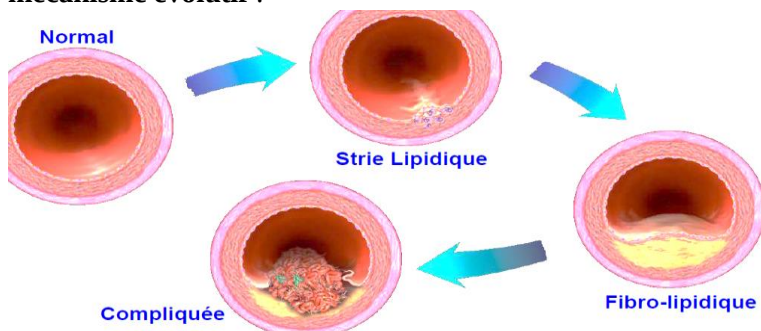


I – Athérosclérose : une maladie cardiovasculaire et métabolique :

Mécanisme évolutif :

C'est une maladie qui existe depuis la nuit des temps (description d'artères tibiales sur les momies). C'est un **mécanisme évolutif** :



Strie lipidique : média des artères, Caractère résolutif
Fibro-lipidique : Réaction inflammatoire, charpente fibreuse avec cœur lipidique, risque de complication
Compliquée : rupture de cette plaque « compliquée » → agrégation, obturation

Localisations ? Artères de gros diamètre et bifurcation (aorte et coronaire, aorte abdominale)

Traductions cliniques et épidémiologie :

Le tabac est un réel facteur de risque pour les maladies cardiovasculaires. Les pathologies CV sont les leaders dans le domaine. Pour la France, ça n'est que pour les Hommes ou le cancer a dépassé les maladies cardiovasculaires. Elle a tendance à diminuer (signe d'amélioration du système de santé/prévention). **Inversion cancer et pathologie ischémique** (sauf si on prend en compte les AVC dans les pathologies cardiovasc ou là ça redevient le 1^{er})
 On n'est plutôt pas trop mal dans les MCV par rapport à la Russie.

Facteurs de risques : établis par des études cas-témoins

→ **ORIGINE MULTIFACTORIELLE** (souvent intrinsèquement liés)

Non modifiables	Modifiables
Age : > 50 ans chez l'homme > 60 ans chez la femme	Dyslipidémie : Augmentation Cholestérol totale Augmentation LDL-Cholestérol Diminution HDL-Cholestérol (à l'échelle de la population SEULEMENT)
Sexe (masculin)	Hypertension
Antécédents familiaux	Obésité
Origine ethnique (génétique)	Diabète
	Sédentarité
	Tabagisme
	Alimentation pauvre en fruits, végétaux

Une étude a mis en évidence que :
[ApoB]/[ApoA1]
 = 5 (concentration sérique) → x3,25 athérosclérose précoce
Tabagisme → x3 athérosclérose précoce

II – Les lipoprotéines :

Transport dans un liquide hydrophile de molécules hydrophobes (Ch, TG PPL)

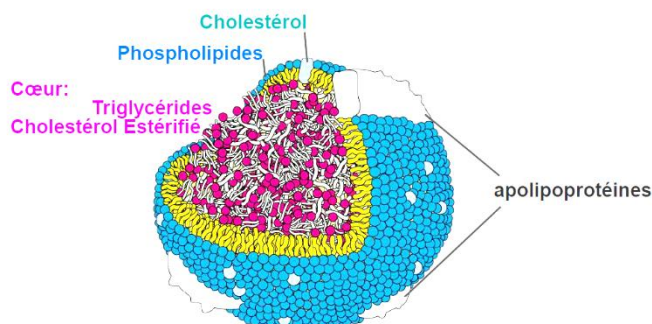
/!\ → Ch avec OH souvent estérifié avec AG, donc même s'il est un peu hydrophile l'AG gâche tout

Transporteurs des lipides : les lipoprotéines (grandes diversités (variations de contenu) avec des fonctions variées)

Cholestérol et TG ne sont pas du tout en lien dans leur métabolisme mais transportés par les mêmes camions, donc c'est pour ça qu'ils sont liés dans les dyslipidémies, ils sont transportés ensemble.

TG → Métabolisme énergétique

Cholestérol → Structural, Hormone



BIOLOGIE CARDIO-VASCULAIRE

La **dénomination** : CM // VLDL, LDL // HDL est issue de l'ultracentrifugation (méthode d'étude avec Electrophorèse (Lipidogramme))

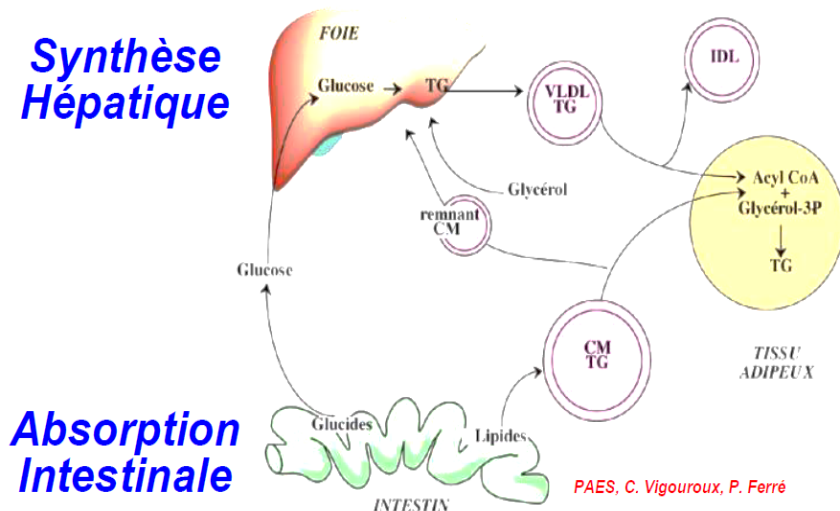
	CM (entérocyte)	VLDL (hépatocyte)	LDL	HDL
Taille	++++	+++	++	+
Protéines	+	++	+++	++++
Cholestérol	+	++	++++	++
Triglycérides	++++	+++	+	+
Apolipoprotéines	ApoB (PM>500kDa, non échangeable = collé) 48 100 100			ApoA1 (PM 100kDa échangeable)

Plus il y a de protéines, plus c'est dense.

