

# EIA CARDIO-VASCULAIRE

## BIOLOGIE : ATHEROSCLEROSE ET DYSLIPIDEMIES, PHYSIOPATHOLOGIE ET BASES MOLECULAIRES DES TRAITEMENTS.

### I) Athérosclérose : une maladie cardiovasculaire et métabolique.

C'est une inflammation locale des artères de gros et moyen calibres ainsi que les bifurcations artérielles. Il existe différents stades :

Normal	Strie lipidique	Fibro-lipidique	Complicquée
	Dans la média de l'artère. Caractère résolutif	Réaction inflammatoire, chape fibreuse avec cœur lipidique. Risque de complication	

En France 2004 : MCV = 29% des décès. Depuis qq années, les cancers ont dépassé les MCV en nombre de décès.

Dans le monde 2005 :

- MCV = 30% des décès (17,6 mls de morts),
- Coronaropathies = 7,6 mls de morts,
- AVC 5,7 mls. Esti 2015 : 20mls.

La distribution dans le monde est très inégale : mortalité Russie +++, Inde ++, pays très développés + (car bonne prise en charge et prévention)

#### A) Facteurs de risque CV

Rappel type de prévention :

- primaire : pas encore malade, mais a des facteurs de risque
- secondaire : déjà fait un AVC

Il existe des fact de risque non modifiables (âge, sexe, ATCD familiaux, origine ethnique) et des fact de risque modifiables (dyslipidémies (augm cholestérol, augm LDL-C, dim HDL-C) hypertension, obésité, diabète, sédentarité, tabagisme, alimentation pauvre en fruits).

Principal surrisque : déséquilibre ApoB/ApoA1 (5/1). Il n'y pas d'athérosclérose si il n'y pas pas de cholestérol circulant.

LDL = pro-athérogène

HDL = anti-athérogène

### II) Lipoprotéines

#### A) Transporteurs des lipides dans l'organisme

Lipides = hydrophobes ne peuvent pas se déplacer seuls dans le sang hydrophile.

Ex : cholestérol (peut être estérifié : hydrophobe +++), TG (base des Ac gras : source d'E +++), Phospholipides.

#### Structure

Cholestérol et phospholipides à l'extérieur, cœur de TG et de cholestérol estérifié. Les apolipoprotéines forment la structure sphérique.

## Hétérogénéité

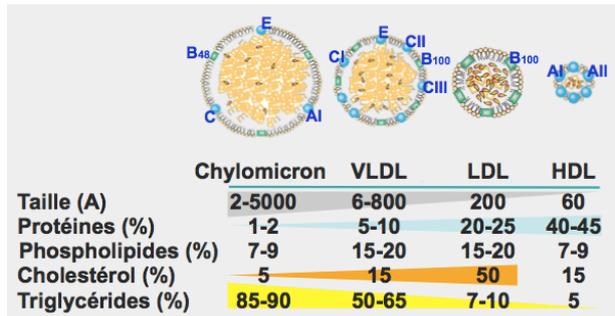
Elles sont très hétérogènes du point de vue de la taille, et du contenu lipidique (qtté de TG et de cholestérol, type d'apolipop)P)

Méthode d'étude :

- Ultracentrifugation : séparation en fonction de la densité (chylomicrons < VLDL < LDL < HDL)
- Electrophorèse (lipidogramme) : séparation en fonction de la charge contenue en protéines.

## Composition

Rappel : les protéines sont les composants les plus lourds.



On regroupe les VLDL et le LDL ce qui donne 3 types différents qui vont suivre 3 voies.

Les CM, VLDL, LDL sont composés d'ApoB qui est échangeable et fait une grande partie de la structure de la lipoP.

Les HDL sont plus petites et possèdent l'ApoP A1.

Déseq ApoB/ApoA1 = déseq (CM, VLDL, LDL)/HDL.

## B) Rôle et destinée des lipides transportés

Il existe 2 voies métaboliques ≠ :

- La distribution des lipides (CM, VLDL, LDL)
- Le retour (élimination) des lipides (HDL)

Le Ch et les TG viennent de l'alimentation ou sont synthétisés par le foie.

