

***ETUDE DU TRANSPORT DES LIPIDES
CHEZ DES PATIENTS A HAUT
RISQUE D'ATHEROSCLEROSE***

Présentée par: LARBAOUI Djlali

Directeur de Thèse: M. ASSAMI M. K Maître de conférences ENSA. El-Harrach
Année Universitaire: 2010 / 2011

Devant le jury : Président: M.BELLAL M.M. Professeur ENSA. El-Harrach Examineurs: AGLI A.
Professeur INATAA, Université de Constantine Mme OULAMARA H Maître de conférences INATAA,
Université deConstantine

Table des matières

AVANT-PROPOS . . .	6
REMERCIEMENTS . . .	7
RESUME . . .	8
ABSTRACT . . .	9
ص غ ل م ل ا . . .	10
ABREVIATIONS . . .	11
INTRODUCTION . . .	13
PREMIERE PARTIE:ETUDE BIBLIOGRAPHIQUE . . .	16
I.LES LIPOPROTEINES . . .	16
I.1. Historique . . .	16
I.2. Structures et fonctions des lipoprotéines . . .	17
I.3. Le métabolisme des lipoprotéines . . .	21
I.4. Les autres fonctions des lipoprotéines . . .	37
I.5. Conclusion . . .	37
II.LES LIPIDES TRANSPORTÉS . . .	38
II.1. Les triacylglycérols . . .	38
II.2. Les Phospholipides . . .	41
II.3. Le cholestérol . . .	43
III. LES APOLIPOPROTEINES . . .	46
III.1. Les Apolipoprotéines A . . .	46
III.2. L'Apolipoprotéine (a) . . .	49
III.3. Apolipoprotéines B . . .	49
III.4. Les Apolipoprotéines C . . .	50
III.5. Apolipoprotéine E . . .	51
III.6. Apolipoprotéine D . . .	53
III.7. Apolipoprotéine F . . .	53
III.8. Apolipoprotéine G . . .	53
III.9. Apolipoprotéine H . . .	53
III.10. Apolipoprotéine J . . .	54
III.11. Apolipoprotéine L . . .	54
III.12. Apolipoprotéine M . . .	55
III.13. Apolipoprotéine N . . .	56
III.14. Apolipoprotéine R . . .	56
III.15. Apolipoprotéine SAA . . .	56
III.16. Apolipoprotéine T . . .	57
III.17. Les apolipoprotéine échangeables . . .	57
III.18. Les glycosylations des apolipoprotéines . . .	57
IV. LES RECEPTEURS DES LIPOPROTEINES . . .	58
IV.1. Les transporteurs ABC (ATP Binding Casette) . . .	58
IV.2. Les récepteurs “scavengers” . . .	59

IV.3. Les récepteurs aux HDL . . .	62
IV.4. Les récepteurs aux LDL . . .	63
V. LES ENZYMES DU METABOLISME DES LIPOPROTEINES . . .	67
V.1. Les protéines de transfert des lipides . . .	67
V.2. Les lipases . . .	68
V.3. La protéine microsomale de transfert des triglycérides . . .	70
V.4. L'acétylhydrolase du facteur d'activation des plaquettes . . .	71
V.5. Les Paraoxonases . . .	71
VI. PATHOLOGIES ASSOCIEES AU METABOLISME LIPOPROTEINIQUE . . .	72
VI.1. La Maladie d'Alzheimer . . .	72
VI.2. Les Dyslipidémies . . .	73
VI.3. Maladies génétiques . . .	75
VI.4. Athérosclérose . . .	79
VI.5. Maladies cardiovasculaires . . .	101
DEUXIEME PARTIE: MATERIEL ET METHODES . . .	103
I.Populations étudiées . . .	103
I.1. Population d'hypertendus . . .	103
I.2. Population témoin . . .	104
II.Méthodes . . .	104
II.1. Evaluation du niveau socio-économique, de la consommation et des habitudes alimentaires des patients et des témoins . . .	104
II.2. Prélèvement des échantillons sanguins . . .	105
II.3. Analyses biochimiques . . .	105
III.Analyse statistique . . .	110
TROISIEME PARTIE: RESULTATS ET DISCUSSION . . .	111
I.Facteurs nutritionnels et maladies cardiovasculaires . . .	111
I.1. Rôle de certains nutriments dans l'alimentation . . .	111
I.2. Rôle de certains aliments . . .	114
I.3. Mode alimentaire . . .	116
I.4. Mode de vie . . .	116
II.Enquête socio-économique et consommation alimentaire des patients à haut risque d'athérosclérose comparés aux témoins . . .	116
II.1. Résultats . . .	117
II.2. Discussion . . .	119
III- Teneurs enlipides et en protéines chez les patients à haut risque d'athérosclérose . . .	129
III.1. Résultats . . .	130
III.2. Discussion . . .	134
IV – Etude quantitative et qualitative des lipoprotéines chez des patients à haut risque d'athérosclérose . . .	137
IV.1. Résultats . . .	138
IV.2. Discussion . . .	147
V.1. Résultats . . .	151

V.2. Discussion . .	157
CONCLUSION GENERALE . .	161
BIBLIOGRAPHIE . .	163
Annexe . .	229

AVANT-PROPOS

De nos jours, les pathologies associées aux accumulations lipidiques dans l'organisme humain, telle l'obésité ou l'athérosclérose favorisant les maladies cardiaques, prennent une importance croissante dans les questions de santé. Ces pathologies sont généralement la conséquence de nos modes de vie modernes qui permettent l'accession facile et rapide à une nourriture riche et abondante couplée à une sédentarité permanente et un manque d'activité physique patent. Ces maladies sont consécutives à des apports caloriques supérieurs à la dépense énergétique aboutissant à un surplus de stockage des graisses. Le grand public s'intéresse de plus en plus à ces problématiques notamment à cause de pressions sociales, esthétiques mais aussi en raison de leurs conséquences sur la santé. Cet engouement a entraîné l'apparition de produits et de services spécialisés telle que les régimes d'amaigrissement ou les alicaments, dont les actions et l'efficacité restent à démontrer.

La compréhension des mécanismes régulant le métabolisme des lipides peut permettre de mieux appréhender et de mieux lutter contre les dysfonctionnements qui leur sont associés. Un des aspects importants de ce métabolisme est le transport des lipides, cholestérol et triglycérides, dans l'organisme des lieux d'absorption aux lieux de stockages et d'utilisations. Ce transport est assuré par les lipoprotéines et il intègre de nombreux acteurs cellulaires, comme des récepteurs, et des acteurs circulants comme les apolipoprotéines, constituants protéiques des lipoprotéines, ainsi bien sûr que les lipides eux-mêmes. De nombreux dysfonctionnements sont associés à ce métabolisme des lipoprotéines et à ces acteurs entraînant de nombreux troubles physiopathologiques.

Ce mémoire de thèse présente dans sa partie introductive le métabolisme des lipoprotéines ainsi que les acteurs impliqués et les pathologies connues à ce jour, qui leur sont associées. Les travaux détaillés ici concernent l'estimation de la ration alimentaire des patients à haut risque d'athérosclérose et voir s'il existe une éventuelle relation entre le haut risque d'athérosclérose, le mode de vie des patients ainsi que le type d'aliments consommés, la détermination des teneurs sériques en lipides et en protéines chez les patients à haut risque d'athérosclérose, l'étude quantitative et qualitative des lipoprotéines, l'étude comparative entre les quantités et la composition des HDL₂ et HDL₃ et de l'activité de la Lécithine Cholestérol Acyl Transférase (LCAT) chez ces patients et enfin la détermination de l'influence de l'hypertension associée ou non à un, deux, trois ou quatre facteurs de risque sur le profil lipidique et lipoprotéique chez les patients à haut risque d'athérosclérose.

REMERCIEMENTS

En préambule à ce travail je tiens à remercier tous ceux qui y ont contribué de près ou de loin.

Un immense merci à mon directeur de thèse, le Docteur Mustapha Kamel ASSAMI pour son encadrement, son écoute et ses judicieux conseils scientifiques et techniques tout au long de ces années de thèse.

J'adresse mes plus sincères remerciements à:

- Monsieur BELLAL Mouhand Mouloud, Professeur à l'ENSA El-Harrach pour l'honneur qu'il me fait en présidant le jury de ma thèse.
- Monsieur AGLI Abdel Nacer, Professeur à Institut de la Nutrition, de l'Alimentation et des Technologies Agro-Alimentaires (INATAA), Université de Constantine, qui me fait le grand honneur de siéger à ce jury
- Madame OULAMARA Hayet, Maître de conférences à Institut de la Nutrition, de l'Alimentation et des Technologies Agro-Alimentaires (INATAA), Université de Constantine, qu'elle trouve ici, toute ma gratitude et ma reconnaissance pour l'honneur qu'elle me fait de siéger dans ce jury.
- Monsieur FERRADJI Ali, Maître de conférences (A) à l'ENSA El-Harrach, qui a accepté avec sollicitude notre invitation. Qu'il soit assuré de ma grande estime.
- Monsieur BITAM Arezki, Maître de conférences (A) à la Faculté Agrovétérinaire, Université de Blida, et lui suis gré d'avoir accepté notre invitation pour siéger à ce jury.

RESUME

L'objectif de ce travail est de voir en quoi les facteurs de risque de l'athérosclérose modifient les paramètres sériques lipidiques et/ou apoprotéiques. Pour ce faire, huit groupes de patients sont constitués: GI: HTA seule; GII: HTA + diabète; GIII: HTA + obésité; GIV: HTA + diabète + obésité; GV: HTA + coronaropathie (angor ou infarctus du myocarde); GVI: HTA + coronaropathie + diabète; GVII: HTA + coronaropathie + obésité; GVIII: HTA + coronaropathie + diabète + obésité. L'estimation de la ration alimentaire a montré que ces patients ont une alimentation à prédominance pour les protéines animales (58% des protéines totales), les acides gras saturés (43% des acides gras totaux), les glucides simples (37% des glucides totaux), la part des acides gras monoinsaturés est de 34% des acides gras totaux, les glucides complexes de 63% des glucides totaux. Cette population n'a aucune activité physique et elle est caractérisée par un niveau socioéconomique au dessous de la moyenne (48% sans emploi, 30% avec un niveau scolaire bas et 45% font partie de familles nombreuses). Chez tous les patients, les teneurs sériques protéines totales, albumines et globulines ne montrent aucune différence significative. L'Apo AI est diminuée et l'Apo B100 est augmentée chez tous les patients et donc peuvent être considérées dans cette étude comme de bons indicateurs de la maladie cardiovasculaire. Le cholestérol total augmente progressivement en fonction du nombre de facteurs de risque d'athérosclérose et avec la coronaropathie. Les triglycérides sont aussi augmentés mais restent dans la limite de la normale. La quantité de VLDL est élevée et sa composition montre une augmentation des TG, en particulier chez les patients avec coronaropathie. La quantité de LDL est diminuée et sa composition présente une augmentation anormale des TG et CL et une diminution en EC et PL. Les quantités de HDL₂ et de HDL₃ sont diminuées et leurs compositions montrent une augmentation des TG, CL associée à une diminution de HDL₂-EC. Il peut être suggéré que la diminution des HDL₃-PL contribue à la réduction de l'activité de la lécithine-cholestérol-acyl-transférase (LCAT), ce qui entraîne une diminution des esters de cholestérol des HDL₂. Nos résultats montrent que les taux élevés de deux paramètres sériques associés (CT et TG) sont de bons indicateurs du risque d'athérosclérose. De plus, les meilleurs marqueurs de l'athérosclérose au niveau des VLDL sont les teneurs élevées en TG et au niveau des sous-fractions HDL₂ et HDL₃ une teneur faible en cholestérol ainsi que le rapport CT/ HDL₂-EC élevé.

Mots clés : Risque d'athérosclérose - Ration alimentaire - hypercholestérolémie -Lipoprotéines – Lécithine-cholestérol-acyl-transférase.

ABSTRACT

The objective of this work was to study the impaired lipid and apoproteins transport in patients with various atherosclerosis high risk. Eight groups of patients were made up: GI: HTA alone; GII: HTA + diabetes; GIII: HTA + obesity; GIV: HTA + diabetes + obesity; GV: HTA + coronaropathy (angina pectoris or myocardial infarction); GVI: HTA + coronaropathy + diabetes; GVII: HTA + coronaropathy + obesity; GVIII: HTA + coronaropathy + diabetes + obesity. Moreover, the estimation of food consumption in this population showed that patient's consumption was higher for animal proteins (58% of total proteins), saturated fatty acids (43% of total fatty acids), simple carbohydrates (37% of total carbohydrates), the share of the monounsaturated fatty acids was 34% of total fatty acids and 63% of complex carbohydrates. This sedentary population was characterized by lower part of the average socio-economic level (48% without employment, 30% with low school level and 45% belong to large families). Among all patients, total serum proteins contents, albumins and globulins do not show any significant difference. Apo AI was decreased and Apo B100 was increased among all patients and thus can be considered in this study as best markers of cardiovascular disease. Total cholesterol (TC) increases gradually according to atherosclerosis risk factors number and coronaropathy. Triacylglycerols (TG) were also increased but remain within the limit of normal values. VLDL amount was raised and its composition shows a significant increase of TG, particularly in patients with coronaropathy. LDL amount was decreased and its composition presents an abnormal increase of TG and unesterified cholesterol (UC) with reduction of CE and PL. HDL₂ and HDL₃ amounts were decreased and their compositions show an increase in the TG, UC associated with of HDL₂ – CE reduction. It can be suggested that HDL₃-PL reduction contributes to the reduction of lecithin-cholesterol-acyl-transferase (LCAT) activity, which causes a reduction in HDL₂-CE. Our results show that increase of associated serum parameters (CT and TG) were best indicators of high atherosclerosis risk. Moreover, high VLDL-TG, low HDL₂ and HDL₃ cholesterol as well as increased CT/HDL₂ .CERatio could be considered as good markers of high atherosclerosis risk.

Key words : high atherosclerosis risk – Food consumption - hypercholesterolemia - Lipoproteins - Lecithin-cholesterol-acyl-transferase.

ص خل مل ا

استهدف هذا العمل دراسة التغيرات الطارئة على الدهون والأوليوبروتينات لدي مرضى أكثر عرضة للإصابة بداء تصلب الشرايين. وعليه فقد تم تقسيم المرضى إلى ثمان فئات هي كالتالي: ف1: مرضى مصابين بارتفاع ضغط الدم، ف2: ارتفاع ضغط الدم + طء السكري، ف3: ارتفاع ضغط الدم + بدانة، ف4: ارتفاع ضغط الدم + طء السكري + بدانة، ف5: ارتفاع ضغط الدم + التهاب الشرايين التاجيين، ف6: ارتفاع ضغط الدم + طء السكري + التهاب الشرايين التاجيين، ف7: ارتفاع ضغط الدم + بدانة + التهاب الشرايين التاجيين، ف8: ارتفاع ضغط الدم + طء السكري + بدانة + التهاب الشرايين التاجيين. لا يمارس المرضى أي نشاط بدني. وأن غالب استهلاكهم الغذائي من البروتينات في الحيوانات (58% من مجموع البروتينات)، و الأحماض الدهنية المشبعة (43% من مجموع الأحماض الدهنية)، والكربوهيدرات البسيطة (37% من مجموع السكريات)، وقد كانت حصة الأحماض الدهنية غير المشبعة 34% من مجموع الأحماض الدهنية إضافة إلى 63% من الكربوهيدرات المعقدة. كما يصنف هؤلاء المرضى في مستوى معيشي أدني من المتوسط حيث أن 48% منهم عاطلين عن العمل، و 30% منهم مستواهم التعليمي منخفض و 45% منهم ينتمون إلى عائلات كثيرة العدد. لم تظهر كل من البروتينات والألبومينات والغلوبيولونات أي فرق معنوي لدى كافة المرضى. وقد لوحظ انخفاض في تركيز Apo AI مرفوق بارتفاع في تركيز Apo B100، وبالتالي يمكن اعتبارهما مؤشرين هامين لتشخيص أمراض القلب. كما لوحظ ارتفاع معنوي تدرجي في تركيز الكوليسترول الكلي وفقا لعدد عوامل خطر الإصابة بداء تصلب الشرايين وكذا التهاب الشرايين التاجيين. كما سجلت زيادة معنوية في تركيز الجلسريدات الثلاثية مع بقاء قيم هذا المؤشر ضمن الحدود الطبيعية وارتفعت كمية VLDL لدي المرضى مع زيادة في نسبة الجلسريدات الثلاثية في هذا الليبيروتين خاصة لدى المصابين بالتهاب الشرايين التاجيين. كما انخفضت كمية LDL مع ارتفاع غير طبيعي في هذه الأخيرة للجلسريدات الثلاثية والكوليسترول الحر مرفوق بانخفاض لأسرات الكوليسترول والفوسفوليبيدات. وقد انخفضت كميات HDL₂ و HDL₃ مع ارتفاع للجلسريدات الثلاثية والكوليسترول الحر في تركيبها مرفوق بانخفاض في تركيز أسرات HDL₂. ويمكن الإشارة إلى أن انخفاض تركيز HDL-PL يؤدي إلى انخفاض في نشاط الليستين كوليسترول أسيل ترانسفراز (LCAT) يرتب عنه انخفاض في تركيز أسرات كوليسترول الليبيروتين HDL₂. أظهرت نتائج الدراسة بأن ارتفاع تركيز الكوليسترول الحر والجلسريدات الثلاثية مجتمعين عبارة عن مؤشر جيد على خطر الإصابة بداء تصلب الشرايين. زيادة على ذلك، فإن من أفضل المؤشرات الدالة على خطر الإصابة بداء تصلب الشرايين ارتفاع تركيز الجلسريدات الثلاثية على مستوى الليبيروتين VLDL مع انخفاض في تركيز الكوليسترول على مستوى الليبيروتينات HDL₂ و HDL₃ مع ارتفاع لنسب CT/HDL₂-CE.

كلمات مدخلية: خطر الإصابة بداء تصلب الشرايين - استهلاك غذائي - ارتفاع تركيز الكوليسترول - ليبيروتينات- لستين كوليسترول أسيل ترانسفراز.

ABREVIATIONS

- **Å** : Angström
- **ABCA1** : cassette de liaison à l'ATP, sous-famille A, membre 1
- **ACAT** : Acyl Cholestérol Acyl Transférase
- **AGL**: Acide Gras Libre
- **AGMI** : Acides gras monoinsaturés
- **AGPI** : Acides gras polyinsaturés
- **AGS** : Acides gras saturés
- **ALA** : Acide alpha linoléique
- **Apo** : Apolipoprotéine, apoprotéine
- **ARNm**: Acide Ribonucléique messenger
- **ATP** : Adénosine Triphosphate
- **CETP** : Protéine de Transfert des Esters de Cholestérol
- **CEL** : Carboxy-ester lipase
- **CL** : Cholestérol libre
- **cm**: centimètre
- **CT** : Cholestérol total
- **DID** : Diabète insulino-dépendant
- **DMPC** : dimiristoylphosphatidylcholine
- **DNID** : Diabète non insulino-dépendant
- **EC** : Esters de cholestérol
- **EL**: Lipase Endothéliale
- **g** : gramme
- **GI** : Patients avec HTA seule
- **GII** : Patients avec HTA + diabète
- **GIII** : Patients avec HTA + obésité
- **GIV** : Patients avec HTA + diabète + obésité
- **GTP**: Guanosine Triphosphate
- **GV** : Patients avec HTA + coronaropathie
- **GVI** : Patients avec HTA + coronaropathie + diabète
- **GVII** : Patients avec HTA + coronaropathie + obésité
- **GVIII** : Patients avec HTA + coronaropathie + diabète + obésité
- **HDL**: Lipoprotéine de Haute Densité
- **HL**: Lipase Hépatique
- **HTA** : Hypertension artérielle
- **IDL**: Lipoprotéine de Densité Intermédiaire
- **IDM** : Infarctus du myocarde
- **kb** : kilobase

- **kDa**: kiloDalton
- **Kg** : Kilogramme
- **l**: litre
- **LCAT**: Lécithine Cholestérol Acyl Transférase
- **LDL**: Lipoprotéine de Basse Densité
- **LDLR**: Récepteur de Lipoprotéine de Basse Densité
- **Lp** : Lipoprotéine
- **LPL**: Lipoprotéine Lipase
- **LRP** : Protéine Apparentée au LDLR
- **mg** : milligramme
- **ml** : millilitre
- **mmol** : millimole
- **MTP** : Protéine Microsomale de Transfert des Triglycérides
- **NAD** : Nicotinamide adénine dinucléotide
- **nm** : nanomètre
- **pb** : paire de base
- **PCR** : Réaction de Polymérisation en Chaîne
- **PL** : Phospholipides
- **PLTP** : Protéine de Transfert des Phospholipides
- **SD** : Déviation standard
- **SRA** : Récepteur d'épuration A
- **SRB 1**: Récepteur d'Épuration de classe B1
- **T** : Témoins
- **TG**: Triglycérides
- **TRC** : Transport Reverse du Cholestérol
- **VLDL** : Lipoprotéine de Très Basse Densité

INTRODUCTION

Bien que leur incidence diminue depuis quelques années dans les pays occidentaux, les maladies cardio-vasculaires y représentent encore la première cause de mortalité (BENJAMIN et al, 2007). Une part importante de ces affections est la conséquence de l'athérosclérose coronarienne ou périphérique. L'atteinte coronarienne a deux expressions cliniques : l'angine de poitrine, conséquence de l'athérosclérose, et l'infarctus du myocarde, conséquence de la thrombose, complication ultime de l'atteinte pariétale : L'ensemble du processus correspond à l'athéromatose (SOLTESZ et al, 2008).

Les maladies cardio-vasculaires paient un lourd tribut à l'athérosclérose et à ses complications, même si elles ne peuvent être assimilées en totalité à cette étiologie. (DRAKOPOULOU et al, 2010; [RUDD](#) et al, 2009).

L'athérosclérose est une pathologie dont l'évolution lente, longtemps silencieuse touchant les artères de gros et moyen calibre, elle fait le lit de la thrombose qui représente sa complication essentielle, conduisant au niveau coronarien, à l'infarctus du myocarde pouvant entraîner une mort subite (DAVIS et HUI, 2001 ; FRUCHART et DURIEZ, 2001 ; WEISSBERG, 2000).

L'athérosclérose est une maladie qui se caractérise par l'accumulation de lipides et d'éléments fibreux dans la paroi des artères des gros vaisseaux. Les lésions précoces d'athérosclérose correspondent à l'accumulation dans le sous endothélium de macrophages gorgés de cholestérol qui correspondent aux cellules spumeuses et forment les stries lipidiques. Chez l'homme, ces stries lipidiques apparaissent dans la paroi de l'aorte avant l'âge de 10 ans, dans celles des artères avant 20 ans et dans les parois des artères céphaliques entre 30 et 40 ans (ALLISON et al, 2004 ; DWYER et al, 2004 ; FOERCH et al, 2003 ; WANG et al, 2003). Les stries lipidiques sont sans conséquences cliniques mais peuvent évoluer vers des lésions avancées qui se caractérisent par l'accumulation de débris nécrotiques cellulaires riches en lipides et en cellules musculaires lisses. Ces «lésions fibreuses» sont recouvertes d'une «chape fibreuse» constituée de cellules musculaires et d'une matrice protéique extracellulaire qui entoure le cœur nécrotique riche en lipides. Ces plaques peuvent évoluer et se compliquer soit en se calcifiant et/ou en s'ulcérant sur la face luminale et présenter alors des hémorragies des petits vaisseaux qui avaient proliféré à partir de la média. Bien que les lésions très avancées puissent grossir suffisamment au point de créer des ischémies, les complications cliniques majeures correspondent à des occlusions artérielles brutales provoquées par la formation d'un thrombus ou d'un caillot de sang. Ces occlusions sont à l'origine à la fois des infarctus cérébraux et myocardiques. Ces thrombus sont généralement déclenchés par la rupture d'une plaque ou l'érosion d'une lésion (DWYER et al 2004 ; FOERCH et al, 2003).

L'athérosclérose est la première cause de mortalité dans les pays industrialisés, elle est responsable de 50% des décès par infarctus myocardiques et cérébraux dans ces pays. 32% des décès en France (soit 170 000 par an, et 42% dans l'Union Européenne (soit 1,5 millions par an sont d'origine cardio-vasculaires. Il existe environ trois millions de coronariens en France et chaque année 110 000 à 120 000 sujets font un infarctus du myocarde, le nombre d'accidents vasculaires cérébraux est estimé à 130 000 par an) (HAUT COMITÉ DE LA SANTÉ PUBLIQUE, 2000 ; SOCIÉTÉ FRANÇAISE DE SANTÉ

PUBLIQUE, 2000). Aux états unis, l'athérosclérose est responsable de plus de 50% des décès par ans et plus de 500 000 sujets meurent par infarctus du myocarde. 30% des sujets âgés de plus de 50 ans ont une coronaropathie, et les accidents vasculaires cérébraux sont responsables de plus de 200 000 décès par ans. Une haute prévalence des manifestations cliniques de l'athérosclérose a été notée en grande Bretagne, et particulièrement à l'Ouest de Scotland, en Finlande et en Scandinavie. L'incidence de la coronaropathie augmente d'une façon exponentielle ces dernières années en Russie et dans plusieurs pays de l'ex-Union soviétique (BENJAMIN et al, 2007).

Les études épidémiologiques ont clairement démontré au cours des dernières années que les causes de l'athérosclérose sont complexes et multiples. L'athérosclérose est une maladie multifactorielle qui met en jeu des facteurs d'origine génétiques (ALBERTS, 2004 ; SACCO et al, 2009 ; SEO et al, 2004) mais aussi environnementaux (MERTENS, 2010). C'est une maladie pour laquelle de très nombreux facteurs de risque ont été identifiés : Les hyperlipidémies et en particulier l'hypercholestérolémie, l'hypertension artérielle, le tabagisme, l'obésité sévère et/ou abdominale, le diabète... (CHIRONI et al, 2003). De plus, d'autres facteurs de risque liés à l'athérosclérose ont été décrit récemment tels que la carence en folates (VERHAAR et al, 2002), L'hyperhomocystéinémie (SYMON et al, 2002), ainsi que des taux élevés en fibrinogène (LIND et al, 2001).

L'athérosclérose n'est plus considérée comme n'étant qu'une simple dégénérescence chronique de la paroi artérielle liée aux facteurs de risques cités ci-dessus, mais on admet maintenant qu'il s'agit maintenant d'un processus inflammatoire chronique capable de précipiter vers la rupture des plaques d'athérome initialement stables et cliniquement silencieuses et de provoquer les accidents cardio-vasculaires aigus et mortels (infarctus du myocarde et cérébraux (AL-SHALI et HIGELE, 2004 ; DAVIS et HUI, 2001 ; LIND et al, 2001).

Au cours de cette étude, nous avons essayé de voir en quoi les facteurs de risque d'athérosclérose modifient les paramètres sériques lipidiques et/ou apoprotéiques et quels sont parmi ces paramètres ceux qui sont les mieux corrélés avec certains facteurs de risque ou avec la coronaropathie avérée.

En effet, L'objet de cette étude a été de:

1. Sélectionner les sujets qui présentent un ou plusieurs facteurs de risque de l'athérosclérose et donc de la maladie coronarienne.
2. Rechercher dans cette population précise les modifications lipidiques et lipoprotéiques.
3. Evaluer le haut risque d'athérosclérose à travers les modifications des lipoprotéines et donc d'établir son pronostic, selon le nombre de facteurs de risques présents.
4. Comparer les modifications lipoprotéiques en présence ou en absence de coronaropathie.

Sans atteindre les proportions élevées observées dans les pays industrialisés, la mortalité cardio-vasculaire est importante en Algérie. Dans les populations en voie de développement, les maladies chroniques associées à l'alimentation d'opulence augmentent.

Dans ce travail, nous nous sommes intéressés à une population d'hypertendus âgée de 40 à 60 ans et à haut risque d'athérosclérose c'est à dire présentant ou non de l'angor et ayant fait ou non un infarctus du myocarde, l'hypertension est associée ou non à un, deux, trois ou quatre facteurs de risques d'athérosclérose (diabète, obésité) ainsi qu'à la coronaropathie chez certains sujets.