Triglycérides	Cholestérol
Transportés par CM, VLDL, LDL (Distribution des lipides)	HDL (retour élimination , remise en circulation des Lipoprotéines)
Entièrement dégradable	Non dégradable mais se transforme
Energie	
Signaux	
Membranes	

III – Origines des lipides transportés

Acide Gras et Triglycérides



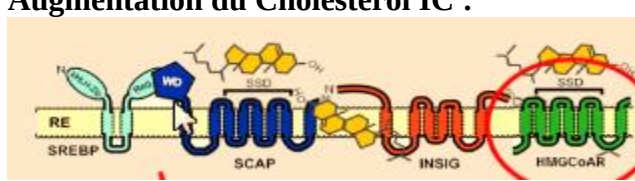
Absorption intestinale :

Lipase pancréatique hydrolyse TG en MGet 2AG , reconstitution à l'intérieur de l'entérocyte de TG avec ApoProt → CM (TG) dans la lymphe puis Veine porte

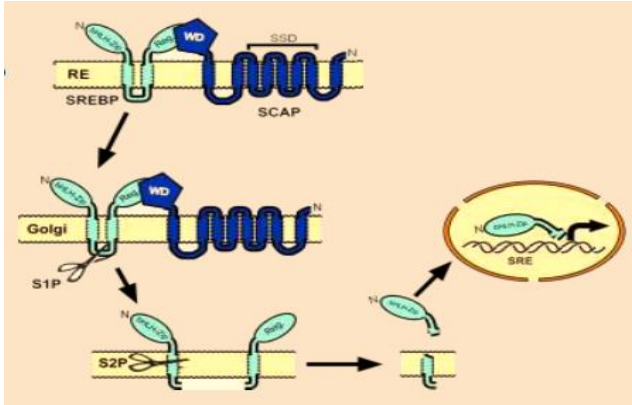
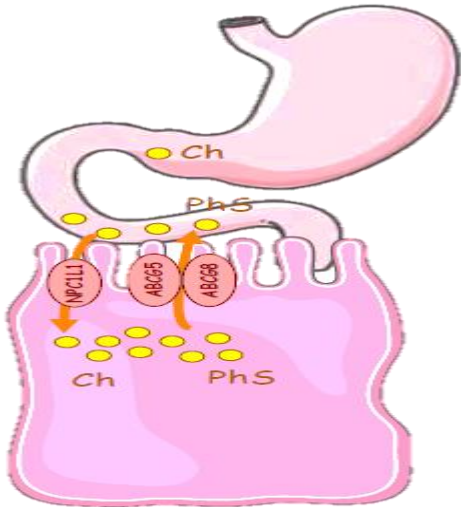
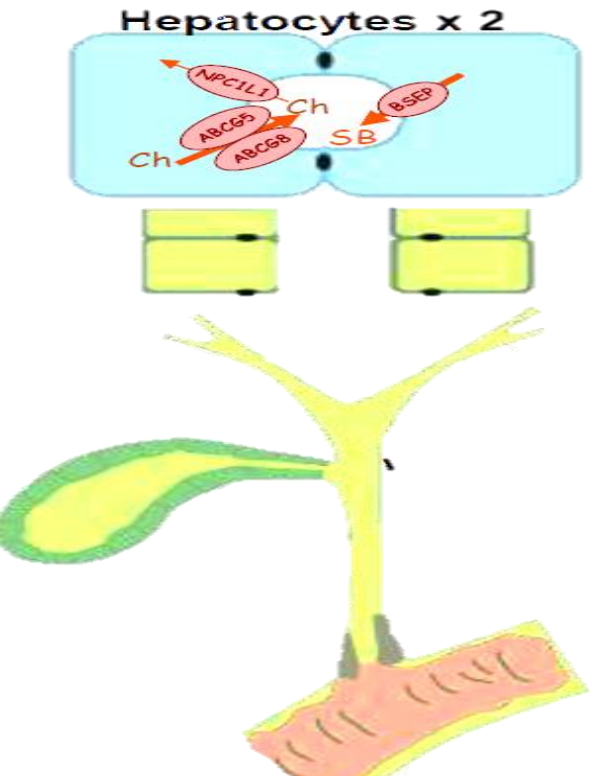
Synthèse hépatique :

Entrée glucose et AG = pas bon Mitochondries bourré Acétyl-CoA (issu du glucose et des Acides gras) donc Lipogenèse. Lipides à exporter car trop de lipides en dehors du TA c'est dangereux : lipotoxicité