Les TG sont utilisées pour les membranes, les signaux et la production d'énergie. Ils sont entièrement dégradables. Le Ch est utilisé pour les membranes et les signaux (dérivés acide arachidonique : les prostaglandines), il est non dégradable et doit donc être éliminé.

L'athérosclérose est un problème d'élimination du cholestérol.

## III) Origine des lipides transportés

### A) Acide Gras et TG

Synthèse hépatique ou absorption intestinale.

### B) Le cholestérol

3 voies :

- la synthèse hépatique et extra-hépatique : étape de réduction grâce à une enzyme clé : la HMG-CoA réductase.
- l'absorption intestinale entérocytaire : 300 à 600 mg/J. Via transporteur spécifique NPC1L1. Compétition avec les phytostérols.
- l'élimination biliaire : 800 à 1100 mg/J de cholestérol et de ses dérivés dans les sels. Sous forme de cholestérol libre (sécrétion par ABCG5/ABCG8) ou sous forme de sels biliaires (sécrétion par BSEP)

Entérocyte → CM → Foie → VLDL, IDL, IDL → cellule périph → HDL → Foie

## C) Synthèse et régulation

- 1) augm Ch IC :
- 2) fixation du Ch à la membrane
- 3) Rigidification de la membrane qui empêche la vésiculation
- 4) HMGCoA-R est donc dégradé dans le protéasome
- 5) Diminution de la synthèse de cholestérol.

Et inversement si dim de Ch IC (vésiculation au niveau du golgi, augm de l'expression de HMGCoAR et de LDL-R. Augm de la synthèse de Ch et de la captation de Ch par les LDL)

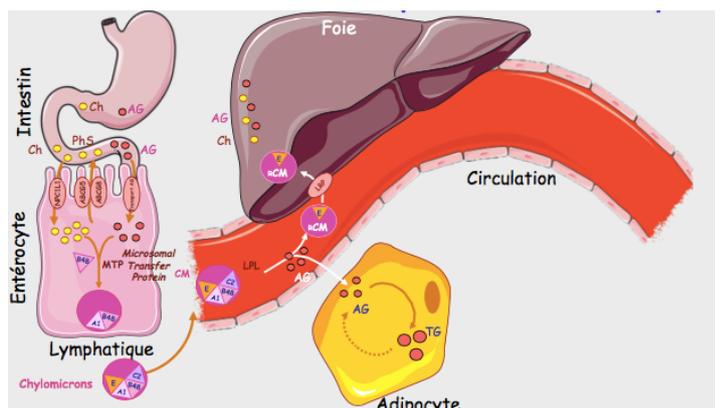
## IV) Métabolisme des lipoprotéines : le transport des lipides dans l'organisme

### Les grandes voies reliées et régulées

Ces 3 grandes voies sont en lien avec l'environnement (alimentation) et avec d'adaptation des besoins et la régulation.

- Absorption entérocytaire du Ch et de TG par les CM et les résidus de CM = voie exogène.
- Distribution entre foie et les cellules périphériques = voie endogène.
- Retour, transport inverse des muscles vers le foie = voie d'élimination

### La voie exogène



Distribution des lipides issus de l'absorption entérocytaire. ApoB = charpente

AG → TG et Ch → ester de Ch.

Paquetage de TG, Ch, apoB et autre lipo C2, E, A1.

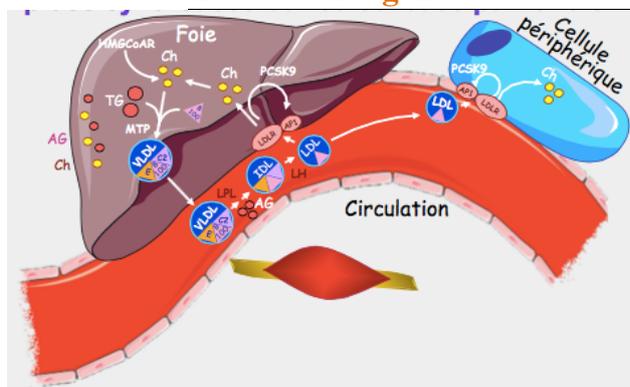
ApoB peut être issue du foie ou de l'intestin. Si de l'intestin elle subit une modification post-trad et est clivée à 48. Dans le foie ApoB = 100.

