

EIA CARDIOVASCULAIRE - BIOLOGIE 1, 2, 3

ATHÉROSCLÉROSE

ET

DYSLIPIDÉMIES

(A.CARRIE)

I. ATHÉROSCLÉROSE

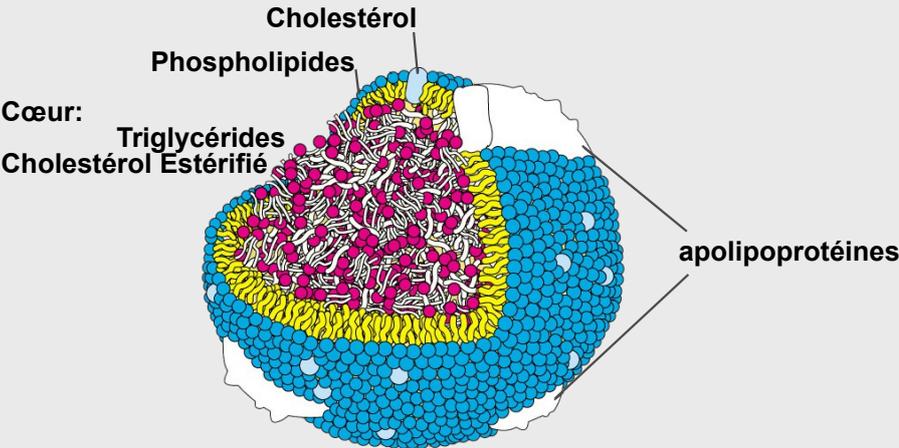
Athérosclérose	
Définition	- Maladie cardiovasculaire, métabolique et inflammatoire qui dépend de sa vitesse d'évolution.

Différents stades	
Schéma	<p>The diagram shows four cross-sections of an artery illustrating the progression of atherosclerosis. 1. Normal: A healthy artery with a clear lumen and a thin, uniform wall. 2. Strie Lipidique: The inner lining (intima) shows small, pale yellowish spots (lipid streaks) starting to form. 3. Fibro-lipidique: The lipid streaks have grown into a larger, more irregular plaque with a fibrous cap. 4. Compliquée: The plaque has become highly irregular, with a large, necrotic core and a thin, fragile fibrous cap that is beginning to rupture, leading to a thrombotic event.</p>
Strie lipidique	<ul style="list-style-type: none"> - Les lipides s'accumulent dans les macrophages. - On parle de cellules spumeuses (foam cells). - Processus réversible.
Fibro-lipidique	- Une plaque lipidique recouverte d'une calcification et d'éléments fibreux se constitue, le coeur devient nécrotique.
Complication	- Rupture de cette plaque : effraction, agrégation et obturation => accident ischémique majeur (thrombose).

Caractéristiques de la maladie	
Localisation de la pathologie	<ul style="list-style-type: none"> - Athérome dans les artères de gros diamètre et les bifurcations : <ul style="list-style-type: none"> • Aorte et coronaires, aorte abdominale. • Iliaque, fémorale, poplitée, carotide. • Artère sous-clavière, axillaire, humérale, radiale.
Epidémiologie	En moyenne, les MCV sont la 1ère cause de mortalité dans le monde, avec 20 millions de décès en 2015.

Facteurs de risques	<ul style="list-style-type: none"> - Non-modifiables : <ul style="list-style-type: none"> • Age : 50 ans (homme) / 60 ans (femme). • Sexe: mâle . • Antécédents familiaux. • Origines ethniques. - Modifiables : <ul style="list-style-type: none"> • Hypertension. • Obésité. • Diabète. • Sédentarité. • Tabagisme (x 2,87). • Alimentation pauvre en fruits et végétaux. • Dyslipidémie : augmentation du cholestérol, des LDL-C et diminution des HDL-C.
Etude cas-témoin	- Facteurs rapport ApoB / ApoA = x 3,25

II. LES LIPOPROTÉINES

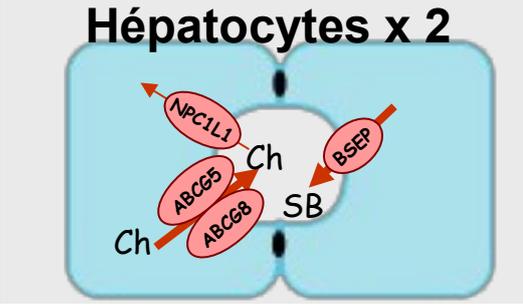
Structure de base	
Définition	<ul style="list-style-type: none"> - Transporteurs de lipides (hydrophobes) dans l'organisme (hydrophile). - Hétérogénéité en taille et en composition.
Triglycérides	<ul style="list-style-type: none"> - Possède son propre type de métabolisme. - Entièrement dégradable en CO₂ et H₂O.
Cholestérol	<ul style="list-style-type: none"> - Possède son propre type de métabolisme. - Non-dégradable : peut s'accumuler => athérosclérose.
Phospholipides	- Amphiphiles.
Schéma	 <p>Le schéma illustre la structure d'une lipoprotéine sphérique. Au centre, il y a un cœur hydrophobe composé de triglycérides (représentés par des sphères roses) et de cholestérol estérifié (représentés par des sphères jaunes). À l'extérieur, la surface est hydrophile et composée de phospholipides (représentés par des sphères bleues) et de cholestérol libre (représentés par des sphères jaunes). Des apolipoprotéines (représentées par des formes blanches) sont attachées à la surface. Les étiquettes indiquent : Cholestérol, Phospholipides, Cœur: Triglycérides, Cholestérol Estérifié, et apolipoprotéines.</p>
Structure sphérique	<ul style="list-style-type: none"> - Coeur hydrophobe (TG + Ch estérifié). - En surface : Phospholipides et Ch libre. - En surface : Apolipoprotéines (rôles de reconnaissance, d'activation, d'inhibition, et structurel).