Cholestérol et voies métaboliques

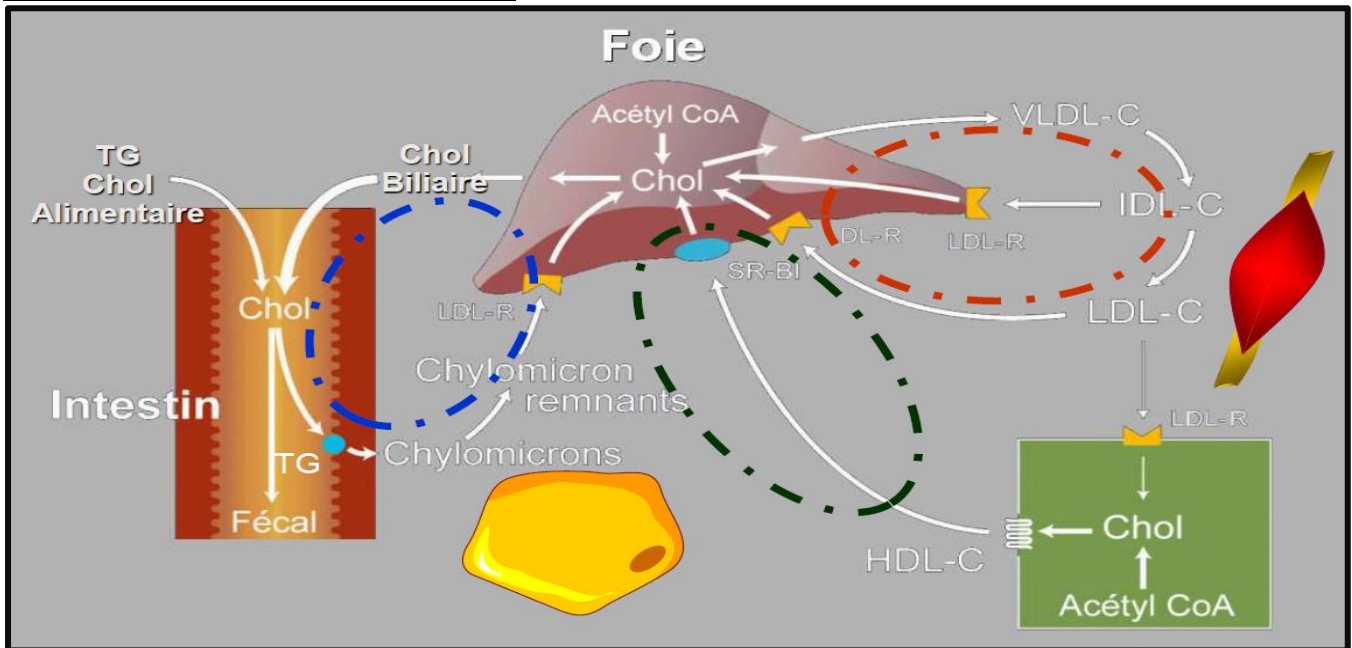
Synthèse → distribution aux Tissus périphériques	Action importante de l' HMG-CoA Réductase (cible thérapeutique majeur) Synthèse de Cholestérol à partir d' Acétyl-CoA en 43 étapes et à la 2 ^{ème} : régulation	Augmentation du Cholestérol IC :  = Pas de bourgeonnement, SCAP n'est plus redirigé vers le GOLGI pour sa maturation, le complexe formé est bloqué = Diminution de l'HMG CoA Réductase qui est dégradée = Diminution synthèse de Cholestérol
---	--	---

BIOLOGIE CARDIO-VASCULAIRE

	Modèle Facteur Trans (SREBP) qui interagit avec séquence CIS-régulatrice nucléotidique (SRE)	Diminution du Cholestérol IC :  Augmentation expression HMGCoAR et <u>LDL-Récepteur</u> donc Augmentation de Synthèse du Cholestérol, et Augmentation de la captation du Cholestérol
Absorption intestinale : Apport alimentaire : 300 à 600 mg/J	Transporteur spécifique : Entrée des Stérols (CH : animaux, PhS : végétaux) NPC1L1 « Niemann Pick C1 Like 1 » Compétition avec Phytostérols : Ré-exportation dans la lumière intestinale par l'hétérodimère ABCG5/ABCG8 20x plus de CH qui circule que de PhS dans l'organisme.	
Elimination biliaire 800 à 1100mg/j de Cholestérol et ses dérivés éliminés dans les selles	➔ Sous forme de Cholestérol non modifié : sécrétion par ABCG5/ABCG8, réabsorption par NPC1L1 (comme entérocyte, NPC1L1 empêche la précipitation de la bile, c'est un frein par rapport à ABCG5/ABCG8) Pas de compétition PhS/CH dans les hépatocytes car : - ABCG5/ABCG8 : pas de « racisme » du CH non estérifié - absence de PhS ➔ Sous forme de sels biliaires, sécrétion par BSEP (Bile Salt Export Pump) : indispensables à la digestion, émulsion des lipides pour permettre l'action des lipases	Hépatocytes x 2 