Cette étude comporte cinq parties :

1. Estimation de la ration alimentaire des patients à haut risque d'athérosclérose et voir s'il existe une éventuelle relation entre le haut risque d'athérosclérose, le mode de vie des patients ainsi que le type d'aliments consommés.
2. Déterminer les teneurs sériques en lipides et en protéines chez des patients à haut risque d'athérosclérose
3. L'étude quantitative et qualitative des lipoprotéines chez ces patients.
4. Une étude comparative entre les quantités et la composition des HDL2 et HDL3 et de l'activité de la Lécithine Cholestérol Acyl Transférase (LCAT) chez ces patients.
5. Déterminer l'influence de l'hypertension associée ou non à un, deux, trois ou quatre facteurs de risque sur le profil lipidique et lipoprotéique chez les patients à haut risque d'athérosclérose.

Les résultats obtenus pour les cinq objectifs cités ci-dessus sont comparés à ceux de sujets apparemment sains pris comme population témoin.

PREMIERE PARTIE:ETUDE BIBLIOGRAPHIQUE

I.LES LIPOPROTEINES

Les graisses absorbées dans l'alimentation et les lipides synthétisés par le foie et les tissus adipeux doivent être véhiculés entre les différents tissus pour leurs utilisations ou leur stockage. Les lipides étant insolubles dans l'eau, leur transport dans un environnement aqueux comme le plasma sanguin est problématique. L'association de lipides non polaires, de lipides amphipathiques avec des protéines pour former des lipoprotéines miscibles dans l'eau permet de résoudre le problème du transport des graisses dans le sang (LAGROST et al, 2003).

I.1. Historique

La première étude concernant le transport de graisse dans le sang a été réalisée par Boyle en 1665. Il remarqua l'aspect laiteux du sang d'animaux après un repas. En 1774, Henson montra que ce fluide laiteux contenait de la graisse (OLSON, 1998).

Le cholestérol fut découvert par Poulletier de la Salle en 1769 à partir de calcul biliaire, puis par De Foucroy en 1789 (DeFOUCROY, 1789) et redécouvert par Chevreul en 1815 qui l'appela cholestérine (CHEVREUL, 1816). Le cholestérol fut trouvé dans le sang en 1833 (BOUDET, 1833). Berthelot, en 1859, rapporte que la cholestérine est un alcool et son nom devient cholestérol (BERTHELOT, 1859). En 1901, suite à des travaux de digestion du plasma à la pepsine, Nerking conclut que les lipides plasmatiques sont liés à des protéines mais n'arrive pas à isoler une lipoprotéine.

En 1924, Gage et Fish montrèrent que le sang humain prélevé après un repas riche en graisses contenait de fines particules d'1 μ m de diamètre qu'ils nommèrent chylomicrons (McNAMARA et al, 2006). Michel Macheboeuf de l'Institut Pasteur de Paris isole, en 1929, pour la première fois une lipoprotéine à partir de sang de cheval (MACHEBOEUF, 1929) qui s'avèrera être une HDL (LANGLOIS et BLATON, 2006). Pendant la seconde guerre mondiale, l'équipe de Cohn à la Harvard Medical School isola de nombreux complexes lipides A protéines (COHN et al, 1944) dont les LDL en 1950 (ONCLEY, 1954). La première classification des lipoprotéines fut proposée par Blix qui montra que les lipides d'un plasma normal ont une migration électrophorétique équivalente à celle des α 1 et β globulines (BLIX et al, 1941).

Par la suite, Gofman et Lindgren développèrent la séparation des lipoprotéines par gradient de densité grâce à l'ultracentrifugeuse mise au point par le physico-chimiste suédois Swedberg et ils furent capables d'associer certaines fractions avec l'athérosclérose (GOFMAN et al, 1951). Une avancée majeure a été réalisée lorsque Havel a montré que l'on pouvait séparer grâce à ces techniques trois fractions de lipoprotéines de densités différentes, les HDL, les LDL et les VLDL (HAVEL et al, 1955). Une autre lipoprotéine la

Lp (a) fut découverte en 1963 suite à des études d'immunochimie destinées à détecter les variations antigéniques des LDL (BERG, 1963).

Par la suite, de nombreux travaux ont tenté d'identifier les composantes protéiques des lipoprotéines. L'apopeptide A fut associé premièrement aux α -lipoprotéines (HDL) (BAKER et al, 1973) et l'apopeptide B aux β -lipoprotéines (LDL, VLDL) (JACKSON et al, 1976). En 1974, Brown et Goldstein découvrent et caractérisent le LDL récepteur (BROWN, GOLDSTEIN, 1976; GOLDSTEIN et al, 1974) qui leur vaudra le prix Nobel de Médecine en 1985.

A partir des années 1950, le nombre d'études sur les lipoprotéines, leurs constituants, leurs fonctions ou leurs métabolismes a augmenté de façon exponentielle, menant ainsi à l'ensemble de connaissances dont nous disposons à l'heure actuelle pour appréhender le transport lipidique dans sa complexité.

I.2. Structures et fonctions des lipoprotéines

Une lipoprotéine mature est une particule sphérique composée d'un cœur central de lipides, triglycérides et esters de cholestérol, recouvert d'une surface constituée d'une couche de phospholipides, de cholestérol non estérifié et de protéine appelée apoprotéine ou apolipoprotéine. Les lipoprotéines ont des caractères structurels communs mais différents quant à leur métabolisme et leur rôle physiologique (Figure 1). Les lipoprotéines sont classées en cinq grandes catégories en fonction de leurs propriétés, taille (ROUFFY et al, 1983), densité (HAVEL et al, 1955), composition (ALAUPOVIC et al, 1972) (Tableau 1). La cohésion interne de l'édifice lipoprotéinique est assurée par des liaisons hydrophobes entre les chaînes aliphatiques des acides gras des lipides et les chaînes aliphatiques des acides aminés apolaires des protéines ainsi que par des liaisons ioniques entre les groupes polaires des régions hélicoïdales des apoprotéines et ceux des phospholipides adjacents. Les particules lipoprotéiques sont en remaniement permanent d'où des compositions variables. Chacune contient juste assez de protéines, de phospholipides et de cholestérol pour former une monocouche de 20 Å d'épaisseur environ à la surface de la particule. La densité des lipoprotéines augmente lorsque leur taille diminue, car la densité du revêtement extérieur, contenant les protéines, est supérieure à celle du cœur central.

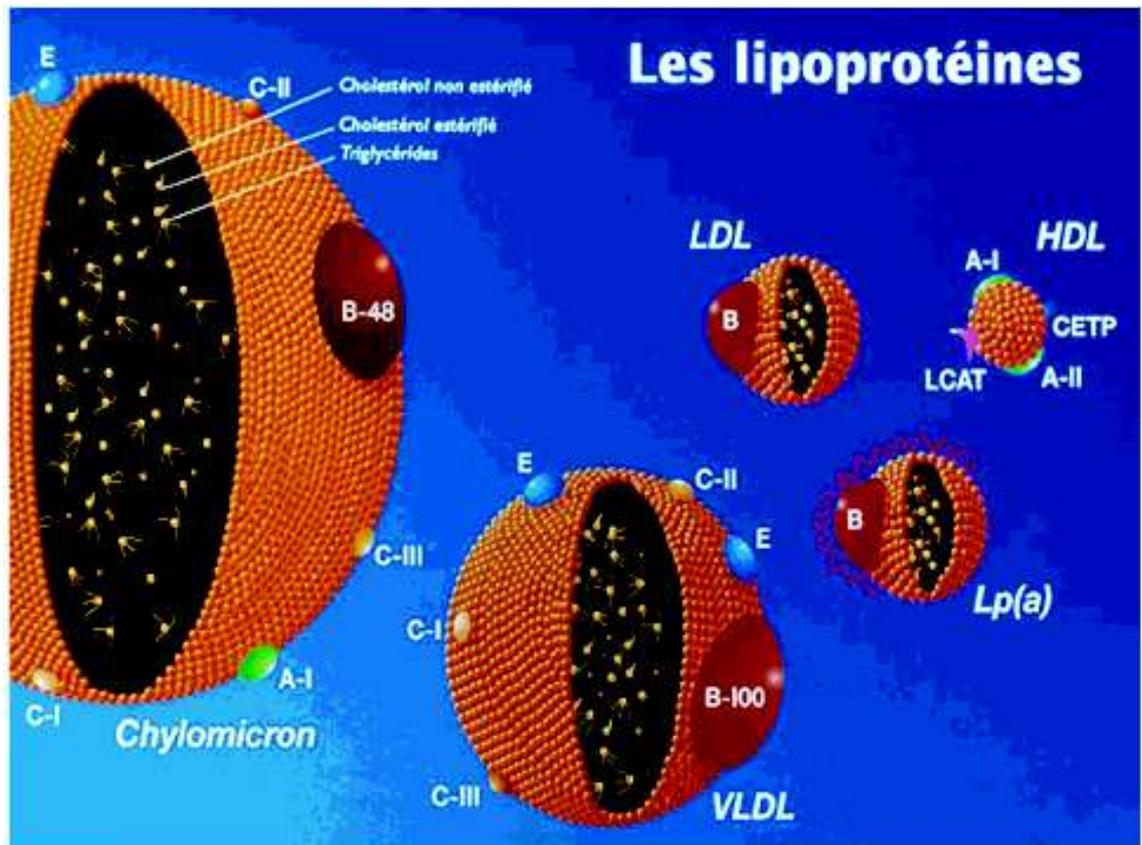


Figure 01 : Représentations des différentes lipoprotéines et de leurs constituants

Les lipides, cholestérol et triglycérides, circulent dans le sang grâce à des transporteurs appelés lipoprotéines. Elles sont composées d'une couche externe hydrophile et d'un noyau central hydrophobe. Elles sont classées en fonction de leur taille et de leur densité (chylomicrons, VLDL, LDL, HDL). Différentes apoprotéines sont présentes à la surface des lipoprotéines et elles assurent une fonction de cohésion et une fonction métabolique car elles se fixent sur les récepteurs cellulaires ou sur les sites d'activation des enzymes du métabolisme des lipides (EMMERICH et BRUNEVAL, 2000).

Lipoprotéines	Lipoprotéines de Basse Densité						HDL (Lipoprotéines de Haute Densité)				Albumine AGL
	Chylomicrons	Remnants de chylomicrons	VLDL	IDL	LDL	Lp(a)	HDL _I	HDL _L	HDL _H	Pré-β-HDL	
Densité (g.cm ⁻³)	<0.95	<0.019	0.95-1.006	1.006-1.019	1.019-1.063	1.07	1.019-1.063	1.063-1.125	1.125-1.21	>1.21	>1.281
Diamètre (nm)	90-1000	45-100	30-90	25-30	20-25	27-30	20-25	10-20	5-10	<5	3.6
Masse (kDa)	400000	400000-80000	10000-80000	5000-10000	2300	3600-4000	175-360				70
Mobilité électrophorétique	origine		pré-β	pré-β lent	β	pré-β/β	A			pré-β	
Sources	Intestin	Chylomicrons	Foie, intestin	VLDL	VLDL, IDL	Foie, LDL	Foie, intestin, VLDL, chylomicrons				Tissu adipeux
COMPOSITION											
Protéines(%)	1-2	6-8	7-10	11	21	29	32	33	57	70	99
Lipides totaux (%)	98-99	92-94	90-93	89	79	71	68	67	43	30	1
COMPOSITION PROTÉIQUES (% des protéines totales)											
Apolipoprotéines majeures	A(10%):A1, A2, B48 (20%):C (66%):C1, C2, C3, D, E	A (10%): A1, A2, B48 (20%): C (66%): C1, C2, C3, D, E	A1 (10%): B100 (33%): C (50%): C1, C2, C3, E (5%)	B100 (33%): C (50%): C1, C2, C3, E (5%)	B100 (30%): C (5%): D, E	(a) (25-60%): B100 (40-75%)	A(15%): A1, A2, C (10%): C1, C2, C3, D (5%): E (70%)	A (75 %): A1, A2, C (15 %): C1, C2, C3, D (5%), E (5%)			Albumine (100%)
COMPOSITION LIPIDIQUE (% des lipides totaux)											
Triacylglycérol dans le noyau	88	80	56	29	13	14	2	16	13	0	0
Esters de cholestérol dans le noyau	3	4	15	34	48	48	34	31	29	0	0
Phospholipides en surface	8	11	20	26	28	22	53	43	46	83	0
Cholestérol libre en surface	1	4	8	9	10	10	11	10	6	17	0
Acides gras libres	0	1	1	1	1	6	0	0	6	0	100

Tableau 1 : Caractéristiques des différentes classes de lipoprotéines (VOET et VOET, 2005)

I.2.1. Les chylomicrons

Les chylomicrons sont les plus grandes lipoprotéines. Leur noyau lipidique est constitué à plus de 80 % de triacylglycérol associé à du cholestérol exogène fournis par le régime alimentaire. La protéine structurale majoritaire est l'Apo B48. Les chylomicrons sont synthétisés et sécrétés par les intestins vers les autres tissus. Les chylomicrons qui se forment dans la muqueuse intestinale maintiennent en suspension, en solution aqueuse, les triacylglycérols et le cholestérol exogène. Les chylomicrons sont libérés dans la lymphe intestinale ou chyle qui est convoyé par les vaisseaux lymphatiques avant de se déverser dans le système veineux par le canal thoracique. Les chylomicrons adhèrent sur l'endothélium des capillaires du muscle squelettique et du tissu adipeux. Après leur entrée dans le courant sanguin, les triacylglycérols des chylomicrons sont hydrolysés par la lipoprotéine lipase (LPL). Les tissus captent alors les produits d'hydrolyse, monoacylglycérols et acides gras pour leur métabolisme. Les chylomicrons diminuent de

taille au fur et à mesure que leurs triacylglycérols sont hydrolysés. Ils deviennent alors des remnants de chylomicrons enrichis en cholestérol. Ceux-ci entrent à nouveau dans la circulation en se dissociant de l'endothélium des capillaires et sont captés ensuite par le foie. Les chylomicrons assurent donc le transport des triacylglycérols alimentaires au muscle et au tissu adipeux et du cholestérol alimentaire au foie (REDGRAVE, 2004).

1.2.2. Les lipoprotéines de basse densité

Les VLDL (Very Low Density Lipoprotein) sont synthétisées et sécrétées par le foie. Elles sont constituées à 80% de triglycérides et elles sont le précurseur des IDL (Intermediate Density Lipoprotein). La protéine constituante majoritaire est l'Apo B 100.

Les IDL sont des restes de VLDL formés après l'hydrolyse par la LPL des triglycérides des VLDL. Le core lipidique est constitué de pratiquement autant de triglycéride que d'ester de cholestérol.

Les LDL (Low Density Lipoprotein) sont constituées principalement d'une seule molécule d'Apolipoprotéine B qui prend une conformation en extension recouvrant au moins la moitié de la surface de la particule. Le cœur lipidique est riche en ester de cholestérol et contient la majorité du cholestérol circulant. Cette lipoprotéine résulte d'un traitement hépatique des remnants, ou restes, de VLDL. Ces lipoprotéines de basses densités transportent les lipides du foie aux tissus pour assurer leur approvisionnement. Les cellules des tissus captent le cholestérol exogène par l'endocytose des particules de LDL. La LDL est d'abord séquestrée par un récepteur au LDL (LDLR) qui se lie à l'Apo B 100(BROWNETGOLDSTEIN, 1986). Ces récepteurs s'agglomèrent dans des puits tapissés de clathrine destinés à l'endocytose. Après invagination, les puits vont former des vésicules qui vont fusionner avec des lysosomes. Les LDL vont être ainsi dégradées en acides aminés, cholestérol et acides gras disponibles pour la cellule (BROWNETGOLDSTEIN, 1992).

La structure des lipoprotéines associées à l'Apo B est essentiellement déterminée par cette dernière. Des travaux de calorimétrie et de diffraction de rayon X (ATKINSON et al, 1977) ainsi que des études en microscopie électronique ont permis d'indiquer que l'Apo B est située en surface d'une particule de lipoprotéine sphéroïdale et qu'elle en recouvre la moitié (CHATTERTON et al, 1995). L'Apo B formerait une sorte de poche ouverte contenant les lipides (RICHARDSON et al, 2005).

La Lp (a) correspond à l'association entre une LDL et une apolipoprotéine (a) synthétisée par les hépatocytes. La Lp (a) possède des propriétés de liaison aux constituants du tissu conjonctif de la paroi artérielle, dont les glycoaminoglycanes, la fibronectine, la fibrine et aux récepteurs cellulaires du plasminogène (GONZALEZ-GRONOW et al, 1989). Ces propriétés lui confèrent un effet anti-fibrinolytique en entrant en compétition avec le plasminogène pour sa liaison à son activateur tissulaire à la surface des cellules endothéliales.

La Lp (a) possède une structure sphérique en conformité avec le modèle général des lipoprotéines. L'Apo B seule suffit à stabiliser le cœur de lipides hydrophobes de la Lp (a). Comme dans les LDL, l'Apo B est solidement fixée à la lipoprotéine, à la différence de l'Apo (a). Dans la Lp (a), l'Apo (a) est liée à l'Apo-100 par un pont disulfure qui s'établit entre la cystéine libre de l'avant dernier kringle 4 de l'Apo (a) et la région de l'Apo B située entre les acides aminés 3345 et 3381, région portant le domaine de fixation au récepteur des LDL. L'avant dernier kringle 4 N-terminal possède une cystéine supplémentaire qui pourrait se lier avec une cystéine de la région C-terminale de l'Apo B. Ceci est cohérent

avec l'absence d'Apo (a) dans les lipoprotéines contenant l'Apo B48, dépourvue de la moitié C-terminale de l'Apo B 100. Il semble que l'Apo (a) interagisse davantage avec l'Apo B et avec l'environnement aqueux qu'avec les lipides (FLESS et al, 1985; FLESS et al, 1984).

I.2.3. Les Lipoprotéines de Haute Densité (HDL)

Les HDL sont principalement constituées d'esters de cholestérol et la protéine structurale est majoritairement l'Apo A1. Les HDL assurent la fonction inverse des LDL, elles assurent le transport reverse du cholestérol, c'est-à-dire qu'elles retirent le cholestérol des tissus. Les HDL sont assemblées dans le plasma à partir de constituants qui proviennent essentiellement de la dégradation des autres lipoprotéines.

La structure la plus commune d'association entre les lipoprotéines et les lipides est l'hélice α amphipatique. Ces hélices stabilisent la taille et la structure des lipoprotéines. Beaucoup d'apolipoprotéines contiennent ces hélices α comme l'Apo A1, A2, A4, C1, C2, C3 ou l'Apo E (SEGREST et al, 1992). Cependant les structures 3D des lipoprotéines restent complexes et difficiles à déterminer.

L'HDL présente une géométrie discoïdale. Deux modèles sont généralement proposés, le modèle «ceinture double» dans lequel 2 molécules d'Apo A1 ceinturent une bicouche de 160 molécules de lipides, modèle basé sur la prédiction structurelle selon laquelle les lipides imposent des contraintes permanentes sur la conformation et l'orientation des protéines associées (LI et al, 2004). Une autre possibilité est donnée par le modèle «palissade» dans lequel les hélices α forment en tandem antiparallèle une hélice perpendiculaire au plan du disque lipidique (PHILLIPS et al, 1997).

Ces modèles de structures restent basés sur de la prédiction théorique et sur des expériences de RMN (CATTE et al, 2006; MISHRA et al, 2006) ou d'associations de fragments peptidiques avec du Dimyristoylphosphatidylcholine (DMPC) qui permet de simuler la formation de particules discoïdales (CATTE et al, 2006).

I.3. Le métabolisme des lipoprotéines

Le métabolisme des lipoprotéines (Figure 02) est un processus complexe impliquant un ensemble de réactions qui contrôlent la synthèse des lipides et des apoprotéines, l'assemblage et la sécrétion des lipoprotéines, leur catabolisme total

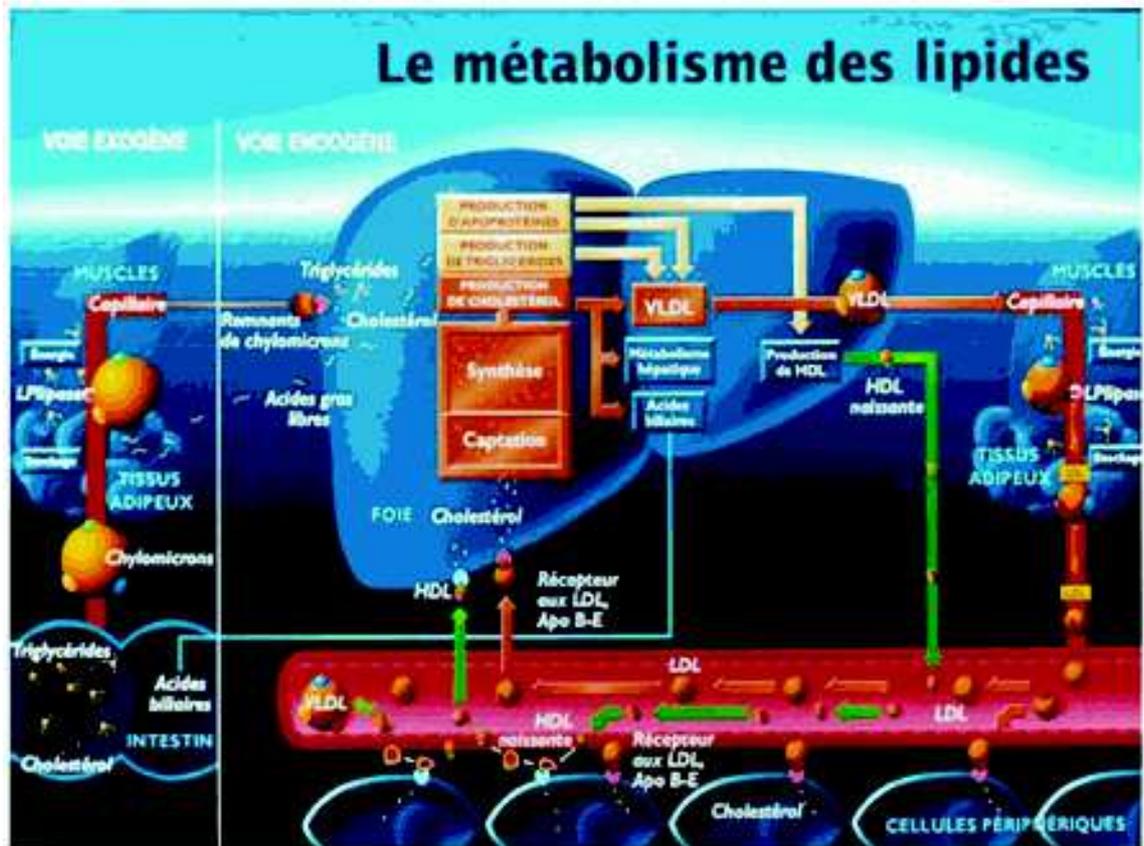


Figure 02 : Métabolisme simplifié des lipoprotéines

Les chylomicrons, gonflés de triglycérides de l'intestin, sont dégradés par la lipoprotéine lipase et entraînent la formation d'acides gras libres. Les cellules captent les acides gras, vidant progressivement les chylomicrons de leur contenu énergétique et forment les chylomicrons remnants appauvris en triglycérides mais ayant conservé leur cholestérol. Les Remnants de chylomicrons sont captés par le foie via des récepteurs. Le foie produit du cholestérol et des triglycérides transportés par les lipoprotéines. Le foie synthétise les VLDL à partir des triglycérides, du cholestérol et des phospholipides. Les VLDL sont dégradées dans la circulation en acides gras par la lipoprotéine lipase. Les VLDL s'appauvrissent progressivement en triglycérides et se transforment en IDL. Les IDL subissent également l'action de la lipoprotéine lipase, s'enrichissent en cholestérol et se transforment en LDL. Les LDL sont ainsi très riches en cholestérol. Elles sont captées par les cellules périphériques, où elles sont dégradées avec libération de cholestérol. Celui-ci sert aux synthèses membranaires et hormonales. Les LDL sont captées pour 75 % par le foie, contre 25 % par les tissus extra-hépatiques via le récepteur des LDL. Cette captation hépatique rend compte du rôle prépondérant du foie sur la concentration plasmatique de cholestérol. Le surplus de cholestérol est repris en charge par les HDL qui le rapportent au foie via le récepteur SRB1 qui l'élimine dans la bile (EMMERICH et BRUNEVAL, 2000).

ou partiel dans la circulation et leur utilisation au niveau des tissus (KROON ,POWELL, 1992; PACKARD SHEPERD, 1988). L'ensemble de ces réactions métaboliques dépend de l'intégrité structurale et fonctionnelle des apolipoprotéines, des récepteurs cellulaires des lipoprotéines, des enzymes lipolytiques et des protéines de transfert qui agissent de concert pour réguler l'homéostasie du cholestérol et des triglycérides. De nombreux tissus interagissent avec les lipoprotéines. Les glandes surrénales et les gonades assimilent

activement le cholestérol pour la production des hormones stéroïdes, de même les cellules des villosités intestinales en division pour la synthèse de leurs membranes. Les tissus métaboliquement actifs comme le muscle squelettique utilisent les triglycérides circulants pour la production d'énergie ou les stockent dans les adipocytes lorsqu'ils sont présents en excès. Le foie assure la synthèse de 90 % de l'ensemble des lipoprotéines, le restant étant essentiellement synthétisé par l'intestin mais aussi par le cœur (VENIANT et al, 1999). De plus, il sécrète des enzymes telles que la lipase hépatique et la Lécithine Cholestérol Acyl Transférase (LCAT), ainsi que la Cholestérol Ester Transfer Protein (CETP), qui sont indispensables au métabolisme des lipoprotéines (De GROOTH et al, 2004; GLOMSET. et VERDERY, 1977).

Les lipides alimentaires, principalement constitués de triglycérides sont absorbés dans les entérocytes au sein desquels ils s'associent à des apoprotéines pour constituer les chylomicrons natifs qui passent dans la lymphe puis dans le sang. Dans la circulation les chylomicrons sont rapidement épurés de 90 % de leurs triglycérides par la lipoprotéine lipase et libèrent des constituants de surface qui rejoignent le pool des HDL. Les particules résiduelles, appelées remnants de chylomicrons sont rapidement fixées par le foie grâce à un récepteur spécifique de l'apoprotéine E, puis leur catabolisme se poursuit sous l'action de la lipase hépatique. En dehors des périodes digestives, les VLDL d'origine hépatique remplacent les chylomicrons comme principal transporteur de triglycérides et c'est alors le foie qui domine le métabolisme des lipoprotéines (PAUCIULLO, 2002).

Le transport des lipides endogènes comporte deux circuits opposés. Un circuit hépatofuge, le transport du cholestérol et des triglycérides synthétisés par le foie vers les tissus est assuré par les VLDL et leurs produits de transformation, IDL et LDL. Les LDL transportent les deux tiers du cholestérol circulant qu'elles délivrent aux cellules hépatiques et aux tissus périphériques en se fixant sur un récepteur membranaire spécifique appelé récepteur aux LDL. Lorsque ces récepteurs sont saturés, une voie d'épuration dite scavenger devient prédominante. Un circuit hépatopète appelé transport reverse du cholestérol ramenant le cholestérol excédentaire des tissus vers le foie. Ce transport est assuré par les HDL. Entre ces deux circuits, des échanges de lipides et d'apoprotéines se produisent entre les lipoprotéines circulantes grâce à la LCAT et à la CETP qui participent avec les HDL au retour du cholestérol vers le foie, seul organe capable de le cataboliser et de l'excréter. Les concentrations circulantes des différentes classes de lipoprotéines représentent la résultante des diverses réactions d'un métabolisme tributaire d'apports alimentaires intermittents (BERGLUND, 2006).

I.3.1. Des lipides alimentaires au foie

I.3.1.1. Lipides alimentaires

La ration journalière de lipides ne devrait pas dépasser 75 g par jour, selon les nutritionnistes. Ces lipides sont principalement constitués de triglycérides, le cholestérol et les phospholipides ne représentant que 10 % environ de l'apport quotidien. La nature des acides gras ingérés est très importante, les acides gras saturés accroissent le risque de maladie cardiovasculaire. Les recommandations alimentaires actuelles vont dans le sens d'une augmentation des acides gras mono-insaturés et des acides gras polyinsaturés aux dépens des acides gras saturés, soit en pratique, une diminution des graisses d'origine animale, sauf les poissons, au profit des graisses d'origine végétale et des poissons (DEMOSTHENES et al, 2007).

1.3.1.2. Absorption intestinale

La digestion des triglycérides alimentaires dans l'intestin produit du 2-mono glycéride et des acides gras. La phosphatidylcholine est hydrolysée dans le lumen pour former de la lysophosphatidylcholine avant son absorption. Ces produits de digestion sont absorbés par les entérocytes par simple diffusion ou via des récepteurs responsables de l'absorption des acides gras comme FABPm (plasma membrane Fatty Acid Binding Protein), FATP (Fatty Acid Transport Protein), Cavéoline 1 ou CD36 (BESNARD et al, 2002).

