

Faculté de médecine

Laboratoire de biochimie

EXPLORATION DES LIPIDES ET LIPOPROTEINES

S.A HAMMA

PLAN DU COURS

I- INTRODUCTION

II- BILAN LIPIDIQUE

- 1- Bilan lipidique systématique
- 2- Bilan lipidique orienté
- 3- Paramètres lipidiques
 - 3-1- *Aspect du sérum*
 - 3-2- *Dosage des triglycérides*
 - 3-3- *Dosage du cholestérol*
 - 3-4- *Dosage du cholestérol HDL*
 - 3-5- *Evaluation du cholestérol des LDL*
 - 3-6- *Dosage des apoprotéines AI et B*
 - 3-7- *Dosage de la Lp(a)*
 - 3-8- *Electrophorèse des lipoprotéines*

III- PRINCIPALES HYPERLIPIDEMIES

- A- LES HYPERLIPIDEMIES PRIMITIVES
- B- LES HYPERLIPIDEMIES SECONDAIRES

Références bibliographiques

I- INTRODUCTION

L'importance du métabolisme des lipoprotéines est liée à la fréquence des hyperlipoprotéinémies et à leur implication à côté des autres facteurs de risque (hypertension artérielle, tabagisme, obésité, sédentarité) dans les atteintes cardiovasculaires (coronaropathies, accidents vasculaires cérébraux, artériopathies des membres inférieurs).

A titre préventif, il est donc indispensable de sélectionner les individus chez qui le bénéfice du traitement sera le plus important et de privilégier l'approche diététique.

Le diagnostic des hyperlipidémies repose sur quatre données essentielles :

- L'analyse des antécédents
- L'examen clinique : recherche les dépôts extra- et intra-vasculaires.
- Le bilan biologique.

II- BILAN LIPIDIQUE

Il doit être réalisé à 12 heures de jeûne, à distance d'une affection aiguë susceptible de modifier le bilan (viroses, hépatite virale, infarctus myocardique, intervention chirurgicale) et en période métabolique stable.

1-Bilan lipidique systématique

Compte tenu de la prévalence élevée des maladies cardiovasculaires, un bilan de santé doit être prescrit dès l'enfance dans les familles à risque et vers 18-25 ans chez les autres sujets. Ce bilan comprend la détermination des paramètres suivants :

- L'aspect du sérum à jeun.
- Le dosage des triglycérides.
- Le cholestérol total.
- Le cholestérol HDL.
- Le cholestérol LDL.

2- Bilan lipidique orienté

Il permet :

- une confirmation diagnostique après une anomalie dans le bilan systématique.
- la surveillance de traitement.
- de rechercher une hyperlipémie secondaire.

Il comprend en plus du bilan systématique :

- une électrophorèse des lipoprotéines.
- un dosage de l'apo AI et l'apo B.
- dosage de la Lp (a) (éventuellement).