LPL hydrolyse le CM ce qui entraîne la perte des AG. Elle est activée par l'insuline,

apoC2, apoA5 et inhibée par apoC3. Les CMr sont captés par LRP grâce à ApoE dans le foie.

Il y a un pic de CM après chaque repas.

### La voie endogène



Elle est active tout au long de la journée. Les lipides sont synthétisés ou redistribués par le foie. Les LDL sont aussi capté par le foie.

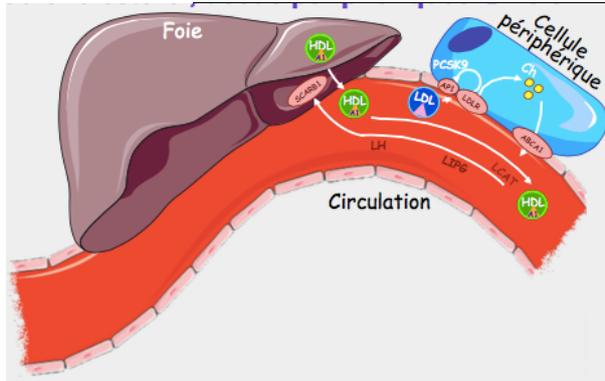
La dégradation par LDL amaigrir VLDL. La part de Ch augm et donc le VLDL se restructure en IDL puis LDL.

Apo a un rôle de protéine adaptatrice.

Le LDL est capté par les tissus périph. LDL se lie à LDL-R grâce à ApoB. Il est internalisé puis le Ch est récupéré et le R est recyclé et retourne à la mb.

PCSK9 est un agent qui entraîne la dégradation de LDL-R et non son recyclage.

## D) La voie inverse



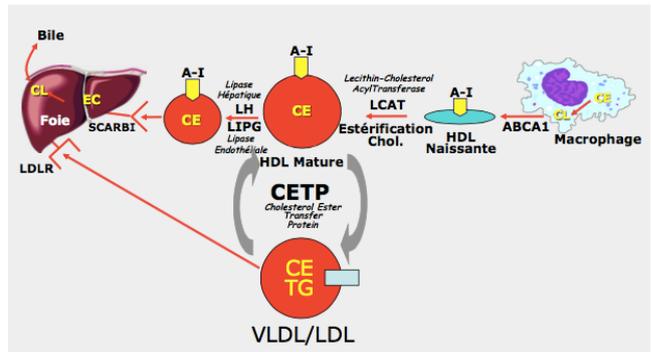
La HDL est ensuite transformée en VLDL ou LDL par la Cholesterol Ester Transfer Protein qui échange des TG (qui va être le substrat des lipases) contre du Ch libre.

La voie inverse est donc reliée aux voies exogènes et endogènes.

Il s'agit d'une voie d'afflux du Ch des cellules.

Apo1 favorise cet efflux.

Le cholestérol libre sort de la cellule périph par ABCA1 et va former une HDL. La HDL naissante est issue des résidus de CM.



## V) Dyslipidémies

### A) Les explorer : le bilan lipidique

#### Quand

- Adulte présentant des facteurs de risque CV
- Tout sujet présentant 1 ATCD de maladie CV
- Chez l'enfant >2ans ou tout autre sujet qui présente des ATCD familiaux de dyslipidémie familiale ou des dépôts extravasculaires de Ch.
- Chez toute personne avant l'âge de 50 ans
- Devant une maladie métabolique d'organe ou générale
- Avant certaines prescription médicamenteuses

#### Comment

Il faut être à jeun pour bilan TG, pour bilan Ch, à jeun ou pas entraîne peu de variation.

Calcul du Ch : On le fractionne entre les ≠ DL

→ Facile pour HDL, long et couteux pour LDL (qu'on ne fait que si TG basse (4g))

Estimation du Ch par approximation = Ch desVLDL

On peut aussi doser les Apo : électrophorèse des lipoprotéines = lipoprotéinogramme.

- A → HDL
- B →VLDL
- Lipoprotéine (a) → modif LDL : associé au risque CV

## B) Leur classification

### Classification de Fredrickson

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

Les hypertriglycéridémies sont dépendantes de l'alimentation : expression variable en fonction du type de nutriments. Importance de la diététique.