L'absorption du cholestérol est spécifique et énergie dépendante. L'absorption intestinale du cholestérol commence par l'action d'une enzyme pancréatique, la carboxyl ester lipase (CEL), qui se lie à la membrane des entérocytes du duodéno-jéjunum. Activée par les acides biliaires, la CEL hydrolyse les esters de cholestérol d'origine alimentaire, libérant ainsi du cholestérol libre et des acides gras absorbables au pôle apical entérocytaire (FAYARD et al, 2003). Le cholestérol est absorbé par NPC1-L1 (Niemann Pick C1 like 1) ou par SRB1 (Scavenger Receptor class B1) au niveau de la bordure en brosse des entérocytes.

Dans l'entérocyte, les acides gras et le cholestérol sont à nouveau estérifiés par l'acyl cholestérol acyl transférase (ACAT) (LAMBERT et al, 2004). Les lipides entrés dans l'entérocyte migrent vers le réticulum endoplasmique avant d'être incorporés dans la voie de synthèse des chylomicrons (TSO et BALINT, 1986).

1.3.1.3. Métabolisme des chylomicrons

Synthèse des chylomicrons

Les entérocytes absorbent les produits de la digestion lipidique (acides gras, mono-glycérides, cholestérol libre, lysolécithines) et les utilisent pour synthétiser triglycérides et phospholipides. Ces lipides sont sécrétés après avoir été incorporés dans les chylomicrons, lipoprotéines spécifiquement synthétisées par les entérocytes en période postprandiale. Ces lipoprotéines très volumineuses, de 90 à 1000 nm, confèrent au plasma sanguin un aspect opalescent ou lactescent. Leur taille est variable et dépend en partie de la qualité des acides gras alimentaires, plus les acides gras sont saturés, plus les chylomicrons sont de petite taille.

La formation des chylomicrons nécessite la synthèse d'apoprotéine B48, apoprotéine B d'origine intestinale qui diffère de l'apoprotéine B100 présente dans les VLDL par l'absence du fragment N-terminal, spécifiquement reconnu par les récepteurs LDLR des surfaces cellulaires (CHEN et al, 1987). Les entérocytes synthétisent aussi les apolipoprotéines A-I, A-II et A-IV qu'ils incorporent dans les chylomicrons.

Deux modèles sont proposés pour la synthèse des chylomicrons (HUSSAIN, 2000). Le premier de «l'assemblage indépendant» veut que les VLDL, aussi produites par les entérocytes, et les chylomicrons soient synthétisés selon deux mécanismes indépendants, impliquant que les VLDL soient synthétisées de manière constitutive alors que la voie d'assemblage des chylomicrons serait induite en postprandial. De plus, la sécrétion des chylomicrons serait spécifiquement inhibée par le Pluronic L81, un surfactant hydrophobe. La divergence dans les deux voies se ferait au niveau de l'appareil de Golgi (TSO et al, 1984).

Le deuxième modèle est celui de «l'assemblage séquentiel ». D'abord, l'assemblage de lipoprotéines primordiales est réalisé. La taille de cette particule est déterminée par la longueur de l'Apo B. Cette synthèse implique l'association entre l'Apo B et les

phospholipides et rend l'Apo B compétente pour la sécrétion. La MTP (Microsomal Triglycérides Transfer Protein) est nécessaire à ce processus qui a lieu dans le réticulum endoplasmique rugueux. Ensuite, des gouttelettes lipidiques riches en triglycérides se formeraient, dans le réticulum endoplasmique lisse, indépendamment de la synthèse d'Apo B. En état postprandial, des gouttelettes plus larges sont formées, la taille des lipoprotéines étant déterminée par la taille des gouttelettes. Enfin, le phénomène d'« expansion du core » aurait lieu, impliquant la fusion des lipoprotéines primordiales avec les gouttelettes lipidiques, rendant ainsi les gouttelettes sécrétion compétentes. Ce mécanisme aurait lieu à l'interface des réticulum lisse et rugueux et conduirait à la biosynthèse de lipoprotéines variées, VLDL, petits et grands chylomicrons (HUSSAIN et al, 1996). Les chylomicrons natifs sont sécrétés dans les chylifères des villosités intestinales et parviennent au sang par voie lymphatique via le canal thoracique, étapes au cours desquelles ils acquièrent des apoprotéines C et E, et du cholestérol estérifié aux dépens des HDL.

Catabolisme intra vasculaire des chylomicrons

Les chylomicrons, dont la demi-vie est de l'ordre de 10 minutes, sont rapidement épurés de 90 % de leurs triglycérides par action de la lipoprotéine lipase liée à l'endothélium vasculaire des muscles et du tissu adipeux. La présence d'apoprotéine C2 à la surface des chylomicrons est un cofacteur indispensable à l'action de cette enzyme qu'elle lie et active à proximité de son substrat. Parallèlement à l'hydrolyse des triglycérides, les chylomicrons perdent d'autres constituants puisque 80 % des phospholipides et 40 % des apoprotéines, principalement A1, A2 et C, sont transférés aux HDL durant leur catabolisme. Cette perte de constituants de surface s'effectue par formation de replis de la couche périphérique des chylomicrons, favorisée par la diminution de volume du cœur de la particule, diminution liée à la perte des triglycérides. Ces replis se détachent des remnants sous forme de HDL naissantes (HUSSAIN et al, 1996). Le catabolisme des chylomicrons conduit donc à des HDL naissantes de forme discoïdale et de densité HDL₃ constituées de phospholipides, d'apoprotéines A et C et de cholestérol libre. La lipolyse des chylomicrons libère des acides gras accompagnés de mono et diglycérides. Ces acides gras fournissent l'énergie aux muscles squelettiques sous forme d'acétyl-CoA ou sont mis en réserve dans le tissu adipeux sous forme de triglycérides. Après l'action de la LPL, des remnants de chylomicrons sont formés de petites particules de 45 à 100 nm de diamètre. Ces remnants composés de 80 % de triglycérides, 4 % de cholestérol libre, 4 à 6 % de cholestérol estérifié, 6 à 8 % d'apoprotéines et 11 % de phospholipides ont une composition et une taille proches de celles des VLDL. Toutefois, les remnants issus des petits chylomicrons ont une taille d'IDL et sont aussi appelés beta-VLDL intestinales (Figure 03).

Catabolisme hépatique des remnants de chylomicrons

Le foie est responsable de la clairance rapide des remnants de chylomicrons. Les remnants sont d'abord liés aux protéoglycanes d'héparan sulphate situés dans les sinusoides hépatiques. Les remnants sont ensuite captés via leur Apo E par le LDL récepteur ou le LRP (LDL receptor related protein). Captés par endocytose, ces remnants apportent au foie du cholestérol et des triglycérides d'origine alimentaire, sources d'acides gras (REDGRAVE, 2004).

L'apoprotéine E joue un rôle essentiel dans la clairance hépatique des remnants de chylomicrons. Il existe 3 allèles du gène de l'apoprotéine E, appelés E2, E3 et E4, qui aboutissent à 6 phénotypes possibles. Il a été montré que la clairance des remnants de chylomicrons varie selon la nature de l'apoprotéine E, la concentration en remnants de chylomicrons après un repas est la plus élevée chez les sujets E2/E2, la plus faible chez

les sujets E3/E4 et E4/E4 et intermédiaire chez les E3/E3. La clairance des chylomicrons et des remnants de chylomicrons est retardée chez les E2 homozygotes mais pas chez les hétérozygotes. Les sujets atteints d'hyperlipoprotéinémie de type III expriment l'isoforme mutante E2 et sont caractérisés par un ralentissement important de ce catabolisme par défaut de reconnaissance de l'apoprotéine E par le récepteur (ILLINGWORTH, 1993).

· Régulation du métabolisme des chylomicrons

Le facteur de régulation le plus important de la chylomicronémie, donc de la durée la triglycéridémie postprandiale, semble être la taille du pool des triglycérides endogènes circulants reflétée par la triglycéridémie à jeun. Plus cette dernière est élevée, plus lente est l'épuration plasmatique des chylomicrons ce qui entraîne une hypertriglycéridémie postprandiale plus importante. Tout se passe comme si les lipoprotéines riches en triglycérides, qu'elles soient d'origine exogène (chylomicrons) ou endogène (VLDL), étaient en compétition pour les mêmes sites d'élimination. Ainsi, le catabolisme des lipoprotéines riches en triglycérides semble saturable dans les conditions physiologiques (HECKETSWEILER et HECKETSWEILER, 2004). Par conséquent, en pathologie, une hypertriglycéridémie à jeun sera presque toujours associée à une lipémie postprandiale augmentée. Les principaux facteurs physiologiques de régulation sont l'âge, le niveau et la durée de l'hypertriglycéridémie postprandiale et augmentent avec l'âge, le régime alimentaire, la lipémie postprandiale qui est corrélée avec la quantité de graisse ingérée, mais dépend aussi de la nature de ces graisses. La consommation régulière d'huiles de poissons entraîne une diminution de la triglycéridémie à la fois à jeun et postprandiale et des isoformes de l'apolipoprotéine E.

Les chylomicrons sont synthétisés par les intestins, ils sont lipolysés par la LPL au niveau des muscles et du tissu adipeux afin de libérer des acides gras qui vont être utilisés par ces organes. Au cours de l'hydrolyse, des apolipoprotéines sont échangés avec les HDL. Les remnants de chylomicrons ainsi produits sont captés par le foie grâce à des récepteurs spécifiques puis catabolisés. Au cours de leur métabolisme, les chylomicrons échangent des lipides et des apolipoprotéines avec les HDL grâce aux activités CETP et PLTP.

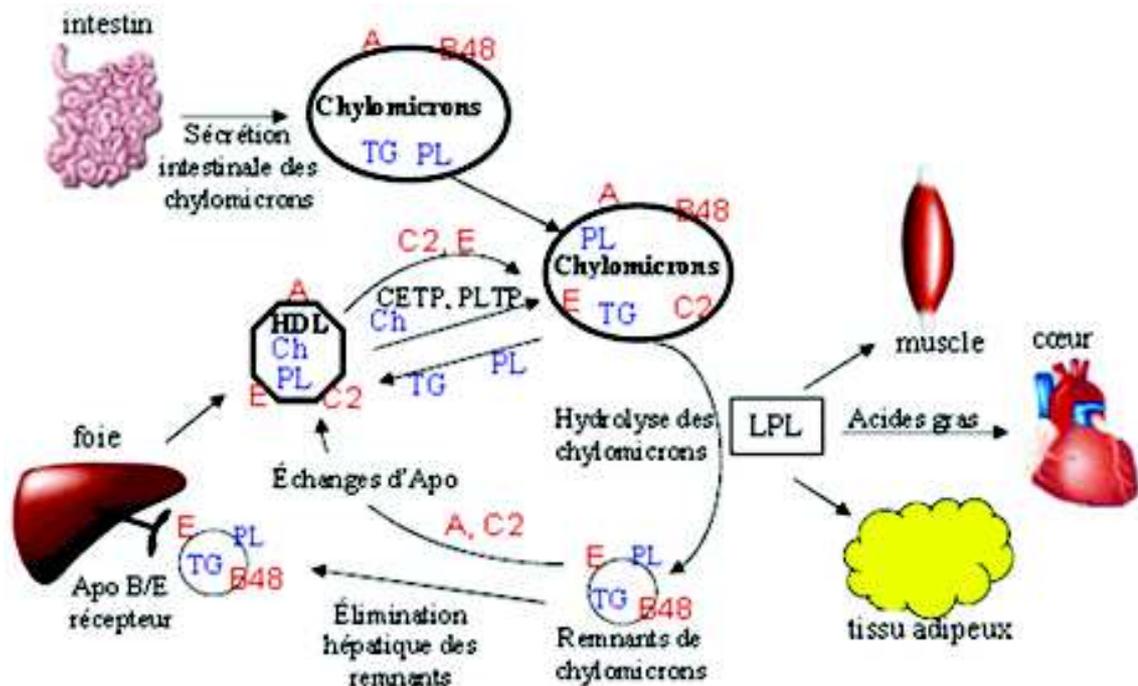


Figure 03: Métabolisme des chylomicrons

A, B48, C2, E : apolipoprotéines, TG: Triglycérides, ch: cholestérol estérifié, PL: phospholipides

I.3.2. Du foie aux tissus

Les VLDL synthétisées et sécrétées par le foie initient une nouvelle voie de transport des lipides, permettant leur transport du foie vers les tissus périphériques. À nouveau, la lipoprotéine lipase, secondée ensuite par la lipase hépatique, initie une cascade lipolytique générant des IDL et des LDL à partir des VLDL hépatiques. Ainsi, les lipoprotéines contenant l'apolipoprotéine B100 s'appauvrissent en triglycérides, et s'enrichissent en esters de cholestérol sous l'action de la protéine de transfert des esters de cholestérol, pour générer finalement les LDL, dont le rôle est d'apporter du cholestérol aux tissus périphériques (Figure 04).

intestinale, qui est intégrée aux VLDL hépatiques. Là encore l'assemblage et la sécrétion des lipoprotéines contenant l'apolipoprotéine B requièrent la présence d'une ou plusieurs protéines essentielles, la MTP (SHELNESS et SELLERS, 2001) et la PLTP (JIANG et al, 2001). À noter enfin que le foie est le site majeur de synthèse des apolipoprotéines C et E qui constituent une fraction non négligeable des apolipoprotéines associées aux particules VLDL naissantes.

· Catabolisme des VLDL

Après sécrétion dans le compartiment intra vasculaire, les VLDL hépatiques, comme les chylomicrons d'origine intestinale, subissent l'action de la lipoprotéine lipase activée par l'Apo C2 qui hydrolyse les triglycérides. La demi-vie des VLDL est de 6 à 12 h. L'hydrolyse des triglycérides du cœur des VLDL assure un apport régulier d'acides gras aux tissus. La réduction progressive du cœur hydrophobe de la particule VLDL s'accompagne du transfert de phospholipides, de cholestérol libre et d'apolipoprotéines C et E aux HDL₃ dont la taille augmente pour devenir des HDL₂. En marge de l'étape clé d'hydrolyse des triglycérides du cœur, les particules VLDL hépatiques peuvent acquérir des esters de cholestérol générés initialement dans les HDL par la LCAT plasmatique grâce à l'activité de la CETP plasmatique. C'est notamment le déséquilibre de composition du cœur entre les VLDL, riches en triglycérides, et les HDL, riches en esters de cholestérol, qui va permettre les échanges nets de lipides neutres entre ces deux types de lipoprotéines. De plus, au delà du déséquilibre de composition du cœur des lipoprotéines, les concentrations relatives des substrats lipoprotéiques donneurs et accepteurs vont influencer les flux lipidiques (GUERIN et al, 1994; GUYARD-DANGREMONT et al, 1994).

On aboutit ainsi à la formation des IDL, remnants de VLDL, proportionnellement enrichies en cholestérol estérifié, en apoprotéines B100 et E. Les IDL (β VLDL hépatiques) ont une durée de vie courte contrairement aux LDL et on ne les retrouve pas dans le sérum d'un sujet normal à jeun. Une partie des IDL est éliminée du plasma par la voie des récepteurs hépatiques des remnants et des LDL. Moins de la moitié des IDL poursuivent leur catabolisme dans la circulation où elles se transforment en LDL, sous l'action de la lipase hépatique (HL). Au cours de ce catabolisme, des échanges de constituants conduisent au remplacement d'une partie des triglycérides par des esters de cholestérol, et à la perte de la plupart des apoprotéines C2 et E qui s'associent aux HDL. Ainsi les LDL représentent les remnants ultimes du catabolisme des VLDL, dont le cœur de triglycérides a été éliminé et où l'apolipoprotéine B100 est très majoritaire. La perte de leur apolipoprotéine E résulte des modifications de composition ou de courbure de la surface de ces particules. Quant au cœur hydrophobe des LDL, son enrichissement en esters de cholestérol est la conséquence directe de la combinaison de deux phénomènes, la perte de triglycérides sous l'effet de l'activité lipolytique catalysée par les lipases endothéliales, LPL et HL, et le gain d'esters de cholestérol sous l'effet de la CETP.

· Régulations du catabolisme des VLDL

La concentration plasmatique des VLDL est fonction des vitesses de synthèse et de catabolisme. Les facteurs qui stimulent la biosynthèse des VLDL sont les acides gras libres, les corticostéroïdes et les glucides alimentaires. Lorsque le débit intra-hépatique des acides gras dépasse les possibilités locales d'utilisation, ces derniers servent à la mise en circulation de triglycérides endogènes sous forme de VLDL. Parmi les facteurs qui influent sur leur catabolisme, le plus important est le besoin en nutriments énergétiques des cellules musculaires et cardiaques. Le déficit en lipase hépatique ne se traduit pas par une accumulation de VLDL mais seulement d'IDL absentes des plasmas normaux.

1.3.2.2. Transport par les LDL

Les LDL sont les plus abondantes des lipoprotéines plasmatiques (60 A 70 %), chez l'homme leur durée de vie est de l'ordre de 3 jours. Elles sont le produit du catabolisme des VLDL et ont donc une origine principalement hépatique. Leur composition est la moins variable de toutes les lipoprotéines. Elles transportent les deux tiers du cholestérol circulant, principalement sous forme estérifiée. Les cellules qui ont besoin de cholestérol captent les LDL grâce à des récepteurs membranaires spécifiques des apoprotéines B et E, le LDLR ou le LRP.

Catabolisme des LDL

La voie passant par les LDLR est responsable du catabolisme de plus de 75 % du pool des LDL plasmatiques chez les sujets normaux. Tout d'abord les LDL se fixent aux LDLR de façon spécifique et saturable. Après fixation il se produit un regroupement des récepteurs dans des structures qui sont des puits recouverts de clathrine qui formeront des vacuoles mobiles dans la cellule après l'endocytose. Ces puits contenant l'ensemble LDL-LDLR sont internalisés. Les vacuoles se déchargent des LDL dans les lysosomes. Les constituants des LDL sont catabolisés par les enzymes lysosomales alors que les récepteurs libérés rejoignent la membrane cellulaire pour un nouveau cycle de captation (GOLDSTEIN et al, 1985; BROWN et al, 1981). Les apoprotéines sont hydrolysées en aminoacides, les esters de cholestérol en acides gras et cholestérol libre. Le cholestérol libre intracellulaire déclenche un triple effet régulateur, inhibition de la HMG-CoA réductase donc de la synthèse de cholestérol, stimulation de l'acyl cholestérol acyl transférase qui estérifie le cholestérol libre intracellulaire, augmentant ainsi le stockage, et inhibition de la synthèse des récepteurs des LDL, dont le nombre diminue, ce qui protège la cellule d'une surcharge en cholestérol.

La captation hépatique des LDL est limitée par le nombre des récepteurs des hépatocytes. Dans l'hépatocyte, le cholestérol est catabolisé en acides biliaires après plusieurs réactions d'hydroxylation. Les acides biliaires sont ensuite conjugués avec la taurine ou la glycine et excrétés dans la bile sous forme de sels biliaires. Le foie est le seul organe capable d'effectuer ce catabolisme. L'excrétion dans la bile des sels biliaires a un effet régulateur important sur la solubilisation des grandes quantités de cholestérol qui y sont présentes. L'excrétion biliaire est aussi une importante voie d'élimination du cholestérol et des acides biliaires. Si on bloque le cycle entéro-hépatique des sels biliaires, la dégradation du cholestérol est accélérée. Le foie dispose d'autres mécanismes de captation du cholestérol à partir des lipoprotéines circulantes comme le récepteur spécifique de l'apoprotéine E, le LRP, qui reconnaît spécifiquement les remnants de chylomicrons et une partie des remnants de VLDL. Cette voie est quantitativement peu importante chez l'homme normal où 70 % des VLDL et IDL se transforment en LDL.

Un autre type de récepteur, de type «éboueur» est également susceptible de jouer un rôle important dans la reconnaissance des particules VLDL et LDL natives. Il s'agit du récepteur SRB 1. Il peut lier les HDL natives, favorisant ainsi la captation sélective des esters de cholestérol (ACTON et al, 1996). Il est également apparu que le récepteur SR-B 1 peut lier les particules VLDL, IDL et LDL natives. Contrairement aux autres récepteurs de type éboueur qui sont impliqués dans la reconnaissance et la captation de lipoprotéines modifiées, le récepteur SRB1 constitue donc un nouveau candidat permettant la captation sélective du cholestérol contenu dans des lipoprotéines natives. Il faut noter qu'il s'agit ici d'un mécanisme moléculaire particulier, différent de celui décrit par Brown et Goldstein pour le récepteur des LDL. Le phénomène de captation sélective des esters de cholestérol vaut également pour les LDL, en l'absence d'endocytose de l'apolipoprotéine B. En fait, dans

ce dernier cas, l'augmentation de clairance des VLDL, IDL et LDL liée à l'expression des récepteurs SRB1 s'expliquerait par la captation sélective et donc par l'appauvrissement des lipoprotéines en esters de cholestérol (WILLIAMS et al, 1999).

Tout au long de la cascade VLDL-IDL-LDL, les lipoprotéines peuvent être retirées de la circulation par interaction avec des récepteurs cellulaires spécifiques, localisés soit au niveau des hépatocytes (récepteur des LDL, récepteur LRP), soit au niveau des tissus périphériques (récepteur des LDL, récepteur des VLDL, récepteur LRP, récepteur ER2 à l'apolipoprotéine E, mégaline) (**MELMAN** et al, 2002; HUSSAIN et al, 1999). La reconnaissance des lipoprotéines par leurs récepteurs cellulaires peut se faire par l'apolipoprotéine E (cas des VLDL), ou par l'apolipoprotéine B100 (cas des IDL et LDL).

Catabolisme des LDL modifiées

En plus de la voie normale du récepteur des LDL, il existe une voie catabolique indépendante qui semble quantitativement mineure à l'état normal mais dont l'importance est accrue dans l'hyperLDLémie. En effet, chez les malades atteints d'hypercholestérolémie familiale homozygote qui n'ont pas d'activité des récepteurs des LDL, on constate une production et une dégradation des LDL trois fois plus importante environ que chez les sujets normolipidémiques. Dans les lésions d'athérosclérose de ces sujets, on a retrouvé des dépôts massifs de cholestérol dans des cellules spumeuses d'origine macrophagique. L'accumulation de cholestérol dans les macrophages, phénomène qui favorise leur transformation en cellules spumeuses, ne se fait pas par la voie du récepteur des LDL. En effet, la transformation des monocytes macrophages en cellules spumeuses, in vitro, ne se produit pas en présence de LDL natives. Goldstein et Brown ont montré qu'il est nécessaire que les LDL subissent des modifications, acétylation du site de liaison au récepteur de leurs résidus Lys, pour être reconnues par les récepteurs scavengers (SNEHLATA et SRIVASTAVA, 1997; BASU et al, 1979; GOLDSTEIN et al, 1979). Cette modification élimine les charges positives de leurs chaînes latérales, augmentant ainsi la charge négative des LDL. Les macrophages possèdent des récepteurs polyvalents des LDL, les SRA (Scavenger Receptor A) qui reconnaissent ces LDL acétylés (SPITELLER, 2005; STEINBERG, 1997).

Chez l'homme divers mécanismes peuvent conduire à une modification des LDL tels la lipoperoxydation ou la glycation. En raison de leur durée de vie d'environ 3 jours dans la circulation, les LDL sont susceptibles de subir des altérations qui se produisent principalement au niveau des cellules endothéliales ou dans l'espace sous-endothélial. En effet, les LDL franchissent assez facilement l'endothélium vasculaire et montrent une affinité pour certaines macromolécules de la matrice extracellulaire. Au niveau de la paroi des vaisseaux, les systèmes peroxydants peuvent attaquer les acides gras insaturés et produire des substances toxiques, comme le malondialdéhyde, capables de réagir avec les aminoacides de l'apoprotéine B, en particulier au niveau des résidus lysines, entraînant la neutralisation des charges positives des LDL. Des radicaux libres de l'oxygène convertissent les acides gras insaturés des LDL en aldéhydes et oxydes qui réagissent avec leurs résidus Lys, mimant ainsi l'acétylation. Par ailleurs, la glycation de l'apoB100, par le glucose plasmatique est un phénomène bien connu chez le diabétique. Les LDL ainsi modifiées ne peuvent plus être reconnues par le récepteur normal et vont être captées par les récepteurs scavenger des macrophages et être intégrées par endocytose. Les macrophages peuvent cataboliser dans les lysosomes la plupart des constituants des LDL à l'exception du cholestérol. Du fait de l'absence de rétrocontrôle négatif, le cholestérol libre, réestérifié par de l'acide oléique, s'accumule dans les macrophages qui deviennent ainsi des cellules spumeuses. Ce phénomène, qui peut également se produire dans les cellules musculaires lisses et les cellules endothéliales, est considéré comme un des événements précoces de

l'athérosclérose. La voie métabolique normalement accessoire des scavengers peut devenir prépondérante dans certains états pathologiques, déviant ainsi le catabolisme des LDL vers une voie favorisant l'athérogénèse (CHEN et al, 2008; PARTHASARATHY et al, 1992). Ceci explique pourquoi les LDL sont considérées comme les lipoprotéines les plus athérogènes d'où leur nom de «mauvais cholestérol ».

Au total, on peut considérer que les chylomicrons, les VLDL, les IDL et les LDL font partie d'une même famille de lipoprotéines car elles ont en commun l'apolipoprotéine B. Elles représentent très schématiquement le courant d'influx du cholestérol depuis les sites d'absorption et de synthèse vers les sites d'utilisation.

1.3.3. Le transport reverse du cholestérol

Alors que les tissus périphériques peuvent acquérir du cholestérol, soit par synthèse de novo, soit par le biais de l'endocytose et de l'hydrolyse des lipoprotéines contenant l'apolipoprotéine B, ils sont en revanche pour la plupart incapables de le cataboliser. Le foie est le principal organe capable d'éliminer le cholestérol excédentaire de l'organisme, dans la bile, où le cholestérol peut être excrété sous sa forme native, ou après transformation en acide biliaire. Le cholestérol doit donc être ramené au foie par une voie métabolique spécifique, la voie de retour ou transport reverse du cholestérol (Figure 05).

A l'origine de la voie métabolique antiathérogène, ce sont les HDL naissantes qui constituent les accepteurs initiaux du cholestérol cellulaire. Elles sont constituées d'apolipoprotéines, principalement l'apolipoprotéine A1, associées avec quelques molécules de phospholipides. Ces particules pauvres en lipides ont une forme discoïdale, en raison de l'absence de composés lipidiques neutres du cœur, une densité élevée, comprise entre 1.21 et 1.25 g/ml et une mobilité électrophorétique de type pré-Beta qui les distingue des particules HDL de type α retrouvées en abondance dans le compartiment intra vasculaire. En fait, les particules prébeta-HDL sont quantitativement peu importantes, seulement 5% de l'Apo A1 plasmatique sont impliqués dans des structures de type pré β -HDL contre 95% dans des structures de type Alpha-HDL. La demi-vie des HDL, évaluée à partir de celle de leurs apoprotéines, est de 4 à 6jours.