3- Paramètres lipidiques

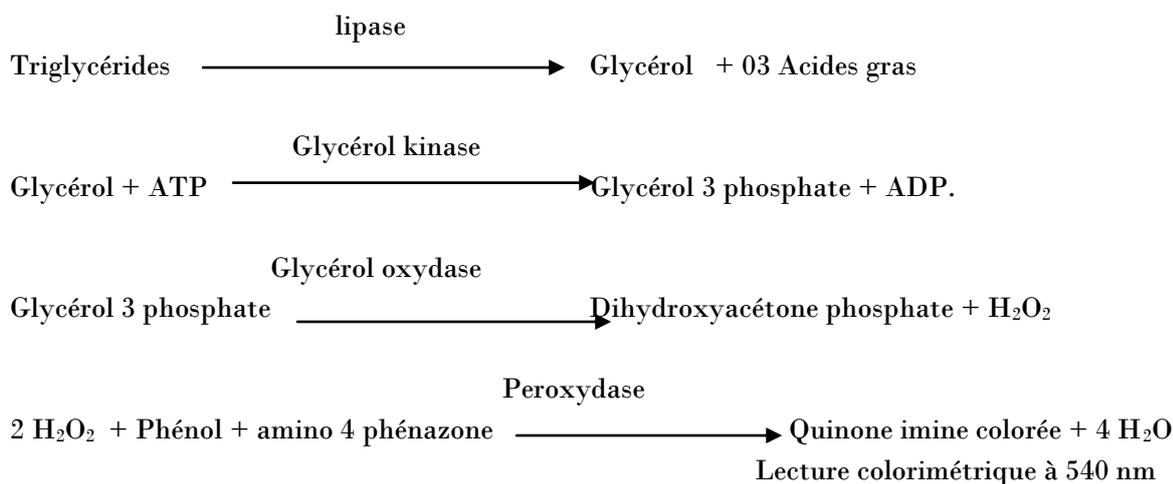
3-1- Aspect du sérum

L'aspect du sérum constitue pour le biologiste le premier élément de l'exploration d'une anomalie lipidique. Physiologiquement, en état de jeûne (12 heures) le sérum doit être limpide (faible taux de VLDL et sans chylomicron). Il devient opalescent jusqu'à lactescent en présence de VLDL et de chylomicrons.

Pour contrôler la présence effective de chylomicrons, le sérum est conservé 24 heures à + 4°C et les chylomicrons forment alors une crème à la surface du sérum (test de crémage).

3-2- Dosage des triglycérides

Des techniques enzymatiques sont utilisées par la majorité des laboratoires. Elles reposent sur le dosage enzymatique du glycérol libéré après action de la lipase. La technique la plus utilisée est celle utilisant le couple oxydase – peroxydase :

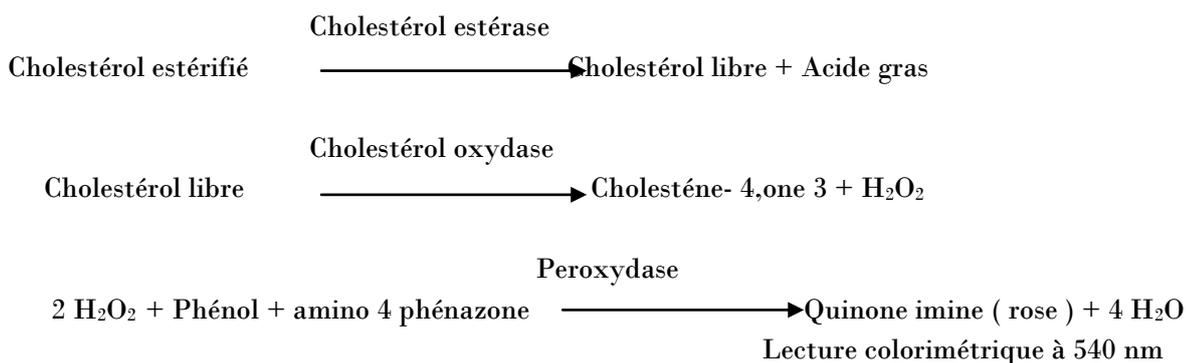


Taux normaux < 1,50 g/l

Pour établir un régime et/ou un traitement le seuil pathologique sera égal ou supérieur à **2g/l**.

3-3- Dosage du cholestérol

Le cholestérol peut être dosé par de très nombreuses méthodes. La plus utilisée est la méthode enzymatique faisant intervenir une cholestérol estérase, une cholestérol oxydase et l'amino 4 phénazone comme chromogène.



Taux normaux < 2 g/l

3-4- Dosage du cholestérol HDL

Il s'effectue après précipitation sélective des LDL et VLDL avec un complexe polyanion- cations ou l'acide phosphotungstique en présence de cations bivalents. Le cholestérol HDL est dosé sur le surnageant après centrifugation par technique enzymatique.

Des techniques récentes utilisent des anticorps anti apo B pour bloquer les LDL et VLDL.

Taux normaux hommes > 0.45 g/l

Taux normaux femmes > 0.55g/l

Le rapport cholestérol totale / cholestérol HDL (indice d'athérogénicité) est utilisé comme facteur de risque cardiovasculaire et doit être < 4.9 chez l'homme et < 4.2 chez la femme.

