

## Chapitre III : L'Effet de Cholestérol

### III .1 - Les lipoprotéines:

Les tri-glycérides (TG), les phospholipides et le cholestérol sont relativement insolubles dans une solution aqueuse, pour cette raison, ils sont transportés dans l'organisme par le sang comme des composants de lipoprotéines (Hames et al, 2000).

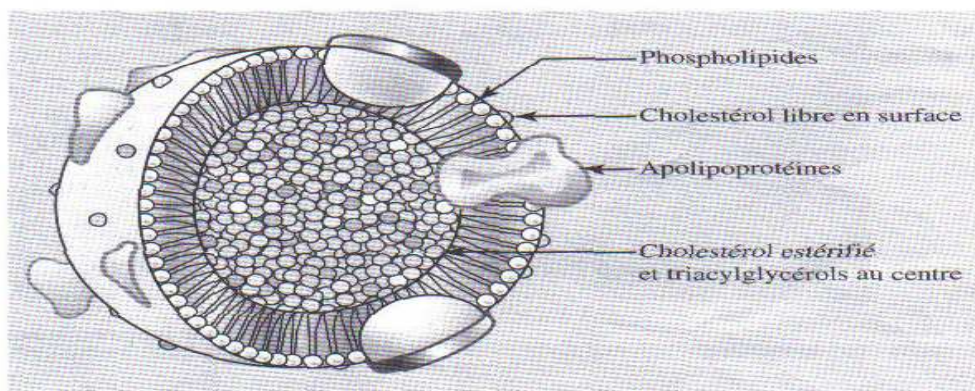
Ces lipoprotéines sont répandues dans le monde vivant. Elles participent à la constitution de membranes biologiques. On les retrouve dans les lipides de réserve de l'œuf et dans la forme de transport des lipides de plasma (Frénot et vierling , 2001).

#### III .1.1- Structure des lipoprotéines:

Ce sont des particules globulaires, ressemblant à des micelles sont constituées d'un cœur hydrophobe de TG et d'esteres de cholestérol entourés par une couche amphipatique de protéines, de phospholipides et cholestérol. ( figure 07).

Les composants protéiques des lipoprotéines sont appelés apolipoprotéines ou apoprotéines. (Hames et al, 2000).

Elles sont identifiées au nombre de 7 sont appelées apoprotéines A-B-C-D-E-F-G (certains sont formées de sous groupes A<sub>I</sub> et A<sub>II</sub>, C<sub>I</sub>, C<sub>II</sub> et C<sub>III</sub> et enfin E<sub>I</sub>, E<sub>II</sub> et E<sub>III</sub>. ( Audigié et Zonszain, 1991). Elle ont une double fonction de structure et de régulation métabolique: elles assurent la cohésion du complexe lipidique et sa solubilisation; elles agissent comme cofacteur et / ou activateur de nombreuses enzymes plasmatiques et elles servent de ligands pour les interactions avec les protéoglycanes endothéliaux et des récepteurs cellulaires des lipoprotéines. ([www. Métabolisme de lipoprotéines.htm](http://www.Métabolisme.de.lipoprotéines.htm)). (Frénot et vierling, 2001).



**Figure 07:** structure des lipoprotéines

### III .1.2- Classification des lipoprotéines:

La classification des lipoprotéines est fondée sur leur densité déterminée par ultracentrifugation de flottation, on peut cependant envisager d'autres critères taxonomique, en particulier leurs propriétés immunologiques.

La densité des lipoprotéines varie selon la teneur et la nature des lipides constitutifs, plus le taux de glycérides est élevé, plus la densité est faible. (Audigié et Zonszain, 1991).

Les lipoprotéines forment 4 groupes principaux d'importance variable. les triglycérides sont transportés principalement par les chylomicrons et les VLDL (Very Low density lipoprotien ).

Le cholestérol et les phospholipides sont prépondérants dans les LDL et les HDL.