Types de lipoprotéines et composition	
Chylomicron (CM)	<ul style="list-style-type: none"> - Synthétisé par l'entérocyte. - Le plus gros. - Riche en TG et plus pauvre en Ch. - Peu dense (car riche en TG). - ApoB48 (non-échangeable).
VLDL	<ul style="list-style-type: none"> - Synthétisé par les hépatocytes. - Very-Low Density Lipoprotein. - Riche en Ch et plus pauvre en TG. - ApoB100.
LDL	<ul style="list-style-type: none"> - En continuité avec les VLDL - Low Density Lipoprotein. - Ch > TG - ApoB100.
HDL	<ul style="list-style-type: none"> - Riche en protéines. - Plus dense. - Composition en TG et Ch variable. - ApoA1 (échangeable).

III. ORIGINE DES LIPIDES TRANSPORTÉS

Acides gras et Triglycérides	
Synthèse hépatique	<ul style="list-style-type: none"> - À partir de glucose (=> VLDL).
Absorption intestinale	<ul style="list-style-type: none"> - À partir des lipides de l'alimentation, distribution par les CM depuis l'intestin vers le tissu adipeux. - La lipase pancréatique clive les TG de l'alimentation en AG + monoglycéride. - Permet son entrée dans l'entérocyte et sa reformation.

Cholestérol	
Absorption entérocytaire : 300-600 mg/j	<ul style="list-style-type: none"> - Entrée dans l'entérocyte par le transporteur spécifique NPC1L1.
Phytostérols	<ul style="list-style-type: none"> - Existe une compétition d'entrée dans l'entérocyte avec les phytostérols qui passent également par NPC1L1. - Seuls les phytostérols peuvent être réexportés dans la lumière intestinale, par le co-transporteur hétérodimérique ABCG5 et ABCG8. - Une mutation de ABCG5/8 peut empêcher sa réexportation : risque d'accumulation => athérosclérose quand même.

Schéma	 <p style="text-align: center;">Hépatocytes x 2</p>
Elimination biliaire 800-1100 mg/j	<ul style="list-style-type: none"> - Sous forme libre : <ul style="list-style-type: none"> • Par la vésicule biliaire. • Le cholestérol est lithogène : il précipite en forte concentration et aboutit à la formation de calculs. • Ch peut être sécrété par ABSG5/8 car non-estérifié. • Réabsorption par NPC1L1 : permet de réguler la concentration de cholestérol dans la bile. - Sous forme de sels biliaires : <ul style="list-style-type: none"> • Sécrétion par BSEP dans la lumière biliaire. • Cycle entéro-hépatique.
Synthèse hépatique Intra/Extra-hépatique	<p>Processus de 43 étapes à partir de l'Acétyl-CoA :</p> <ul style="list-style-type: none"> - 2ème étape : HMG-CoA Réductase => cible thérapeutique majeure. <p>Régulation de la synthèse de cholestérol :</p> <ul style="list-style-type: none"> - Séquence Cis SRE (Sterol Responsive Element). - Facteur Trans SREBP. <ul style="list-style-type: none"> - Quand le cholestérol IC ↗ => on observe une ↘ de la synthèse de Ch : <ul style="list-style-type: none"> • Les protéines SREBP-SCAP-INSIG sont enchâssées dans la mb du RE. • Cholestérol lie SREBP-SCAP-INSIG => rigidification de la mb. • Le golgi ne bourgeonne pas => dégradation de la HMG-CoA Réductase. • => ↘ de la synthèse de Ch - Quand le cholestérol IC ↘ => on observe une ↗ de la synthèse et de la captation de Ch : <ul style="list-style-type: none"> • Clivage de SREBP (par SP1 et SP2) => libération du segment Trans SREBP qui se lie à la séquence cis-régulatrice SRE. • Entraîne une augmentation de l'expression des gènes qui code la HMG-CoA Réd et le LDL-Receptor (captage LDL <=> captage Ch). • => ↗ de la synthèse et de la captation de Ch