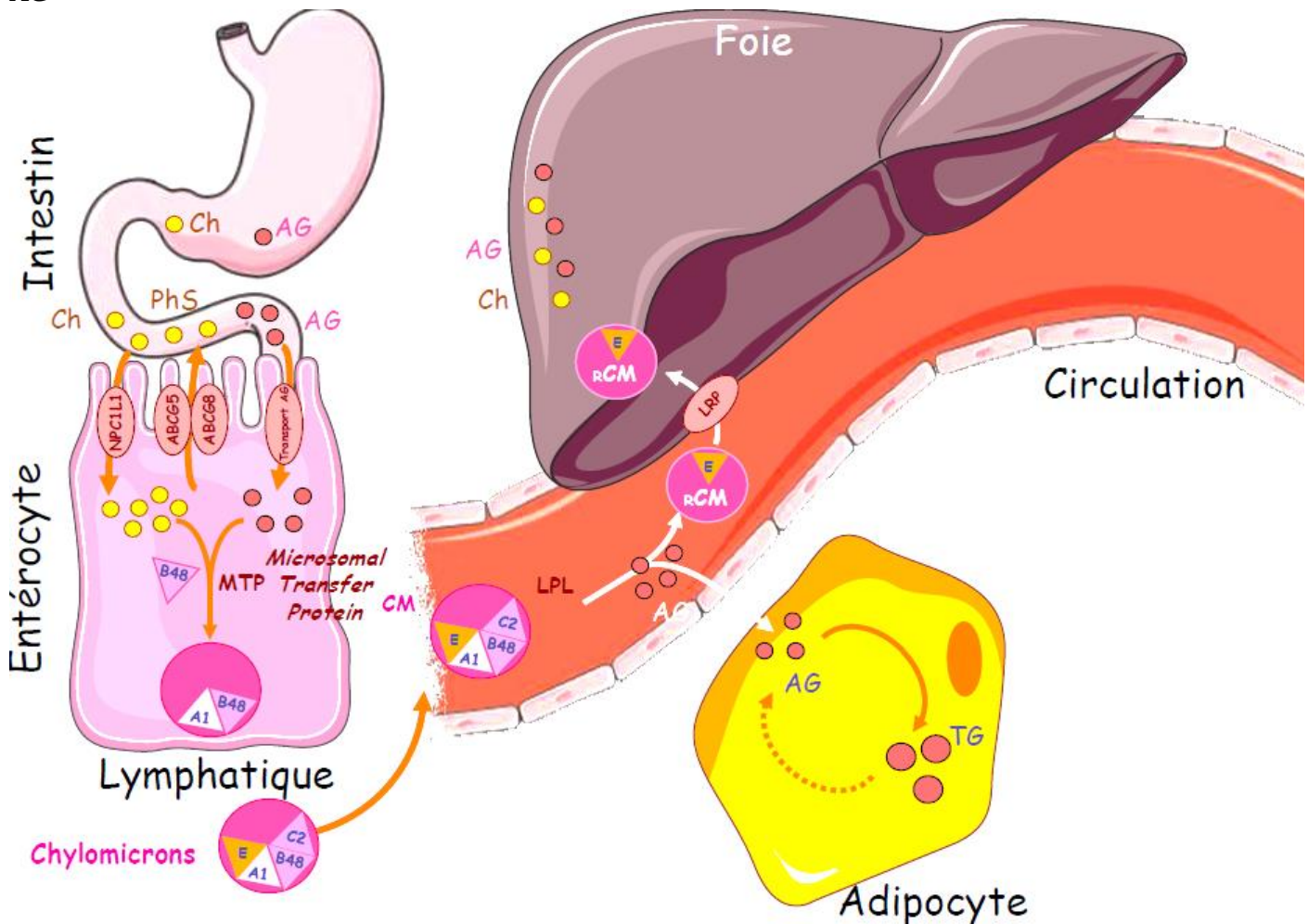
IV – Métabolisme des lipoprotéines

Trois grandes voies reliées et régulées



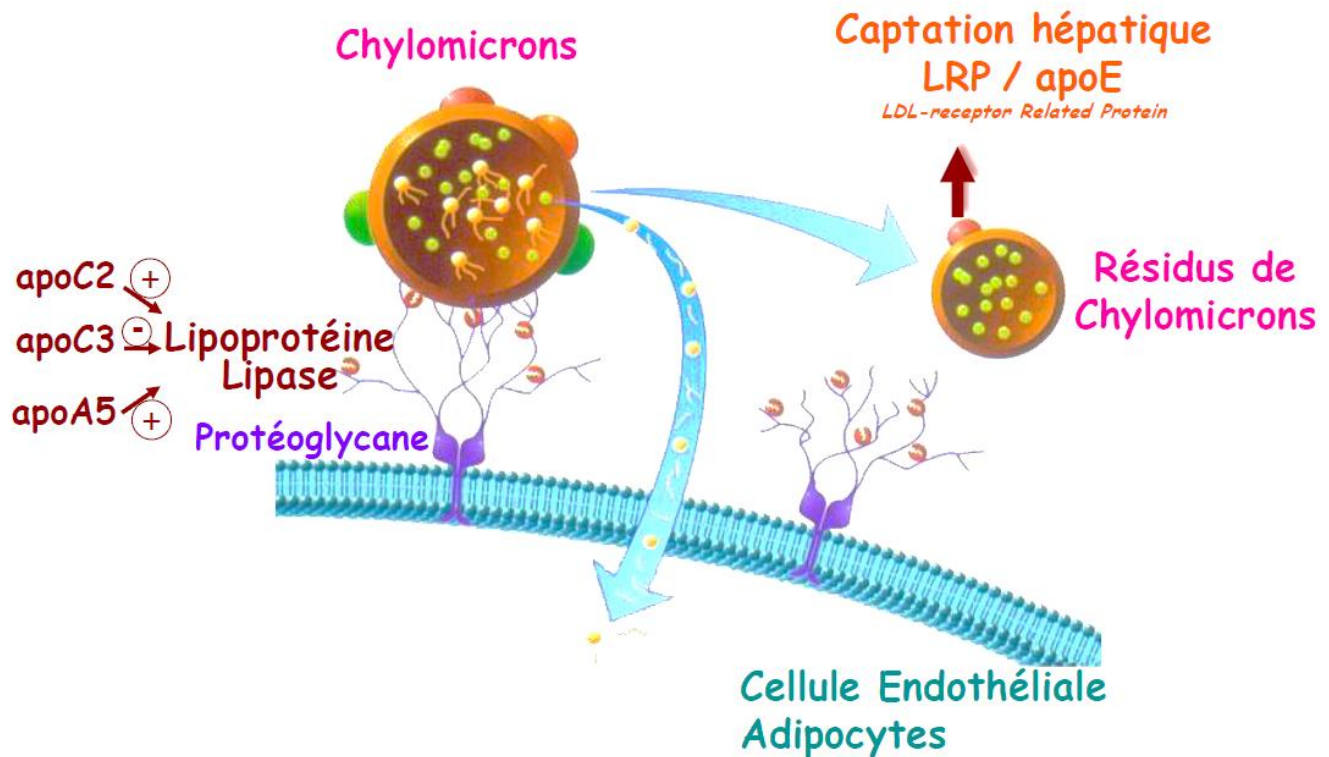
Voie exogène : distribution des lipides issus de l'absorption (CM) : Absorption

