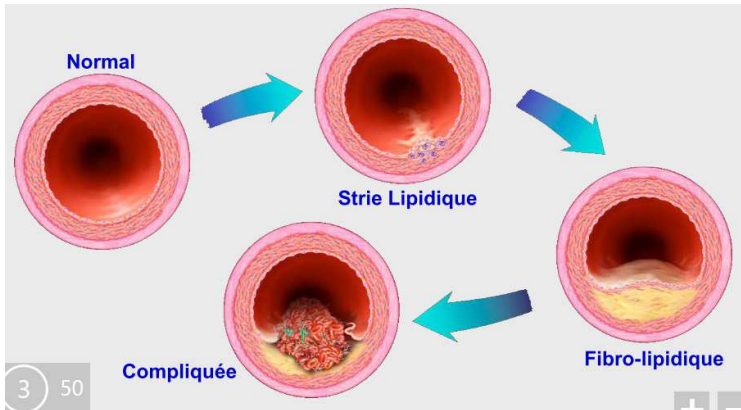


**EIA CARDIO-VASCULAIRE
BIOLOGIE**

**FICHE ATHEROSCLEROSE
ET DYSLIPIDEMIE
(Carrié)**

I. PRESENTATION DE L'ATHEROSCLEROSE

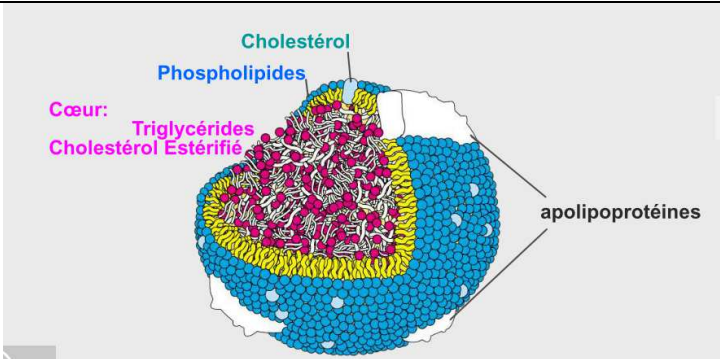
Définition	
- Maladie cardiovasculaire (MCV) et métabolique qui dépend de sa vitesse d'évolution.	

Différents stades	
Strie lipidique	- Les lipides s'accumulent dans les macrophages. - On les appelle des ϕ spumeuses (foam cells). - Ce processus est réversible.
Fibro-lipide	- Une plaque (lipides) recouverte d'une calcification et d'éléments fibreux pour la juguler, se constitue et le cœur devient nécrotique. - On appelle cette plaque athérome qui peut ou non rétrécir le diamètre du vaisseau.
Complication	- Rupture de cette plaque : effraction, agrégation et obturation qui conduisent à un accident majeur ischémique.
Schéma	 Le schéma illustre l'évolution de l'athérosclérose à travers quatre coupes transversales d'artères. 1. 'Normal' : une artère saine avec une lumière large et une paroi régulière. 2. 'Strie Lipidique' : l'apparition de petites taches jaunes (lipides) à l'intérieur de la paroi. 3. 'Fibro-lipidique' : la plaque s'agrandit et se recouvre d'une couche fibreuse (jaune/orange). 4. 'Complicquée' : la plaque se rompt, libérant des débris dans la lumière, ce qui entraîne une thrombose (coagulation) et une obstruction partielle ou totale du vaisseau. Des flèches bleues indiquent la progression chronologique de la maladie.

Caractéristiques de la maladie	
Localisation de la pathologie	- Athérome dans les artères de gros diamètre et les bifurcations : • Aorte et coronaire, aorte abdominale. • Iliaque, fémorale, poplitée, carotide • Artère sous-clavière, axillaire, humérale, radiale.
Epidémiologie	En moyenne les MCV sont la 1 ^{ère} cause de mort avec 20 millions de décès dans le monde en 2015.

Facteurs de risque	- Facteurs non modifiables : • Age : 50 ans (hommes)/ 60 (femmes). • Sexe : mâle. • Antécédents familiaux. • Origines ethniques. - Modifiables : • Hypertension. • Obésité. • Diabète. • Sédentarité. • Tabagisme = 2,87 plus de risque. • (Alimentation pauvre en fruits et végétaux.) • Dyslipidémie : augmentation du cholestérol, des LDL-C et diminution des HDL.
Etude cas-témoin	- Facteurs rapport ApoB/ApoA = 3,25 risques.