3-5- Evaluation du cholestérol des LDL

Le dosage par précipitation sélective des LDL est peu utilisé. La formule de Friedewald permet de calculer le cholestérol LDL à condition que les triglycérides soient inférieurs à 3.5 g/l.

$$\text{CHOL LDL (g/l)} = \text{CHOL TOTAL} - (\text{CHOL HDL} + \text{TRIGLYCERIDES} / 5)$$

Taux normaux < 1.6 g/l.

Pour établir un régime et/ou un traitement, c'est le taux de cholestérol LDL qui sera retenu mais le seuil pathologique est différent selon le nombre de facteurs de risque présentés par le patient :

Taux du cholestérol HDL < 0.35 g/l, hypertension artérielle, tabagisme en cours, diabète, antécédents coronariens familiaux ou artériopathies, l'âge (≥ 45 ans chez l'homme, ≥ 55 ans chez la femme), ménopause précoce.

3-6- Dosage des apoprotéines AI et B

Différentes techniques immunologiques sont utilisées pour le dosage de ces deux principales apoprotéines avec antisérums spécifiques et étalons purifiés (immunonéphélométrie, immunoturbidimétrie, électroimmunodiffusion...).

Taux normaux : apoB = 0.6 -1.40 g/l

apoAI > 1.10 g/l

3-7- Dosage de la Lp(a)

Ce dosage utilise des techniques immunologiques (immunonéphélométrie, immunoturbidimétrie).

Taux normaux < 0.30 g/l.

3-8- Electrophorèse des lipoprotéines

Examen de deuxième intention, apporte des informations complémentaires dans le cas de sérums troubles avec hypertriglycéridémie ou hyperlipémie mixte. Il permet un typage plus précis de ces hyperlipoprotéinémies. Cet examen est pratiqué sur sérum frais et sur agarose ou sur gel de polyacrylamide (voir figure n° 1). Après migration électrophorétique des lipoprotéines et coloration il permet de visualiser qualitativement :

- une surcharge en chylomicrons au point de dépôt.
- Une augmentation des VLDL et / ou des LDL.
- La présence d'IDL et de la Lp (a).
- Une diminution relative des HDL.

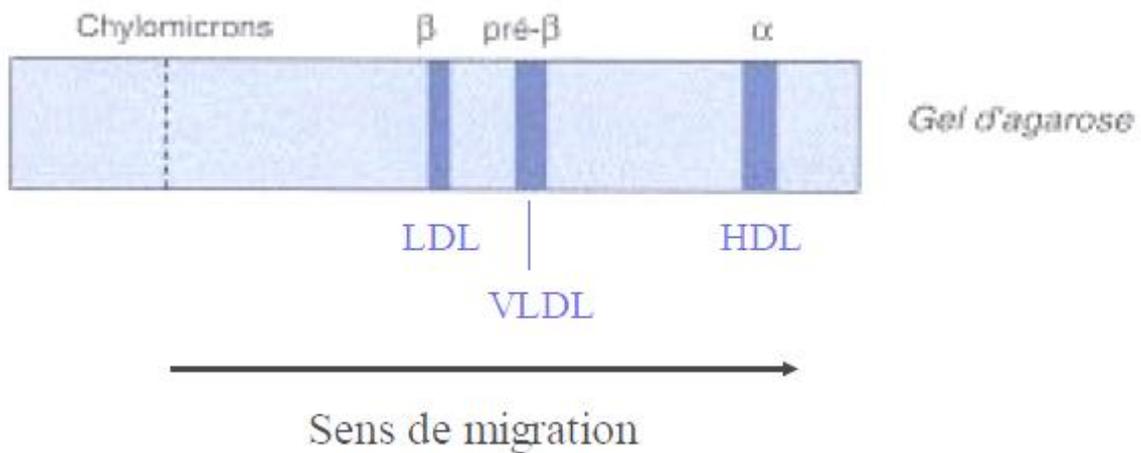


Figure n° 1 Electrophorèse des lipoprotéines

III- PRINCIPALES HYPERLIPIDEMIES

Les hyperlipidémies sont classées en formes primaires, comprenant des pathologies d'origine génétique et en formes secondaires (acquises).