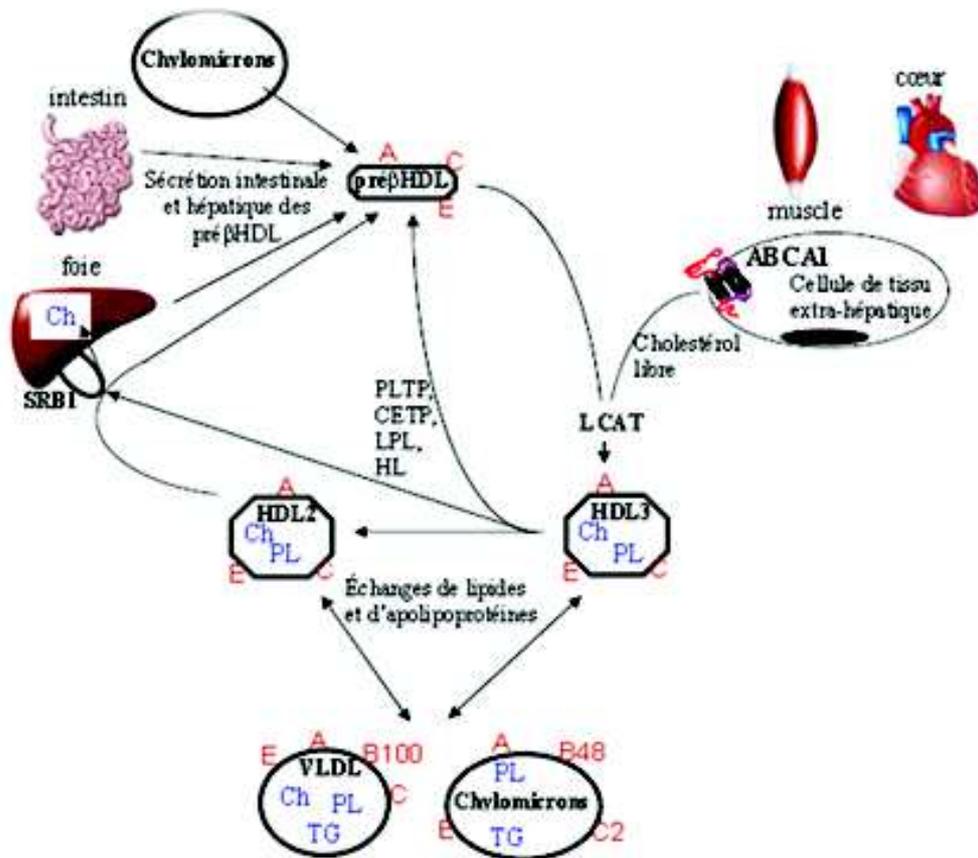


Figure 05: Métabolisme des HDL

Les préβ-HDL proviennent soit de la synthèse directe par le foie ou l'intestin, soit de l'hydrolyse des lipoprotéines riches en triglycérides soit du remodelage des HDL. Les préβ-HDL récupèrent le cholestérol des membranes plasmiques des cellules périphériques grâce à ABCA1. La LCAT estérifie ce cholestérol et les particules deviennent des HDL₃. Les HDL₃ peuvent être remodelée en HDL₂ sous action enzymatique. Au niveau de foie, les HDL sont reconnues par SRB 1 qui permet la récupération sélective des esters de cholestérol et la régénération de préβ-HDL. A, B48, B 100, C, E: apolipoprotéines, TG: triglycérides, Ch: cholestérol estérifié, PL : phospholipides.

Synthèse des HDL

L'origine de ces particules demeure mal établie, ces préβ- HDL peuvent constituer soit un produit élaboré et secrété directement par les cellules, soit un produit résiduel issu du métabolisme intra vasculaire des lipoprotéines. Bien qu'il soit très difficile de mettre en évidence des HDL natives dans les divers compartiments subcellulaires, des particules préβ- HDL sont détectées dans des perfusats de foie, organe qui synthétise de l'apolipoprotéine A1 et qui participe donc à la fabrication des premières HDL (GOTTO et al, 1986). L'intestin contribue aussi à la synthèse et la sécrétion de l'apolipoprotéine A1 et des HDL naissantes. La contribution au pool de préβ-HDL est indirecte. En effet, l'apolipoprotéine A1 est initialement sécrétée à la surface des chylomicrons et les préβ-HDL ne sont générées que dans un second temps, lors du processus d'hydrolyse des triglycérides par la LPL qui aboutit à la libération dans l'espace intra vasculaire des

composants de surface, parmi lesquels les constituants des pré β -HDL, cholestérol non-estérifié, phospholipides et apolipoprotéine A1. À noter que la protéine plasmatique de transfert des phospholipides joue un rôle important dans ce processus (LIE et al, 2001; JIANG et al, 1999). Des travaux réalisés sur la souris ont montré que 30 % des HDL étaient sécrétés directement dans la circulation par les intestins via ABCA1 (BRUNHAM et al, 2006). Enfin, la formation de pré β -HDL peut être directement liée au métabolisme intra vasculaire des particules HDL elles-mêmes. En effet, une particule HDL constitue une entité métabolique instable qui va subir des modifications de structure et de composition au cours de son transit intra vasculaire. Ainsi, à travers le gain ou la perte de constituants de surface ou du cœur, le remodelage des HDL va contribuer significativement à la régénération de particules pré β -HDL naissantes.

Transformation intra vasculaire des HDL

L'efflux du cholestérol cellulaire, étape au cours de laquelle le cholestérol est transféré des cellules périphériques vers des accepteurs pré β -HDL extracellulaires, constitue la première phase du transport reverse du cholestérol. Les mouvements de cholestérol peuvent résulter d'une simple diffusion passive à travers la phase aqueuse, suivie d'une incorporation dans des particules acceptrices présentes dans le milieu extracellulaire (KILSDONK et al, 1995; ROTHBLAT et al, 1986). Ces échanges dépendent directement du gradient de concentration en cholestérol entre la membrane plasmique et la surface des lipoprotéines acceptrices. En fait, des travaux ont montré que l'efflux du cholestérol cellulaire ne se résume pas à un mécanisme de transfert passif entre divers compartiments, mais est en fait largement sous la dépendance de protéines spécifiques. Dans une certaine mesure, le récepteur SRB1 pourrait contribuer à l'efflux du cholestérol cellulaire, soit en favorisant la désorption du cholestérol membranaire, soit en permettant la liaison directe d'accepteurs lipoprotéiques extracellulaires (KRIEGER, 2001; ROTHBLAT et al, 1999). Il a été démontré que la capacité des HDL à extraire le cholestérol des tissus périphériques est largement sous le contrôle de la protéine codée par le gène ABCA1. Ainsi, des anomalies du gène ABCA1 sont à l'origine de déficits sévères en HDL, comme chez les patients souffrant de la maladie de Tangier ou d'autres formes familiales d'hypoalphalipoprotéïnémie (HAYDEN et al, 2000).

Après sa prise en charge par les pré β -HDL et son transfert dans le compartiment intra vasculaire, le métabolisme du cholestérol est lié à l'action d'une enzyme plasmatique, la lécithine cholestérol acyl transférase. Cette enzyme est synthétisée principalement par le foie et s'associe de manière réversible aux particules HDL circulantes, dont la principale apolipoprotéine, l'Apo A1, est le cofacteur. La LCAT permet l'estérification du cholestérol localisé à l'interface lipide / eau; ces esters de cholestérol migrent vers le cœur hydrophobe de la particule (HOVINGH et al, 2005; JONAS, 2000). Ainsi, la LCAT influe considérablement sur les HDL, et plus globalement sur la voie du transport reverse du cholestérol. Son activité participe à la constitution d'un noyau lipidique hydrophobe, riche en esters de cholestérol, transformant les particules pré β HDL petites et discoïdales en particules HDL grandes et sphériques. La réaction de transestérification, en consommant des phospholipides et du cholestérol libre de la surface des HDL, va en outre permettre de restaurer une certaine avidité des particules pour le cholestérol libre membranaire, entretenant ainsi le mouvement monodirectionnel de cholestérol des tissus périphériques vers les HDL. La LCAT est une enzyme clé dans le maintien de l'homéostasie du cholestérol et la régulation de son transport dans le sang, la plupart du cholestérol circulant sous forme d'esters est générée par elle. Chez l'Homme, des déficits sévères (déficience en LCAT, Fish Eye Disease) sont associés à l'accumulation de cholestérol dans les tissus et les lipoprotéines, conduisant à des perturbations de leur structure et de leur composition

(McPHERSON et al, 2007; KUIVENHOVEN et al, 1997). Le déficit en LCAT est cependant rarement associé chez l'Homme à une incidence élevée de pathologies cardiovasculaires. Les esters de cholestérol générés par la LCAT et localisés au cœur des particules HDL peuvent suivre deux voies métaboliques. Soit ils demeurent nichés au sein de la particule HDL porteuse jusqu'à leur prise en charge par les tissus cibles, notamment le foie, car ils ne sont pas échangeables par diffusion en raison de la phase aqueuse qui environne la particule; soit ils sont transférés aux lipoprotéines plus légères en échange de triglycérides. Cette réaction, catalysée par la protéine de transfert des esters de cholestérol, conduit en fait à rediriger les esters de cholestérol initialement générés par la LCAT au sein des HDL vers les lipoprotéines contenant l'apolipoprotéine B, principalement les VLDL. Au sein de la fraction HDL plasmatique, la CETP contribue en outre au remplacement de composés non hydrolysables, les esters de cholestérol, par des composés hydrolysables par la lipase hépatique, les triglycérides. Ainsi le remplacement des esters de cholestérol des HDL par des triglycérides provenant essentiellement des VLDL, combiné à l'hydrolyse des triglycérides par la lipase hépatique, appauvrit le cœur des HDL en lipides neutres. La lipase hépatique joue à ce stade un rôle clé et des variations de son activité chez l'Homme ou chez la souris génétiquement modifiée conduisent clairement à des modifications des taux de HDL circulantes (JAYE et JOHN, 2004; RADER et JAYE, 2000).

La lipase endothéliale est ancrée à l'endothélium vasculaire. Produite par les cellules endothéliales, cette lipase contribue principalement à l'hydrolyse des phospholipides des HDL (KELLER et al, 2008). Suite à l'hydrolyse des lipides des HDL, et notamment des triglycérides par la HL, il apparaît une certaine instabilité de la particule HDL qui permet l'émergence de deux nouvelles particules, une HDL de petite taille, pauvre en lipides neutres, et une pré β -HDL résultant de la dissociation des composants de surface. En termes de pathologies cardiovasculaires, les propriétés pro ou antiathérogènes de la CETP font l'objet d'un débat. Pour certains auteurs, la CETP semble constituer un facteur pro-athérogène qui surcharge les lipoprotéines athérogènes, notamment VLDL, en cholestérol aux dépens des HDL antiathérogènes. Cette action, véritable court-circuit du transport reverse du cholestérol, conduit en outre à l'accumulation dans le plasma de particules HDL et LDL de petites tailles qui constituent les nouveaux marqueurs du risque cardiovasculaire. Cependant, pour d'autres auteurs, la CETP constituerait plutôt un facteur antiathérogène, en régénérant les pré β -HDL, accepteurs initiaux du cholestérol excédentaire des tissus périphériques, et en offrant une voie alternative de retour du cholestérol au foie par le biais des lipoprotéines à Apo B et de leur récepteurs cellulaires. En fait, il est probable qu'in vivo la CETP présente ces deux visages, selon le contexte métabolique, en fonction du niveau d'expression de la CETP, de la cinétique du métabolisme des lipoprotéines, du profil normo ou dyslipidémique ou de la situation de jeûne ou de période postprandiale (DeVRIES et al, 2005; LAGROST, 1994).

Dans le compartiment plasmatique, les particules HDL peuvent également connaître une étape supplémentaire de maturation sous l'influence de la protéine de transfert des phospholipides. À partir de deux particules HDL₃, de taille et de densité intermédiaires, et grâce à un processus fusionnel, la PLTP va permettre l'émergence de HDL₂ de grande taille et de pré β -HDL (CHEUNG et al, 2009; LAGROST et al, 1998). Cette propriété de la PLTP lui a valu d'être considérée plutôt comme une protéine bénéfique. En effet, la diminution d'environ 50 % de l'activité plasmatique de transfert des phospholipides chez les souris hétérozygotes PLTP plus ou moins ne s'accompagne pas de modification significative de la structure et de la composition des HDL. Ainsi, la signification physiologique de la PLTP semblerait davantage liée à la synthèse et la sécrétion des lipoprotéines contenant

l'Apo B (JIANG et al, 2001) ou au métabolisme de la vitamine E (VISAVADIYA et al, 2009; DESRUMAUX et al, 1999), un des principaux antioxydants lipophiles présents dans les lipoprotéines circulantes. Au cours de leur maturation HDL₂ et HDL₃ peuvent être inter convertit sous l'action de la LCAT (VONECKARDSTEIN et al, 2001), ce processus mène aussi à la formation d'HDL1 ultra minoritaire riche en Apo E pouvant se lier au récepteur du LDL, entrant ainsi en compétition avec les LDL (BERGLUND, 2006; SEROUGNE et al, 1999).

· Catabolisme des HDL

Enfin, la captation des esters de cholestérol des HDL par le foie constitue l'étape finale limitante de la voie du transport reverse. L'implication du récepteur SR-B1 dans la liaison des HDL et la captation sélective des esters de cholestérol a représenté une découverte majeure (REAVEN et al, 2006; ACTON et al, 1996). La captation sélective désigne un processus par lequel les esters de cholestérol des HDL pénètrent à l'intérieur de la cellule sans endocytose. Le récepteur SRB 1 ouvre la principale voie par laquelle les esters de cholestérol des HDL sont délivrés au foie et aux tissus stéroïdogènes (NGUYEN et al, 2009; WILLIAMS et al, 1999). Le processus de captation sélective des esters requiert la liaison directe des HDL au récepteur SRB1, par l'intermédiaire d'interactions de type protéine-protéine, impliquant des hélices amphipathiques d'apolipoprotéines. Cette première étape serait suivie de la formation d'un canal hydrophobe le long duquel les molécules d'esters de cholestérol diffuseraient des HDL vers la membrane plasmique le long d'un gradient de concentration. Ces phénomènes interviendraient au niveau de régions spécialisées de la membrane plasmique, les cavéoles. La captation sélective constitue une propriété du récepteur SRB1, le récepteur CD36 apparenté étant dans cet exercice relativement inefficace, malgré sa liaison de haute affinité avec les HDL (IQBAL et HUSSAIN, 2009; FEBBRAIO et al, 2001). Bien que le foie constitue l'organe principal permettant de soustraire de la circulation les esters de cholestérol des HDL, le rein contribue aussi au catabolisme de ces particules, le mécanisme mis en jeu est une endocytose récepteur dépendante de la particule HDL toute entière. Le récepteur de haute affinité est la cubiline, par ailleurs impliquée dans l'endocytose de la vitamine B12. La cubiline et la mégaline sont co-exprimées, et leurs expressions co-régulées, suggérant que ces deux protéines coopèrent dans la reconnaissance et la captation cellulaire des HDL (GARY, 2006; MOESTRUP et KOZYRAKI, 2000).

La sécrétion biliaire constitue la principale voie d'excrétion du cholestérol et il a été considéré pendant de nombreuses années que les VLDL, LDL ou HDL contribuent à l'élimination biliaire du cholestérol et de ses dérivés. Cependant, il apparaît aujourd'hui que plusieurs mécanismes moléculaires participent à l'élaboration de la bile et les contributions relatives des VLDL, LDL et HDL à ce processus ne sont pas équivalentes. Ce dernier point soutient le concept selon lequel la nature des lipoprotéines détermine le devenir métabolique du cholestérol qu'elles contiennent. Ainsi, le cholestérol des HDL entrant dans l'hépatocyte est métabolisé par une voie extralysosomale; il est dirigé directement vers les canalicules biliaires et constitue la principale source du cholestérol biliaire. En revanche, le cholestérol utilisé pour la synthèse des sels biliaires provient principalement de l'internalisation des particules VLDL et LDL et de leur dégradation intralysosomale. Le cholestérol des VLDL et LDL peut en outre être stocké et potentiellement remis en circulation (ZANLUNGO et RIGOTTI, 2010; COHEN, 1999).

Globalement, les lipoprotéines contenant une Apo B sont responsables de l'apport de lipides aux tissus alors que les HDL vont assurer l'évacuation des surplus lipidiques vers le foie qui va cataboliser cet excès d'où leur réputation de « bon cholestérol ». Mais ces

rôles généraux ne sont pas les seuls, les lipoprotéines peuvent avoir des fonctions plus inattendues.

I.4. Les autres fonctions des lipoprotéines

I.4.1. Lipoprotéines, LRP et morphogènes

Les LRP 5 et 6 sont connus pour être des récepteurs de la voie Wnt / Wingless, molécules sécrétées essentielles pour le développement embryonnaire. Des travaux réalisés chez le xénope et chez la souris montrent que LRP 6 fonctionne comme un corécepteur du signal de transduction de Wnt. LRP 6 se lie à Wnt 1 et à Frizzled, un récepteur de Wnt, et transduit le signal en induisant la réponse de gène du développement de l'axe dorsal et de la crête neurale ([HE et al, 2004](#); PINSON et al, 2000). LRP 5 a aussi été identifié comme le récepteur de Wingless, transduisant ainsi cette voie de signalisation déterminant la destinée des cellules embryonnaires (WEHRLI et al, 2000). LRP 6 a aussi été identifié comme un récepteur de la toxine anthrax produite par *Bacillus anthracis* .

Des études biochimiques réalisées chez la drosophile ont montré que Wnt 1 et Hedgehog, un autre morphogène, étaient associés avec des lipoprotéines *in vivo* (EATON, 2006). Wnt et Hedgehog sont modifiés de manière covalente par des lipides. Les particules lipoprotéiques servent donc de véhicules sur les longues distances pour les mouvements de ces morphogènes liés aux lipides (CALLEJO et al, 2008; PANAKOVA et al, 2005).

Les lipoprotéines et leurs récepteurs sont donc susceptibles de jouer des rôles primordiaux dans la signalisation du développement embryonnaire.

I.4.2. Lipoprotéines, cerveau et prion

Malgré la barrière hémato-encéphalique, les lipoprotéines sont présentes dans le liquide céphalo-rachidien. Même si certains des composés protéiques des lipoprotéines peuvent passer la barrière, il a été montré que ces particules provenaient du tissu nerveux. Les Apo E, J et D sont notamment synthétisées par les cellules du système nerveux central (FAN et al, 2009; DANIK, 1999). Les lipoprotéines sécrétées par le tissu neuronal notamment les lipoprotéines contenant de l'Apo E ainsi que les LDLR des astrocytes sont responsables de l'homéostasie lipidique du cerveau (SAAVDRA et al, 2007; PITAS et al, 1987), grand consommateur de cholestérol et de phospholipide impliqués dans la fabrication des gaines de myéline (FENG, 2008; SOW et al, 2006).

Récemment, des travaux de microscopie électronique et de test d'affinité ont montré que les prions provenant de cerveaux de patients atteints de la maladie de Creutzfeldt-Jakob étaient liés au VLDL et au LDL mais pas au HDL dans le sang. Des tests d'immunoaffinité ont démontré que l'Apo B se liait fortement au prion (MARK et al, 2007; SAFAR et al, 2006). Il est connu par ailleurs que l'Apo E et ses différentes isoformes sont impliquées dans le développement de la maladie d'Alzheimer (SAXENA, 2009; POIRIER, 2000).

L'ensemble de ces travaux montre l'importance que peuvent avoir les lipoprotéines dans le métabolisme cérébral aussi bien en tant que vecteur naturel des lipides mais peut-être aussi comme vecteur d'agent pathogène comme le prion.

I.5. Conclusion

Les concentrations circulantes des diverses classes de lipoprotéines représentent la résultante des diverses réactions de synthèse et de catabolisme. Un rôle régulateur central est joué par les récepteurs cellulaires du foie et des tissus extra-hépatiques. La principale fonction des lipoprotéines est le transport des lipides vers les tissus. Le transport des triglycérides par les chylomicrons et les VLDL est le plus important quantitativement. La dégradation par les lipoprotéines lipases de ces lipoprotéines riches en triglycérides constitue une étape clé du métabolisme des lipoprotéines en permettant, d'une part la synthèse des remnants et des LDL et, d'autre part la synthèse des HDL. Schématiquement, les lipoprotéines contenant une Apo B sont responsables de l'apport de lipides aux tissus alors que les HDL vont assurer l'évacuation des surplus lipidiques vers le foie qui va cataboliser cet excès. Les lipoprotéines sont donc responsables du maintien de l'homéostasie du métabolisme lipidique au niveau de l'organisme. Elles peuvent aussi avoir des rôles tout aussi fondamentaux au niveau embryonnaire en étant responsable du transport de protéines morphogènes. Les lipoprotéines ont aussi un rôle prépondérant au niveau cérébral, grand utilisateur de lipides, mais aurait aussi un rôle dans les maladies neurodégénératives du seul fait de leur fonction en transportant par exemple des prions pour la maladie de Creutzfeldt-Jakob ou de l'implication de l'Apo E dans la maladie d'Alzheimer.

Le métabolisme des lipoprotéines est complexe et fait intervenir de nombreux acteurs lipidiques et protéiques. La connaissance des caractéristiques de chacun de ces acteurs permet de mieux appréhender ces mécanismes.

II. LES LIPIDES TRANSPORTÉS

Les lipoprotéines transportent trois grandes familles de lipides différentes, les triacylglycérols, les phospholipides et le cholestérol sous ses formes libre ou estérifié. Ces différents composés pour lesquels les lipoprotéines existent en tant que transporteurs, ont tous des compositions, des structures, des synthèses, des catabolismes et des fonctions différentes et fondamentales pour l'organisme. La connaissance des principaux lipides transportés par les lipoprotéines c'est-à-dire les triglycérides, les phospholipides et le cholestérol, permet de mieux appréhender les fonctions des lipoprotéines.

II.1. Les triacylglycérols

Les triacylglycérols ou triglycérides représentent la grande majorité de l'apport lipidique présent dans l'alimentation. Ils sont une très importante source d'énergie pour l'organisme. Lorsqu'ils ne sont pas immédiatement requis pour le métabolisme, ils sont stockés dans les adipocytes du tissu adipeux. Ces triacylglycérols stockés ne sont pas statiques, ils sont en permanence pris dans le cycle lipolyse, réestérification. Dans le sang, les triacylglycérols sont transportés dans les chylomicrons et les VLDL.

II.1.1. Structure des triacylglycérols

Une molécule de triacylglycérol est formée d'une molécule de glycérol (un alcool à trois carbones) et de trois acides gras, c'est un triester d'acides gras et de glycérol (Figure 06).

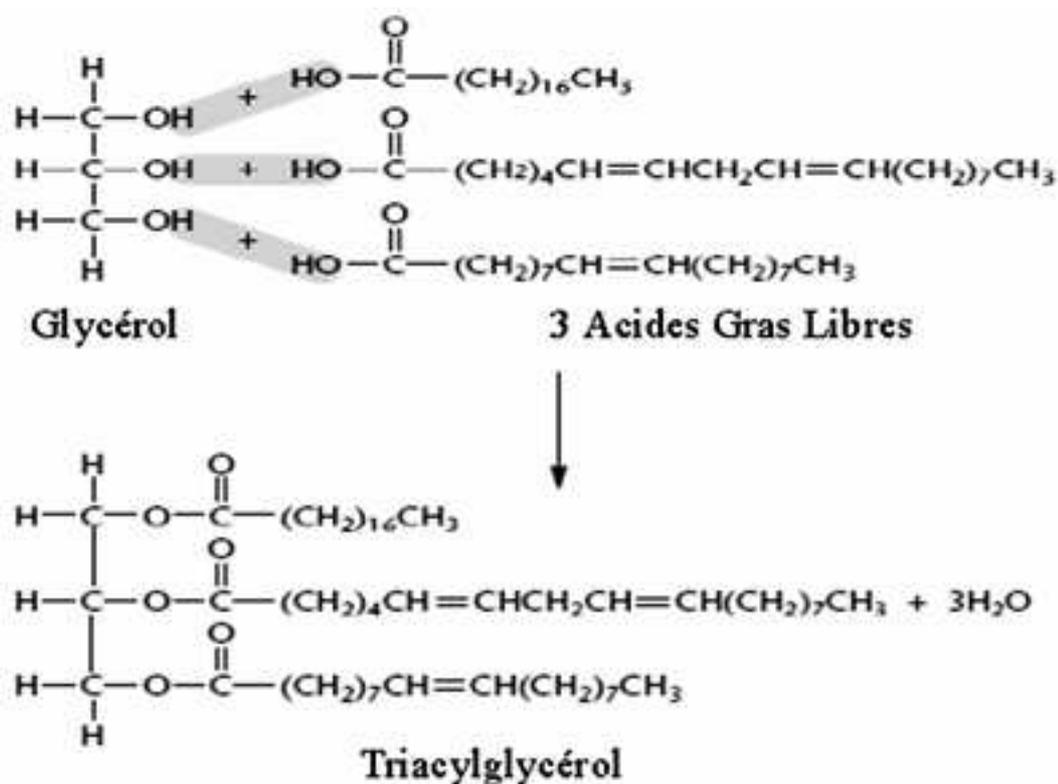


Figure 06 : Structure d'un triacylglycérol

Un triacylglycérol est composée d'une molécule de glycérol et de trois acides gras.

Les acides gras sont des chaînes de carbone, en nombre pair, associé à des atomes d'hydrogène, avec un groupe méthyle à une extrémité et un groupe acide carboxylique à l'autre: $\text{CH}_3-(\text{CH}_2)_{n-2}-\text{COOH}$ pour les acides gras saturés, les acides gras insaturés présentant une (mono insaturés) ou plusieurs (polyinsaturés) doubles liaisons entre les atomes de carbones. Les atomes sont numérotés à partir du carbone carboxyle, le carbone méthyle de fin est noté n- . Les doubles liaisons sont notées Aⁱ, i étant le numéro du premier carbone de la liaison.

Les propriétés physiques et biologiques des triacylglycérols sont déterminées par la nature et la position des acides gras les constituant. Les triacylglycérols sont des molécules non polaires et sont des lipides neutres, ils ne se dissolvent pas dans l'eau. Les triacylglycérols simples ne contiennent qu'un seul type d'acide gras. Les triacylglycérols mixtes, plus courants, contiennent deux ou trois résidus d'acides gras différents. Les graisses solides et les huiles liquides sont des mélanges de triacylglycérols simples et mixtes, et elles doivent leur état à température ambiante à leur proportion en acides gras insaturés qui diminue le point de fusion (CHAKRA, 2005).

II.1.2. Métabolisme des triacylglycérols

Les triacylglycérols sont apportés par le bol alimentaire et doivent être hydrolysés en acide gras et monoacylglycérols avant d'être absorbés. Dans l'intestin, ils sont mélangés à la bile qui émulsifie les lipides pour permettre une meilleure efficacité des enzymes digestives. Les lipases pancréatiques digèrent les triacylglycérols en acides gras qui peuvent ainsi être absorbés par les entérocytes intestinaux. Le glycérol et les acides gras avec une

chaîne de moins de douze carbones peuvent entrer directement dans la veine portale par simple diffusion au travers des entérocytes. L'assimilation capte 95 % des triacylglycérols présents et se déroule en même temps que l'absorption des autres lipides. Les acides gras absorbés par les entérocytes de l'intestin grêle vont servir à synthétiser des triacylglycérols qui vont être incorporés dans des chylomicrons et les VLDL. Ces particules vont permettre l'acheminement des triacylglycérols vers les tissus de l'organisme, muscle, cœur, tissus adipeux, foie... Les acides gras libres peuvent circuler associés à l'albumine. Les valeurs de la triglycéridémie sont comprises entre 0,50 et 1,70 mmol/l (0,45-1,50 g/l) (SARERI etARO, 2009; ROCHE etGIBNEY, 1999).

La LPL située sur les parois des capillaires sanguins hydrolyse les triacylglycérols en acides gras qui seront utilisés comme source d'énergie ou stockés dans le tissu adipeux. Au cours de la circulation dans les chylomicrons, 90 % des triacylglycérols seront hydrolysés. Les remnants ainsi formés seront captés par le foie. Les vitamines A, D, E et K seront de même adressées au foie par les remnants de chylomicrons.

A partir du foie, des VLDL riches en triacylglycérol vont être synthétisées et sécrétées. Ces VLDL vont servir aussi de véhicules pour transporter les triglycérides vers les organes. Lorsque sous l'action de la LPL, la majorité des triacylglycérols ont été hydrolysés, les particules restantes sont des IDL, précurseurs des LDL.

II.1.3. Biosynthèse des triacylglycérols

Les triacylglycérols sont synthétisés à partir d'esters d'acyl-CoA et de glycérol-3- phosphate. L'étape initiale de cette voie est catalysée soit par la glycérol-3- phosphate acyl transférase dans les mitochondries et dans le réticulum endoplasmique, soit par la dihydroxyacétone phosphate acyl transférase dans le réticulum et dans les peroxysomes. Dans ce dernier cas, l'acyl-dihydroxyacétone phosphate formée est réduite en acide lysophosphatidique par une réductase à NADPH. Cet acide lysophosphatidique est ensuite transformé en triacylglycérol sous les actions successives d'acyl transférases et d'une phosphatase. Les intermédiaires peuvent être aussi convertis en phospholipides. Les acyl transférases ne sont pas spécifiques des acyl-CoA aussi bien pour la longueur de la chaîne que pour le degré d'insaturation. Les triacylglycérols de tissu adipeux humain sont essentiellement constitués de palmitate en position 1 et d'oléate en position 2. Les précurseurs de la voie proviennent de la glycolyse et de la glycérogénèse pour le dihydroxyacétone phosphate ou de la dégradation par les lipases des acylglycérols pour le glycérol. Ces voies de synthèses sont donc fortement soumises aux régulations et aux variations que subissent les voies amont que ce soient des régulations hormonales via l'insuline, le glucagon, l'adrénaline ou dues aux quantités lipidiques circulantes ou aux besoins énergétiques (VOET et VOET, 2005).