II. LES LIPOPROTEINES

Généralités	
Définition	- Transporteurs des lipides hydrophobes dans l'organisme hydrophile. - Hétérogénéité en taille et composition.
Triglycéride	- Élément clé du métabolisme énergétique. - Entièrement dégradable en CO₂ et H₂O.
Cholestérol	- Non dégradable = athérosclérose.
Phospholipides	-
Schéma	 Le schéma illustre la structure d'une lipoprotéine sphérique. Au centre, une zone hydrophobe est constituée de triglycérides (en rose) et de cholestérol estérifié (en blanc). Cette zone est entourée d'une couche de phospholipides (en bleu) et de cholestérol libre (en blanc). Des apolipoprotéines (en blanc) sont attachées à la surface externe de la lipoprotéine.
Structure sphérique :	- Cœur hydrophobe (triglycéride + cholestérol estérifié) - En surface des phospholipides + cholestérol libre - En surface : apolipoprotéines aux différents rôles (reconnaissance, activateur, inhibiteur, structurel)

Différents types de lipoprotéines et composition	
Chylomicron	- Synthétisé par l'entérocyte. - Le plus gros : +++ TG/+ CH. - Moins dense. - ApoB 48 (non échangeable)
VLDL	- Synthétisé par les hépatocytes. - +++ CH/+ TG. - ApoB100
LDL	- En continuité avec les VLDL - Riche en protéines = plus dense - CH supérieur à TG - ApoB100
HDL	- Riche en protéine : plus dense - +++ CH - Apolipoprotéine A1 (PM100 kDa) échangeable.

III. ORIGINES DES LIPIDES TRANSPORTES

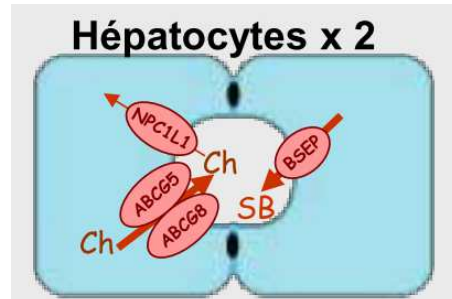
Triglycéride	
Synthèse hépatique	- A partir du glucose de TG (puis VLDL) - TG viennent aussi de l'alimentation, distribution par les chylomicrons depuis l'intestin vers le tissu adipeux.
Absorption intestinale	- Lipoprotéines lipases clivent en AG et monoglycérides pour entrer. - Passe dans le sang sous TG.

Cholestérol
Absorption entérocytaire 300 à 600 mg/J.
- L'entrée des stérols (cholestérol et phytostérol) dans l'entérocyte est spécifique et se fait par le transporteur NPC1L1. - Les transporteurs dimériques ABCG5/8 font ressortir les phytostérols dans la lumière intestinale (affinité pour les PH). - Il y a donc un rapport 20/1 de cholestérol/phytostérol circulant.

Elimination biliaire 800 à 1100 mg/J

Sous forme libre :

- L'élimination se fait par la vésicule biliaire
- Transport par **ABCG5 et 8** puisque le Ph est ressorti et que le cholestérol n'est pas estérifié. - Expression de **NPC1L1** au niveau de la tête pour éviter la précipitation de la bile en faisant passer le cholestérol de la lumière biliaire à l'hépatocyte.



Sous forme de sels biliaires :

- Sort par **BSEP** (Bile salt export pump) dans la lumière intestinale.

- Il existe aussi un cycle entéro-hépatique.

Synthèse endogène du cholestérol Intra/extra hépatique

Processus de 43 étapes à partir d'Acétyl-CoA :

- **HMGCoA3-hydroxy-3méthylglutaryl-CoA (HMG CoA)**
- 2^{ème} étape : régulation via l'enzyme HMGCoA qui est donc une cible thérapeutique majeure.

Régulation de la synthèse :

- Facteur trans SREBP (sterol response element binding protein) sur le facteur cis SRE (stérol)

- Cholestérol intraç +++ entraîne une diminution de synthèse :

- Au niveau de la membrane : les protéines SREBP, SCAP, INSIG sont enchâssées.
- Le CH reconnaît spécifiquement SCAP, rigidifie la membrane, regroupe les protéines.
- Ces protéines ne bourgeonnent pas dans le golgi ce qui entraîne la dégradation de l'HGM-COA dans le protéasome.