A- LES HYPERLIPIDEMIES PRIMITIVES

La classification de Fredrickson définit 6 classes d'hyperlipidémies. Il s'agit d'une classification phénotypique, reposant sur les anomalies du métabolisme lipidique objectivées par l'électrophorèse des lipoprotéines.

1- Les hyperlipidémies de type I : hyperchylomicronémies ou hypertriglycéridémie dépendantes des graisses alimentaires

Regroupent deux hyperlipidémies rares, à transmission autosomique récessive caractérisées pour l'une par un déficit de la lipoprotéine lipase et pour l'autre par un déficit de l'apo CII. La pathologie se déclare dès l'enfance .

▪ **Clinique**

- Xanthomes éruptifs.
- Douleurs abdominales post-prandiales.
- Risque de pancréatite.
- Absence de risque athérogène.

▪ **Biologie**

- Augmentation des triglycérides (souvent > 10 g/l) (présence de chylomicrons à l'électrophorèse).
- cholestérol normal ou augmenté.
- Sérum lactescent.

2 - Les hyperlipidémies de type IIa : les hypercholestérolémies essentielles

Ce sont l'hypercholestérolémie familiale à transmission autosomique dominante monogénique et l'hypercholestérolémie « commune » (polygénique) influencée par des facteurs environnementaux (alimentation). L'hypercholestérolémie familiale est caractérisée par sa fréquence, elle se déclare dès

l'enfance. Elle est due à différentes mutations pouvant affecter la synthèse des LDL, le transport, la liaison au ligand, l'internalisation et le recyclage mais aussi des mutations du gène de l'apo B.

- **Clinique**

- Arc cornéen.
- Xanthomes tendineux (tendon d'Achille, des doigts).
- Xanthélasma.
- Risque athérogène très important.

- **Biologie**

- Cholestérol total très élevé (plus augmenté dans la forme familiale que dans la forme polygénique), augmentation des LDL à l'électrophorèse.
- Cholestérol HDL bas.
- Triglycérides normaux.
- sérum clair.

3- Les hyperlipidémies de type IIb : les hyperlipidémies mixtes de types IIb

L'hyperlipidémie mixte de types IIb est fréquente, La nature des anomalies génétiques est encore inconnue. Il ya une surproduction hépatique de l'apo B et des VLDL, donc une augmentation des LDL.

- **Clinique**

- Dépôts moins fréquents que dans le type IIA
- Arc cornéen
- Xanthélasma
- Risque athérogène très important.

- **Biologie**

- Augmentation du Cholestérol Total (Augmentation des LDL à l'électrophorèse)
- Diminution du Cholestérol HDL
- Augmentation des triglycérides (Augmentation des VLDL à l'électrophorèse)
- Sérum opalescent

4- Les hyperlipidémies de type III : L'hyperlipidémie mixte (dysbétalipoprotéïnémie) de type III

La dysbétalipoprotéïnémie est rare, elle s'exprime à l'âge adulte. Elle est associée au phénotype E-2/E-2, qui détermine un défaut de captation des IDL par le foie. D'autres facteurs interviennent, ce sont l'obésité, l'alcoolisme, l'hypothyroïdie et le diabète.

- **Clinique**

- xanthomes des plis palmaires
- xanthomes tubéreux
- Risque athérogène très important.

- **Biologie**

- Augmentation du Cholestérol total (présence des IDL et remnants de chylomicrons à l'électrophorèse : Broad β)
- Diminution du cholestérol LDL et cholestérol HDL
- Augmentation des triglycérides (augmentation des VLDL à l'électrophorèse)
- Sérum opalescent

5- Les hyperlipidémies de type IV : L'hypertriglycéridémie endogène

L'hypertriglycéridémie endogène est fréquente. Les bases moléculaires sont incertaines ; il ya une augmentation de la synthèse hépatique des VLDL. La transmission est autosomique dominante.