Des techniques d'analyse fines permettent de définir de sous-classes de ces principales lipoprotéines. il existe ainsi deux principales classes de VLDL: VLDL<sub>1</sub> ou VLDL larges riches en triglycérides, les VLDL<sub>2</sub> ou petites VLDL. les LDL ont été également séparées en 2 ou 5 classes en fonction de leur taille. les LDL petites et denses sont présentes à de concentration élevées chez des patients à haut risque d'athérosclérose. les HDL ont été classées en sous-classes en fonction de leur composition lipidique et protéique: les HDL<sub>2</sub> de densité comprise entre 1.063 et 1.125 et HDL<sub>3</sub> de densité comprise entre 1.125 et 1.210. (www.Métabolisme des lipoprotéines.htm).

Le tableau 01 se de sous résumés les caractéristique des classes principales des lipoprotéines (Hames et al, 2000).

**Tableau 01:** les caractéristiques des classes principales des lipoprotéines.

Lipoprotéines	PM (KDa)	Densité (gml <sup>-1</sup> )	%protéines	Lipides majeurs	Apoprotéines
Chylomicrons	>400 000	< 0,95	1,5-2,5	TG	A,B-48,C ,E
VLDL	10 000-80 000	< 1,006	5-10	TG,PL,CE	B-100, C ,E
IDL	5000-10 000	1,006-1,019	15-20	CE, TG, PL	B-100, C ,E
LDL	2300	1,019-1,063	20-25	CE, PL	B-100
HDL	175-360	1,063-1,210	40-55	PL,CE	A ,C ,D ,E

- Les Chylomicrons sont les lipoprotéines les moins denses car ce sont eux qui contiennent le plus de TG et le moins de protéines.
- Les VLDL sont plus denses que les Chylomicrons mais ont également un contenu élevé en TG.
- Les IDL, dérivés de VLDL, sont plus denses que les Chylomicrons mais ont également un contenu élevé en TG.
- Les LDL, contiennent moins de TG. et plus de protéines et sont plus denses que les IDL dont ils dérivent, les LDL ont plus fort contenu en cholestérol et en esters de cholestérol(CE)
- Les HDL sont les lipoprotéines les plus denses. elles ont le contenu le plus faible en TG et plus élevé en protéines.(Dawn, 2001).

### **III .1.3-Rôle des lipoprotéines:**

Les lipoprotéines représentent la seule forme de transport des lipides de l'organisme.

Les chylomicrons apparaissent dans le sérum en période de digestion, riches en TG, ils sont dus à l'absorption intestinale des graisses.

Les VLDL assurent le transport des lipides, surtout des TG vers les tissus. (Audigié et Zonzain, 1991).

Les LDL jouent le rôle de transporter le cholestérol provenant des aliments vers les tissus.

Il représente le "mauvais" cholestérol et il est bon d'avoir de faibles taux de LDL-cholestérol. La probabilité d'athérosclérose est, en effet, d'autant plus forte que la valeur du LDL-cholestérol est élevée.

Les HDL ont pour fonction de transporter l'excédent de cholestérol dans le sang vers le foie et qui participe ainsi à l'élimination de cette graisse par l'organisme. Cette variable représente le "bon" cholestérol, celui pour lequel il est préférable d'obtenir des valeurs fortes. Plus le taux sanguin de HDL-cholestérol est élevé, plus le risque d'athérosclérose est faible.(www.acsane.com).

### **III.1.4- Transport du cholestérol dans l'organisme:**

Le cholestérol est absorbé dans l'intestin avec les graisses alimentaires:

Il passe dans le sang avec les acides gras sous forme de chylomicrons.( ce sont les TG dits exogènes qui sont transitoirement présents après l'alimentation).

La présence de graisse dans les aliments permet la synthèse par l'intestin de l'ApoA1 que l'on retrouve dans les chylomicrons en association avec d'autres apoprotéines dans l'ApoE.