IV. MÉTABOLISME DES LIPOPROTÉINES

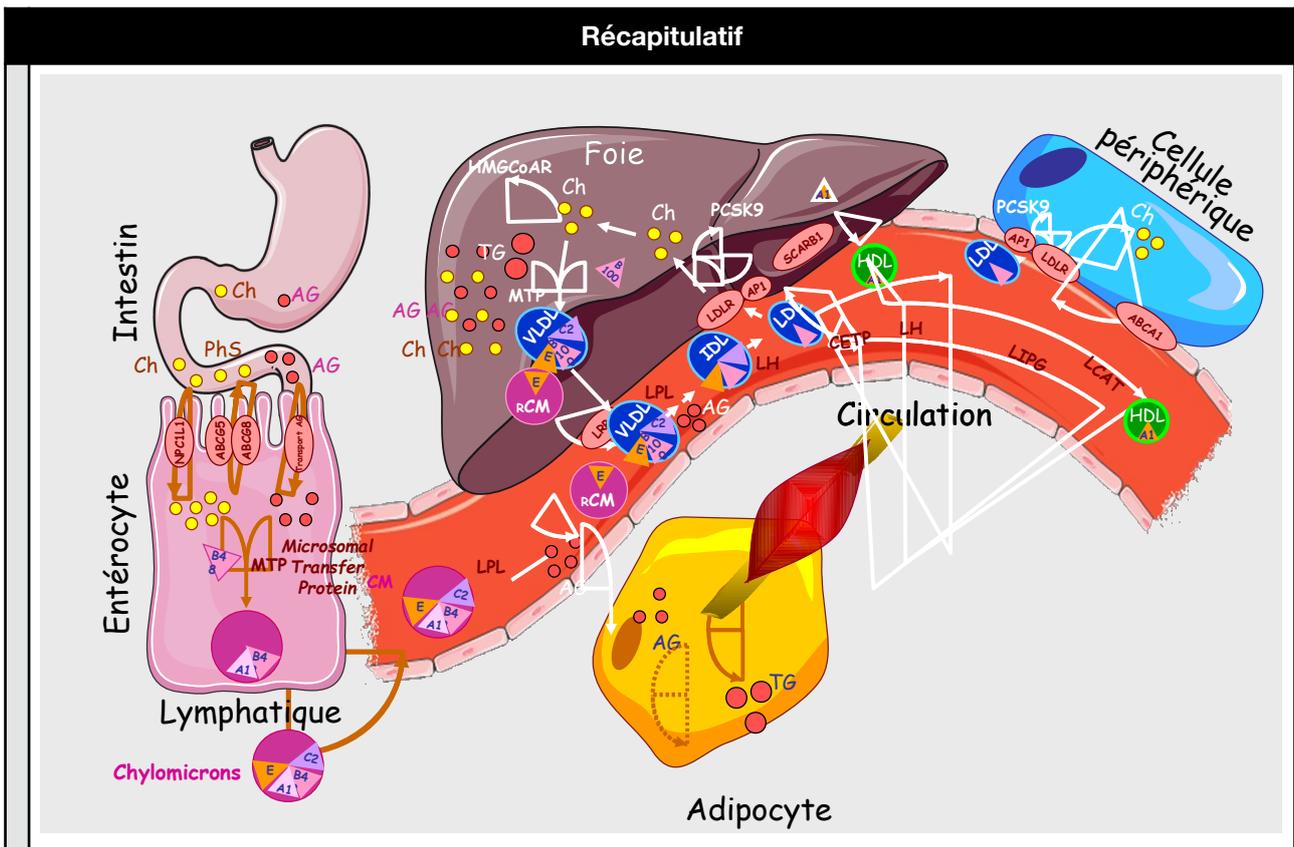
IL EXISTE 3 GRANDES VOIES MÉTABOLIQUES RELIÉES ET RÉGULÉES ENTRE ELLES :

- VOIE EXOGÈNE
- VOIE ENDOGÈNE
- VOIE INVERSE

VOIE EXOGENE	
Rôle	- Distribution des lipides issus de l'absorption intestinale.
Entrée dans l'entérocyte	- Les lipides pénètrent dans l'entérocyte : <ul style="list-style-type: none"> • Les AG par un transporteur spécifique. • Le cholestérol et les phytostérols par NPC1L1. • Les phytostérols ressortent dans la lumière ABCG5/8.
Formation de CM	- Le cholestérol est estérifié puis empaqueté avec ApoB48 par MTP (Microsomal Transfert Protein). - Ch estérifié + ApoB48 sert de base pour créer un CM. - Ajout de lipides, d' ApoE , ApoC2 et ApoA1. - Les CM sont déversés dans la lymphe puis rejoignent la circulation générale.
Origine de ApoB48	- Le gène de l'ApoB est constitué de 100 nt. - Dans l'intestin, un « editing » a lieu : un codon CAA est remplacé par un codon TAA (STOP). - La traduction du gène ApoB dans l'intestin donne une protéine plus petite : l'ApoB48.
Circulation et Stockage	- Dans la circulation, les CM rencontrent la Lipoprotéine Lipase (LPL) qui hydrolyse TG en AG, qui sont captés par les adipocytes. - Les adipocytes sont les seules cellules capables de stocker des AG sans que ça leur soit toxique.
Lien avec le Métabolisme gluco-lipidique	- La LPL est une protéoglycane à la surface des cellules. - Son activité est : <ul style="list-style-type: none"> • Favorisée par l'insuline. • Activée par l'ApoC2 (sur le CM) et l'ApoA5. • Inhibée par l'ApoC3.
Captation hépatique	- La taille des CM diminue au fur et à mesure que les TG sont hydrolysés. - CM -> Résidus de CM (RCM) avec ApoE à leur surface. - LRP reconnaît ApoE => Captation du RCM au niveau du foie. - Permet l'alimentation du foie en TG et Cholestérol.