Hypercholestérolémie pure IIa	Hypertriglycéridémie I	Hypertriglycéridémie II	Hyperlipidémie mixte	HypoHDLémie	
Dyslipoprotéinémie IIa : augm LD	Dyslipoprotéinémie IV : augm VLDL	Dyslipoprotéinémie I : augm CM (normalement 1g, peut monter jusqu'à 80g)	Dyslipoprotéinémie V (IV+I) : augm VLDL et CM	Dyslipoprotéinémie IIb : augm LDL puis VLDL (avec possibilité de stabilisation des LDL) Dyslipoprotéinémie III : augm IDL	
Formes polygéniques : hypercholestérolémie modérée, rôle de la diététique +++, peu d'héritabilité (= fond génétique)	Forme familiale autosomique dominante	Rare, mutation de la LPL ou de ApoC2 (qui active LPL).	Svt associé au diabète	Hyperlipodémie combinée familiale Grande variabilité phénotypique : IIa, IV possible chez le même indiv et dans la même famille	Phénotype de dyslipidémie mixte Rare Forme polygénique : assos avec var TG (lié à CEPT) peu de notion d'héritabilité
Formes monogéniques : hypercholestérolémie familiale : - Autosomique dominante (hétéro ou mono (phénotype sévère +++)). Mutation o du LDL-R (60%) o des l'ApoB (absence ou mutation de la capacité de liaison) cause une absence des CM et donc une hypoCh (10%) o de PCSK9 (<5%) ∅ empêchement du recyclage : ∅ dim du nbr de LDL-R - Autosomique récessive : LDLRAPI	Forme environnementale +++. Métabolisme endogène (LDL) très sensible à l'alimentation (syndrome métabo, alcool, sucre, hydrates de carbonnes (qui seront hydrolysées pour faire de l'énergie) Associée à une pancréatite et lié à anomalie génétique	Hypertriglycéridémie dépendante des graisses. Risque de pancréatite aigue dès le plus jeune âge et anxiogène. Tentative de traitement par la thérapie génique	CETP est un des facteurs (mais il y en a d'autres) car fait augm le TG dans les HDL et diminuer le Ch : donc dim du HDL-Ch et augm LDL et VLDL. HypoHDLémie souvent associée	Bloc sur lipidogramme, Variabilité génétique d'ApoE2, Couleur orangée des plis palmaires. Forme monogénique : fréquence des mutations (ABCA1+++)	

## C) Potentiel athérogène des dyslipoprotéinémies

---

LDL petites et denses peuvent pénétrer dans les artères : athérogène +++

HDL grosses : retour « sortie » du Ch des artères : antiathérogène

Notion de risque cumulatif.

Ce qui est pathologie avec l'athérosclérose c'est qu'elle soit précoce = à 90 c'est normal.

## VI) Dyslipidémies et athérosclérose : bases cellulaires et moléculaires

---

### A) Les acteurs

---

Tissus impliqués : intima, média et adventice des artères. L'endoth est au contact du sang, l'intima est la zone la plus touchées.

#### Flux laminaire : types cellulaires et tissus impliqués

---

→ Forces de frottement + action des plaquettes, monocytes, neutrophiles, cellules T et flux.

Les forces de frottements sont transmises des protéines membranaires aux sites d'adhésion par le cytosk.

Lorsqu'il y a des frottements :

- Ach et Bradykinine se fixent à leur R membranaires de la cellule endothéliale
- Activation de la NOS / synthèse EDHF et PGL<sub>2</sub>
- Synthèse de NO par la NO + diffusion à la CML sous jacente
- Activation de la guanylate cyclase
- GTP → GMPc
- Relaxation

Les cellules endothéliales ont un noyau a profil d'expression de gènes qui lui donnent un phénotype anti inflammatoire et VD.

#### Flux turbulent : facteurs d'agression de la paroi artérielle

---

→ Forces de frottement diminuent ce qui entraîne une modification hémodynamique et chimique

- Agression par les LDL et par HTA, diabète, tabac
- Oxydation.
- Activation des voies ANFKB qui augm l'adhérence, et diminuent la NO, PC et cyclox.
- Agrégation et VC

Il y a donc un dysfonctionnement endothélial et une modification du phénotype (qui était AI et VD) et qui devient VC et agrégant => athérosclérose.