Les chylomicrons sont hydrolysés. Ils libèrent des acides gras libres (AGL) qui vont vers le muscle pour utilisation et vers le tissu adipeux pour constituer des réserves sous forme de TG

tissulaires (la formation des TG circulants ou de réserves, nécessite la présence d'AGL et de glycérol qui provient de glucose). Le reste des chylomicrons dont le cholestérol et les apoprotéines sont captés par le foie.

Le cholestérol capté par le foie va participer à la régulation de la synthèse hépatique du cholestérol endogène:

- Si apport de cholestérol: moins de synthèse hépatique
- Si pas d'apport ou cholestérol non capté: la synthèse augmente

Le foie capte le cholestérol lié à l'ApoE provenant des chylomicrons.

Le foie va ensuite synthétiser les VLDL qui constituent les TG endogènes circulants. Les VLDL contiennent des apoprotéines (B100, E, C) qui sont également liées au cholestérol (la synthèse des TG endogènes se fait sur tout à partir des glucides).

Les VLDL sont hydrolysées. Ils libèrent des acides gras libres (AGL) qui suivent la destinée des AGL des chylomicrons. Il en résulte une lipoprotéine contenant moins d'acides gras dont une partie va former les LDL et le reste retourne vers le foie avec du cholestérol lié à ApoB100 qui est capté et qui va aussi réguler la synthèse hépatique du cholestérol.

Les LDL contiennent le cholestérol également lié à l'ApoB100 qui va vers les tissus. Les tissus captent le cholestérol mais aussi des HDL natives provenant de l'intestin et du foie; ce sont les HDL3 qui apportent l'ApoA1. Les l'ApoA1 vont capter le cholestérol tissulaire non utilisé et il va sortir des cellules sous forme de cholestérol HDL2, liées à l'ApoA1 qui épure ainsi les tissus.

Le cholestérol HDL2 se dirige ensuite vers le foie où il est capté et le cholestérol provenant des tissus sera excrété dans la bile être évacué dans l'intestin. Mais ce n'est pas une simple élimination car le cholestérol ramené par la bile est en grande partie réabsorbé et il entre à nouveau dans le circuit. (Fossati, 2004).(figure 08).