AG



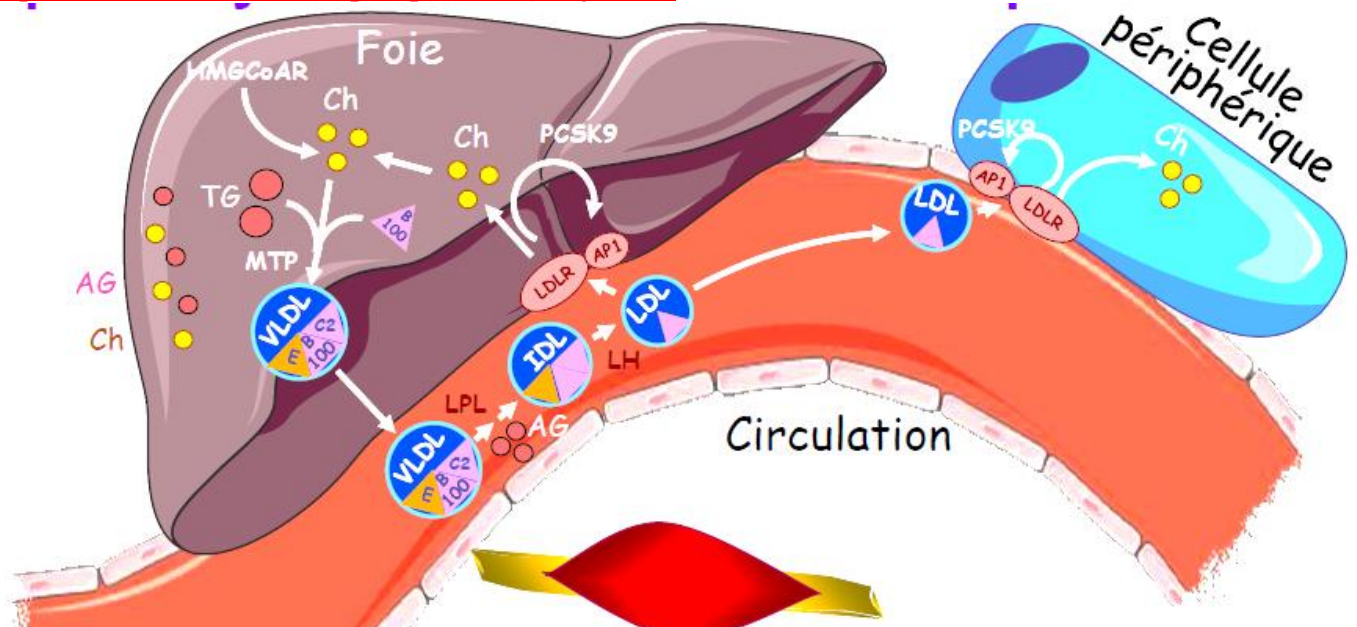
CM → Lymph → Veine porte → Foie (hydrolyse des TG par LPL, libération d'acides gras) → Résidus de CM captés par récepteur LRP (foie)]

Edition de l'ApoB100 en ApoB48 au niveau ENTEROCYTAIRE SEULEMENT.



Sur la membrane de la cellule : insuline favorise translocation de la LPL (IC → EC) : plus on bouffe sucré plus on absorbe de la graisse. Les Apolipoprotéines (C2, C3 et A5) influencent la LPL et donc l'absorption graisseuse au niveau du foie. On parle de pic de CM en post prandiale. Au fur et à mesure de leur hydrolyse les CM deviennent des résidus. Ils sont captés par les ApoE au niveau intestinal.

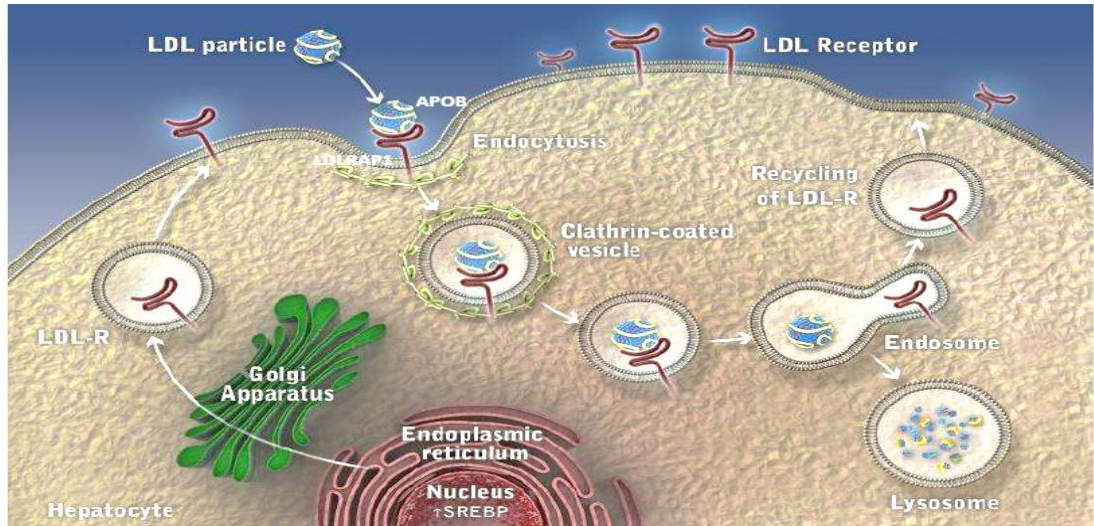
Voie endogène (lipides synthétisés ou redistribués par le foie, assemblage et sécrétion, catabolisme, rôle des récepteurs membranaires : en post prandiale) : Synthèse



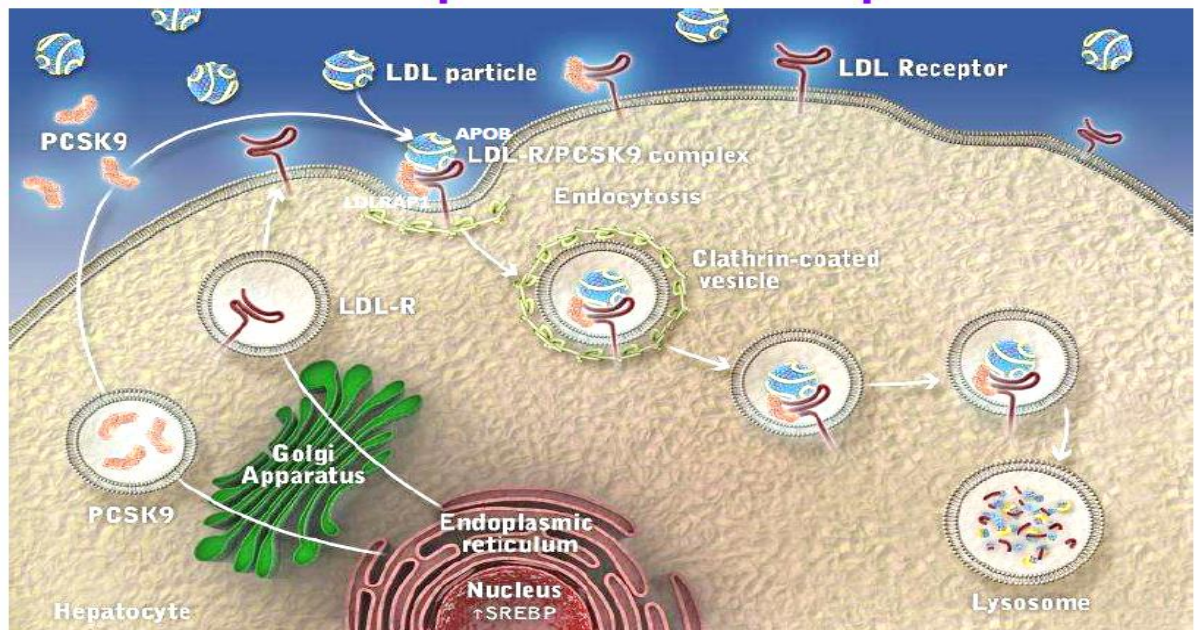
Formation de VLDL par le foie, cible de la LPL (TG), diminution en IDL puis suite à l'action de la LH en LDL.

