: AVC prématurés, <b>xanthomes tendineux</b> , histoire familiale
IIb	Enfant ++ Adulde: AVC prématurés, <b>xanthomes tendineux</b> Histoire familiale
III	<b>Xanthomes plans palmaires</b> quelques fois tendineux
IV	hépatosplénomégalie Pancréatite, parfois AVC prématurés, <b>xanthomes éruptifs</b>
V	hépatosplénomégalie Pancréatite, lipémie rétinienne <b>xanthomes papulaires éruptifs</b>



## Classification selon De Gennes

## Type selon Fredrickson

### **Hypercholestérolémies essentielles** CT/TG > 2,5

- Forme mineure: expression biologique permanente, manifest cardio. vasculaires occasionnelles
- Forme majeure : xanthomatose tendineuse, hyperchol. Familiale(XTHF)
- Forme monstrueuse de XTHF

IIa

### **Hypercholestérolémies mixtes** CT/TG ≤ 2,5 TG/CT ≤ 2,5

- Forme mineure: expression biologique permanente, qlq manifest cardio. vasculaires
- Forme majeure avec ou sans xanthomatose

IIb

III

### **Hypertriglycéridémies majeures** TG/CT > 2,5

- Formes exogènes dépendantes des graisses(↓LPL)
- Formes endogènes indépendantes des graisses(glucidodépendante, LPL N)
- Formes exogènes et endogènes

I

IV

V

# Dyslipoprotéinémies primaires non classées

- La maladie de **TANGIER**:
  - **Analphalipoprotéinémie** autosomique récessive avec mutation sur le gène de l'apo AI.
  - Le transport reverse du cholestérol n'est plus effectué et il se dépose dans différents tissus.

# Principaux Dyslipoprotéinémies secondaires

	Type selon Fredrickson	CT	TG
<b>Pathologies métaboliques</b> -Diabète -Insuffisance rénale -Hyper uricémies <b>Syndrome néphrotique</b>	IV ou IIb    IIb ou IV	N ou +    +	+    +
<b>Pathologie hormonale</b> - Hypothyroïdies	IIa ou IIb	++	N ou ++
<b>Hyperlipoprotéinémies iatrogènes</b> -Contraceptifs stéroïdiens - béta bloquants -Diurétiques thiazidiques, Anse -Corticoïdes -Interférons -Inhibiteurs des protéases	IIb ou IV IV IIb IV ou IIb	N ou + N + N ou + + +	+ + + + + +

**MERCI DE VOTRE  
ATTENTION**