### B) Mécanismes impliqués

---

#### Dysfonction endothéliale et rétention intimale

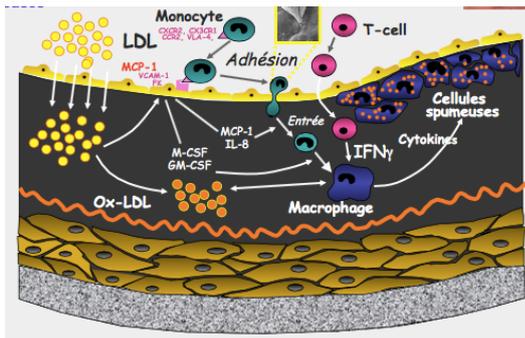
---

L'ApoB (basique) interagit avec la matrice de collagène de l'intima.

Les LDL sont maintenus dans la paroi (R modifié +++ : oxydation) et devient alors un agent d'agression.

Les protéines liées à l'ApoB rentrent en trop grande qtté (ou en qtté normale mais qui reste coincée dans l'intima) = rétention intimale.

## Inflammation et apoptose : l'initiation de la strie lipidique

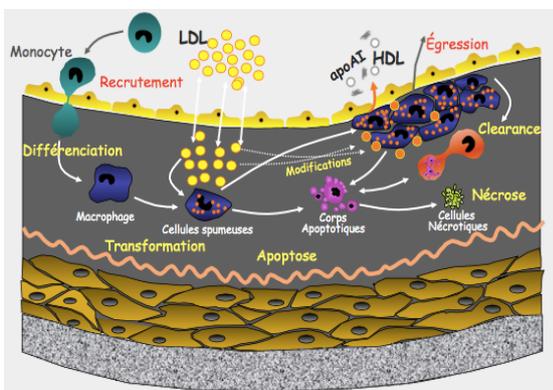


- 1) LDL rentre dans l'intima et reste oxydé : il est agressif
- 2) Des molécules d'adhésion diffusent entre Int et Ext et MCP-1 attire les monocytes qui pénètrent par diapédèse entre 2 cellules endothéliales. Il rentrent dans l'intima pour nettoyer les LDL-ox.
- 3) Différenciation des monocytes en macrophages par M-CSF et GM-CFS → épuration de la paroi de l'artère.
- 4) Les macrophages se gorgent de gouttelettes lipidiques et devient alors des cellules spumeuses.

Tant que le LDL reste In, les dégâts sont limités.

C'est une réaction normale de l'organisme.

## Inflammation et apoptose : réversibilité et évolution

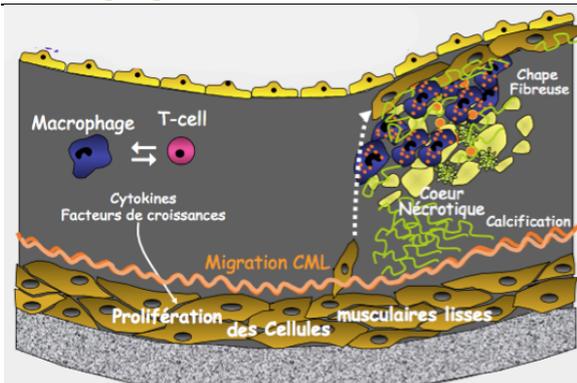


- 1) Les macrophages entrent en apoptose → régulation. Tandis que certaines cellules (macrophages) sortent de l'intima = égression.

Les HDL sont anti athérogènes car ils permettent la sortie de Ch des macrophages. Ce qui permet de diminuer le volume des cellules spumeuses => Réversibilité de la strie lipidique.

- 2) Evolution vers la constitution de la plaque par continuation de l'accumulation des LDL. Dans ce cas on n'a plus d'apoptose mais la formation de corps nécrotiques qui sont plus pro-inflammatoires que les corps lipidiques.

## Vers la plaque constituée



Le corps est conscient du bordel ambiant et entraîne la prolifération, la migration des CML, la synthèse des composants de la MEC et du collagène pour charpenter. On a donc une plaque avec un cœur nécrotique et une charpente fibreuse. On peut même avoir une plaque contractile avec une calcification.

Conséquences de la plaque :

- réduction du diamètre : donne des symptômes seulement au augm le besoin d'O2
- problème majeur : complication aiguë = rupture de la plaque.