VOIE ENDOGENE	
Rôle	- Voie des lipides synthétisés ou redistribués par le foie à distance des repas. - Mise en jeu à distance des repas : 2 à 3h après manger, il n'y a plus de Chylomicrons, il faut donc trouver une autre voie de distribution des lipides.
Formation de VLDL	- Dans le foie, la MTP prend pour protéine de charpente ApoB100 . - Ajout de ApoE et ApoC2.
Devenir de VLDL dans la circulation	- VLDL s'appauvrit en TG par l'action de la LPL. - VLDL devient IDL puis LDL. - LDL est capté par LDLR et permet un apport en Ch aux tissus périphériques.
Entrée de LDL dans tissus périphériques	- LDLR est couplé à la protéine adaptatrice LDRAP1 . - LDLR s'associe à l'ApoB100 de LDL => endocytose à clathrines. - Dégradation de LDR et recyclage de LDLR.
Régulation de [LDL] dans la circulation	- PCSK9 est une enzyme qui forme un complexe avec LDL et LDLR. - En présence de PCSK9, LDL et LDLR sont dégradés. - Ainsi, on peut dire que : <ul style="list-style-type: none"> • ↘ PCSK9 => ↗ expression de LDLR => ↘ LDL circulant. • ↗ PCSK9 => ↘ expression de LDLR => ↗ LDL circulant.

VOIE INVERSE	
Rôle	- Voie du retour du cholestérol des tissus périphériques vers le foie.
Formation de HDL	- Le cholestérol libre sort de la cellule périphérique par ABCA1 . - En présence de ApoA1 , efflux de cholestérol => HDL naissante se forme. - Le cholestérol est estérifié et HDL devient mature (forme sphérique). - HDL est capté par SCARB1 au niveau du foie puis est éliminé dans la bile.
Hypothèse	- Quand on a pas beaucoup d'HDL, on élimine moins de cholestérol, on augmente donc le risque d'athérosclérose.
Réalité	- En vrai, c'est plus compliqué que ça. - En augmentant la quantité de HDL, on arrive pas à faire baisser l'athérosclérose. - CETP (Cholesterol ester transfer protein) permet de faire passer les TG des VLDL/LDL vers les HDL ; et le Ch des HDL vers les VLDL/LDL.
Interface avec la	- CETP (Cholesterol ester transfer protein) permet de faire passer les TG des VLDL/LDL vers les HDL ; et le Ch des HDL vers les VLDL/LDL.
Interface avec la	- CM libère de l' ApoA1 et des PL lors de son hydrolyse => formation de HDL.

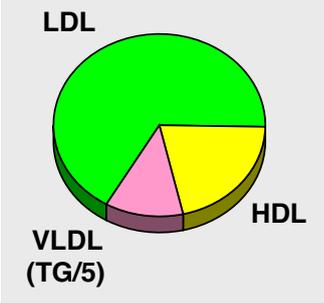


V. DYSLIPIDÉMIES

1) COMMENT LES EXPLORER : LE BILAN LIPIDIQUE

QUAND : dans quelles circonstances ?	
Circonstances globales	<ul style="list-style-type: none"> - Chez l'adulte présentant des risques CV. - Chez tout sujet présentant un ATCD de maladie CV. - Chez l'enfant ≥ 2 ans ou tout sujet qui présente : <ul style="list-style-type: none"> • Des antécédents familiaux de dyslipidémie familiale. • Dépôts extravasculaires de cholestérol (arc cornéen complet, xanthelasma, xanthomes achilléens et extenseurs).
Circonstances cliniques	<ul style="list-style-type: none"> - Chez toute personne, un bilan de dépistage avant la fin de la 4ème décade. - Devant une maladie métabolique, d'un organe ou générale : <ul style="list-style-type: none"> • Diabète, hypertension, goutte, • Endocrinopathie (hypothyroïdie associée à une hyperChol et inverse). • Hépatopathie (choléstase, cirrhose). • Néphropathie (manifestations rénales dans le cadre de certaines dyslipidémies). • Maladie inflammatoire, maladie infectieuse chronique (VIH) - Avant certaines prescriptions médicamenteuses : <ul style="list-style-type: none"> • Contraceptifs oraux (femme jeune/ménopause), rétinoïdes pour dermatose • Traitements corticoïdes, immunosuppresseurs (ciclosporine = hyperTG et hyperChol).

COMMENT : conditions pratiques et notion de valeurs usuelles	
Conditions de prélèvement	<ul style="list-style-type: none"> - Après un jeûne strict de 12h (+++) : plus de CM. - Sur tubes secs : analyse sur sérum. - En dehors d'un épisode infectieux ou inflammatoire aigu. - Le bilan sera répété au moins 1 fois (1 mois d'intervalle).
Valeurs usuelles	<ul style="list-style-type: none"> - Distribution de Poisson. - Dans une population donnée, on mesure les valeurs d'un paramètre et leur fréquence. - La plupart des individus sont répartis entre 2 bornes (valeurs usuelles). - Valeurs constatées dans la majorité d'une population.
Exploration d'une Anomalie Lipidique (EAL)	<ul style="list-style-type: none"> - Valeurs usuelles liées à l'âge et au sexe. - Aspect du sérum (CM en haut) - Cholestérol total + TG : <ul style="list-style-type: none"> • CT $\leq 2,4$ g/L ou 6,2 mmol/L • TG $\leq 1,35$ g/L ou 1,5 mmol/L - Cholestérol HDL (précipitations des lins riches en ApoB) : <ul style="list-style-type: none"> • (V.U.) $\geq 0,4$ g/L ou 1,0 mmol/L - Cholestérol LDL <ul style="list-style-type: none"> • (V.U.) $\leq 1,6$ g/L ou 4,13 mmol/L • Calculé : formule de Friedwald = CTot - HDL-C - TG/5 • Sinon dosage direct du LDL-C (plus cher).