- Cholestérol diminué entraîne la synthèse et la captation de cholestérol des LDL (CH>TG) :

- Pas de regroupement des protéines : SREBP et SCAP bourgeonne dans le golgi.
- L'enzyme S1P, SP2 clive et libère le motif SER.
- Cela entraîne l'expression de gène dans HMGCoA (synthèse) et LDL Récepteur (captation).

IV. METABOLISME DES LIPOPROTEINES

La voie exogène

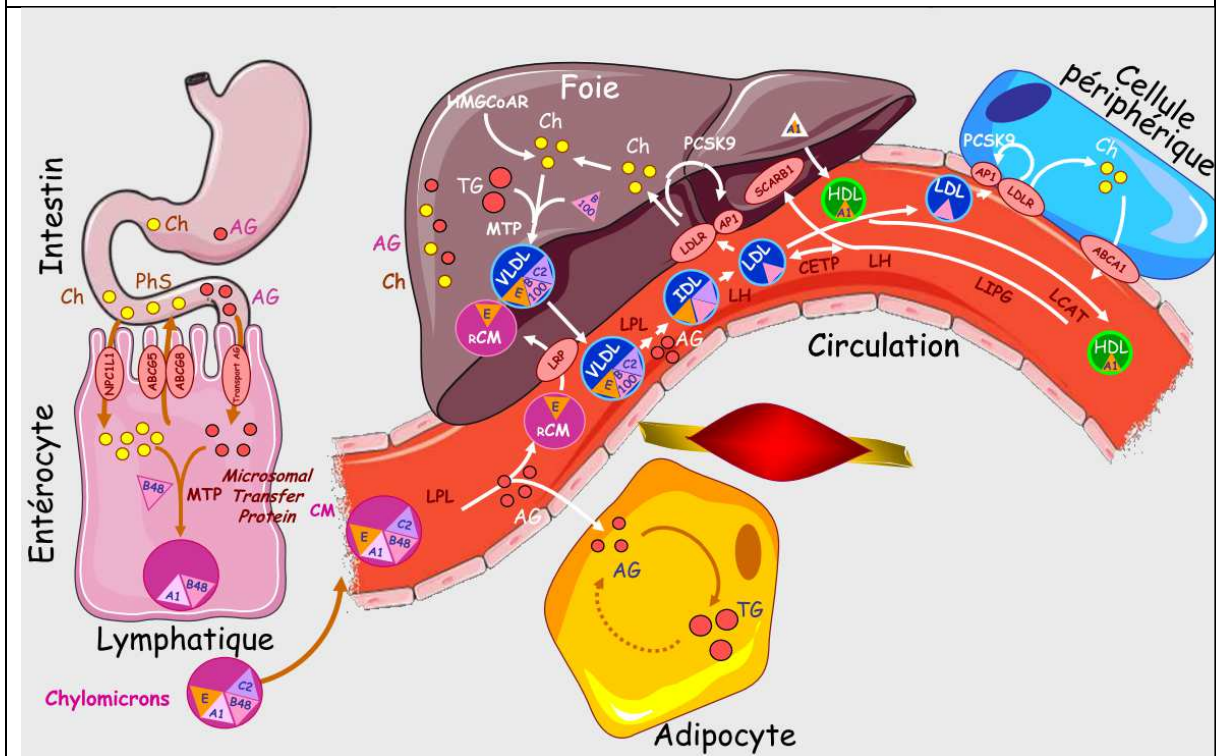
- Il s'agit de la distribution des lipides **issus de l'absorption intestinale**.
- Le bol alimentaire passe de la lumière de l'intestin à l'intérieur de l'entérocyte :
 - Les AG par un transporteur spécifique.
 - Les stérols par NPC1L1 (cf. absorption entérocytaire).
 - Les phytostérols ressortent par ABCG5/8.
- Le cholestérol est estérifié et empaqueté avec **ApoB 48** par **MTP** (microsomal transfert protein) qui met les lipides sur l'ApoB pour constituer la lipoprotéine contenant aussi **ApoE, ApoC2, ApoA1**
- Le gène ApoB subit une édition (C en U) qui donne un codon stop, donc l'Apo48.
- Ces lipoprotéines sont les **CHYLOMICRONS** (TG+++ CH+) :
 - Ils passent dans la lymphe puis dans le **système porte**.
 - Ils sont attaqués par la LPL lipase : les AG captés par adipocyte retransformé en TG.
(Favorisé par l'insuline, activé par **Apo A5** et **Apo C2**, inhibé par **ApoC3** sur le chylomicron)
- Après hydrolyse, les résidus de chylomicrons sont captés par le foie via l'interaction **ApoE/LRP**.
- Cela permet l'alimentation du foie en TG et Cholestérol.