## C) Evolution

### Instabilité, rupture

Il s'agit d'une maladie métabolique.

On ajoute la composante immune car les cellules deviennent présentatrices d'Ag → des LT avec un phénotype pro-inflammatoire (inhibition de la prolifération des CML via les cytokines et activation des MMP qui dégradent les protéines de la charpente fibreuse qui est alors fragilisée)

## Formation du thrombus

Les membranes sont hydrolysées par la nécrose par la phosphatidyl-sérine et par les facteurs tissulaires (=activateurs des plaquettes)

Avec le flux de sang on passe à des plaquettes qui vont s'agréger, l'endothélium qui se fait la malle et la libération des facteurs tissulaires. Tout ça concourt à la formation du thrombus : qui entraîne une obstruction de l'artère.

→ Accident aigu : infarctus du myocarde. Grave +++

## Stabilité, remodelage vasculaire ... obstruction

Une version plus stable de la plaque peut se développer au dépend du tissu périphérique plutôt que de l'artère, et ainsi ne pas trop diminuer le diamètre.

# VII) Dyslipidémies : effets et bases moléculaires des traitements

## A) Mécanisme d'action : règles hygiénico-diététiques

### Nutriments et exercice physique

Lipides alimentaires	Effets environnementaux
Acides gras saturés ☹ ☹ ☹	Hydrates de carbone
Acides gras monoinsaturés ☺	Alcool ☺
Acides gras poly-insaturés ☺	Végétaux ☺ ☺ ☺
Cholestérol ☹ ☹ ☹	Exercice physique ☺ ☺ ☺

### Compléments nutritionnels :

AG oméga3 : modif de lipoprotéines dim VLDL, TG, CM, augm HDL

Stérols végétaux : compétition entrée : entrée Ch dim.

Effets anti-athérogènes non validés chez l'homme.

Pour validation des effets anti-athérogènes :

- 1) modification du bilan lipidique
- 2) dim du risque CV
- 3) nombre d'événements dim

## B) Inhibition de la biosynthèse endogène de cholestérol

Inhibiteurs de l'HMGCoA-réductase (statines = éléments pharmaceutiques)

Si on inhibe HMGCoA Red grâce à des statines, on réalise un épiphénomène : et on inhibe la synthèse de Ch. On augmente l'expression de LDL-R pour augmenter la captation des LDL-Ch circulants pour compenser l'absence de synthèse endogène. Il y a donc moins de LDL-Ch car ceux-ci sont davantage captés.

Efficacité +++ car dim nbr LDL-Ch et réduction RCV. Mais effets secondaires : douleurs, crampes, rhabdomyolyse.

Il y a différents facteurs associés à la pathologie. Les facteurs de risque sont les facteurs associés sur lesquels on peut agir pour améliorer le risque.

### **C) Agonistes des PPA-R $\alpha$ (fibrates)**

---

Médicament antérieur aux statines, encore utilisé car agit sur TG. Permet liaison en activant le PPA-R $\alpha$  (peroxisomal proliferator activated receptor). Permet de réguler +++ l'expression des gènes clés.

Stimulation Apo1 : augm LDL et HDL.

Augm du transport inverse du cholestérol → bénéfice clinique discuté : Les statines sont un risque résiduel.

### **D) Acide nicotinique**

---

Dim LDL, TG, augm HDL.

### **E) Inhibition absorption intestinale du cholestérol**

---

Résines (principe d'action)

Chélateurs des sels biliaires :

- Augm excrétion des sels biliaires, synthèse des sels biliaires à partir du cholestérol
- dim réabsorption des sels biliaires (=des graisses) → supprime cycle entéro hépatique. Mais selles plus grasses.

Dim LDL

Inhibiteurs de NPC1L1

Efficace, bien toléré, possible compensation par synthèse endogène de Ch.

### **F) Action combinée absorption/synthèse cholestérol**

---

Inhib NPC1L1 et statines

### **G) Perspectives thérapeutiques**

---

Pistes :

- Dim dysfonction Endothéliale
- Augm stabilité plaque (cellules musculaires lisses)
- Dim thrombogénicité ( $\neq$  anti-agrégant plaquettaire)
- Immunomodulation...