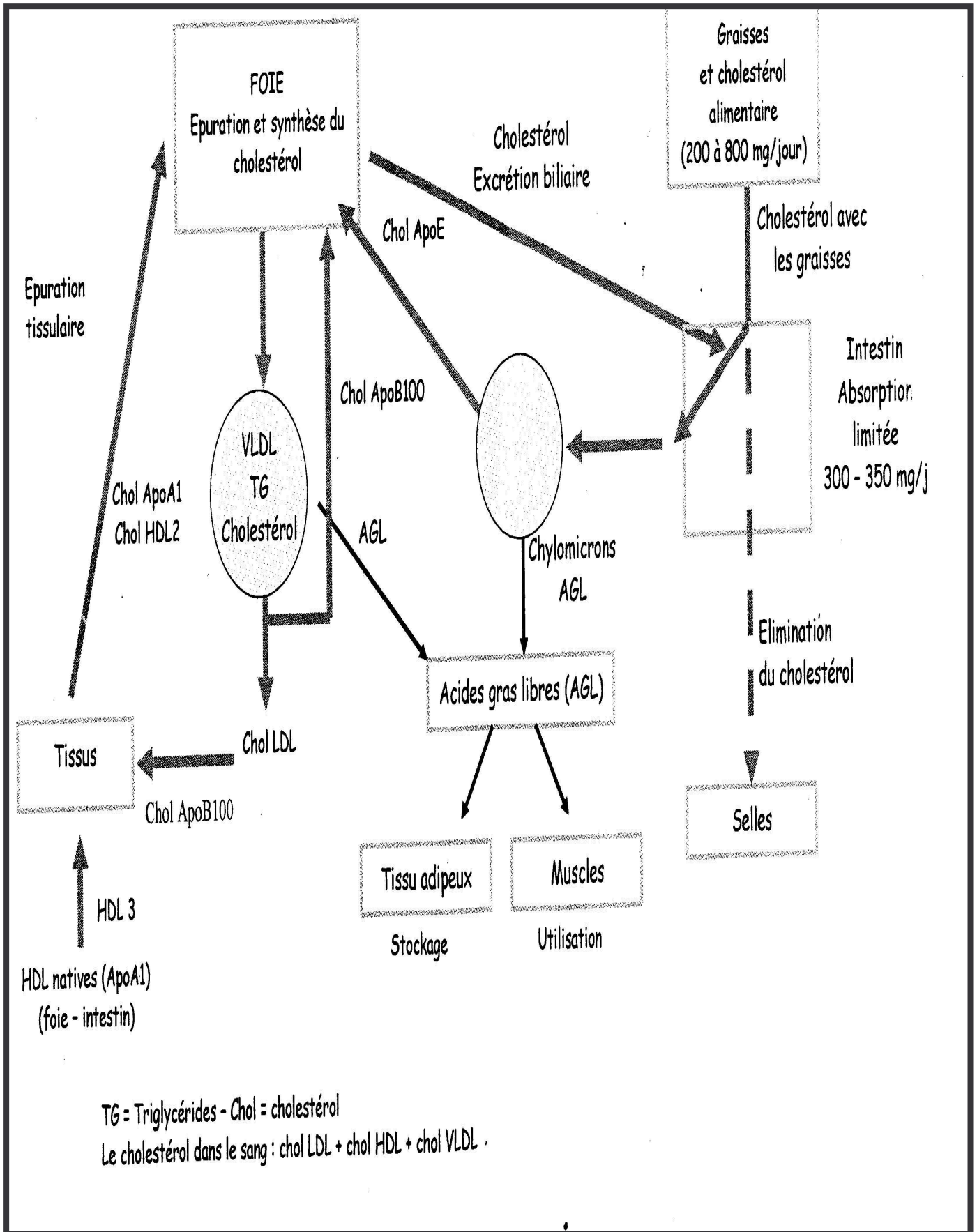


Figure 08: Transport du cholestérol. (Fossati, 2004).

### III.2- La cholestérolémie:

C'est le taux de cholestérol dans le sang, elle est de 2g par litre, lorsque la cholestérolémie est supérieure à ce chiffre, on doit alors doser les LDL.

On dose habituellement dans le sang le cholestérol total, le cholestérol HDL et le taux des TG.

On calcule à partir des valeurs précédents:

**- Le cholestérol non HDL:**

- cholestérol total moins le cholestérol HDL.

**- Le cholestérol LDL:**

- cholestérol total moins la somme cholestérol HDL et cholestérol VLDL.

- La valeur du cholestérol VLDL correspond au taux de TG divisé par 5.

Ainsi, cholestérol LDL = cholestérol T - (cholestérol HDL + TG/5).

Les valeurs normales:

- **Chez l'adulte:** cholestérol T: voisin de 2 g (1,80 à 2,20 g / l)

cholestérol HDL: - taux moyen chez l'homme: 0,45 g / l

- taux moyen chez la femme : 0,55 g / l

cholestérol LDL calculé: égal ou inférieur à 1,30 g / l

cholestérol non HDL: égal ou inférieur à 1,50 g / l

- **Chez l'enfant et l'adolescent:** cholestérol T inférieur à 1,80 g / l

Le taux des triglycérides (TG): entre 0,50 et 1 g / l. (Fossati, 2004).

#### III.2.1- L'hypercholestérolémie:

L'élévation du taux de cholestérol sanguin ou hypercholestérolémie est très souvent le résultat d'une mauvaise hygiène de vie. Mais dans certains cas, d'autres facteurs peuvent rentrer en jeu (prédisposition génétique, diabète, troubles organiques).

Les études épidémiologiques ont permis de montrer que l'excès de mauvais cholestérol et le manque de bon cholestérol étaient des facteurs de risque de maladies cardio-vasculaire.