II.1.4. Fonctions biologiques des triacylglycérols

Les triacylglycérols sont des molécules très efficaces comme réserve énergétique car elles sont moins oxydées que les glucides ou les protéines et libèrent donc beaucoup plus d'énergie lorsqu'elles sont dégradées par oxydation. De plus, étant non polaires, les triacylglycérols sont stockés sous forme anhydre alors que le glycogène lie deux fois son poids d'eau. Les triglycérides fournissent à poids égal six fois plus d'énergie métabolique que le glycogène hydraté.

Les triacylglycérols sont stockés dans des adipocytes du tissu adipeux. Ce tissu est abondant chez l'Homme, 20-25 % de la masse totale, et permet ainsi de résister aux

longues périodes de jeûnes. La couche de graisse sous-cutanée assure aussi une isolation thermique alors que les tissus adipeux profonds protègent les organes.

II.2. Les Phospholipides

Les phospholipides sont des lipides complexes et ils représentent le principal constituant des membranes biologiques. Les phospholipides sont des esters d'acides gras et d'un alcool, ce dernier étant lié à un autre alcool par un groupement phosphoryle. Il existe deux grandes familles de phospholipides, les glycérophospholipides et les sphingophospholipides, tous présents en surface des lipoprotéines (NOURI et al, 2009; BAGDADE et al, 1995).

II.2.1. Les glycérophospholipides

II.2.1.1. Structure des glycérophospholipides

Les glycérophospholipides ou phosphoglycérides sont formés de sn-glycérol-3- phosphate estérifié en C1 et C2 par des acides gras et sur son groupement phosphoryle d'un groupement alcool plus ou moins complexe (Figure 07).

Les glycérophospholipides sont des molécules amphiphiles avec des queues non polaires aliphatiques et une tête phosphoryle polaire. Les glycérophospholipides les plus simples, où X = H, sont les acides phosphatidiques, ils sont présents en faible quantité dans les membranes biologiques. Les glycérophospholipides les plus courants ont

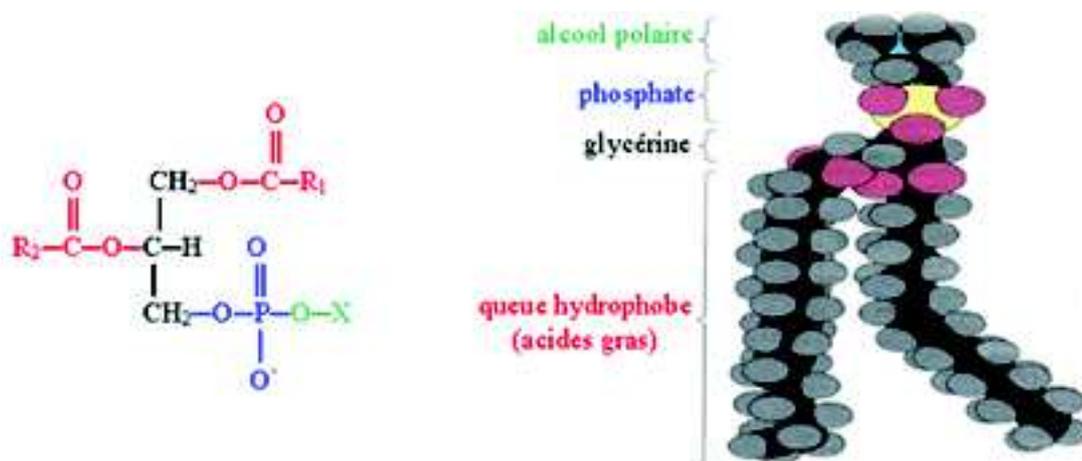


Figure 07: Structure générale d'un glycérophospholipide

(R1 et R2 désignent de longues chaînes hydrocarbonées d'acides gras et X un dérivé d'alcool polaire)

une tête composée d'un alcool polaire et ont un acide gras saturé en C₁₆ ou C₁₈ en position C1 et un acide gras insaturé de C₁₆ ou C₂₀ en C2. Les glycérophospholipides majeurs sont les lécithines, les cardiolipines, les plasmalogènes ou les phosphatidylinositols (CURWIN et al, 2009; ALB et al, 1996).

II.2.1.2. Synthèse et métabolisme des glycérophospholipides

Les glycérophospholipides sont synthétisés dans des membranes, généralement du côté cytosolique de réticulum endoplasmique. Les substrats de la synthèse des glycérophospholipides sont un 1,2-diglycéride (DG) et un alcool, l'un ou l'autre étant préalablement activé sous forme cytidylique, la cytidine diphosphate (CDP) apportant le groupement phosphorylé de la liaison phosphodiester. Deux voies de synthèse sont donc possibles. La voie du CPG-DG, par activation du 1,2-diglycéride qui conduit aux glycérophospholipides non azotés. La voie du CDP - alcool, par activation de l'alcool qui conduit aux glycérophospholipides azotés. Le 1,2-diglycéride et sa forme active de CDP-DG sont issus du phosphatidate provenant de la voie de synthèse des triglycérides (FAGONE et al, 2007).

Les enzymes qui assurent le catabolisme des glycérophospholipides sont les phospholipases. Il existe des phospholipases cellulaires dont l'action est membranaire et des phospholipases sécrétés par les glandes endocrines dont l'action est extracellulaire. Les différentes phospholipases (PL A à D) catalysent chacune des hydrolyses spécifiques des différentes liaisons (McCONNELI et al, 2009). Pour le métabolisme des lipoprotéines, c'est la PLTP qui a un rôle majeur en assurant les échanges de phospholipides entre les lipoprotéines et en participant à la formation des lipoprotéines en leur transférant les phospholipides nécessaires (MASSON et al, 2009).

II.2.2. Les sphingophospholipides

Les sphingophospholipides ou sphingomyélines sont des céramides qui portent soit un groupement phosphocholine, soit un groupement phosphoétanolamine. Les sphingophospholipides font partie de la famille des sphingolipides comprenant aussi les sphingoglycolipides ou cérébrosides qui présentent un sucre à la place du phosphate, ces derniers composés ne sont donc pas des phospholipides (YU et al, 2009). La structure des sphingophospholipides est proche de celle des glycérophospholipides même si leurs compositions chimiques divergent. La synthèse des sphingomyélines est réalisée à partir de palmitoyl-CoA et de sérine, cette synthèse est constituée d'une suite de réactions en chaîne faisant intervenir différentes enzymes spécifiques. Les sphingophospholipides sont catabolisés par des enzymes lysosomiaux au niveau de l'interface lipides – eau (POWELL et LESLIE, 2006).

II.2.3. Fonctions des phospholipides

Les différentes fonctions des phospholipides découlent de leurs propriétés. Ces molécules amphiphiles ont un rôle structural prépondérant. Les phospholipides sont, avec le cholestérol, les principaux constituants des membranes cellulaires (SCOTT et SCOTT, 2002). Les phospholipides forment une bicouche lipidique présentant leurs têtes polaires vers l'extérieur des membranes et leurs queues hydrophobes vers l'intérieur (Figure 08). Les phospholipides constituent en monocouche la surface des lipoprotéines. Les phospholipides peuvent avoir un rôle métabolique comme précurseurs de la synthèse de molécule d'intérêt biologique. Par exemple, des molécules dérivées des phospholipides comme le diacylglycérol ou l'inositol 1,4,5-triphosphate sont des messagers intracellulaires (MANDER et al, 2002). Les lécithines ou phosphatidylcholines des lipoprotéines sont donneuses de leur acide gras en position 2 lors de l'estérification du cholestérol plasmatique. Les phospholipides présentent aussi des rôles fonctionnels liés à leurs propriétés tensioactives. Les glycérophospholipides biliaires sont, comme les acides biliaires, de véritables détergents biologiques qui émulsionnent les lipides alimentaires, les dispersant sous forme de micelles propres à la digestion par les enzymes lipolytiques. Un autre

phospholipide, la dipalmitoyllécithine est un constituant majeur du surfactant pulmonaire qui empêche les surfaces internes des poumons d'adhérer entre elles par suite du jeu de la tension superficielle ([BERNDT](#) et [ANDREWS, 2008](#); [PURVIS](#) et al, 2008).

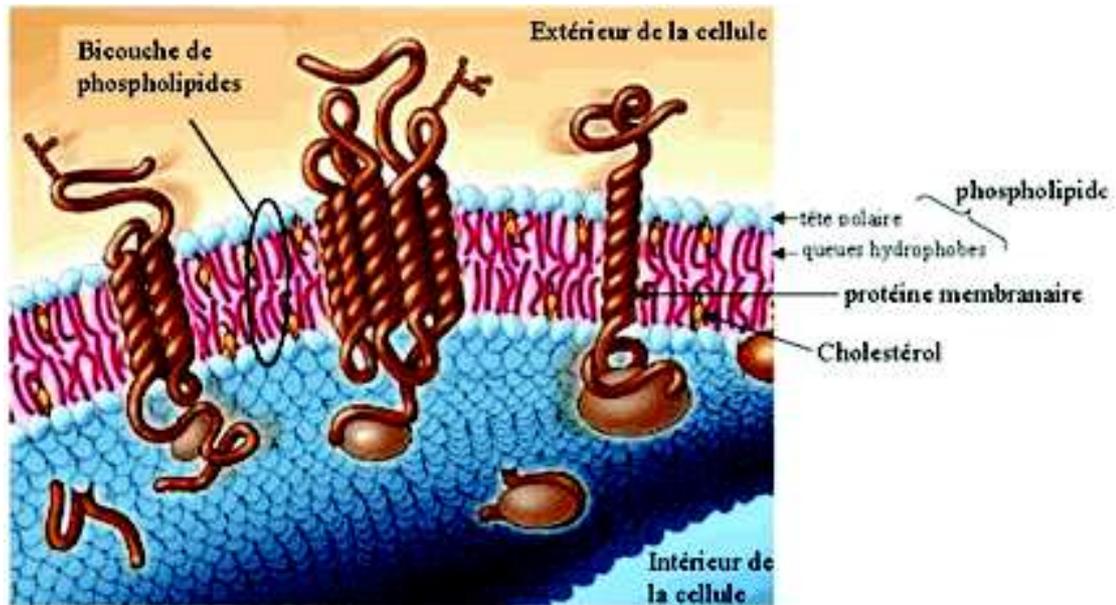


Figure 08: Structure d'une membrane cellulaire

Les membranes cellulaires sont essentiellement constituées d'une bicouche lipidique de phospholipides, de cholestérol et de protéines.

II.3. Le cholestérol

II.3.1. Structure du cholestérol

Le cholestérol est le stéroïde le plus abondant chez les animaux, dérivé du cyclopentanoperhydrophénanthrène. Le cholestérol est aussi un stérol, constituant majeur des membranes cellulaires et précurseur métabolique des hormones stéroïdes. Son groupement OH polaire lui confère un léger caractère amphiphile tandis que sa structure cyclique fusionnée lui procure une rigidité supérieure aux autres lipides. Le cholestérol est transporté par les lipoprotéines majoritairement sous forme d'esters de cholestérol (Figure 09). L'estérification est réalisée soit par l'ACAT dans les tissus, soit par la LCAT sur les lipoprotéines.



Figure 09: Structure du cholestérol et d'un ester de cholestérol

R: longue chaîne d'acide gras

II.3.2. Métabolisme du cholestérol

Lorsque les cellules ont besoin de cholestérol, elles mettent en jeu un premier mécanisme de captation des lipoprotéines plasmatiques LDL ou HDL, en augmentant le nombre de leurs récepteurs spécifiques, et en stimulant leur activité d'internalisation. Ce n'est que lorsque la quantité de cholestérol ainsi apportée est insuffisante que les processus de biosynthèse se déclenchent. Toutes les cellules de l'organisme sont capables de réaliser cette synthèse mais c'est l'intestin et surtout le foie qui en synthétisent le plus. Dans l'intestin, le cholestérol alimentaire libre ou libéré de ses esters est absorbé par les entérocytes. Ce cholestérol exogène se mêle au cholestérol endogène synthétisé à partir de l'acétyl-CoA et au cholestérol déversé par la bile dans l'intestin et repris dans un cycle entéro-hépatique. Après estérification avec des acides gras à longue chaîne, le cholestérol est incorporé dans les chylomicrons. Les remnants, issus du catabolisme des chylomicrons, transportent les esters de cholestérol vers le foie.

Entièrement cytoplasmique, la synthèse se fait à partir de l'acétyl CoA provenant de la β -oxydation des acides gras des mitochondries (Figure 10) (OKAZAKI et al, 2006). L'Hydroxy Méthyl Glutaryl Coenzyme A réductase (HMG CoA réductase) est l'enzyme qui régule la synthèse du cholestérol (NARENDER et al, 2009). Son activité varie en fonction de la concentration intra cytoplasmique en cholestérol libre qui influe sur la concentration de l'enzyme et module ainsi son activité. La biosynthèse du cholestérol est particulièrement sensible à certains facteurs physiologiques comme le jeûne; l'apport de cholestérol ou de sels biliaires diminuent nettement sa synthèse hépatique. Au contraire, une alimentation glucidique et surtout l'apport d'acides gras l'augmentent. La synthèse de cholestérol est énergétiquement coûteuse. Il est nécessaire qu'elle soit régulée afin de ne produire que le complément nécessaire au cholestérol d'origine alimentaire. L'HMG-CoA réductase qui est l'enzyme clé du métabolisme du cholestérol peut être régulée par une phosphorylation qui l'inactive. Cette modification est catalysée par l'HMG-CoA réductase kinase, activée par le glucagon. La déphosphorylation, c'est-à-dire l'activation, est réalisée par une phosphatase activée par l'insuline (ESPENSHADE et and HUGHES, 2007). A plus long terme, l'augmentation du cholestérol cellulaire provoque une diminution des taux de synthèse de l'HMG-CoA réductase et des récepteurs LDL, diminuant ainsi les capacités de production et de capture du cholestérol, et entraîne une augmentation du taux de synthèse de l'ACAT augmentant ainsi l'estérification et donc le stockage (NARENDER et al, 2009).

Le foie sécrète le cholestérol dans le sang et dans la bile qui renferme aussi les produits de dégradation du cholestérol, les acides biliaires (DAWSON et al, 2009; RUSSELL et SETCHELL, 1992). La sécrétion biliaire, 1 à 1,5 g par jour, est surtout destinée à favoriser la digestion intestinale des lipides. Les principaux sels biliaires sont le cholate et le chénodésoxycholate et sont sécrétés dans la vésicule biliaire sous forme conjuguée avec la glycine ou la taurine. Le cholestérol d'origine hépatique est excrété dans le sang incorporé aux lipoprotéines VLDL et HDL. Les valeurs usuelles de la cholestérolémie sont comprises entre 4,40 et 5,20 mmol/l (1,70-2,00 g/l). La teneur en cholestérol des VLDL naissantes dépend de la taille des particules sécrétées, le cholestérol se trouve surtout sous forme libre dans la couche périphérique et associé aux phospholipides, alors que le cœur hydrophobe contient seulement un peu de cholestérol estérifié. Ainsi, plus la particule est volumineuse, plus le rapport cholestérol / triglycéride est faible. La quantité totale de cholestérol sécrété par le foie dans les VLDL est inférieure à 2 g par jour. Le cholestérol sécrété sous forme

de HDL est associé aux phospholipides choliniques en proportions voisines de 1 mole de cholestérol pour 2 moles de phospholipides. Un enrobage d'apoprotéines E et A1 (E/A1 >1) maintient ces particules sous forme de disques. Le cholestérol est ensuite estérifié grâce à la LCAT, enzyme sécrétée par le foie et fixée aux HDL contenant apoprotéines A1 et D. L'estérification du cholestérol transforme les HDL discoïdales en HDL sphériques. Compte tenu du turnover des HDL au niveau du foie, il est difficile d'évaluer la quantité de cholestérol ainsi mise en circulation mais elle est vraisemblablement inférieure à 1g par jour.

II.3.3. Fonctions du cholestérol

Le cholestérol a un rôle structural dans les membranes cellulaires au côté des phospholipides. Sa molécule est amphiphile présentant une tête polaire hydrophile et une queue apolaire hydrophobe. Elle s'intercale entre les molécules de phospholipides dans la bicouche lipidique. Le cholestérol, de part sa structure tétra cyclique rigide, réduit la fluidité d'une biomembrane.

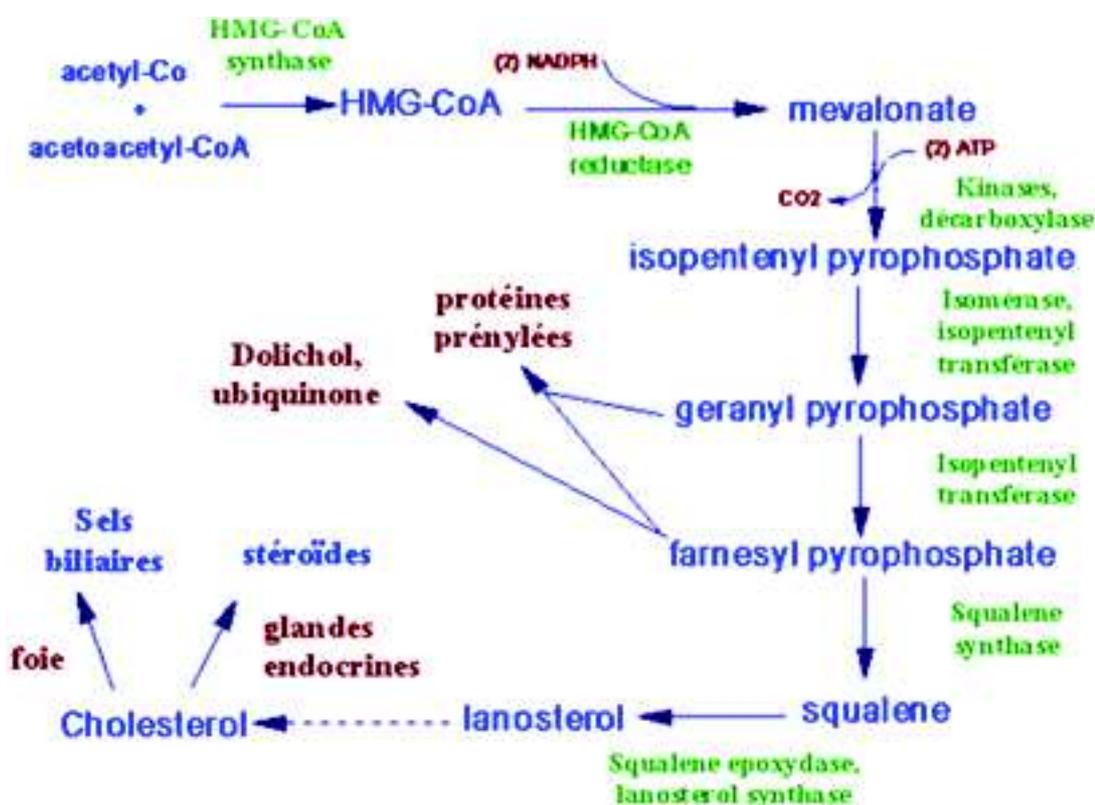


Figure 10 : Synthèse du cholestérol

La biosynthèse du cholestérol implique de nombreuses réactions en chaîne. Les étapes limitantes sont les catalyses des HMG-CoA synthétase et réductase.

Le cholestérol a un rôle métabolique important, il est le précurseur de la synthèse des acides biliaires dans le foie, indispensable à la digestion des lipides, de la synthèse de la vitamine D dans la peau. Certains intermédiaires de la synthèse du cholestérol sont les précurseurs de l'ubiquinone, du dolichol et des groupements géranyle et farnésyle qui ancrent les protéines dans les membranes. Dans les organes stéroïdogènes, corticosurrénales, gonades et placenta, le cholestérol est le précurseur des hormones

stéroïdes, androgène, œstrogène, cortisol, progestérone, aldostérone (VOET et VOET, 2005; EDWARDS et ERICSSON, 1999).

III. LES APOLIPOPROTEINES

Les apolipoprotéines (Apo) sont les constituants protéiques des lipoprotéines. Ces protéines permettent la formation et la stabilisation des particules lipoprotéiniques. Les apolipoprotéines jouent donc un rôle fondamental dans le transport sanguin des lipides. Elles ont aussi un grand nombre d'autres fonctions spécifiques. Les apolipoprotéines sont une grande famille protéique présentant des similarités de fonctions, de structures, de séquences (Tableau 2). Elles ont des origines communes et ont évolué différemment au cours du temps. Les apolipoprotéines majeures sont les Apo A1 à A5, (a), B48 et B 100, C1 à C4 et l'Apo E et ses différentes isoformes. Il existe d'autres apoprotéines humaines comme les Apo D ou A3, F, G, H, J, L, M ou SAA. Toutes ces apolipoprotéines ont des caractéristiques propres qui méritent d'être étudiées (BOLANOS-GARCIA et MIGUEL, 2003).

III.1. Les Apolipoprotéines A

Il existe cinq Apo A différentes numérotées de 1 à 5, l'Apo A1 étant largement majoritaire.

III.1.1. Gènes

Les gènes codant pour les Apo A1 et A2 présentent des similarités entre eux et avec les gènes des Apo C1, C2, C3 et E (124). Chacun comprend 4 exons et 3 introns qui présentent des localisations similaires. Les exons 1 et 2 codent pour la

Nom Apo	Locus génétique	Nombre de résidus	Masse Moléculaire (kDa)	Principaux tissus d'expression	Distribution lipoprotéique	Fonctions majeures
A1	1q23	243	28	foie, intestin	HDL, chylo	+ LCAT, + CETP, + PLTP, structure, TRC
A2	1q21-q23	77	17	foie, intestin	HDL, chylo	- LCAT, +HL, + CETP, structure, TRC
A4	1q23	376	46	foie, intestin	HDL, chylo	+ LCAT, + CETP, TRC, métabolisme des lipoprotéines riches en TG
A5	1q23	368	39	foie	HDL, chylo, VLDL	métabolisme des lipoprotéines riches en TG
(a)	6q26-27	880-4000	280-800	foie	Lp(a)	anti-fibrinolytique
B48	2p23-p24	2152	260	intestin	chylo, remnants	structure, sécrétion chylo, ligand B48R
B100	2p23-p24	4536	590	foie	VLDL, LDL, IDL	structure, sécrétion VLDL, ligand LDLR
C1	19q12-q13.2	56	7.6	foie, intestin	HDL, chylo, VLDL	+ LCAT, - CETP, - HL
C2	19q12-q13.2	79	8.9	foie, intestin	HDL, chylo, VLDL	+ LPL
C3	1q23	79	8.7	foie, intestin	HDL, chylo, VLDL	- LPL, +LCAT
C4	19q12-q13.2	97	11	foie	VLDL	-LPL
D (A3)	3q26.2	169	29	foie, intestin, rate, pancréas, cerveau, surrénales, rein	HDL, LDL, VLDL	TRC
E	19q12-q13.2	299	34	foie, macrophage, cerveau	HDL, VLDL, IDL, chylo, remants	ligand LDLR et LRP
F	12q13.3	162	29	foie	LDL, VLDL, HDL	- CETP
G	?	800	72	?	HDL	incertaine
H	17q23-24	326	54.2	foie, placenta	HDL, VLDL	cible des anticorps du syndrome anti-phospholipides
J	8p21	449	80	foie, cerveau	HDL	anti-inflammatoire
L	2q13.1	371	42	foie, pancréas	HDL	facteur lytique du trypanosome
M	6p21.33	188	21	foie, rein	HDL, VLDL, LDL, chylo	TRC
N	Exprimé chez porc, bovin et souris ; pseudogène humain 12q13.3	254	12	foie, ovaire, testicule	HDL, LDL	stéroïdogénèse, immunorégulation
R	Exprimé chez le porc	?	23	foie, rate	VLDL, HDL	synthèse lipoprotéines
SAA	11p15.1	122	12	foie	HDL, chylo	- LCAT, TRC, inflammation
T	?	?	?	?	HDL	post-traumatique

Tableau 2 : Propriétés des apolipoprotéines (chylo : chylomicrons, +: active, - : inhibe, TRC : Transport Reverse du Cholestérol, TG: triglycérides) (VOET et VOET, 2005).

région 5' non traduite et le peptide signal, le peptide mature étant codé par les exons 3 et 4. Les gènes codant pour les Apo A4 et A5 ont une structure similaire mais sont dépourvus du premier exon. Ces gènes font partie d'une même famille avec une origine commune et ayant évolué au travers de duplications partielles (LI et al, 1988). Les gènes des Apo A1, C3 et A4 sont regroupés en tandem dans un même cluster situé au locus 1 1q23. Le gène de l'Apo A5 est situé à 30 kb de ce cluster (VAN DER VLIET et al, 2001). Le gène de l'Apo A2 est situé quant à lui en 1q21-q23.

III.2.2. Protéines

III.2.2.1. ApoA1

La protéine Apo A1 est produite principalement par le foie et l'intestin. Elle est principalement associée aux HDL et régule la distribution des tailles de ces particules (RESCHLY et al, 2002), elle est aussi associée aux chylomicrons. L'Apo A1 est une protéine de 28,3 kDa et

sa concentration plasmatique est de 1 – 1.5 g/l. L'Apo A1 représente 70 % des protéines des HDL (SHIOJI et al, 2004). La séquence primaire de l'Apo A1 présente 243 acides aminés contenant dix répétitions en tandem conservées dans la famille des apolipoprotéines. Certaines de ces répétitions sont impliquées dans la formation d'hélice α de 11 ou 22 résidus séparés par une proline, ces structures sont très présentes dans les apolipoprotéines et permettent la liaison aux lipides. L'organisation structurale de l'Apo A1 consiste en 10 hélices α formant un fer à cheval (CHETTY et al, 2009; FRANK et MARCEL, 2000).

L'Apo A1 active la LCAT qui catalyse l'estérification du cholestérol associé au HDL. Cette activation dépend fortement de l'état de conformation de l'Apo A1 (BERGGLUND, 2006). Cette protéine active aussi la CETP et la PLTP et l'efflux cellulaire du cholestérol (OHASHI et al, 2005). L'Apo A1 interagit avec différents récepteurs tels que SRB1 ou ABCA1 (ZANNIS et al, 2006) pour effectuer des échanges lipidiques entre lipoprotéines et tissus. L'Apo A1, sur les HDL, a un effet anti-athérogénique et protecteur contre les maladies cardiaques.

Il existe des variants naturels de l'Apo A1 dus à une mutation ponctuelle dans une hélice α , ces mutants sont l'Apo A1 Paris et l'Apo A1 Milano et elles sont associées à des déficiences en HDL dues à un déficit de maturation des HDL provoqué par une mauvaise activation de la LCAT (KOUKOS et al, 2007). Dans les populations, environ 10 % de l'Apo A1 circulante est de l'Apo A1 Paris. Cependant ces variants sont associés à un bon effet anti-athérogénique (GOMARASHIM et al, 2008), cet effet est dû aux capacités d'inhibition de la peroxydation des phospholipides que possèdent les Apo A1 Paris et Milano (BIELICKI et ODA, 2002).

III.2.2.2. ApoA2

L'apolipoprotéine la plus abondante dans les HDL, après l'Apo A1, est l'Apo A2, elle représente 20 % des protéines totales des HDL, elle est aussi présente sur les chylomicrons. L'Apo A2 est une protéine de 77 acides aminés, présentant un poids moléculaire de 17,3 kDa, principalement synthétisée par le foie. Sa concentration plasmatique est de 0,5 – 0,7 g/l. L'Apo A2 est présente sous forme d'homodimère lié par un pont disulfure (VADIVELLOO et al, 1993) ou d'hétérodimère formé avec l'Apo E, D ou H (PEPAJ et al, 2007). L'Apo A2 présente une structure similaire à celle de l'Apo A1 notamment dans l'arrangement et la longueur de ses hélices alpha

L'Apo A2 déplace l'Apo A1 des surfaces des HDL, contrebalançant ainsi les effets de l'Apo A1 contre l'athérosclérose ([TAILLEUX et al, 2002](#)), en limitant le transport reverse du cholestérol et le remodelage des HDL. L'Apo A2 est capable de réguler le niveau de triglycérides en jouant sur la production de VLDL (ROTLLAN et al, 2005; ESCOLA-GIL et al, 2000). L'Apo A2 active la LCAT et la CETP et module l'activité des lipases, notamment en inhibant la HL.