BIOLOGIE CARDIO-VASCULAIRE

Captation de LDL
par LDL R par une
structure
spécifique de
l'ApoB de la LDL.
Double destin via
l'endocytose :
recyclage du LDL-R
ou Lysosome.



PCSK9
(2000) : réalise
un pont, un
complexe avec
LDR-R/ApoB.
Donc
Dégradation de
la Lipoprotéine
+ LDL R.
Donc peu de
LDL récepteurs
si PCSK9.



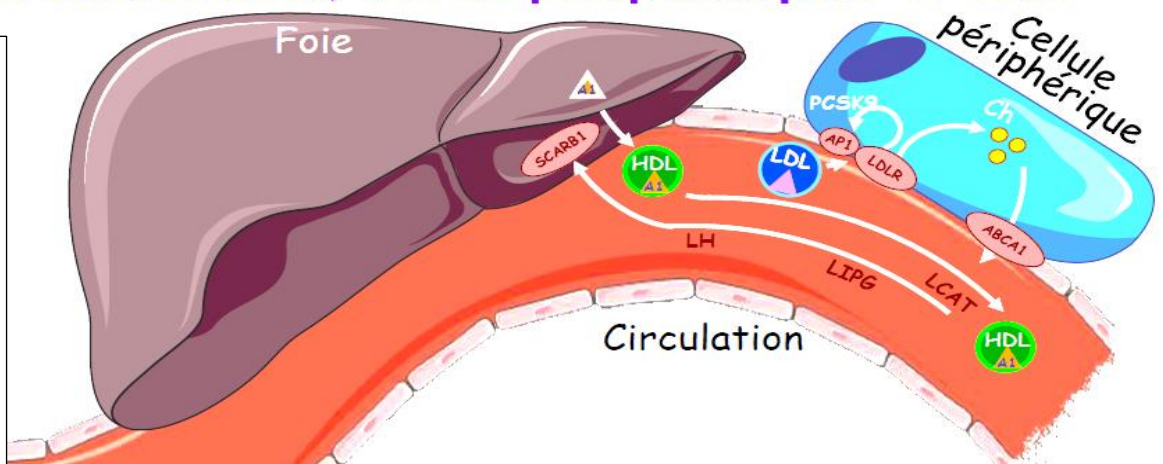
(↓ PCSK9) ↗ Expression LDLR = ↓ LDL circulant
(↑ PCSK9) ↘ Expression LDLR = ↑ LDL circulant

Voie inverse : retour du cholestérol, tissus périphériques, foie, efflux du cholestérol des cellules, origine et formation des particules HDL, métabolisme du HDL : relié aux voix endogènes et exogènes, cycle entre périphérie et foie) Elimination

Retour du cholestérol, tissus périphériques → foie

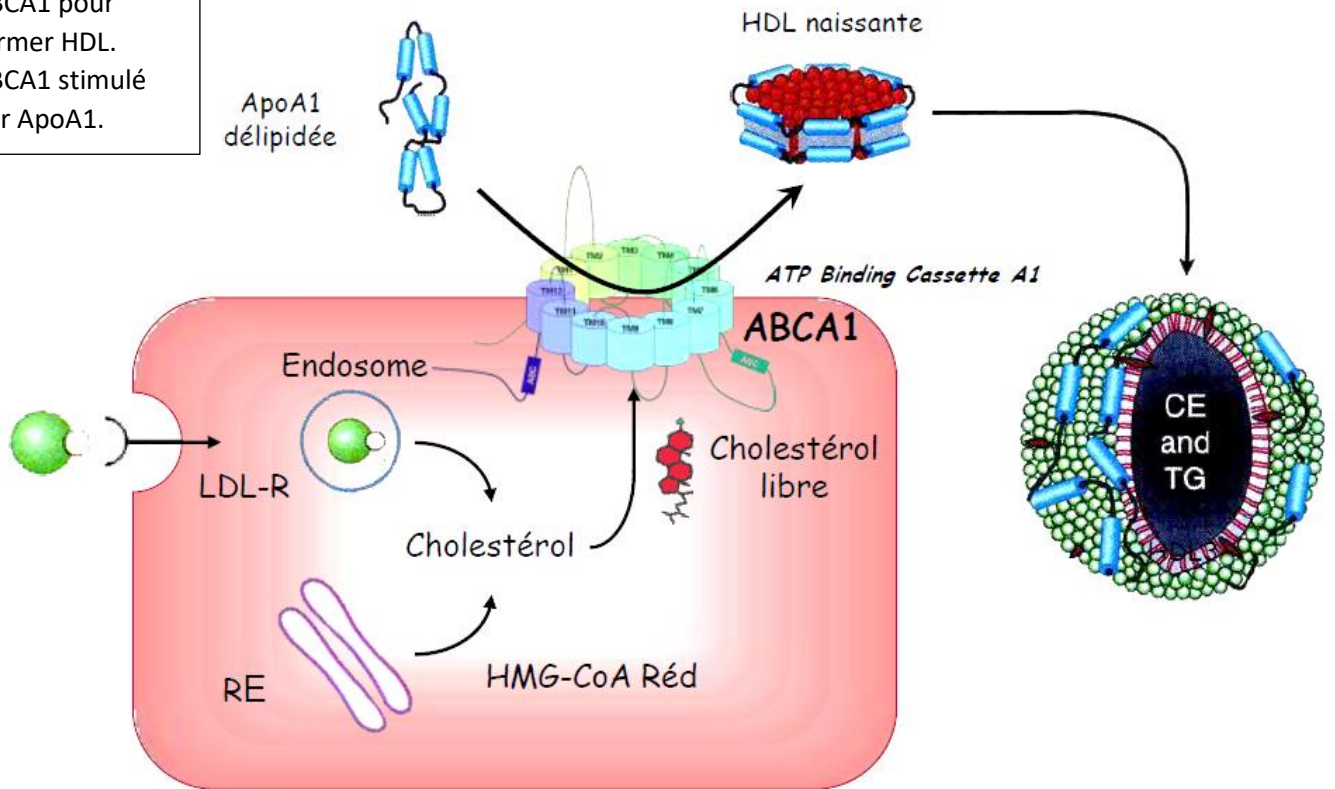
Tout ce qui permet
d'abaisser le LDL
Cholestérol réduit
le risque
cardiovasculaire.