En effet, le cholestérol est un des agents responsables de l'athérosclérose qui conduit aux maladies cardio-vasculaires.([www.leslipides.fr](http://www.leslipides.fr))

##### III.2.1.1- l'athérosclérose:

Le mot "athérosclérose" vient du grec *athéra* (bouillie) et *scéros* (durcissement)

L'athérosclérose est une lésion sur la paroi de l'artère.

Si on découpe l'artère, on aperçoit, contrastant avec la paroi lisse et rose la "plaque" typique, comme une saillie gris - jaunâtre très dure.

Cette lésion obstrue plus ou moins l'intérieur de l'artère.

Si l'on coupe la paroi plus dure de cette lésion, on trouve une bouillie constituée essentiellement de graisses dont les trois quarts sont du cholestérol. Le danger de l'athérosclérose survient avec l'arrivée d'un caillot qui aggrave la maladie pour deux raisons:

- D'abord, il peut se déposer en couches successives sur la plaque d'athérosclérose et s'y incorporer en la faisant grossir.
- D'autre part, il peut venir subitement boucher complètement une artère déjà rétrécie par l'athérosclérose.

### **III.2.1.2-Les causes de l'athérosclérose:**

- **L'âge:** les artères vieillissantes sont plus fragiles à l'égard de l'athérosclérose.
- **Le sexe:** Cette maladie frappe les hommes dès l'âge de trente cinq, quarante ans alors qu'elle est très rare pour la femme jusqu'à l'âge de la ménopause (avant la ménopause, les femmes ont un sang plus fluide et moins riche en cholestérol).
- **L'excès de cholestérol:** Le cholestérol est produit naturellement par notre organisme. Il sert à édifier les membranes de nos cellules et à fabriquer entre autre les hormones sexuelles mâles et femelles. C'est par la dégradation du cholestérol que le foie obtient les acides biliaires qui servent à la digestion des graisses dans l'intestin. La nocivité du cholestérol vient donc de son excès dans le sang et des anomalies de son transport vers les tissus.
- Le tabagisme
- L'hypertension artérielle
- Le diabète attaque ([www. Athérosclérose. htm](http://www.Atherosclerose.htm)).

### **III.2.1.3- Traitement de l'athérosclérose:**

Il existe deux types de traitement pour réguler l'athérosclérose. Le premier consiste en un régime alimentaire: un régime enrichi en graisses saturées c'est-à-dire d'origine animale (produits laitiers entiers, fromages, beurre, pâtisseries et viennoiseries au beurre, charcuterie, viande persillées, œufs). élevé la cholestérolémie et le taux des lipoprotéines LDL. Il faut préférer les viandes maigres (bifteck, poulet sans la peau, dinde, jambon découenné dégraissé).

Au contraire un régime enrichi en graisses et huiles poly insaturées réduit ces paramètres . Il faut donc consommer du poisson, des légumes et des fruit. Enfin pour la cuisine, il vaut mieux utiliser l'huile d'olive et pour assaisonner l'huile d'olive ou de colza.

Il existe aussi des médicament hypocholestérolémiant et appartiennent à la classe des statines. Cependant, les statines diminuent la mortalité due aux maladies cardiovasculaire

chez seulement un tiers des patients. De nouveaux produits, susceptibles de diminuer la cholestérolémie ou de ralentir la formation des lésions ou niveau de la paroi vasculaire, devraient être développés. (Bergeron et al, 2004).

### **III.2.2-hypocholestérolémie:**

A l'inverse des hypercholestérolémie, très étudiées ces deux dernières décennies, les hypocholestérolémie n'ont pas suscité beaucoup de travaux ni de publication. La diminution de cholestérol n'est cependant pas rare (de 2 à 5 % selon les populations), mais elle est très polymorphe et a moins d'impact sur la santé publique.