III.2.2.3. ApoA4

L'Apo A4 est une protéine de 376 acides aminés, d'un poids de 46 kDa. Sa concentration plasmatique est de 1,3 – 1,6 g/l (RAFAT et al, 2004). L'Apo A4 présente des similarités structurales avec l'Apo A1, notamment au travers des hélices α (TUBB et al, 2008). L'Apo A4 est synthétisée par le foie et les intestins associés aux chylomicrons (**KALOGERIS** et al, 1997). Après la lipolyse des chylomicrons, l'Apo A4 se retrouve associée au HDL. L'Apo A4 est impliquée dans divers mécanismes in vivo comme la régulation de la prise alimentaire (TSO et al, 2001), la motilité gastro-intestinale, la protection contre l'oxydation des lipides

et l'athérosclérose (TSO et LIU, 2004; OSTOS et al, 2001); l'Apo A4 active la LCAT et la CETP (STEINMETZ et UTERMANN, 1985) ainsi que l'efflux de cholestérol et son transport reverse (JOHN et ALAN, 2003; REMALEY et al, 2001).

III.2.2.4. ApoA5

L'Apo A5 est une protéine de 368 acides aminés produite par le foie, présentant 48 % de similarité avec l'Apo A4 et possédant plusieurs domaines amphipatiques en hélice. L'Apo A5 de 39 kDa est présente dans les chylomicrons, les VLDL et les HDL (ALBORN et al, 2006). L'Apo A5 a un rôle dans le métabolisme des VLDL et des triglycérides (PENNACCHIO, 2001) et dans la régénération hépatique (VAN DER VLIET et al, 2001). Une surexpression de l'Apo A5 entraîne une diminution drastique des taux de triglycérides (VAN DER VLIET et al, 2002) et de la production de VLDL (SCHAAP et al, 2004).

III.2. L'Apolipoprotéine (a)

Le gène de l'Apo (a) est en 6q26A27 (ANUURAD et al, 2008; GAW et HOBBS, 1994). Ce gène présente des homologies avec le gène du plasminogène (EATON, 2006). L'Apo (a) est une protéine très particulière. Elle n'est retrouvée que dans les lipoprotéines (a) associée avec l'Apo B par des ponts disulfures (GAUBATZ et al, 2001). L'Apo (a) est produite par le foie sous 34 isoformes différentes de 280 à 800 kDa (MARCOVINA et al, 1993). L'Apo (a) est constituée de n copies du kringle 4 du plasminogène, n étant compris entre 11 et 50. Le kringle est une structure en boucle particulière du plasminogène de 78 à 82 acides aminés (WYATT et WILSON, 2010; GUEVARA et al, 1992). Ces particularités structurales expliquent ses propriétés athérogéniques. L'Apo (a) peut ainsi se lier à la fibrine, aux récepteurs cellulaires du plasminogène, aux structures du tissu conjonctif telles que glycosaminoglycanes, fibronectine (SONMEZ et al, 1998; EHNHOLM et al, 1990), collagène, élastine. L'Apo (a) inhibe l'activation du plasminogène et a donc dans la Lp (a) un effet anti-fibrinolytique (KIM et al, 2009).

III.3. Apolipoprotéines B

III.3.1. Gènes

Il existe deux formes d'Apo B, l'Apo B100 et l'Apo B48, cette dernière étant identique à 48 % de l'extrémité N-terminale de l'Apo B 100. Ces deux Apo B sont codées par le même gène de 43 kb situé sur le chromosome 2 en 2p23-p24. Ce gène contient 28 introns distribués asymétriquement. Deux des exons sont particulièrement longs, l'exon 26 fait 7,6 kb et le 29, 1,9 kb (POWELL et al, 1987). Alors que le foie ne synthétise que l'Apo B100, dans l'intestin l'ARNm de l'Apo B subit une déamination post-transcriptionnelle site spécifique du C-6666 par un complexe d'édition qui convertit le codon CAA codant pour la glutamine 2153 en un codon stop UAA (ZHENG et al, 2006).

III.3.2. Protéines

L'Apo B100 est une protéine de 4536 acides aminés, de 550 kDa et d'une concentration plasmatique de 0,8 – 1,2 g/l. L'Apo B 100 est sécrétée par le foie et elle est requise pour l'assemblage des VLDL, étant la protéine majoritaire de ces lipoprotéines (SCHONFELD, 2003; SCHUMAKER et al, 1994). L'Apo B est aussi présente sur les produits de dégradation des VLDL, c'est-à-dire IDL et LDL. La séquence N-terminale, qui est commune avec l'Apo

B48, contient des motifs amphipatiques homologues aux poches de liaisons aux lipides de la lipovitelline et de la MTP (AL-AL1etM KHACHFE, 2007). D'autres domaines de liaisons aux lipides sont présents tout le long des 29 % n- terminaux de la protéine, requis in vivo pour l'association des lipoprotéines. Deux types de séquences peuvent intervenir dans la liaison lipidique. des séquences répétées de 22 résidus homologues aux hélices amphipatiques des autres apolipoprotéines ou des répétitions de 25 et 52 acides aminés riches en proline formant des feuilletés β (PARIYARATH et al, 2001). En plus de son rôle dans le maintien de la structure des lipoprotéines, l'Apo B100 lie le LDLR pour permettre la fixation des LDL plasmatiques. Deux régions principales enrichies en résidus basiques et homologues au domaine de liaison au LDLR de l'Apo E sont présentes sur l'Apo B100 (FANTAPPIE et al, 1992).

Comme l'Apo B 100, l'Apo B48 est obligatoire pour la sécrétion des lipoprotéines, mais dans ce cas des chylomicrons provenant des intestins (LO et al, 2008). Contrairement à l'Apo B100, l'Apo B48 ne se lie pas au LDLR car elle ne possède pas les domaines de liaisons qui sont situés en C-terminal de l'Apo B 100. Cependant, l'Apo B48 peut lier les lipides grâce à divers domaines de liaisons.

III.4. Les Apolipoprotéines C

III.4.1. Gènes

Les gènes des Apo C1, C2, C4 sont situés à proximité de celui de l'Apo E sur le chromosome 19 en 19q12-q13.2 (BOLANOS-GARCIA et MIGUEL, 2003). La duplication du gène C originel a eu lieu selon les estimations il y a 40 millions d'années. Le gène de l'Apo C1 est exprimé principalement dans le foie et à des taux plus faibles dans les poumons, peau, testicules et rate (MIEK et al, 1999). Le gène de l'Apo C2 occupe une région de 3,4 kb et est exprimé essentiellement dans le foie et l'intestin (MYKLEBOST et al, 1984). Le gène de l'Apo C4 est quant à lui situé à 555 pb en amont de l'Apo C2 ([WU et al, 2009](#); ALLAN et al, 1995). L'Apo C4 est exprimée dans le foie mais à un taux équivalent à 1 % de celui de l'Apo C2 (KOTITE et al, 2003).

Le gène de l'Apo C3 est situé dans un cluster associé à l'Apo A1 et à l'Apo A4 sur le bras long du chromosome 11. Ce gène est principalement exprimé dans le foie et les intestins (VAN DER HAM et al, 2009). Comme cela a été indiqué précédemment, tous ces gènes d'Apo C présentent des similitudes fortes avec ceux des Apo A et E.

III.4.2. Protéines

III.4.2.1. Apo C1

L'Apo C1 est synthétisée avec un peptide signal de 26 acides aminés qui est clivé dans le réticulum endoplasmique rugueux pour obtenir une protéine de 57 résidus aminés avec une masse molaire de 6.6 kDa (BERBEE et al, 2005). L'Apo C1 est à une concentration de 0,5 – 1 g/l dans le sérum de sujets normaux. L'Apo C1 est formée de deux hélices α reliées par une région non structurée ([ROZEK et al, 1999](#); [ROZEK et al, 1995](#)). L'Apo C1 est associé aux chylomicrons, aux VLDL et aux HDL. L'Apo C1 inhibe les phospholipase A2 et HL (BERBEE et al, 2005) ainsi que la CETP (GAUTIER et al, 2000) et active la LCAT mais dans une moindre mesure que l'Apo A1 (DEBARROS et al, 2009). Apo C1 est un inhibiteur de la liaison via l'Apo E des VLDL aux LDLR et aux LRP, l'Apo C1 est donc un inhibiteur du captage des particules athérogéniques (HAVARES et RENSEN, 2007). La surexpression

de l'Apo C1 chez des souris transgéniques est associée à la protection contre l'obésité et l'insulino résistance (JONG et al, 2001).

III.4.2.2. Apo C2

L'Apo C2 est synthétisée premièrement par le foie comme un composant des VLDL mais elle est aussi retrouvée dans les chylomicrons dérivés des intestins et dans les HDL. L'Apo C2 est tout d'abord synthétisée avec un peptide signal de 22 résidus qui est clivé pour aboutir à la forme mature de 79 acides aminés présentant une masse molaire de 8,8 kDa (MACRAILD et HATTERS, 2001). La concentration plasmatique de l'Apo C2 est de 0,3 – 0,5 g/l. L'Apo C2 contient trois régions en hélice alpha. Les deux premiers tiers N-terminaux de la protéine servent à lier les lipides alors que le dernier tiers C-terminal permet l'activation de la LPL (HANSON et al, 2003). L'Apo C2 est en effet un cofacteur de la LPL nécessaire à son activité (STORJOHANN et al, 2000). La liaison de l'Apo C2 sur la LPL induit un changement de conformation de la lipase et modifie son orientation à l'interface lipide – eau (WANG et Eckel, 2009). L'Apo C2 joue donc un rôle dans le catabolisme des lipoprotéines riches en triglycérides. Une déficience en Apo C2 induit ainsi une hypertriglycéridémie et une réduction des taux de HDL circulants.

III.4.2.3. Apo C3

L'Apo C3 est la plus abondante des Apo C dans le plasma humain avec une concentration de 1,2 g/l et représente 60 % de la masse protéique totale des HDL. L'Apo C2 est principalement synthétisée dans le foie, associée au VLDL, et dans une moindre mesure par les intestins dans les chylomicrons. L'Apo C2 est produite tout d'abord sous une forme peptidique de 99 acides aminés, clivée pour donner la forme mature de 79 résidus avec un poids de 8,8 kDa. Trois isoformes ont été identifiées en fonction du nombre d'acide sialique greffé, de 0 à 2 (HIUKKA et al, 2009). La structure de l'Apo C3 est voisine de celle des autres Apo C, avec un domaine C-terminal en hélice α amphipatique nécessaire à la fixation aux phospholipides de surface des lipoprotéines ([SHACHTER, 2001](#) ; TRIEU et MCCONATHY, 1995). L'Apo C3 inhibe la lipolyse des lipoprotéines riches en triglycérides, notamment en inhibant la LPL et en empêchant l'interaction entre ces lipoprotéines et le complexe LPL – protéoglycane (FUJIMOTO, 2010). Une telle inhibition de cette lipolyse contribue vraisemblablement à l'hypertriglycéridémie (YU et al, 2010). L'Apo C3 est aussi un modulateur de voies de catabolisme des lipoprotéines passant par les LRP (AALTO-SETALA et al, 1996) en déplaçant l'Apo E (LIU et al, 2000). L'Apo C3 active la CETP (JONG et al, 1999) et inhibe la LCAT (SUBBAIAH et al, 1991) en déplaçant les apolipoprotéines activatrices de la surface des lipoprotéines.

III.4.2.4. Apo C4

L'Apo C4 est une protéine de 124 résidus avec un peptide signal de 27 acides aminés et d'un poids moléculaire de 11 kDa. L'Apo C4 présente des homologies avec les autres Apo C avec notamment des hélices α . L'Apo C4 est exprimée par le foie et elle est présente dans les VLDL, où elle représente 0,7 % des apolipoprotéines totales, et dans les HDL. L'Apo C4 pourrait avoir un effet inhibiteur de la lipolyse comme l'Apo C3 (KOTITE et al, 2003).

III.5. Apolipoprotéine E

Le gène de l'Apo E est long de 3.6 kb et il est situé à proximité des gènes des Apo C1 et C2 en 19q12-q13,2. L'Apo E est une protéine glycosylée de 299 acides aminés présentant un

poids moléculaire de 34 kDa (DE CHAVES et NARAYANASWAMI, 2008). L'Apo E présente deux domaines structuraux indépendants. Le premier en N-terminal, riche en lysine et en arginine, contient le domaine de liaison au LDLR (ZAIYOU et al, 2000) avec quatre hélices α nécessaires à l'interaction ([SAITO et al, 2003](#); [WILSON et al, 1991](#)). Le second en C terminal contient les éléments nécessaires à la liaison aux lipides sur les lipoprotéines. En l'absence de lipide, cette région forme quatre hélices α stabilisées par des ponts salins et des interactions leucine - zipper - like.

L'Apo E est synthétisée par différents types cellulaires comme le foie, les reins, le tissu adipeux, les macrophages et le cerveau, sa concentration plasmatique est comprise entre 0,4 et 1,4 g/l. L'Apo E est un composant des chylomicrons, des VLDL, des IDL et des HDL (WEISGRABER, 1994). L'Apo E est un ligand des LDLR et des LRP, elle permet ainsi l'assimilation des chylomicrons et des VLDL ainsi que des lipides les constituant au niveau des nombreux tissus exprimant ces récepteurs (DERGUNOV etROSSENEU, 1994). L'Apo E est aussi un antioxydant (MIYATA et SMITH, 1996), un inhibiteur de l'agrégation plaquettaire (RIDDELL et al, 1997), un facteur antiprolifératif (ISHIGAMI et al, 1998), athéroprotecteur (PLUMP et al, 1992), neuroprotecteur (TUKHOVSKAYA et al, 2009; KITAGAWA et al, 2002), immunomodulateur (ZHOU et al, 1998) et modulateur de la différenciation (KELLY et al, 1994). L'Apo E est un activateur de la phosphorylation d'Akt / PKB des voies de signalisations cellulaires (LAFFONT et al, 2002). L'Apo E aurait aussi un rôle sur la longévité humaine (SCHACHTER et al, 1994) et dans l'initiation de la maladie d'Alzheimer (MAYEUX etSCHUPF, 1995).

L'Apo E présente plusieurs isoformes, E1 à E7, se différenciant par des substitutions d'acides aminés (MAHLEY, 1988). L'Apo E1, qui est une forme rare avec une fréquence allélique de 0,2 % (YIN et al, 2008), présente les mutations Gly 127 \rightarrow Asp 127, Arg 158 \rightarrow Cys 158 (WEISGRABER et al, 1984). Cette Apo E1 est associée à des hyperlipoprotéïnémies (RICHARD et al, 1997). Les trois isoformes majoritaires sont E2, E3, E4, présentant des mutations aux résidus 112 et 158. ϵ 2 qui est l'allèle codant pour E2 a une fréquence dans la population de 4 – 13 % et entraîne la présence des mutations Cys 112 et Cys 158. L'Apo ϵ 2 est associée à l'hyperlipidémie de type 3 et à l'athérosclérose, dues à la mauvaise liaison de la forme E2 sur les LDLR, et avec la longévité de populations centenaires (EWBANK, 2007). L'Apo E3 est considérée comme l'Apo E physiologique, elle contient Cys 112 et Arg 158 et a une fréquence allélique de 73 A 85 %. Cette isoforme assure l'interaction avec les LDLR et les récepteurs aux Apo E des remnants de chylomicrons. L'Apo E3 a par conséquent un rôle majeur dans les métabolismes des lipoprotéines et du cholestérol (DE HAAN et al, 2009). L'isoforme E4 présente Arg 112 et Arg 158 et une fréquence de 14 – 23 %. L'isoforme E4 est associée à l'hypercholestérolémie, les maladies cardiovasculaires et l'initiation de la maladie d'Alzheimer. Cette isoforme ne peut fixer le peptide β – amyloïde β A A4 (ZHONG et WEISGRABER, 2009) ni les protéines tau stabilisant les microtubules (STRITTMATTER et al, 1994) et MAP2c (HUANG et al, 1994), ces déficiences empêchent l'agrégation des β A A4 et la protection des protéines tau contre les mauvaises phosphorylations menant à la formation d'enchevêtrements neurofibrillaires à l'origine des pathologies neurodégénératives. L'isoforme E5 est rare, 0,1%, et présente les mutations Glu 3 \rightarrow Lys 3, Glu 212 \rightarrow Lys 212 et est associée avec l'hyperlipidémie chez les homozygotes pour cette isoforme. Cette isoforme a aussi une meilleure affinité aux protéoglycanes de surface. L'Apo E7, Glu 244 \rightarrow Lys 244, Glu 245 \rightarrow Lys 245, d'une fréquence allélique de 0,7 % ([HOENICKA, 2006](#)), est quant à elle, associée avec l'hyperlipidémie et l'athérosclérose (HARRISel, al, 2006).

III.6. Apolipoprotéine D

L'apolipoprotéine D, ou Apo A3, est une glycoprotéine de 29 kDa associée au HDL, LDL et VLDL. Elle est produite par différents organes, foie, intestin, rate, pancréas, cerveau, testicules, surrénales, rein (RASSART et al, 2000). D'après sa structure, l'Apo D fait partie de la famille des lipocalines qui adoptent une structure tertiaire en tonneau et qui transportent de petits ligands hydrophobes (NASREEN et al, 2006). L'Apo D peut lier cholestérol, progestérone, prégnénolone, bilirubine et acide arachidonique. L'Apo D est présente dans les fluides kystiques des poumons et elle s'accumule dans les sites de régénération des nerfs périphériques et dans le liquide céphalorachidien des patients atteints de maladies neurodégénératives (NAVARRO-INCIO et TOLIVIA-FERNANDEZ, 2004). L'Apo D peut intervenir dans la maintenance et la réparation des systèmes nerveux centraux et périphériques, elle est sous-exprimée lors de la formation des tumeurs cérébrales (CARMO et al, 2008). L'Apo D agit comme transporteur multifonctions à ligands variés participant ainsi à l'homéostasie et au fonctionnement de base des organes (WEECH).

III.7. Apolipoprotéine F

Le gène de l'Apo F est localisé sur le chromosome 12 humain (WANG, 1999). Il est exprimé principalement dans le foie. L'Apo F est une protéine de 162 acides aminés et d'une masse molaire de 29 kDa ([LAGOR et al, 2009](#)). Elle est présente dans les LDL, VLDL et HDL ([ALAUPOVIC, 2003](#)). L'Apo F a une action inhibitrice de l'activité de la CETP ([LAGOR et al, 2009](#)) et est donc un régulateur du transport du cholestérol.

III.8. Apolipoprotéine G

Quelques études seulement rapportent l'existence de cette apolipoprotéine. L'Apo G est une protéine de 72 kDa qui contient des glucosamines. Elle est présente dans les HDL ([OKAMOTO, 2004](#))

III.9. Apolipoprotéine H

L'Apo H ou β -2 glycoprotéine a son gène situé en 17q23-24 (SHENG et al, 1997). L'Apo H est une protéine de 326 acides aminés et présente un poids moléculaire de 54,2 kDa (SODIN-SEMRL et ROZMAN, 2007). L'Apo H est constituée de cinq séquences répétées, de nombreuses glycosylations et fait partie de la superfamille des protéines contrôles de compléments. Chaque domaine contient 60 résidus et les quatre premiers sont liés deux à deux par des ponts disulfures pour former une structure en tonneau. Le cinquième domaine est chargé positivement et assure la liaison aux phospholipides. L'Apo H est produite par le foie et le placenta, sa concentration plasmatique est de 0,2 g/l. L'Apo H est présente en surface des VLDL et des HDL mais la majorité circule librement. L'Apo H peut lier les surfaces chargées négativement comme les phospholipides (BOUMA et al, 1999), le dextran, l'héparine ou le récepteur 2 à Apo E (GUERIN et al, 2002).

L'Apo H est la principale cible des autoanticorps présents dans le syndrome antiphospholipides qui survient seul ou associé à un lupus systémique érythromateux (KANDIAH et al, 1998). L'Apo H est impliquée dans le système de coagulation et présente à la fois des activités procoagulantes et anticoagulantes ([ADIBHATLA et](#) _ [HATCHER,](#)

[2008](#)). L'Apo H peut lier le facteur XI inhibant ainsi son activation en facteur XIa par la thrombine et le facteur XIIIa (SHI et al, 2004), inhibant ainsi un mécanisme d'accélération de la coagulation ([LIN et al, 2006](#)). L'Apo H est présente dans les plaques d'athérosclérose (STAUB et al, 2006) de part sa capacité à se lier aux LDL oxydées et aux Lp (a) (KOCHL et al, 1997). L'affinité de l'Apo H pour le Lp (a) va de pair avec capacité de liaison au plasminogène, l'impliquant ainsi dans la voie de fibrinolyse. L'Apo H est aussi nécessaire à l'homéostasie placentaire et est impliquée dans l'activation des cellules endothéliales et les mécanismes apoptotiques (MIYAKIS et al, 2004).

III.10. Apolipoprotéine J

Le gène codant l'Apo J ou clustérine est situé en 8p21 à proximité du locus de la LPL (PURRELLO et al, 1991). La structure de son gène est longue de 17 kb et contient neuf exons, générant un ARNm unique. L'Apo J est une protéine hétérodimérique de 449 acides aminés et d'une masse apparente de 80 kDa (JENNEetTSCHOP, 1992). Elle est composée de deux sous-unités α et β de 40 kDa chacune, reliées entre elles par cinq ponts disulfides (CALERO, 1999). L'Apo J présente plusieurs hélices amphipathiques et des motifs de liaison à l'héparine. L'Apo J est exprimée par le foie, le cerveau (DANIK, 1993), les ovaires et les testicules (KIM et al, 2009). Elle est présente dans les fluides biologiques tels que le plasma, le lait, l'urine, le sperme ou le liquide céphalorachidien (ARONOW et al, 1993). Dans le plasma, elle est associée aux HDL (GELISSEN et al, 1998) complexée à l'Apo A1 (DEMATOS et al, 2001), ou associée aux plaquettes où elle est un constituant des granules α (WITTE et al, 1993). L'Apo J peut se lier à la mégaline qui est un membre de la famille des LDLR (KOUNNAS et al, 1995).

L'Apo J de part ses caractéristiques comme la propension à interagir avec de nombreuses molécules comme les lipides, les protéines amyloïdes, les immunoglobulines et le fait que son expression soit ubiquitaire et activée lors des remodelages embryonnaires ou lors d'états apoptotiques comme les maladies neurodégénératives, possède de nombreuses fonctions biologiques (TROUGAKOS et al, 2006). L'Apo J intervient dans la différenciation cellulaire, le remodelage tissulaire, l'apoptose (TROUGAKOS et GONOS, 2006), l'inflammation, la progression tumorale et le développement de la maladie d'Alzheimer. L'Apo J est aussi une forme de protéine chaperonne sécrétée (JURKUNAS et al, 2008) en réponse aux stress mécanique, thermique ou oxydatif (NUUTINEN et al, 2005).

III.11. Apolipoprotéine L

L'Apo L est une apoprotéine de 383 acides aminés contenant un peptide signal de 12 résidus (DUCHATEAU et al, 2001). Elle présente un poids moléculaire de 42 kDa et 6 isoformes, numérotées de 1 à 6 (MONAJEMI et al, 2002). Cette protéine est codée par un cluster de six gènes de la même famille situé au locus 22q13.1, sur une région de 619 kb (PAGE et al, 2001). Chaque gène contient huit exons et peut subir des épissages alternatifs (DUCHATEAU et al, 2001). Cette apolipoprotéine est exprimée par le pancréas, le poumon, la prostate, la rate, le foie et le placenta. L'Apo L possède des hélices α et est associée aux HDL plasmatiques. Sa concentration sérique normale est de 8,5 mg/l. Des corrélations existent entre concentrations d'Apo L et les concentrations de cholestérol et de triglycérides chez les patients hyperlipidémiques et diabétiques (DUCHATEAU et al, 2000) ou atteints de maladies cardiovasculaires (ALBERT et al, 2005). L'Apo L est donc vraisemblablement fortement impliquée dans le métabolisme lipidique (VANHOLLEBEKE

et PAYS, 2006). L'Apo L est surexprimée lors de la schizophrénie (MCGHEE et al, 2005) et par le TNF α (HORREVOETS et al, 1999).

Un rôle important de l'Apo L est celui qu'elle pourrait jouer dans la maladie du sommeil causée par le parasite *Trypanosoma brucei*. L'Apo L a été identifiée comme le facteur lytique du trypanosome dans le sérum humain et le parasite résiste à la lyse lorsqu'il associe sa protéine de résistance SRA à l'Apo L1 dans les lysosomes (POELVOORDE et al, 2004). L'Apo L1 active la lyse des trypanosomes en formant un canal ionique au niveau de la membrane du lysosome, générant ainsi une dépolarisation par un afflux incontrôlé d'ions Cl $^-$ du cytoplasme vers le lysosome entraînant un déséquilibre osmotique menant à la mort cellulaire (PEREZ-MORGA et al, 2005).

L'Apo L présente aussi des homologies de structures avec la famille de protéines apoptotiques Bcl2 (VANHOLLEBEKE et PAYS, 2006). L'Apo L6 intracellulaire est capable d'activer l'apoptose de la voie mitochondriale, activant aussi les caspases 8 et 9 (LIU et al, 2005).

III.12. Apolipoprotéine M

Le gène de l'Apo M humaine est situé au locus 6p21.33 dans la région du complexe majeur d'histocompatibilité de classe III (LUO et al, 2004). Ce gène, composé de six exons, est étendu sur 2,3 kb et est bien conservé entre les espèces. L'Apo M est principalement exprimée par le foie et les reins mais aussi par la rate, le cœur, le cerveau et les testicules (ZHANG et al, 2003). L'Apo M est exprimée à partir du troisième mois de gestation (ZHANG et al, 2004). L'Apo M est surexprimée par le facteur nucléaire hépatique HNF 1 Alpha (RICHTER et al, 2003), par le facteur d'activation des plaquettes (PAF) (XU et al, 2002), par l'insuline (XU et al, 2006) et est inhibée par le TGF β et par la leptine (LUO et al, 2005).

L'Apo M est une protéine de 188 acides aminés de 21 kDa (XU et DAHLBACK, 1999). L'Apo M appartient à la famille des lipocalines avec huit feuillets β et une hélice α formant une structure en filtre à café, constituant une poche hydrophobe (DUAN et al, 2001). L'Apo M peut se fixer au récepteur mégaline, notamment dans le rein (FABER et al, 2006). L'Apo M est associée majoritairement au HDL et est aussi présente dans les LDL, VLDL et chylomicrons (FUJIMOTO et al, 2010). L'Apo M possède un peptide signal qui n'est pas clivé et qui lui sert d'ancre dans la monocouche de phospholipide des lipoprotéines. L'Apo M est N-glycosylée ce qui lui confère une taille apparente de 25 kDa. Sa concentration plasmatique varie entre 0,02 et 0,15 g/l.

L'absence d'Apo M obtenu chez des souris par siRNA entraîne une augmentation de la taille des HDL ainsi que l'absence de particules pré- β HDL, l'Apo M aurait donc un rôle important dans la formation des pré- β HDL (CHRISTOFFERSEN et al, 2008), ce qui aurait aussi un rôle dans les propriétés anti-athérosclérotiques des HDL (VENTECLEF et al, 200289). L'Apo M est aussi nécessaire à l'efflux de cholestérol induit par les HDL. Par ailleurs les taux d'Apo M sont significativement diminués chez les souris déficientes en leptine ou en récepteur à leptine et la concentration plasmatique d'Apo M est positivement corrélée à celle de la leptine chez les obèses (XU et al, 2004), l'Apo M pourrait donc être impliquée dans le développement de l'obésité. Il a aussi été montré qu'un polymorphisme d'un seul nucléotide dans le promoteur de l'Apo M conférait une susceptibilité au développement du diabète de type 2 (HU et al, 2010).

III.13. Apolipoprotéine N

L'Apo N a été identifiée chez les bovins et les souris. Chez l'Homme, il existe un pseudogène Apo N sur le chromosome 12. L'Apo N est une protéine hydrophobe de 12 kDa issue de la maturation d'un précurseur de 29 kDa. Elle est exprimée dans les ovaires, les testicules, les yeux, les muscles, l'utérus et le foie. L'Apo N est présente sur les HDL et les LDL. Elle présente une homologie de séquence avec l'Apo F. L'Apo N est susceptible de jouer un rôle dans la stéroïdogénèse et l'immunorégulation (O'BRYAN et al, 2004).