Association LDL
élevé → Risque
cardiovasculaire.
Si **HDL bas**, risque
cardiovasculaire.



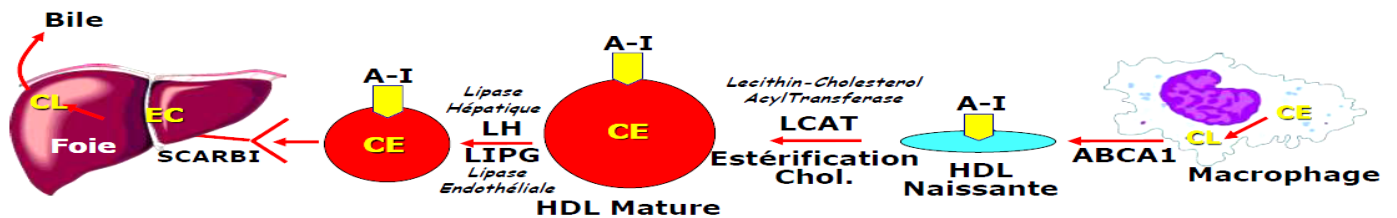
efflux du cholestérol des cellules

Sortie du Cholestérol par ABCA1 pour former HDL. ABCA1 stimulé par ApoA1.

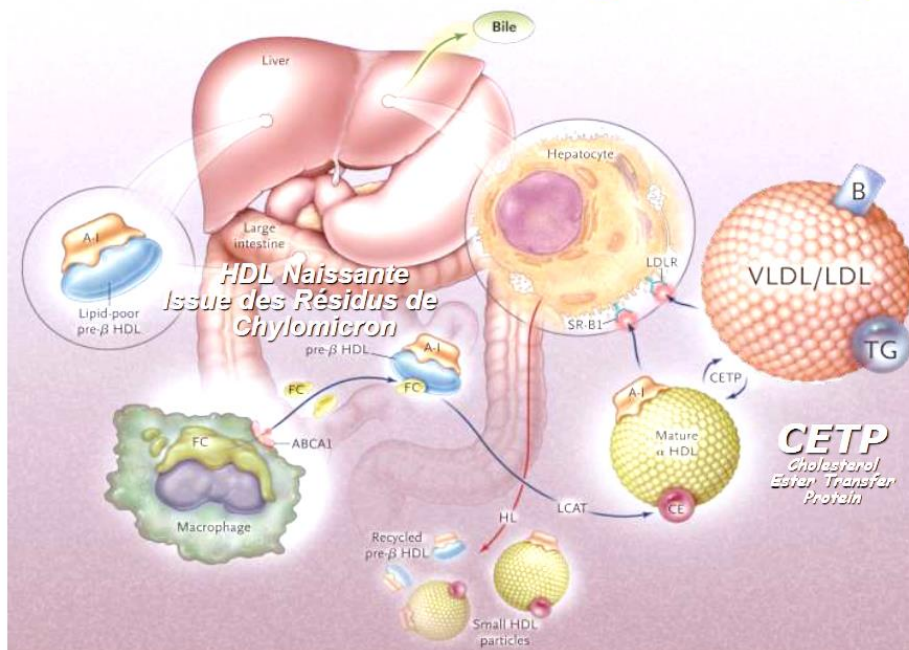


Cellule nérinhérine

origine et formation des particules HDL

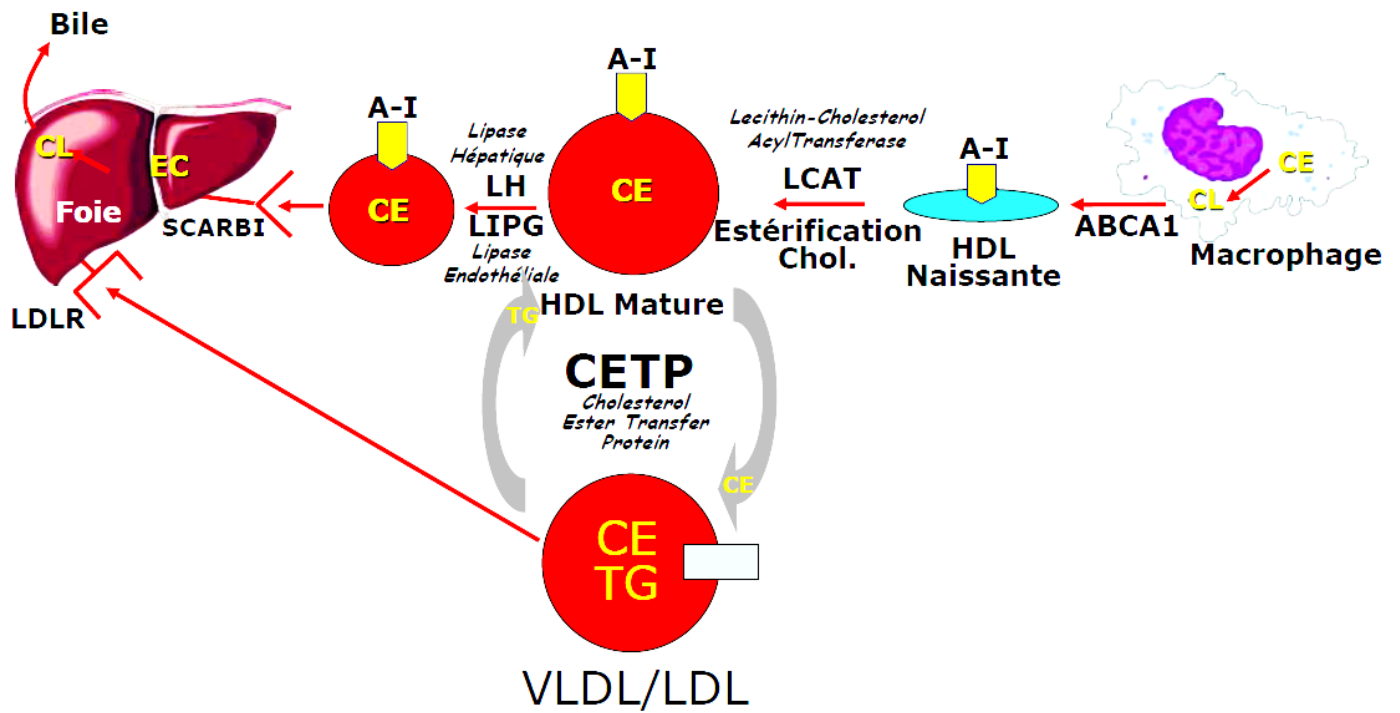