Hypocholestérolémie peut être définie par une cholestérolémie totale inférieure au 5<sup>e</sup> percentile pour l'âge ( $< 1,30 \text{ g / l}$ , soit  $3,30 \text{ m mol / l}$  pour un homme de plus de 30ans). D'autres auteurs, notamment dans les enquêtes épidémiologiques, donneront des bornes un peu plus élevées, inférieures au premier quartile ( $< 1,60 \text{ g / l}$ , soit  $4,14 \text{ m mol / l}$ ).

(Sassolas et Cartier, 1999).

#### **III.2.2.1- Les cause d' hypocholestérolémie:**

Parmi les causes de hypocholestérolémie on peut citer:

- l'insuffisance pancréatique, l'absorption intestinale est très diminuée (et de même en cas d'inhibition de la lécithine cholestérol acyl transférase LCAT); des anomalies génétique de la cellule intestinale empêchent l'assemblage des chylomicrons ou leur excrétion; dans ce cas, l'intestin grêle est chargé de lipides qu'il ne peut excréter dans l'organisme (a bêtalipoprotéïnémie, maladie d'Anderson).

Le cholestérol intestinal provient de trois origines: alimentation (300 à 500 mg/j), dégradation des cellules intestinales (200 à 400 mg/j) et surtout excrétion biliaire (800 à 1200 mg/j); 30 à 35% de ce cholestérol, soit 450 à 600 mg, sont absorbés par jour, le reste du cholestérol circulant provenant de la synthèse hépatique (1g/j) à partir de l'acétyl CoA.

- Une insuffisance hépatocellulaire entraîne donc une baisse importante du cholestérol et de son estérification (par diminution de synthèse de la LCAT); en cas de malabsorption digestive sévère, l'estérification est en principe normale mais l'hypocholestérolémie est aggravée par la synthèse des hormones dérivées, peu diminuée malgré la malabsorption, et par l'utilisation de l'acétyl CoA à la synthèse d'autres substrats que le cholestérol.

Dans le foie, le cholestérol synthétisé s'associe aux apolipoprotéines pour être sécrété et transporté sous forme d'HDL ou de VLDL; les mutations, la diminution ou l'absence de synthèse des apolipoprotéines A1 ou leur hypercatabolisme entraînent des

hypocholestérolémies sévères touchant une lipoprotéine (HDL dans la maladie de tangier, LDL dans l'hypobétalipoprotéiémie).

Des anomalies de synthèse du cholestérol par déficit enzymatique ont été décrites (syndrome de Smith-leimli-Opitz); à notre connaissance, l'hypercatabolisme n'a pas été impliqué dans les hypocholestérolémies. (Sassolas et Cartier. 1999).

### **III.2.2.2- Les risques d'hypocholestérolémie:**

Parmi les risques de l'hypocholestérolémie on cite les cancers qui sont les pathologies associées les plus anciennes et les plus décrites: dans le cancer de côlon chez l'homme, l'hypocholestérolémie est déjà présente au stade infraclinique de la maladie (5 à 6 ans avant); d'autres cancers ont été associés à une baisse antérieure du cholestérol (cancer du cerveau) ou à une diminution concomitante (syndromes myéloprolifératifs, cancer pulmonaire). La baisse du cholestérol pourrait être liée à une baisse des défenses immunitaires dans les l'hypocholestérolémie ou à une proximité génétique sur le chromosome 5 du gène de l'HMGCOA synthétase et du gène impliqué dans le cancer du côlon.

La dépression, ainsi que d'autres désordres affectifs (suicide, violence ...) ont été associés à des l'hypocholestérolémies, mais ces résultats sont controversés le débat porte aussi le lien l'hypocholestérolémie et dépression ou suicide; pour certains auteurs, la dépression serait liée à la baisse de la sérotonine plasmatique dans les l'hypocholestérolémie, le lien dépression sérotonine et ont connu depuis longtemps; pour d'autres, le lien avec la dépression passerait plutôt par la diminution des apports (perte d'appétit et de poids, éthyliisme) et serait donc une conséquence. (Sassolas et Cartier. 1999).