<p>Formule de Friedwald</p>	<ul style="list-style-type: none"> - LDL-C (et VLDL) difficiles à isoler (portent ApoB). - Le Cholestérol se répartit dans 3 types de lipoprotéines : <div style="text-align: center;">  <p>HDL, LDL ou VLDL</p> </div> <ul style="list-style-type: none"> - D'où LDL-C = CTot - (HDL-C + TG/5). - Si TG < 4g/L (sinon anomalie métabolisme des TG et TG/5 ne peut plus être utilisé comme approximation). - TG/5 donne une bonne idée de la valeur de cholestérol portée par les VLDL.
<p>Autres paramètres</p>	<ul style="list-style-type: none"> - ApoA1 (HDL) : (V.U.) > 1g/L - ApoB (LDL, VLDL) : (V.U.) < 1g/L - Lipoprotéine (a) : apo (a) < 0,3 g/L - Électrophorèse des lipoprotéines : lipoprotéinogramme (analyse semi-quantitative).

2) LEUR CLASSIFICATION

Classification de Fredrickson des dyslipidémies					
Principe	<ul style="list-style-type: none"> - Classification des dyslipidémie en fonction de la lipoprotéine qu'on retrouve en excès. 				
Tableau	Phénotype	Lipoprotéines Augmentées	Cholestérol Total (sérum)	Triglycérides (sérum)	fréquence (%) Relative
	I Hypertriglycéridémie	Chylomicrons	N à ↑	↑↑↑↑	<1
	IIa Hypercholestérolémie Pure	LDL	↑↑	N	30
	IIb Hyperlipidémie mixte	LDL et VLDL	↑↑	↑↑	30
	III Hyperlipidémie mixte	IDL	↑↑	↑↑↑	<1
	IV Hypertriglycéridémie	VLDL	N à ↑	↑↑	20
	V Hypertriglycéridémie	VLDL et Chylomicrons	↑ à ↑↑	↑↑↑↑	5

I	<ul style="list-style-type: none"> - Hypertriglycéridémie (Dyslipoprotéinémie) avec augmentation des CM. - Rare : mutation de la LPL ou ApoC2. - Dépendante des graisses. - Risque de pancréatite aigüe dès le jeune âge.
IIa	<ul style="list-style-type: none"> - Hypercholestérolémie pure avec CholTot/LDL élevés. - Fréquente. - Formes polygéniques : hypercholestérolémie modérée avec composante alimentaire importante et faible notion d'héritabilité. - Formes monogéniques : une hypercholestérolémie familiale. <ul style="list-style-type: none"> • Autosomique dominant : <ul style="list-style-type: none"> ▸ Hétérozygote : 1/300-500, sur-risque vasculaire majeur. ▸ Homozygote : 1/10⁶, gravissime. ▸ Mutation des LDL-R (60%), des ApoB (10%), de PCSK9 (<5%). • Autosomique récessive : LDLRAP1 (protéine accessoire).
IIb	<ul style="list-style-type: none"> - Hyperlipidémie mixte avec VLDL et LDL augmentées. - Fréquente. - HypoHDLémie souvent associée. - Grand variabilité phénotypique : IIa, IV possible chez le même individu et dans la même famille.
III	<ul style="list-style-type: none"> - Hyperlipidémie mixte avec IDL augmentée. - Phénotype de dyslipidémie mixte : 1/1 000 000. - Bloc bêta sur le lipidogramme (ApoB). - Génotype ApoE2/E2. - Couleur orangée des plis palmaires.
IV	<ul style="list-style-type: none"> - Hypertriglycéridémie la plus fréquente avec un bilan important de VLDL. - Forme familiale autosomique dominante. - Forme environnementale : composante alimentaire très importante. <ul style="list-style-type: none"> • Syndrome métabolique. • Alcool. • Sucre.
V (I+IV)	<ul style="list-style-type: none"> - Hypertriglycéridémie combinatoire ((Dyslipoprotéinémie) : augmentation des VLDL et des CM. - Souvent associée au diabète.
HyperTGs	<ul style="list-style-type: none"> - Toujours dépendantes de l'alimentation. - Expression variable en fonction du type de nutriments;