La voie endogène

- Il s'agit de la voie des **lipides synthétisés ou redistribués par le foie** à distance des repas avec un rôle dans le catabolisme.
- Par assemblage, le foie synthétise une lipoprotéine : la **VLDL** contenant **l'ApoB 100** mais aussi **l'ApoE et l'ApoC2** empaqueté par **MTP**.
- La LPL hydrolyse la VLDL qui s'appauvrit en TG et devient **l'IDL puis la LDL**.
- Il y a apport en cholestérol aux tissus périphériques capté par **LDLR** reconnaissant spécifiquement l'ApoB, **AP1** (protéine adaptatrice), et **PCSK9** (mécanisme de recyclage) ainsi que la captation par le foie.
- Il y a ensuite internalisation sous forme de **vésicules à clathrine** et dégradation dans le lysosome de la lipoprotéine et recyclage du récepteur LDLR.
- Plus la quantité en récepteur est importante moins il y a de LDL circulant.
- Cependant la présence de PCSK9 entraîne une liaison entre le récepteur et la LDL qui sont tous deux dégradés = il y a régulation (diminution des récepteurs)

La voie inverse

- La voie inverse est celle du retour du cholestérol des tissus périphériques **vers le foie**.
- Le cholestérol libre sort de la cellule périphérique par **ABC1** stimulé par l'**ApoA1** créant une particule d'HDL naissante.
 - Le cholestérol est estérifié et la protéine passe d'une forme discoïdale à une sphère.
 - L'HDL est captée par le récepteur **hépatique SCARB1** puis se dirige vers la bile pour l'élimination.
- Cependant **CETP** (cholesterol ester transfer protein) agit comme **un tuyau entre l'HDL et les VLDL** ou LDL donc comme **une interface avec la voie endogène**. Elle échange du TG qui entre dans l'HDL et du cholestérol qui en sort. (= équilibre pour éviter la saturation de SCARB1)
- Il existe également une **interface avec la voie exogène**. Le chylomicron possède aussi de l'Apo1 qui se libère lors de son hydrolyse permet de former une **HDL naissante**.



V. LES DYSLIPIDEMIES : ANOMALIE DU METABOLISME DES LIPOPROTEINES

Comment les étudier : le bilan lipidique	
Quand	Dans quelles conditions ? - Chez l'adulte avec facteurs de risque cardiovasculaire. - Chez tout sujet avec ATCD de maladie cardiovasculaire. - Chez l'enfant > 2 ans avec ATCD familial ou dépôts extravasculaires de cholestérol. (Arc cornéen complet ; xanthelasma, xanthome Achille/ext)
	- Chez toute personne, un bilan de dépistage avant fin 4ème décade. - Devant une maladie métabolique, d'un organe ou générale : • Diabète, hypertension, goutte, endocrinopathie (thyroïdienne +++). • Hépatopathie, Néphropathie. • Maladie inflammatoire, maladie infectieuse chronique (VIH). - Avant certaines prescriptions médicamenteuses : • Contraceptifs oraux (jeune +++/ ménopause = protection), rétinoïdes pour dermatose. • Traitements corticoïdes, immunosuppresseurs.
Comment	Quelles sont les conditions pratiques et les valeurs usuelles ? - Conditions de prélèvements : • Jeûne strict de 12h pour normer les résultats. • Sur tubes secs : analyses sur sérum. • En dehors de l'épisode infectieux ou inflammatoire aigu (variation du bilan). • Le bilan sera répété au moins 1 fois avec 1 mois d'intervalle.
	Valeurs usuelles : courbe gaussienne (Bilan EAL : exploration d'une anomalie lipidique) - Liés à l'âge et au sexe - Cholestérol total + TG : - CT < 2,4 g/L ou 6,2 mmol/L - TG < 1,35 g/L ou 1,5 mmol/L - Cholestérol HDL : - > 0,4 g/L ou 1,0 mmol/L - Cholestérol LDL : - Valeur < 1,6g/L ou 4,13 mmol/L - Calcul : formule de Friedwald : LDL-C = CTotale – (HDL-C +TG/5) (si TG<4g/L car l'estimation est faite à partir des valeurs de TG dans des conditions normales sinon dosage direct + cher) - Dosage d'autres paramètres : - ApoA1 > 1g/L - ApoB < 1g/L - lipoprotéine a : apoA < 0,3g/L - Electrophorèse des lipoprotéines : lipoprotéinogramme (analyse semi-quantitative)