III.14. Apolipoprotéine R

L'Apo R est une protéine de 23 kDa présente sur les chylomicrons, les VLDL et les HDL. Sa concentration plasmatique est de 5,1 mg/l. L'Apo R présente deux isoformes, 1 et 2, ayant des points isoélectriques différents. L'Apo R est exprimée par le foie, la rate, les poumons, la moelle osseuse, les macrophages et le nœud lymphatique. L'Apo R présente 67 % d'identité avec la protéine humaine C4bBP α , une glycoprotéine qui régule la coagulation. L'Apo R a peut-être un rôle dans la coagulation ou dans la synthèse de lipoprotéines (COOPER et ATTIE, 1992).

III.15. Apolipoprotéine SAA

L'apolipoprotéine S ou SAA pour sérum amyloïde A fait partie d'une famille de précurseurs de la protéine amyloïde A. Cette protéine est le principal composant de la plaque amyloïde secondaire se déposant dans les organes lors d'une maladie chronique inflammatoire (MALLE et DE BEER, 2003). La famille SAA est composée de deux classes d'apolipoprotéines synthétisées par le foie. La première la A-SAA dite de phase aiguë est induite d'un facteur 1000 lors de l'inflammation atteignant des concentrations d'1 g/l, impliquant un rôle important dans la défense de l'organisme (ZHAO et al, 2009). Durant l'inflammation A-SAA est associée avec les HDL₃, remplaçant l'Apo A1 comme apolipoprotéine majoritaire. Le deuxième membre de la famille est l'Apo C-SAA pour constitutive, associée au HDL mais aussi aux VLDL. L'Apo C-SAA a une concentration plasmatique de 55 mg/l (UHLAR et WHITEHEAD, 1999).

Il existe quatre gènes SAA arrangés en cluster au locus 11p15.1. Les gènes SAA 1 et 2 codent pour des Apo S de type A-SAA. Le gène SAA 3 est un pseudogène et le SAA 4 code pour la forme constitutive (O'BRIEN et al, 2005). Ces gènes possèdent quatre exons et trois introns. Un gène codant pour une Apo SAA 5 a été localisé sur le chromosome 7 (BUTLER et al, 1995). Les protéines A-SAA et C-SAA contiennent respectivement 104 et 122 acides aminés et présentent un poids moléculaire proche de 12 kDa. Ces protéines présentent deux régions d'hélice Alpha et deux régions de feuillet β (RIENHOFF et al, 1990).

L'Apo A-SAA est capable de moduler l'efflux de cholestérol des macrophages, d'accélérer le transport reverse du cholestérol des sites inflammatoires. A-SAA active l'activité des phospholipases, inhibe la LCAT. Cette apolipoprotéine a aussi un effet inhibiteur sur la réponse immunitaire. L'expression de l'Apo SAA est activée par les interleukines, les cytokines (SIPE et al, 1988) et le facteur de transcription NF- κ B (JENSEN et WHITEHEAD, 1998). L'Apo SAA est donc un acteur important de la réponse inflammatoire chez l'Homme (O'BRIEN et CHAIT, 2006).

III.16. Apolipoprotéine T

Une seule étude rapporte la présence d'une Apo T dans les HDL humaines après un traumatisme, ici une opération de l'aorte abdominale. Cette apoprotéine présenterait quatre isoformes, de 1 à 4. Cette Apo T reste présente dans les HDL durant plusieurs semaines après le traumatisme et les isoformes de l'Apo T prendraient des apparences différentes avec le temps et varieraient indépendamment du taux de cholestérol des HDL (LINDH et al, 1986).

III.17. Les apolipoprotéine échangeables

Certaines apolipoprotéines solubles sont dites échangeables. Elles peuvent être échangées d'une lipoprotéine à une autre. C'est le cas des apolipoprotéines A, C et E que l'on retrouve généralement à la fois sur les chylomicrons ou les VLDL ainsi que sur les HDL (GURSKY, 2005). L'Apo B ne fait donc pas partie de cette catégorie. Lors de la lipolyse des particules riches en triglycérides, ces apoprotéines passent sur les HDL. Cette propriété est principalement due à leur structure riche en hélice α (SEGREST et al, 1992). Ces structures leur permettent de présenter des conformations diversifiées afin de s'adapter aux différents états (XICOHTENCATL-CORTES et al, 2004), libres, liées aux lipides, interactions avec les récepteurs, activations enzymatiques (BOLANOS-GARCIA, 1997). Expérimentalement, ces apolipoprotéines échangeables sont capables de former des particules discoïdales à partir de structures multi lamellaires comme à partir de la dimyristoylphosphatidylcholine (DMPC) (SAITO et al, 2004).

Cette famille de lipoprotéines joue donc un rôle critique dans le métabolisme des lipoprotéines aussi bien chez les vertébrés que chez les invertébrés avec l'apolipoprotéine 3 (WEERS et RYAN, 2006), en assurant la structure des lipoprotéines, en servant de ligands et d'activateurs des enzymes du métabolisme lipidique et en se liant aux différents récepteurs membranaires (NARAYANASWAMI et RYAN, 2000).

III.18. Les glycosylations des apolipoprotéines

De nombreuses apolipoprotéines présentent des glycosylations acquises lors de leur maturation post-traductionnelle et qui modulent leurs activités fonctionnelles. L'Apo B100 présente seize asparagines, de la séquence consensus Asn-X-Thr/Ser (HARAZONO, 2005), N-glycosylées par des complexes d'oligosaccharides hybrides riches en mannose et mono ou disialylés sensibles aux endoglycosidases et dont la glycosylation est inhibée par la tunicamycine (BUCALA, 1996). Ces sucres sont importants pour l'assemblage et la sécrétion des VLDL et sont impliqués dans l'adressage au protéasome (GINSBERG et FISHER, 2009). Sept de ces oligosaccharides sont impliqués dans la liaison au LDLR et les sialylations contribuent aux propriétés athérogéniques des LDL (FUJIOKA et al, 1994).

Les Apo A2, C3 et E présentent quant à elles des O-glycosylations. L'Apo A2 est glycosylée uniquement dans la lymphe et pas dans le plasma. Cette Apo A2 sialylée présente une plus faible affinité aux lipides et voit sa liaison aux HDL altérée (BLANCO-VACA et al, 2001). L'Apo C3 est présente dans le sérum sous forme non sialylée, mono et disialylée, et la proportion de cette dernière isoforme augmente chez les nouveau-nés et lors des abétalipoprotéïnémies et des hypertriglycéridémies. L'Apo E existe dans le plasma (TAMAMIZU-KATO et al, 2008) sous différentes formes sialylées, sans, mono ou di, et son degré de glycosylation augmente avec le diabète (WERNETTE-HAMMOND et al,

1989). L'Apo H présente les deux types de glycosylations N et O-liée avec notamment des groupements Nacétylglucosamine et N-acétylgalactosamine (GAMBINO et al, 1999).

Il existe une forme de glycosylation non enzymatique des apolipoprotéines, la glycation, chez les patients diabétiques due au fort taux de glucose présent chez ces patients, ce phénomène touche entre autre les Apo A1 (FIEVET et al, 1995) et H (GAMBINO et al, 1999). Les glycosylations affectent la taille des apolipoprotéines comme cela a été montré pour l'Apo M pour laquelle la forme glycosylée présente un poids moléculaire de 26 kDa alors que la forme déglycosylée par la PNGase est de 23 kDa (XU et DAHLBACK, 1999). Les glycosylations peuvent affecter de façon plus spectaculaire la taille des protéines comme pour l'endocan, une protéine circulante, qui passe de 21 à 50 kDa par le greffage de chaînes de chondroïtine sulfate (BECHARD et al, 2001).

D'autres acteurs du métabolisme des lipoprotéines comme le LDLR ou la LCAT (SCHINDLER et al, 1995) sont eux aussi glycosylés. Les parois artérielles sont recouvertes de protéoglycanes, sur lesquelles se lient la LPL (WILLIAMS, 2001) et les lipoprotéines (MERKEL et al, 2005), comme par exemple l'héparan sulfate, le dermatan sulfate ou la chondroïtine sulfate qui sont O liées sur un xylose (HIRABAYASHI et KASAI, 2002) et dont la synthèse est inhibée par le p-nitrophenyl- β -D-xyloside (TAZAWA et al, 1998).

Ces exemples de protéines glycosylées illustrent l'importance biologique des sucres et des glycoprotéines dans le métabolisme des lipoprotéines et des lipides.

Les apolipoprotéines, dans toutes leurs diversités, sont des acteurs majeurs du métabolisme et du transport des lipides. D'autres acteurs protéiques jouent des rôles fondamentaux dans ces processus notamment les récepteurs membranaires aux lipoprotéines ou les nombreuses enzymes impliquées dans le bon fonctionnement du système lipoprotéinique. Tout d'abord, les récepteurs des lipoprotéines et des apolipoprotéines seront présentés, puis les différentes enzymes du métabolisme des lipoprotéines seront décrites.

IV. LES RECEPTEURS DES LIPOPROTEINES

IV.1. Les transporteurs ABC (ATP Binding Casette)

Les transporteurs ABC ne sont pas à proprement parler des récepteurs mais ils sont présents à la surface des membranes plasmiques. Les transporteurs ABC font partie d'une famille de 250 membres qui facilitent le transport d'un large éventail de molécules au travers de la membrane cellulaire. Ces substrats sont généralement de petites molécules hydrophobes comme les drogues, les lipides, les protéines ou les sucres. Les transporteurs ABC contiennent deux sites de liaison à l'ATP et deux domaines transmembranaires contenant généralement six hélices α . Le site de liaison à l'ATP contient trois domaines conservés, les domaines Walker A et B et un motif signature typique de cette famille. Chez l'homme, il existe 51 gènes ABC regroupés en sept sous familles, de A à G. Les ABCA1 et ABCG1, 5, 8 sont impliquées dans le transport du cholestérol (VAN DE VEN et al, 2009).

IV.1.1. ABCA1

Le gène d'ABCA1 ou ABC1 est situé en 9q31.1 et son expression est ubiquitaire sous le contrôle du facteur de transcription LXR (CRESTANI et al, 2004). Les patients atteints de

la maladie de Tangier sont mutés pour ce gène et présentent de très faibles taux d'HDL et d'Apo A1.

ABCA1 est responsable de la formation des HDL. L'interaction entre l'Apo A1 délipidée et ABCA1 produit les pré- β HDL. L'Apo A1 peut être lipidée à l'intérieur des hépatocytes mais sa lipidation et la formation des HDL sont quantitativement plus importantes dans l'espace extracellulaire. ABCA1 permet l'assemblage des phospholipides et du cholestérol libre avec l'Apo A1 menant ainsi à la formation des HDL. ABCA1 facilite la translocation du cholestérol des pools intracellulaires vers la membrane plasmique. L'efflux de cholestérol est localisé au niveau de micro-domaines spécialisés, les cavéoles (Figure 11) (LEE et PARKS, 2005).

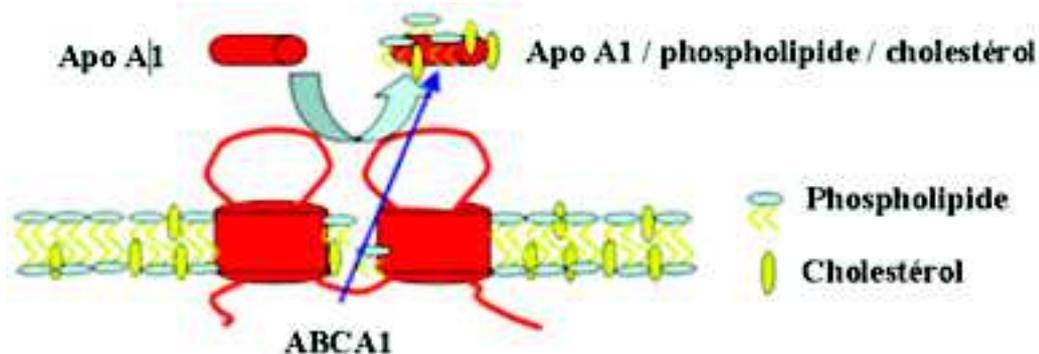


Figure 11 : Représentation d'ABCA1

ABCA1 facilite la translocation du cholestérol et des phospholipides de la membrane plasmique vers l'Apo A1 délipidée.

IV.1.2. ABCG

Le gène d'ABCG1 ou ABC8 ou White est situé au locus 21q22.3 et son expression est ubiquitaire. ABCG5 et ABCG8 sont exprimées dans le foie et les intestins et leur locus est 2p21. Ces gènes sont induits par les stérols. ABCG1 participe à l'efflux du cholestérol et des phospholipides. ABCG1 est fortement exprimée lors de la différenciation des monocytes en macrophages et elle est induite lors de la transformation de ces cellules en cellules spumeuses sous l'effet des LDL oxydées. Lorsqu'ABCA1 n'est pas fonctionnel, ABCG1 est surexprimée et assure à faible niveau les fonctions de mobilisation des stocks lipidiques intracellulaires. ABCG1 joue donc un rôle important dans les flux lipidiques notamment au niveau des macrophages et donc lors de la mise en place de l'athérosclérose (YVAN-CHARVET et al, 2010).

ABCG 5 et 8 sont associées en hétérodimère et jouent un rôle dans l'homéostasie des stérols dans l'organisme. Elles sont déficientes lors des β -sitostérolémies. Ces protéines assurent l'efflux des stérols alimentaires des cellules épithéliales intestinales vers à nouveau la lumière des intestins et du foie vers le conduit biliaire. Ces transporteurs ont donc un rôle majeur dans l'excrétion des stérols en surplus dans l'organisme (BOJANIC et al, 2010).

IV.2. Les récepteurs "scavengers"

Il existe plusieurs classes de ces récepteurs éboueurs, dits "scavengers", certains sont impliqués dans le métabolisme des lipoprotéines, comme les SRA, les SRB et SREC (GUSTAFSSON et al, 2006). D'autres récepteurs "scavengers" existent notamment sur les macrophages mais sont principalement impliqués dans l'immunité.

IV.2.1. Récepteurs scavengers de classe A

Trois variants de SRA existent, type 1, 2, 3, codés par un même gène de 11 exons et de 80 kb en 8p22 subissant un épissage alternatif. Ce gène est principalement exprimé dans les macrophages. Les SRA se présentent sous forme d'homotrimère insérée dans la membrane. Ces SRA sont capables de lier de nombreux ligands comme les polyanions, les LDL acétylées ou oxydées, l'albumine glycatée, les polyribonucléotides, les polysaccharides et les phospholipides anioniques ([HORIUCHI et al, 2003](#)). Les SRA sont les principaux récepteurs impliqués dans la formation des cellules spumeuses en permettant l'afflux de lipides dans les macrophages, en captant les LDL modifiées (DE WINTHER et al, 2000). Les SRA ont aussi des rôles dans la réponse inflammatoire, l'activation cellulaire, l'adhésion et les interactions cellulaires notamment dans la plaque d'athérome. SRA est impliqué dans l'invasion par les macrophages des lésions vasculaires. L'interaction des macrophages entre eux ainsi que leur recrutement dans la plaque passe par les SRA. SRA est impliqué dans le rejet des cellules apoptotiques des lésions athérosclérotiques. SRA peut aussi médier les interactions entre macrophages et matrices extracellulaires. Les SRA sont aussi impliqués dans l'activation des macrophages qui vont alors libérer des cytokines jouant ainsi sur l'inflammation. Les SRA ont donc de multiples fonctions favorisant l'athérosclérose (MANNING-TOBIN et al, 2009).

Il existe un autre SRA, le récepteur MARCO, pour récepteur de macrophage avec une structure en collagène (ARREDOUANI et KOBZIK, 2004), exprimée par la rate et les macrophages et pouvant lier les LDL acétylées et les bactéries (SANKALA et al, 2002). Ce récepteur a un rôle principalement dans l'immunité, notamment la défense de l'hôte contre les attaques bactériennes (JOZEFOWSKI et al, 2006).

IV.2.2. Récepteurs scavengers de classe B

Comme pour les SRA, il existe plusieurs types de récepteurs de classe B,

IV.2.2.1. SRB1

Le récepteur scavenger de classe B de type 1, SRB1 ou CLA1, est une glycoprotéine de 509 acides aminés ayant une structure en fer à cheval avec une boucle extracellulaire et avec ses extrémités N et C terminales dans la membrane plasmique (SILVER et TALL, 2001). SRB1 est exprimé dans de nombreux tissus comme le cerveau, les intestins, les macrophages, les cellules endothéliales, les muscles, les kératinocytes, les adipocytes, les plaquettes et le placenta. SRB1 récupère les esters de cholestérol des HDL vers le foie et les tissus stéroïdogéniques par un processus de récupération sélective (KRIEGER, 2001). SRB1, situé au niveau d'une cavéole, lie l'HDL, et son core d'ester de cholestérol est adressé à la membrane plasmique sans qu'il y ait assimilation ou dégradation complète de la particule HDL (TRIGATTI et al, 2004). Ce processus se décompose en deux phases, la liaison de SRB1 avec la lipoprotéine puis le transfert des lipides du noyau, mais pas de ceux de la surface, de la lipoprotéine vers la membrane plasmique. Ensuite l'HDL délipidée est relâchée dans l'espace extracellulaire (WILLIAMS et al, 1999). SRB1 peut aussi médier le flux bidirectionnel de phospholipides et de cholestérol non estérifié entre HDL et cellules (CONNELLY et WILLIAMS, 2004). En dehors de ce rôle principal dans le métabolisme des HDL, SRB1 est capable de lier les LDL modifiées, l'albumine maléylatée, les phospholipides anioniques, les cellules apoptotiques et les LDL et les VLDL. En plus de son rôle anti-athérogénique, SRB1 est impliqué dans l'absorption de cholestérol au niveau intestinal (RHAINDS et BRISSETTE, 2004). Dans les hépatocytes, SRB1 joue un rôle dans

la transcytose du cholestérol vers la bile et aurait un rôle important dans la polarisation des cellules du fait de sa présence aux pôles apical et basolatéral (Figure 12).

IV.2.2.2. CD36

CD36 est une glycoprotéine de 471 acides aminés et de 53 kDa présentant une structure similaire à SRB1. CD36 comme SRB1 est localisée sur des microdomaines membranaires cavéolaires. CD36 est exprimée par les cellules endothéliales, les adipocytes, les cellules musculaires lisses et squelettiques, les cardiomyocytes, les plaquettes, les monocytes et les macrophages (KULICZKOWSKA-PLA et al, 2006). CD36 est impliquée dans la formation des cellules spumeuses en permettant la fixation et l'internalisation des LDL oxydées (NICHOLSON et al, 2001), CD36 est donc impliquée dans la formation de la plaque d'athérosclérose (NICHOLSON et al, 2000). CD36 sert aussi de transporteur d'acides gras à longues chaînes en permettant leur translocation dans les adipocytes, les cellules cardiaques et musculaires. CD36 a de nombreux autres ligands qui lui confèrent des rôles dans divers processus comme la réponse immunitaire, la dégradation des cellules apoptotiques, le signal antiangiogénique de TSP-1 et aussi un rôle dans l'élimination des érythrocytes infectés par *Plasmodium falciparum*, le parasite de la Malaria (PARK et al, 2009).

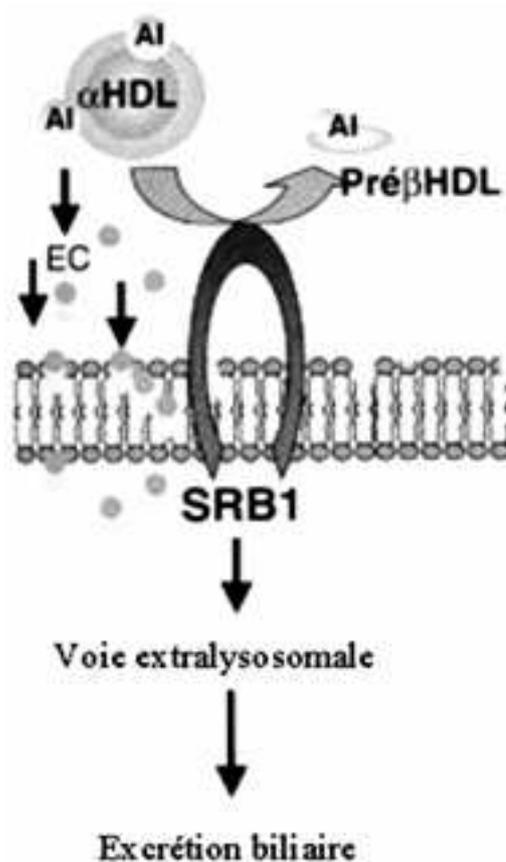


Figure 12: Fonctionnement de SRB1

Au niveau du foie, les HDL sont reconnues par le récepteur SRB1 qui permet la captation sélective des esters de cholestérol (EC), qui entrent alors dans une voie extralysosomale pour être essentiellement éliminés par voie biliaire.

IV.2.2.3. Récepteur scavenger des cellules endothéliales

Le récepteur scavenger exprimé par les cellules endothéliales (SREC) est un récepteur scavenger de type F. Il présente deux isoformes, 1 et 2, présentant 35 % d'homologie entre eux. SREC1 est une protéine de 830 acides aminés, SREC2 en contient 834. Les deux isoformes sont associées au niveau de la membrane. SREC1 est impliqué dans la fixation et l'assimilation de LDL oxydée au niveau des macrophages. L'expression de SREC1 est activée par les lipopolysaccharides et SREC 1 assure 5 à 6 % de l'assimilation des LDL modifiées par les macrophages (SHIBATA et GLASS, 2009). SREC1 est aussi un récepteur d'endocytose de la protéine chaperone calréticuline (BERWIN et al, 2004) et interagit avec une protéine de régulation de l'actine, l'advilline (ISHII et al, 2007). SREC2 n'a par contre qu'une faible activité d'internalisation des LDL (ISHII et al, 2002).

IV.2.2.4. Récepteur lectine like au LDL oxydé 1

Le récepteur lectine like au LDL oxydé 1 (LOX1) a son gène localisé en 12p12.3- p1 3.2, constitué de six exons sur sept kilobases. LOX1 est une protéine de 273 acides aminés, de 52 kDa, de la famille des protéines membranaires de type 2 (MEHTA et al, 2006). Elle comprend quatre domaines, un domaine cytoplasmique N-terminal court, un domaine transmembranaire, un domaine en col de liaison et un domaine C-terminal lectine like. LOX1 est surexprimée au cours de l'athérosclérose, du diabète, de l'hyperlipidémie, de l'hypertension ou lors de transplantation (CHEN et al, 2002). Comme son nom l'indique, LOX1 est un récepteur des cellules endothéliales liant les LDL oxydées. LOX1 est aussi présent sur les macrophages, les plaquettes, les cellules musculaires lisses. LOX1 est donc fortement impliquée dans les processus d'athérosclérose (KUME et KITA, 2001).

IV.3. Les récepteurs aux HDL

D'autres récepteurs ou protéines se liant au HDL existent en plus de SRB1, ils seront présentés dans la partie suivante.

IV.3.1. La cubiline

La cubiline ou gp 280 est une protéine membranaire de 460 kDa, présente dans les membranes apicales des épithéliums absorbants comme ceux des reins, des intestins, du sac vitellin et du placenta. La cubiline est connue pour être le récepteur d'endocytose du complexe vitamine B12/facteur intrinsèque au niveau intestinal (TRIGATTI, 2005). La cubiline a aussi été caractérisée comme récepteur à l'Apo A1 et au HDL au niveau rénal et placentaire (VERROUST et KOZY, 2003).

Ce récepteur joue un rôle important dans le catabolisme des HDL en participant à l'élimination rénale des HDL filtrables (MOESTRUP et KOZYRAKI, 2000). La cubiline permet l'internalisation de l'ensemble de la particule, l'Apo A1 est ensuite dégradée. La cubiline intervient dans la réabsorption de l'Apo A1 par le tube contourné proximal du glomérule rénal. À l'état normal, l'Apo A1 est filtrée, réabsorbée puis dégradée dans les cellules du tube contourné proximal et n'est pas décelable dans l'urine (LI et al, 2008).

La cubiline joue sur le transport materno-fœtal du cholestérol en permettant l'internalisation et la dégradation des lipoprotéines maternelles au niveau du feuillet viscéral. Les acides aminés issus de ce processus sont transférés vers l'embryon, tandis que le cholestérol est reconditionné dans de nouvelles particules lipoprotéiques formées à partir d'apolipoprotéines A1 ou B synthétisées par les cellules vitellines et sécrétées dans les

capillaires vitellins. La cubiline agit généralement associée à la mégaline, un récepteur des LDL (MINEO et al, 2006).

IV.3.2. Les protéines de liaisons aux HDL

Il existe différents types de protéines de liaisons aux HDL. La HBP (HDL Binding Protein) ou vigiline est une protéine non glycosylée, sans domaine transmembranaire, de 110 kDa issue de la maturation d'une protéine de 150 kDa (CHIU et al, 1997). La HBP est présente de façon ubiquitaire notamment dans les macrophages et les cellules endothéliales et dans leurs cytoplasmes. Elle lie les HDL et l'Apo A1 et son expression est inductible par les œstrogènes et est sensible au cholestérol.

Une autre de ces protéines est l'HB, avec deux isoformes 1 et 2, homologues avec les molécules d'adhésion cellulaire ALCAM (MATSUMOTO et al, 1997). C'est une protéine glycosylée de 100 kDa avec un domaine transmembranaire (KURATA et al, 1998). Elle lie les HDL, les Apo A1 et A2 et elle est présente dans le foie, le cerveau, l'intestin, la rate et les macrophages. Son expression est sensible au cholestérol et aux statines (FUJIWARA et al, 2000).

IV.4. Les récepteurs aux LDL

Les récepteurs aux LDL représentent une grande famille protéique avec des homologies de structure et de fonctions ([BAJARI et al, 2005](#)).

IV.4.1. LDLR

Le premier membre de cette famille, historiquement et par son importance, est le récepteur au LDL (LDLR). Son gène de 48 kb situé sur le chromosome 19 présente 18 exons. Son expression est fortement régulée par les stérols et ses mutations sont associées à de nombreuses pathologies du métabolisme lipidique comme les hypercholestérolémies familiales (ATTIE et SEIDAH, 2005). Le LDLR est une glycoprotéine ubiquitaire transmembranaire de 839 acides aminés composés de cinq domaines. Le premier de ces domaines, dans le sens N vers C terminal de la chaîne peptidique, est celui de liaison au ligand qui assure le lien entre le récepteur et les lipoprotéines contenant l'Apo B100 ou l'Apo E. Ensuite le domaine homologue au précurseur de l'EGF joue un rôle de soutien à la liaison aux ligands et dans la dissociation aux LDL lors du recyclage. Le domaine O-lié à un sucre est localisé à l'extérieur de la membrane plasmique. Il sert de tige au domaine de liaison vers le milieu extracellulaire pour faciliter l'accès aux lipoprotéines. Le domaine d'ancrage membranaire sert à maintenir la protéine dans la membrane. Le dernier domaine est la queue cytoplasmique impliquée dans l'adressage des LDLR aux puits tapissés et à leur internalisation (CHUNG et WASAN, 2004).

Le LDLR est un récepteur, calcium dépendant, d'endocytose des LDL. Cette endocytose a lieu dans des domaines particuliers de la membrane, les puits tapissés. La formation de ces puits est initiée par la liaison du complexe AP 2 à la membrane. Ce complexe va permettre le recrutement de la clathrine et des récepteurs vers cette région. Lors de la liaison de LDL au LDLR, le puits s'invagine et forme une vésicule tapissée intracellulaire au cours d'un processus énergie dépendant impliquant la dynamine et le GTP. Cette vésicule perd son manteau de clathrine qui est recyclée et fusionne avec un endosome grâce aux protéines SNARE. Les ligands sont séparés des récepteurs à cause du faible pH des endosomes. Les récepteurs sont recyclés vers la membrane et la vésicule contenant les

LDL fusionne avec les pré-lysosomes menant à la dégradation des LDL en acides aminés, acides gras et cholestérol utilisables par la cellule. Cet apport a des effets dans la cellule, il entraîne la diminution de l'activité de l'HMG-CoA synthétase et réductase, deux enzymes clés de la biosynthèse du cholestérol. L'apport en cholestérol active l'ACAT qui estérifie le cholestérol permettant ainsi son stockage et diminue la synthèse cellulaire de LDLR afin d'éviter l'accumulation de cholestérol. La voie du LDLR est donc un mécanisme d'apport et de régulation du cholestérol au sein de la cellule en fonction de ses besoins (HERZ et al, 2009) (Figure 13).