Hors classification Fredrickson	
HypoHDLémie	<ul style="list-style-type: none"> - Formes polygéniques : <ul style="list-style-type: none"> • Association avec la variation de TG (CETP qui fait passer TG/Chol). • Peu de notion d'hérabilité. - Formes monogéniques : <ul style="list-style-type: none"> • Avec HDL beaucoup plus bas. • Gènes ABCA1, sortie de cholestérol. • ApoA1, HDL. • LCAT, pour former le coeur hydrophobe.
Maladie de Tangier Exemple d'étiologie moléculaire d'hypoHDLémie primitive	<ul style="list-style-type: none"> - 1608 : Capitaine John Smith découvre l'île de Tangier (Amérique). - 1686 : John Crockett y établit une colonie. - 1960 : une jeune fille originaire de l'île de Tangier arrive à la consultation de lipidologie du Dr Fredrickson avec les paumes orangées, les amygdales énormes, une hépatosplénomégalie... - Fredrickson dose son taux d'HDL qui est très très bas. - Maladie autosomique récessive. - HypoHDLémie familiale co-dominante par mutation d'ABCA1. - Grosses amygdales : infiltration lipidique. - Hépatosplénomégalie, neuropathie périphérique. - Athérosclérose inconstante mais avérée : risque CV 3 à 6 fois la normale. - Absence totale d'HDL liée au sur-risque.

2) POTENTIEL ATHÉROGÈNE DES DYSLIPOPROTÉINÉMIES

Potentiel athérogène	
Lipoprotéines	<ul style="list-style-type: none"> - Les lipoprotéines les plus impliquées dans l'athérogénicité sont les LDL, VLDL et IDL, mais surtout les LDL petites et denses qui peuvent pénétrer dans les artères. - On visualise sur des études de population que le HDL-C est anti-athérogène.
Risque cumulatif	<ul style="list-style-type: none"> - Multifactoriel (cf. Facteurs de risques). - Facteurs de risques : <ul style="list-style-type: none"> • Directement liés aux bases cellulaires et moléculaires de l'athérosclérose. • Accélèrent la vitesse d'évolution de la plaque. - Hypertension Artérielle (HTA) associée aux AVCs. - Atteintes coronariennes associées au rapport ApoB/ApoA1. <ul style="list-style-type: none"> • ApoB constitutive des LDL-C, pro-athérogène. • ApoA1 constitutive des HDL-C, anti-athérogène. - Diabète et tabac associés à un effet vasculaire sur les membres inférieurs. - Importance du dépistage des dyslipidémies.