Classification des dyslipidémies

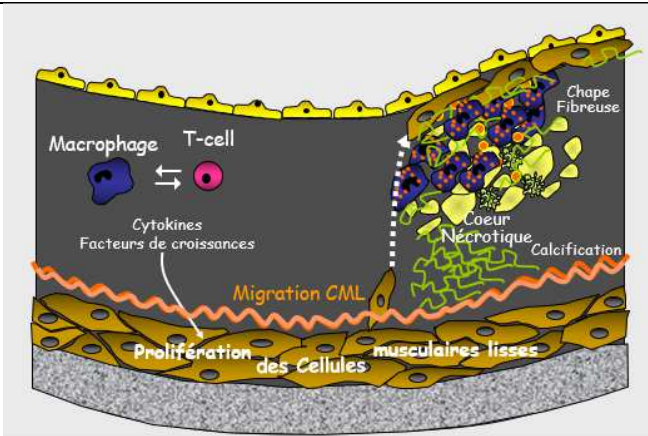
I	- Hypertriglycéridémie avec augmentation des chylomicrons. - Rare : mutation de lipoprotéine Lipase ou apoC2. - Dépendante des graisses. - Risque de pancréatite aigue dès le jeune âge et à la grossesse.
IIa	- Hypercholestérolémie pure avec cholestérol total/LDL élevés (très fréquente) ; - On a des formes polygéniques : une hypercholestérolémie modérée avec un rôle diététique important et peu de rôle d'hérédité. - On a des formes monogéniques : une hypercholestérolémie familiale : • Autosomique dominant : hétérozygote : 1/300 / homozygote : 1/10⁵ - Mutation des récepteurs LDL (60%). - Mutation des ApoB (10%) existe/ pas de reconnaissance par récepteur LDL. - Mutation de PCSK9 (5%) a un gain de fonction. • Autosomique récessive : LDLRAP1 (protéine accessoire)
IIb	- Hyperlipidémie mixte : hyperlipidémie combinée familiale fréquente (+++ 30%) - VLDL et LDL augmentée + HypoHLDémie souvent associée. - Grande variabilité phénotypique : IIa, IV possible chez le même individu et dans la famille.
III	- Hyperlipidémie mixte : - Phénotype de dyslipidémie mixte : 1/1 000 000. - Bloc bêta sur le lipidogramme (ApoB). - Génotype apoE2/E2. - Couleur orangée des plis palmaires.
IV	- Hypertriglycéridémie la plus fréquente avec un bilan important en VLDL. - Forme familiale autosomique dominante. - Forme environnementale : composante alimentaire très importante. • Syndrome métabolique. • Alcool. • Sucre.

V	- Dyslipoprotéinémie (mélange en IV et I) avec augmentation de VLDL et chylomicrons souvent associés au diabète.
HypoHDLémie (Hors Fredrickson)	- Formes polygéniques : • Association avec la variation de TG (CETP qui fait passer TG/cholestérol). • Peu de notion d'hérabilité. - Formes monogéniques : • Gènes ABCA1 : sortie de cholestérol ; • ApoA1 HDL ; • LCAT pour former le cœur hydrophobe.
Exemple : maladie de Tangier	Mutation de ABCA1 : - grosse amygdale : infiltration lipidique. - risque cardiovasculaire 3 à 6 fois la normale. - Absence totale d'HDL lié au surrisque.