- **Clinique**
 - Asthénie post-prandiale.
 - Céphalées, troubles dyspeptiques.
 - Absence de risque athérogène.
- **Biologie**
 - Augmentation des triglycérides (augmentation des VLDL à l'électrophorèse)
 - Cholestérol total normal ou augmenté
 - Cholestérol HDL diminué
 - Sérum opalescent

6- Les hyperlipidémies de type V : L'hypertriglycéridémie majeure endogène et exogène

L'hypertriglycéridémie majeure endogène et exogène associe les mécanismes du type I et IV

- **Clinique**
 - Xanthomes éruptifs.
 - Risque de pancréatite.
- **Biologie**
 - Augmentation des triglycérides (présence de chylomicrons et augmentation des VLDL à l'électrophorèse).
 - Cholestérol normal ou augmenté.
 - Sérum lactescent.

AUTRES HYPERLIPOPROTEINEMIES PRIMITIVES

Certaines hyperlipoprotéïnémies n'entrent pas dans la classification de Fredrickson, elles comprennent :

1- Les hypoalphalipoprotéïnémies

Plusieurs causes rares de déficiences sévères en HDL, avec une concentration inférieure à 0,1mg/l ont été décrites. Malgré, les taux effondrés des HDL, ces syndromes ne semblent pas associés à un risque accru d'athérosclérose précoce. Parmi les défauts identifiés :

- Mutations du gène de l'apoAI .
- Déficit en lécithine cholestérol acyltransférase (LCAT).
- Mutations du gène du récepteur ABCA1 (*ATP-binding cassette A1*) impliqué dans le transfert du cholestérol des cellules vers les HDL (maladie de Tangier).

2- L'hyperalphalipoprotéïnémie

Ces sujets présente une augmentation de la fraction HDL , et présentent donc un risque cardiovasculaire diminué.

3- L' hyperlipidémie combinée familiale

L' hyperlipidémie combinée familiale est due à une surproduction hépatique de l'apo B, conduisant à une augmentation de la sécrétion des VLDL et à la conversion des LDL à partir des VLDL ; le cholestérol et/ou les triglycérides plasmatiques peuvent être élevés. Son mode de transmission est probablement autosomique dominant.

4- Augmentation de le la Lp(a)

Le risque athérogène est très élevé.

B- LES HYPERLIPIDEMIES SECONDAIRES

Les hyperlipidémies secondaires sont la conséquence de nombreuses pathologies ou de prise de certains médicaments. Elles peuvent régresser par le seul traitement de l'agent causal.

Les plus fréquentes sont représentées dans le tableau n° 1.

Pathologie Métabolique	Type selon Fredrickson	Caractéristiques
Diabète (type I ou II)	IV ou IIb	↓ Activité de la LPL (↓ insuline) ↑ Synthèse des VLDL (↓ insuline)
Obésité	IV	↑ VLDL L'association : Obésité, hypertension, diabète type II Est dénommée syndrome X , caractérisé par : ↓ cholestérol HDL ↑ risque cardiovasculaire
Hyperuricémie , goutte	IV ou IIb	
Cholestase intra- ou extra-hépatique	IIa ou IIb	Lipoprotéines anormales : lipoprotéine X ↓ activité LCAT (présence des sels biliaires ?)
Insuffisance rénale chronique	IV	↑ Synthèse VLDL ↓ Catabolisme des VLDL (↑ apoCIII , déficit de la lipase hépatique)
Syndrome néphrotique	IV ou IIb	↑ Synthèse VLDL et ↓ Catabolisme des VLDL (↓ activité de la lipase hépatique)
Pathologies hormonales		
Hypothyroïdie	IIa ou IIb	↓ catabolisme des LDL et du cholestérol
Hyperlipoprotéïnémies iatrogènes		
β –bloquants	IV	↓ activité LPL
Corticoïdes	IV ou IIb	

Tableau n°1 Les hyperlipidémies Secondaires

Références bibliographiques

(1) Biochimie clinique, P.Valdiguié , coord .,

(3) Biochimie pathologique , J.Delatre et al.

Editions médicales internationales,
Paris (2000).
(2) Traité de nutrition clinique de l'adulte ,
A.Basdevant et al. Médecine-Sciences
Paris (2001).

Médecine-Sciences Flammarion ,
Paris (2003).
(4) Biochimie médicale, WJ.Marshall et al.
Elsevier SAS(2005).