VI. DYSLIPIDÉMIES ET ATHÉROSCLÉROSE : BASES CELLULAIRES ET MOLÉCULAIRES

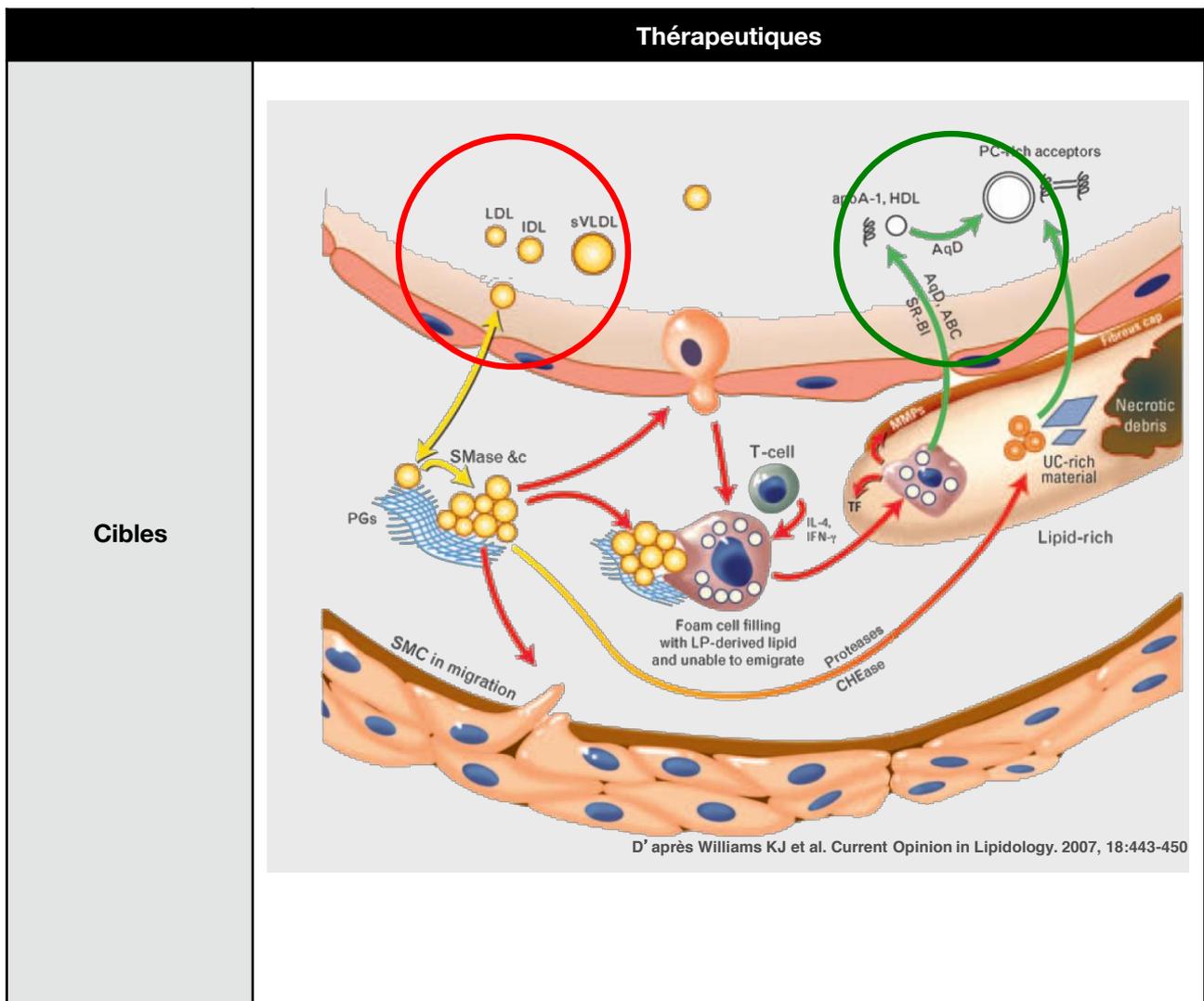
Conditions au niveau de la paroi artérielle	
Tissus et types cellulaires	<ul style="list-style-type: none"> - Tissus impliqués : intima/média/adventice. - Types cellulaires : plaquettes, monocytes, neutrophiles, cellules T.
Cellule endothéliale et force de frottement	<ul style="list-style-type: none"> - Interactions entre le flux sanguin et les cellules endothéliales. - Cytosquelette de la cellule endothéliale répond à la force de frottement en générant un phénomène de mécano-transduction : <ul style="list-style-type: none"> • Impact sur l'activité transcriptionnel de la cellule. • Un flux sanguin laminaire est responsable d'un certain phénotype des cellules endothéliales. • Exemple de la force de frottement qui active la NO synthase, qui permet la production de NO dans la cellule endothéliale. Sa diffusion dans les CMLs sous-jacentes est responsable d'une vasodilatation locale du vaisseau. • Exemple de la production de prostacyclines.
Conditions physiologiques	<ul style="list-style-type: none"> - Flux laminaire => phénotype relâché et anti-inflammatoire de la paroi artérielle.
Facteurs d'agression de la paroi artérielle	<ul style="list-style-type: none"> - Facteur hémodynamique : turbulences au niveau des bifurcations qui provoquent l'absence de forces de frottement à un niveau de la paroi artérielle. - Lipoprotéines : peuvent subir des modifications chimiques (homocystéine...) ou biologiques (infectieux...). - HTA, tabac (effet vc et toxique), diabète.
Conditions pathologiques	<ul style="list-style-type: none"> - En présence d'une force de frottement qui diminue et d'autres facteurs d'agression. - Dysfonction endothéliale : la cellule subit une modification de son phénotype et de son profil d'expression : <ul style="list-style-type: none"> • Produit moins de NO, moins de prostacyclines et plus de thromboxanes. • Thromboxane : VC et activateur plaquettaire. - Rétention intimale : épaissement de l'intima par un mécanisme de diffusion des petites lipoprotéines denses (LDL) à travers la paroi ; <ul style="list-style-type: none"> • Plus on a de lipoprotéines qui circulent, plus il y a de risque qu'elles traversent la paroi et y soient séquestrées. • LDL notamment retenue par des interactions entre ApoB-protéines de la matrice. • Plus une lipoprotéine séjourne longtemps dans l'espace sous-endothélial, plus elle risque d'être modifiée (oxydations, modif. enzymatiques).
Lien LDL circulant et Athérosclérose.	<ul style="list-style-type: none"> - Athérosclérose apparaît d'autant plus qu'il y a beaucoup de particules LDL qui circulent. - Mais il existe des cas d'athérosclérose chez qui les taux de LDL circulant sont normaux. - Le lien n'est pas systématique.

De l'initiation à la plaque constituée

<p>Rétention intimale <i>suite à une dysfonction</i></p>	<ul style="list-style-type: none"> - Les LDL pénètrent dans l'espace sous-endothélial et y sont retenues. - Oxydation des LDL. - Induit des modifications du phénotype épithélial.
<p>Inflammation</p>	<ul style="list-style-type: none"> - Les LDL modifiés deviennent des agents d'agression, l'organisme répond par une réaction inflammatoire. - Modification du phénotype épithélial dont : <ul style="list-style-type: none"> • Expression de protéines d'adhésion (VCAM, FK...). • Expression de nombreuses cytokines (MCP-1 pour Monocyte Chemoattractant Protein 1, M-CSF, GM-CSF) - MCP-1 recrute des monocytes circulants. - Adhésion des monocytes recrutés à la paroi endothéliale. - Diapédèse : monocytes s'insinuent entre les cellules endothéliales et passent dans l'intima. - Différenciation des monocytes en macrophages.
<p>Accumulation de cellules spumeuses</p>	<ul style="list-style-type: none"> - Les macrophages, activés par l'INFγ (sécrété par les cellules T), phagocytent les LDL modifiés. - Macrophages se gorgent de lipides et deviennent des cellules spumeuses (foam cells). - Phénomène circonscrit. - Formation d'une strie lipidique (réversible).
<p>Réversibilité</p>	<ul style="list-style-type: none"> - C'est le contrôle de l'accumulation des cellules spumeuses dans la paroi: <ul style="list-style-type: none"> • Par apoptose des cellules spumeuses. • Par égression : macrophages sortent de la paroi artérielle • Par efflux de cholestérol (rôle possible de HDL). - Peut donner une réversibilité de la strie lipidique.
<p>Évolution</p>	<ul style="list-style-type: none"> - Si les particules continuent à s'accumuler et à être modifiées en devenant pro-inflammatoires. - Les mécanismes inflammatoires locaux s'emballent => nécrose des cellules spumeuses. - La suite ne peut plus être résolutive.
<p>Étape immuno-inflammatoire : <i>Vers la plaque constituée</i></p>	<ul style="list-style-type: none"> - Dialogue immunitaire entre les macrophages (CPA) et les lymphocytes T. - Production de cytokines et de facteurs de croissance qui vont stimuler la prolifération des CMLs de la média. - Les CMLs : <ul style="list-style-type: none"> • Migrent et enrobent le coeur nécrotique. • Synthétisent des composants de la MEC qui vont charpenter la plaque. - => Formation de la plaque constituée (athérosclérose).
<p>Schéma</p>	