Classification des dyslipidémies (Fredrickson)				
	Augmentation	Cholestérol T	TG	Fréquence
I hypertriglycéridémie	Chylomicrons	Normal/+	++++	<1
IIa Hypercholestérolémie pure	LDL	++	Normal	30
IIb hyperlipidémie mixte	LDL et VLDL	++	++	30
III hyperlipidémie mixte	IDL	++	+++	<1
IV hypertriglycéridémie	VLDL	Normal/+	++	20
V hypertriglycéridémie	VLDL+Chylomicrons	+ / ++	++++	5

Le potentiel athérogène des dyslipoprotéinémie	
Lipoprotéine	- Les protéines les plus impliquées dans le risque sont les LDL, VLDL, IDL mais surtout les LDL petites et denses qui peuvent pénétrer dans les artères.
Risque cumulatif	- Multifactorielles (cf. caractéristique de la maladie : facteurs de risques). - Facteurs influencent la vitesse d'évolution de la plaque. - Atteinte coronarienne dépend du rapport ApoB/ApoA1 - Diabète et tabac vers les membres inférieurs.

Acteurs	- Tissus impliqués : Intima/Média/Adventice. - Types cellulaires : plaquettes, monocytes, neutrophile, cellule T. - Flux turbulent (bifurcation) favorise le développement de la plaque : • Il existe une force de frottement du flux laminaire donne un phénotype d'expression nucléaire (par frottement transmis par cytosquelette) • NO produit transporté au CML = relaxation (aussi obtenue par les prostacyclines : acétylcholine, bradykinine) • Peu de thromboxane : agrégation. • Flux turbulent : modification du phénotype de cellule endothéliale : composant vasodilatateur atténué ; thromboxane antagoniste de prostacycline + agrégant plaquettaire. + HTA, Diabète, Tabac favorise le processus.
Mécanismes	- La dysfonction endothéliale amplifie la diffusion des lipoprotéines dans la paroi de l'artère. En la combinant avec une dyslipidémie pure : l'interaction entre ApoB avec matrice sous endothéliale de collagène entraîne une rétention/stagnation des lipoprotéines. - Les lipoprotéines vont être oxydées : agent d'agrégation/agression contre lequel notre organisme va développer des mécanismes de défenses. - Des cytokines attirant les monocytes rentrent dans la cellule endothéliale par diapédèse. Ceux-ci se différencient en macrophages pour lutter contre l'agression par phagocytose. Ces cellules gorgées de lipide sont dites spumeuses ou stries lipidiques (complètement réversible). = Il s'agit d'un mécanisme inflammatoire.
Réversibilité vs évolution	- Les cellules spumeuses peuvent sortir : il s'agit de l'égression. - L'épuration est l'apoptose des cellules spumeuses nettoyées par d'autres protéines. - Si les cellules spumeuses continuent de s'accumuler : on a de la nécrose et clearance.
Schéma	