relié aux voix endogènes et exogènes

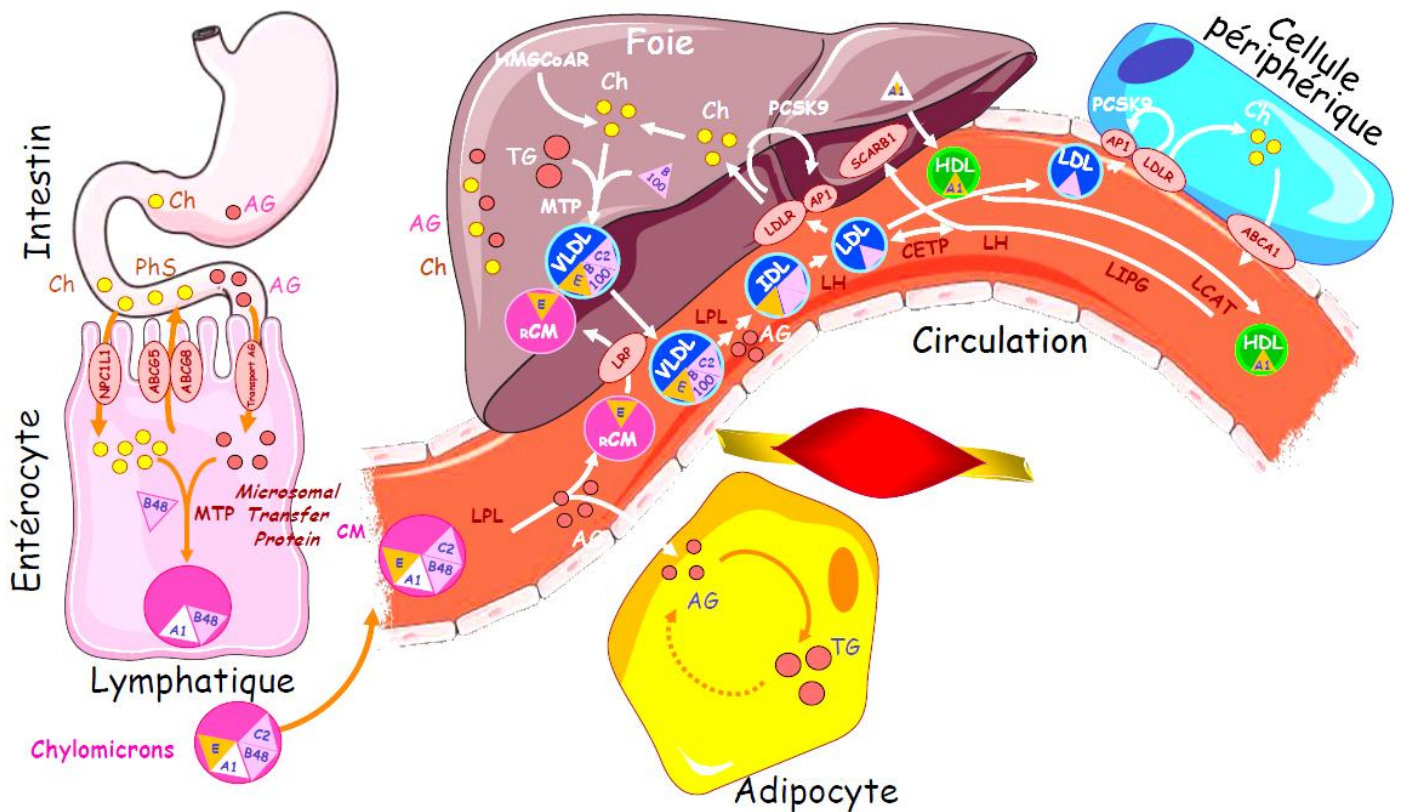


CETP = tuyau qui se branche entre HDL et VLDL/LDL pour échanger le cholestérol. Interaction entre voies endogènes et exogènes. HDL naissante issue des résidus de Chylomicron.

BIOLOGIE CARDIO-VASCULAIRE



Trois grandes voies reliées et régulées



j'ai pas fait la partie 2