Évolution : l'accident aigu	
Instabilité	<ul style="list-style-type: none"> - Dialogue immunitaire entre macrophages et lymphocytes T. - Production par les lymphocytes T de cytokines pro-inflammatoires (INFγ, TNFα) qui rendent la plaque instable car ; <ul style="list-style-type: none"> • Entraînent la synthèse de métalloprotéases qui digèrent la MEC, charpente de la plaque. • Inhibent la prolifération des CMLs.
Rupture	<ul style="list-style-type: none"> - Le coeur nécrotique contient des débris membranaires (phosphatidylsérine, facteurs tissulaires). - À cause de l'instabilité de la plaque, les débris diffusent dans la circulation où ils agissent comme activateurs plaquettaires.
Formation de thrombus	<ul style="list-style-type: none"> - Agrégation plaquettaire pour boucher le trou. - Bouche le trou mais aussi l'artère. - => infarctus du myocarde, nécrose myocardique.
Stabilité	<ul style="list-style-type: none"> - La plaque d'athérosclérose peut cependant être stable avec la conservation d'une bonne lumière vasculaire : c'est le remodelage vasculaire. - Stabilité de la plaque recherchée dans les traitements de l'athérosclérose.

VII.TRAITEMENT DE LA DYSLIPIDÉMIE



Règles hygiéno-diététiques

- Nutriments et exercice physique.
- Compléments nutritionnels : AG oméga-3, stérols végétaux...

Hygiène de vie

Lipides alimentaires

- Acides Gras Saturés :

↑ VLDL, ↑ chylos, ↑ TG (assemblage, sécrétion, ↓ LPL);
↑ LDL, ↑ CT (inhibition de l' expression du LDLR)
Chaque ↓ 1% des AEJ = ↓ 1,34% LDL-C

- Acides Gras Monoinsaturés :

effet globalement neutre
↑ HDL, ↑ LDL, ↓ TG

- Acides Gras Poly-Insaturés :

↓ VLDL, ↓ chylos, ↓ TG (assemblage, sécrétion, ↑ LPL);
↓ LDL, ↓ CT
Chaque ↑ 1% des AEJ = ↓ 0,59% LDL-C

- Cholestérol

↑ LDL (inhibition de l' expression du LDLR)
Chaque ↓ 100mg des AEJ = ↓ 3,3% LDL-C



Hydrates de Carbone

Surtout sucres rapides

↑ VLDL, ↑ TG (assemblage, sécrétion)
↓ HDL

Alcool

↑ VLDL, ↑ TG (assemblage, sécrétion)
↑ HDL (...)

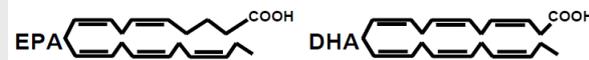
Végétaux

↓ VLDL, ↓ TG (absorption, assemblage..., sécrétion...)
↑ HDL, source d'anti-oxydants
↓ LDL, ↓ CT (absorption)

Exercice Physique

↓ VLDL, ↓ TG (↑ LPL)
↑ HDL (↑ transport inverse)

Acides Gras Oméga-3 (n- 3) à longues chaînes



- EPA (20:5, n-3) ou DHA (22:6, n-3): purifié, protégé, concentré, ≈ 1 g/J.

- ↓↓ VLDL, ↓↓ TG (assemblage, sécrétion)

- ↓ chylomicrons (assemblage, sécrétion)

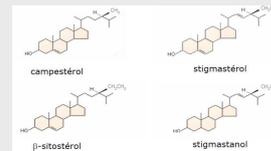
- ↑ HDL (↑ transport inverse);

Stérols et Stanols végétaux

- ↓ LDL, ↓ CT (absorption, compétition pour NPC1L1);

- 5-10% de réduction du cholestérol LDL pour 2 g/J.

- Effets anti-athérogènes non validés chez l' Homme



Inhibition de la biosynthèse endogène de cholestérol

Statines

- Inhibiteurs de l'HMG-CoA Réductase (statines).
- ↘ synthèse endogène du cholestérol.
- ↘ cholestérol IC.
- Suppression du LDL-R.
- Captation de LDL donc **LDL circulant ↘**.
- Très efficace : réduction de LDL-C => **réduction du risque CV**.
- La statine a pour effet secondaire de crampes musculaires qui peuvent aller jusqu'à la rhabdomyolyse = mortelle.

(Cours interrompu)