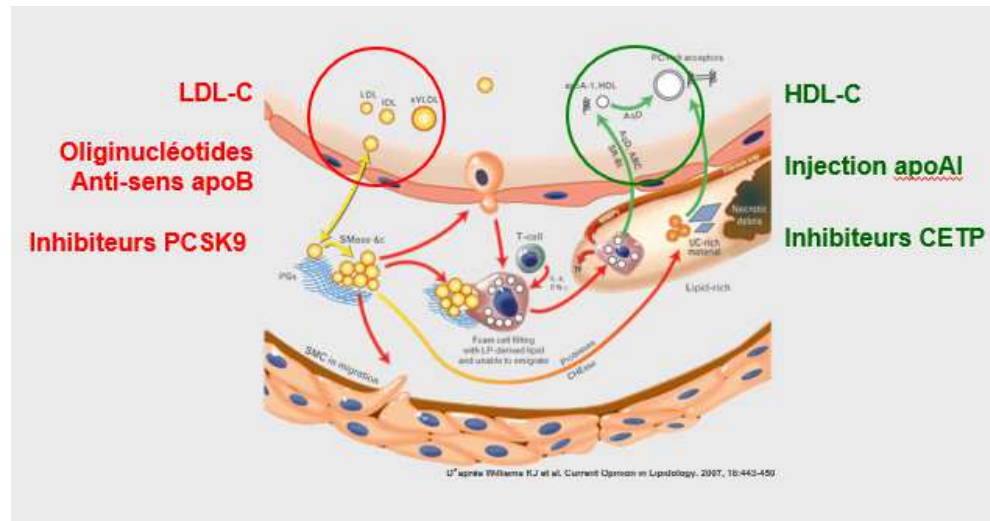
Vers la plaque	- Processus immunitaire : le macrophage interagit avec les cellules T. - Des cytokines pro-inflammatoires entraînent la migration de CML en sous-endothélium qui prolifèrent. - Accumulation des agents d'agression. - Constitution d'une chape fibreuse par les CML avec de la calcification entourant un cœur lipidique + élément nécrotique.
Schéma	 Le schéma illustre la formation d'une plaque d'athérome. À gauche, un macrophage (bleu) et une cellule T (rose) interagissent via des cytokines et des facteurs de croissance. Ces cellules déclenchent la migration des cellules musculaires lisses (CML) à travers l'endothélium (couche orange ondulée). Sous l'endothélium, les CML prolifèrent. À droite, une chape fibreuse (couche grise) se forme, entourant un cœur nécrotique (couche jaune) et des zones de calcification (couche verte). La plaque est située dans une artère, au-dessus des cellules musculaires lisses (couche orange) et de la paroi artérielle (couche grise).
Instabilité et rupture	- Les cellules T, par les cytokines, entraînent la production de protéases qui dégradent la matrice et inhibent la prolifération des CML. La plaque est donc plus sensible aux forces de frottements. - La rupture de la plaque entraîne une activation plaquettaire et formation d'un thrombus (ischémie d'aval).
Stabilité, remodelage vasculaire	- Remodelage : le diamètre de l'artère n'est pas réduit c'est la paroi qui augmente de volume. - Solution possible de thérapeutique.
Thérapeutique	Base moléculaire et cellulaires.

V. TRAITEMENT DE LA DYSLIPIDEMIE

Mécanisme d'action règles hygiéno-diététiques	
Lipides alimentaires	- AG saturés (+++ lipides), monoinsaturés, polyinsaturés, cholestérol. - Hydrate de carbone : VLDL et TG +++ et HDL - - Alcool : VLDL et TG +++ mais HDL + - Végétaux : TG – VLDL, LDL CT - HDL + anti-oxydants - Exercice physique : VLDL et TG diminue, HDL augmente. - Alicament : • Oméga-3 à longues chaînes : (EPA/DHA) : VLDL et TG diminue, chylomicron diminue, HDL augmentation. • Stérols et stanols végétaux LDL et CT diminue, 5-10 de réduction de CH-LDL pour 2g/J Effets antiathérogènes non validés chez l'Homme.
Inhibition de la biosynthèse endogène du cholestérol	
Médicaments	- Inhibiteur de l'HMG CoA-réductase : par la statine. - Diminue la synthèse endogène du cholestérol : en se faisant on va lancer la cascade de régulation avec SCAP == SREBP avec cis SRE présent dans le gène de LDL-R. - Surexpression de LDL-R : captation +++ LDL. - La statine a pour effet secondaire de crampes musculaires qui peuvent aller jusqu'à la rhabdomyolyse = mortelle.
Agoniste des récepteurs PPARalpha	
Fibrates	- L'hétérodimère PPARalpha et RXR se forme et cible des gènes du métabolisme des lipides = ApoA1, LPL (moins de TG), ApoA2 composant HDL = augmentation d'HDL, inhibition de CIII = diminution de TG.
Inhibition de l'absorption intestinale du cholestérol	
Résines	- Le foie va synthétiser les sels biliaires à partir du cholestérol (émulsion) - Les sels biliaires sont réabsorbés = cycle entéro-hépatique. - Résine échangeuses d'ions chélatent les sels biliaires dans la lumière intestinale = moins réabsorber les graisses = diminution de la captation du LDL. - Effet secondaire : sels gras.
Inhibiteur de NPC1L1	- Pas prescrit tout seul = statine - Sauf intolérance aux statines
Action combinée absorption/synthèse de cholestérol	
Combinaison	- Statine bloque HMG-CoA donc la production endogène de cholestérol. - L'inhibiteur de la NPC1L1 empêche la voie exogène du cholestérol.

Perspectives thérapeutiques

Schéma



Objectifs

- Diminution de la dysfonction endothéliale.
- Augmentation de la stabilité de la plaque.
- Diminution de la thrombogénicité (différent des antiagrégants plaquettaires)
- Immunomodulation.