IV.4.2. LRP

Le LRP (LDLR Related Protein) exprimé de façon ubiquitaire est une protéine hétéro-dimérique comprenant deux sous-unités de 85 et 515 kDa (HERZ, 2001). Cette protéine présente de nombreuses isoformes et elle est synthétisée comme un seul polypeptide de 4525 acides aminés clivé par la furine dans l'appareil de Golgi. Le LRP présente les mêmes domaines structuraux que le LDLR. Il est capable de lier une trentaine de ligands lui conférant de nombreuses fonctions dans diverses voies de signalisation (HERZ et STRICKLAND, 2001). En plus de lier l'Apo E qui lui permet d'internaliser les lipoprotéines contenant cette apoprotéine, le LRP lie la LPL et la HL. Cela lui confère un rôle particulier dans le métabolisme des chylomicrons et des VLDL pouvant à la fois fixer substrats et enzymes de dégradation. Le LRP peut lier des protéines de la coagulation, des métalloprotéases, des chaperones ou des morphogènes (HE et al, 2004). De part ses nombreuses interactions et localisations, LRP pourrait avoir un rôle dans diverses pathologies comme les maladies neurodégénératives, l'athérosclérose, les infections virales et bactériennes et serait impliqué dans les mécanismes du développement (May et al, 2007).

IV.4.3. VLDLR

Le Récepteur aux VLDL (VLDLR) a son gène situé sur le chromosome 9p24 (OKA et al, 1994). Le VLDLR présente deux isoformes se différenciant par la présence ou non du domaine O-lié au sucre. VLDLR est présent dans le cœur, le muscle, le tissu adipeux, le cerveau et les macrophages. VLDLR est une protéine de 846 acides aminés présentant les mêmes domaines structuraux que le LDLR (NIMPF et SCHNE, 2000). Le VLDLR peut fixer les VLDL et les chylomicrons mais pas les LDL. Ce récepteur se lie aux Apo E2 et E3 et son expression n'est pas régulée par les taux intracellulaires de lipides. VLDLR agit de concert avec la LPL dans le métabolisme des lipoprotéines riches en triglycérides (TAKAHASHI et al, 2004). Le VLDLR est aussi impliqué dans l'athérosclérose, la migration neuronale, la signalisation cellulaire et l'angiogénèse (MATSUO et al, 2009).

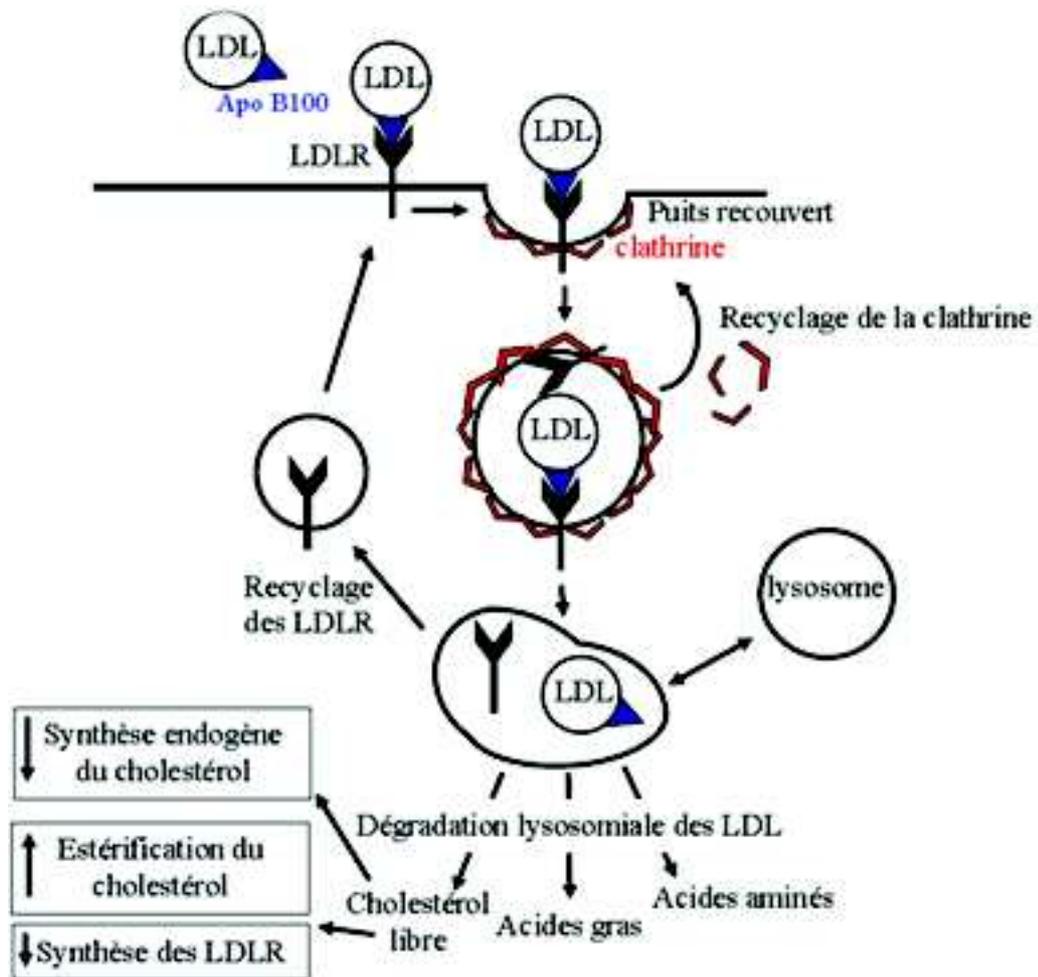


Figure 13: La voie du LDLR

Dans une première étape, les LDL circulantes se fixent sur leur récepteur, localisé dans la membrane plasmique au niveau des puits recouverts. Dans une seconde étape, les LDL sont internalisées par endocytose dans des vésicules lysosomiales où tous les constituants, lipidiques et protéiques, sont dégradés. Ce mécanisme assure à la cellule un approvisionnement substantiel en cholestérol qui va, dans une dernière étape, exercer une action régulatrice : -en inhibant la synthèse endogène du cholestérol par l'inhibition de l'HMG-CoA réductase ; -en augmentant l'activité d'estérification, et donc de stockage, du cholestérol via l'ACAT ; -et en réprimant l'expression des récepteurs des LDL, bloquant la voie principale d'entrée du cholestérol dans la cellule.

IV.4.4. Récepteur 2 à Apo E

Le Récepteur 2 à Apo E (Apo ER2) et son isoforme cérébrale LR7/8B sont issus d'un épissage alternatif de leur gène situé sur le chromosome 19. Leur structure est très proche de celle du VLDLR. Apo ER2 est exprimé dans le cerveau, le placenta ou les testicules mais pas dans le foie. LR7/8B est principalement synthétisée dans le cerveau. L'Apo ER2 lie les lipoprotéines contenant l'Apo E mais aussi les VLDL qui en sont dépourvues, cette liaison étant améliorée en présence de LPL. L'Apo ER2 est capable de lier la reelin, molécule impliquée dans la migration neuronale (D'ARCANGELO, 2005). L'Apo ER2 a donc un rôle

dans le transport du cholestérol dans le cerveau mais aussi dans les voies de signalisation de la mise en place des tissus cérébraux.

IV.4.5. Mégaline

La mégaline ou gp 330 est un récepteur multi ligand structurellement proche de la cubiline ([CHRISTENSEN](#) et [NIELSEN, 2007](#)). C'est une protéine de 600 kDa avec un large domaine extracellulaire, un domaine transmembranaire et une courte queue cytoplasmique. Le gène humain de la mégaline est situé sur le chromosome 2 au locus 2q24-q3 1. La mégaline est capable de lier de nombreuses protéines comme les Apo B, E, J, H, la LPL, la lactoferrine, l'aprotinine et les ions Ca^{2+} nécessaires à la liaison aux ligands comme pour les autres membres de la famille des LDLR. La mégaline est exprimée au niveau des épithéliums d'absorption comme ceux de l'intestin grêle, du tubule proximal rénal, du cytotrophoblaste placentaire, du plexus choroïde, de l'épididyme, des pneumocytes, des glandes parathyroïdes, de l'endomètre, de l'oviducte, de l'oreille interne et de la thyroïde. La mégaline agit avec la cubiline pour la récupération des lipoprotéines au niveau rénal en liant les LDL. La mégaline sert aussi de support au LRP dans le transport materno-fœtal des LDL et des nutriments comme la vitamine E. La mégaline de part ses multiples ligands intervient dans de nombreux mécanismes comme le métabolisme du fer, la signalisation ou le transport des hormones stéroïdes (BALAMUTHUSAMY et al, 2008).

IV.4.6. LR11

LR11 ou SORLA 1 est une protéine de 250 kDa homologue structurellement au LRP. Elle contient en plus des répétitions de fibronectine de type 3 et un domaine homologue à VSP10 (LINTZEL et al, 2002). LR11 est exprimé dans le cerveau, le foie, les glandes surrénales, le rein, les ovaires et les testicules. LR11 est capable de lier l'Apo E, HDL, VLDL et des neuropeptides (MATSUO et al, 2009). LR11 intervient dans les interactions cellule – cellule notamment les neurones, dans la transmission des signaux neuronaux, dans la prolifération des neuroblastomes, dans la formation des lésions athérosclérotiques (WOLOZIN, 2004) et dans la prolifération et la migration des cellules musculaires lisses (JIANG, 2006).

IV.4.7. Récepteur à Apo B48

Les LDLR ne peuvent pas fixer les chylomicrons par l'Apo B car l'Apo B48 présente ne contient pas les sites de liaison au récepteur situés dans la partie C-terminale de l'Apo B 100. L'Apo B48R peut se lier aux chylomicrons et les assimiler avant même qu'ils ne soient hydrolysés. Le gène de l'Apo B48R est situé au locus 16p11 (FUJITA et al, 2005). L'Apo B48R est une protéine de 1088 acides aminés présentant un poids moléculaire de 200 kDa. L'Apo B48R ne présente pas d'homologie structurale avec les LDLR. Il est exprimé principalement dans les macrophages, le placenta, les os, la rate, le thymus, les poumons, le cœur, les reins, le pancréas et le foie. L'Apo B48R est impliqué dans la formation des cellules spumeuses, l'athérogénèse et les dysfonctionnements des cellules endothéliales (KAWAKAMI et al, 2005).

Les récepteurs aux lipoprotéines présentent une très grande diversité de membres, de structures, de fonctions. Ils ont un rôle prépondérant dans le métabolisme et le transport des lipides. Une autre catégorie d'acteurs a un rôle au moins aussi fondamental, ce sont les enzymes du métabolisme lipoprotéique.

V. LES ENZYMES DU METABOLISME DES LIPOPROTEINES

De nombreuses enzymes sont impliquées dans le métabolisme des lipoprotéines. La plupart d'entre elles sont regroupées dans deux grandes catégories, les protéines de transfert des lipides (STEIN et STEIN, 2005) et les lipases (WONG et SCHOTZ, 2002).

V.1. Les protéines de transfert des lipides

Ce groupe contient des enzymes impliquées dans la synthèse ou le transfert des esters de cholestérol ([VAN HAPEREN et al, 2008](#)) comme l'ACAT, la LCAT, la CETP ou dans le transfert des phospholipides comme la PLTP (BRUCE et al, 1998).

V.1.1. Acyl-coenzyme A : cholestérol acyltransférase

Acyl-coenzyme A: cholestérol acyltransférase (ACAT) est une enzyme intracellulaire qui produit les esters de cholestérol à partir du cholestérol (HUTTUNEN et al, 2009; [LIU](#) et [GUO](#) , 2009). Il existe deux ACAT: 1 et 2. Le gène de l'ACAT1 est situé au locus 1q25 celui de l'ACAT 2 sur le chromosome 12. ACAT1 est une protéine de 550 acides aminés et de 65 kDa. ACAT1 fonctionne en homotétramère pour être active. ACAT1 est une protéine membranaire du réticulum endoplasmique. Elle présente sept domaines transmembranaires, l'extrémité N-terminale est située dans le cytosol, la C-terminale dans la lumière du réticulum. Sous certaines conditions, ACAT1 peut être présente à la surface de vésicules riches en cholestérol ou sur la membrane plasmique. ACAT1 est ubiquitaire mais elle est principalement synthétisée par les macrophages, les cellules stéroïdogènes, les cellules de l'épithélium intestinal, les cellules hépatiques, cellules de Kupffer et hépatocytes ([HUTTUNEN et al, 2007](#); RUDEL et al, 2001). ACAT2 est une protéine de 522 acides aminés présentant 40 % d'homologie avec ACAT1. ACAT2 est exprimée dans le foie et l'intestin grêle où elle est l'ACAT majoritaire. Elle ne contient que deux domaines transmembranaires (BUHMAN et al, 2000).

Les ACAT sont donc responsables de l'estérification intracellulaire du cholestérol et donc du stockage intracellulaire de celui-ci. Les esters de cholestérols sont ensuite hydrolysés selon les besoins par la cholestérol ester hydrolase. Les ACAT sont impliquées dans le stockage des esters de cholestérol dans des gouttelettes lipidiques, dans la formation de cellules spumeuses pour ACAT 1 et dans l'absorption intestinale de cholestérol pour ACAT 2 (CHANG et al, 1997). Les ACAT sont aussi impliquées dans la formation et la synthèse des lipoprotéines (ALBERS et al, 2004). ACAT a donc un rôle dans la mise en place de l'athérosclérose ([TOMODA et](#) _ [DOI, 2008](#);_ CHANG [et al, 2006](#)).

V.1.2. Lécithine Cholestérol Acyltransférase

La Lécithine Cholestérol Acyltransférase (LCAT) convertit le cholestérol en ester de cholestérol dans le plasma, à la surface des lipoprotéines. LCAT est une protéine de 416 acides aminés et de 47 kDa codée par un gène de 4.2 kb contenant six exons et situé au locus 1 6q2 1-22 (LIMA et al, 2004). LCAT est essentiellement produite par le foie mais aussi par le cerveau et les testicules. Cette protéine présente quatre N-glycosylations et deux chaînes O-liées. Les sites actifs de l'enzyme contiennent la séquence Gly-X-Ser-X-Gly. LCAT agit préférentiellement en surface des HDL mais aussi sur les LDL. Elle est activée par les Apo A1, A2, A4 et C1. LCAT, qui est une phospholipase, transfère un groupe

acycle d'un acide gras préférentiellement de la position sn-2 de la lécithine vers le groupe 3-hydroxyle du cholestérol produisant ainsi ester de cholestérol et lysolécithine. Une forte estérification du cholestérol promeut le transport reverse du cholestérol, l'activité LCAT est donc antiathérogénique (HOLLEBOOM et al, 2010; [ROUSSET et al, 2009](#)). La LCAT est peu régulée par les processus qui contrôlent sa synthèse et sa sécrétion, la LCAT a son activité régulée par la concentration, la composition, la distribution de ses substrats des lipoprotéines (DULLAART et al, 2010).

V.1.3. Protéine de transfert des esters de cholestérol

La protéine de transfert des esters de cholestérol (CETP) est une glycoprotéine plasmatique hydrophobe comprenant 476 acides aminés avec un poids théorique de 53 kDa et d'un poids réel avec les N-glycosylations de 74 kDa. CETP est riche en hélice α lui permettant de se lier aux lipides ([GAUTIER et al, 2005](#)). Elle est produite par le tissu adipeux et les muscles. La CETP, comme son nom l'indique, assure le transfert des esters de cholestérol et des triglycérides entre lipoprotéines (DE GROOTH et al, 2004). Le rôle de CETP dans le métabolisme des lipoprotéines a été élucidé grâce à des mutations et des déficiences chez l'humain (BOEKHOLDT et al, 2004). Ces études ont montré qu'une diminution de l'activité CETP menait à une augmentation des HDL, une baisse des particules athérogéniques et une diminution des risques d'athérosclérose (VON ECKARDSTEIN, 2010; MORTON, 1999). Les Apo C1, C3, F peuvent inhiber la CETP (DUMONT et al, 2005), les Apo A1, A2, A4 l'activer ([NAGANO et al, 2008](#)). La CETP aurait un rôle pro-athérogénique.

V.1.4. Protéine de Transfert des Phospholipides

La Protéine de Transfert des Phospholipides (PLTP) est longue de 476 acides aminés et présente après glycosylation une masse molaire de 81 kDa. Son gène, situé au locus 20q12- q1 3.1, est essentiellement exprimé par le foie et le tissu adipeux. Le gène de la PLTP est sous le contrôle des facteurs de transcription FXR et PPAR. PLTP présente une concentration plasmatique de 15.6 mg/l. PLTP joue un rôle important dans le métabolisme lipidique. PLTP assure le transfert des phospholipides entre les lipoprotéines riches en triglycérides et les HDL durant la lipolyse par la LPL. Ces phospholipides sont présents en surface des fragments provenant des chylomicrons et des VLDL durant la lipolyse et sont d'importants précurseurs des HDL plasmatiques. PLTP remodèle aussi les HDL (HUUSKONEN et al, 2001). L'interaction entre PLTP et HDL entraîne la formation de pré- β HDL et particule HDL large type HDL₂ par un processus qui implique la fusion des particules HDL (HUUSKONEN et EHNHOLM, 2000). Ces pré- β HDL servent d'accepteurs au cholestérol provenant des cellules périphériques. La PLTP a donc une activité anti-athérogénique (JIANG, 2002). La PLTP est activée par les Apo A1 et E et est aussi impliquée dans l'assemblage et la sécrétion des VLDL (VAN TOL, 2002).

V.2. Les lipases

La famille des lipases comprend trois membres fortement impliqués dans le métabolisme des lipoprotéines, la LPL, l'HL et l'EL (WANG et ECKEL, 2009). Les autres membres de cette famille sont les lipases pancréatiques et apparentées, les phospholipases A1 et la lipase H (WANG et ECKEL, 2009).

V.2.1. La Lipoprotéine Lipase

La Lipoprotéine Lipase (LPL) est une enzyme clé de l'hydrolyse des triglycérides des chylomicrons et des VLDL. Le gène de la LPL est long de 35 kb, contient dix exons et est localisé sur le chromosome 8p22. La LPL est synthétisée par le cœur, le muscle squelettique, le tissu adipeux, les glandes mammaires, les macrophages, la rate, le poumon et le rein (PULINILKUNNIL et RODRIGUES, 2006). La LPL est une protéine de 475 acides aminés incluant un peptide signal de 27 résidus (MEAD et al, 2002). La LPL est présente sur la surface des cellules endothéliales capillaires sous forme d'homodimère. Elle est liée aux membranes par des protéoglycanes héparan sulfate présents en surface. La LPL a besoin de l'Apo C2 comme cofacteur pour être active. La demi-vie de la LPL est inférieure à 2 h. La LPL catalyse l'hydrolyse des triglycérides et des phospholipides des VLDL et des chylomicrons en acides gras non estérifiés et en 2-monoacylglycérol pour l'utilisation tissulaire. Après l'hydrolyse, les lipoprotéines diminuent de taille et deviennent des remnants de chylomicrons ou de VLDL (KERSTEN et BENSADOUN, 2009). La LPL est en revanche inhibée par l'Apo C3. La LPL est capable de se dissocier de l'endothélium et de se fixer aux remnants. La LPL présente aussi des fonctions non catalytiques. La LPL est capable de se lier à la fois aux lipoprotéines et à des protéines de surfaces comme LDLR, LRP, VLDLR, mégaline, Apo ER2. Ces interactions entraînent une augmentation de l'accumulation et de l'assimilation cellulaire des lipoprotéines. LPL permet l'adhésion des monocytes sur l'endothélium vasculaire, active la prolifération des cellules musculaires lisses, active la PKC, la NADPH oxydase, augmente l'expression de TNFAlpha, de la NO synthase et diminue la sécrétion de l'Apo E. La LPL est capable de transférer les esters de cholestérol à l'intérieur des cellules. La LPL, de part ses multiples rôles, et ses dysfonctions est impliquée dans de nombreuses pathologies comme l'athérosclérose, les dyslipidémies, l'obésité et les maladies neurodégénératives ([TSUTSUMI, 2003](#)).

V.2.2. La Lipase Hépatique

La lipase hépatique (HL) est une enzyme lipolytique essentiellement synthétisée par le foie et localisée à la surface des capillaires hépatiques, liée à leur surface par les protéoglycanes d'héparan sulfate (SANTAMARINA-FOJO et al, 2004). Le gène de l'HL est situé sur le chromosome 15q21, il contient neuf exons et huit introns sur 60 kb. HL est une glycoprotéine sécrétée de 449 résidus et de 65 kDa (BENSADOUN et BERRYMAN, 1996). L'activité de la HL est régulée par le statut hormonal et la concentration cellulaire en cholestérol. Sa demi-vie est de 4 h. HL catalyse l'hydrolyse des triacylglycérides et des phospholipides présents dans les lipoprotéines remodelant ainsi VLDL, LDL et HDL (ZAMBON et al, 2003). Les Apo A1, A2, C1, C2, C3, E, inhibent l'activité de la HL (PERRET et al, 2002). HL participe aussi à l'assimilation hépatique des lipoprotéines et participe à l'assimilation des esters de cholestérol des HDL par SRB1, lui conférant une action dans l'athérogénèse (SANTAMARINA-FOJO et al, 2004).

V.2.3. La Lipase Endothéliale

La lipase endothéliale (EL) présente 45 et 40 % d'identité avec respectivement la LPL et la HL (PARADIS et LAMARCHE, 2006). EL est une glycoprotéine de 68 kDa contenant 482 acides aminés (JAYE et KRAWIEC, 2004). La EL est synthétisée par les cellules endothéliales et agit en surface sur son site de production (CHOI et al, 2002). L'expression de EL a aussi été détectée dans de nombreux tissus incluant le foie, les macrophages ou les reins (DAS, 2005). Les cytokines donc l'état inflammatoire active cette lipase (BROEDL et al, 2004). EL a essentiellement une activité phospholipase sur les lipoprotéines (RADER et JAYE, 2000). EL joue un rôle clé dans le métabolisme des HDL en diminuant les taux de HDL

circulant (COHEN, 2003) présentant ainsi une activité pro-athérosclérotique (BADELLINO et RADER, 2004).

V.2.4. La Lipase Pancréatique

La lipase pancréatique (PL) et les lipases apparentées 1 et 2 (PLRP) sont issues de gène en cluster situé en 10q22.2-23. Ces protéines sont produites par le pancréas essentiellement par les cellules acineuses. Leurs tailles sont proches de 450 acides aminés pour environ 50 kDa et elles présentent entre elles 80 % d'homologie. Pour être active la PL a besoin d'un cofacteur protéique, la colipase (WHITCOMBLOWE, 2007). Ces lipases servent à hydrolyser les lipides alimentaires, triglycérides, phospholipides, galactolipides, dans les intestins pour permettre leur assimilation (EYDOUX et al, 2006).

V.2.5. La phospholipase A1

La phospholipase A1 (PLA1) est une enzyme qui hydrolyse l'acide gras sn-1 des phospholipides et produit du 2-acyl-lysophospholipides. Son expression est ubiquitaire. Elle présente plusieurs isoformes comme la PLA1 phosphatidylsérine spécifique (PS-PLA1) ou la PLA1 préférentielle acide phosphatidique (PA-PLA1). Cette enzyme via ses produits aurait un rôle dans l'immunité (AOKI et al, 2002).

V.2.6. La Lipase H

La lipase H est une protéine de 451 acides aminés avec un domaine lipase. Elle présente 46 % d'homologie avec PLA1, EL et LPL. La lipase H présente un poids apparent de 63 kDa. Son gène est situé au locus 3q27-q28. La lipase H est exprimée par les intestins, les poumons et le pancréas. Elle est impliquée dans le métabolisme lipidique et énergétique (JIN et al, 2002).

V.3. La protéine microsomale de transfert des triglycérides

La protéine microsomale de transfert des triglycérides (MTP) est essentielle à la sécrétion des lipoprotéines contenant l'Apo B (HUSSAIN et al, 2003). La MTP est donc surtout exprimée dans le foie et l'intestin mais aussi par le coeur. La MTP est composée de deux sous-unités, la M et la P respectivement de 97 et 55 kDa (GORDON et al, 1995). La petite sous-unité P est l'enzyme ubiquitaire résidente du réticulum, la protéine disulfide isomérase. La sous-unité M est fondamentale pour le transfert des lipides de la membrane sur l'Apo B. La sous-unité M contient trois domaines structuraux, le domaine de liaison à l'Apo B, le domaine d'association à la membrane et le domaine de transfert de lipide (SHELNESS , LEDFORD, 2005). La MTP assure le bon repliement de l'Apo B lors de sa traduction et lui transfère en même temps les lipides, ce qui permet de former une particule sphérique. En parallèle, MTP forme dans le réticulum endoplasmique lisse des vésicules lipidiques dépourvues d'apolipoprotéines. Les deux particules fusionnent pour former une VLDL mature prête à être sécrétée (Figure 14) (GIBBONS et al, 2004). La MTP peut aussi bien lier l'Apo B100 que l'Apo B48, le site d'interaction se situant dans la partie N-terminale de l'Apo B. MTP est donc impliquée dans la formation et la synthèse, selon des processus voisins, des VLDL et des chylomicrons (SHELNESS , SELLERS, 2001). Une déficience en MTP entraîne une abétalipoprotéïnémie entraînant des troubles métaboliques graves en l'absence de lipoprotéine contenant de l'Apo B (OLOFSSON et al, 1999).

V.4. L'acétylhydrolase du facteur d'activation des plaquettes

L'acétylhydrolase du facteur d'activation des plaquettes (PAF AH) est une enzyme qui catalyse l'hydrolyse de l'acétyl ester an position sn-2 du PAF (CHEN, 2004). La famille des PAF AH comprend deux isoformes intracellulaires et une isoforme sécrétée plasmatique. Cette dernière est une protéine de 40 kDa et de 441 acides aminés codée par un gène de douze exons situé au 6p12A21.1 (FOULKES et al, 2009). Elle est exprimée par le foie et les macrophages. PAF AH est associée au HDL et majoritairement au LDL et VLDL. Cette association avec les LDL facilite l'élimination des phospholipides oxydés pro-inflammatoires des LDL oxydés. L'association sur les HDL peut servir de réservoir d'activité de PAF AH et jouer dans le rôle antiathérogénique des HDL . Les autres PAF AH jouent un rôle anti-oxydant intracellulaire, interviennent dans le développement cérébral et bien sûr inactivent le PAF (MCINTYRE et al, 2009).

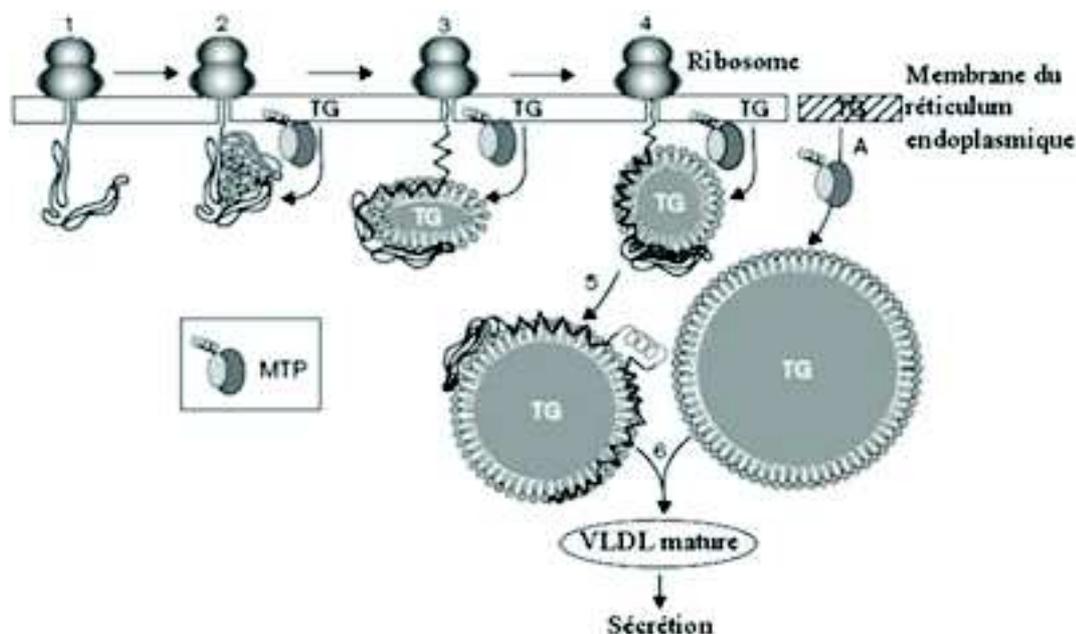


Figure 14: Modèle d'assemblage des VLDL

L'élimination des phospholipides oxydés pro-inflammatoires des LDL oxydés. L'association sur les HDL peut servir de réservoir d'activité de PAF AH et jouer dans le rôle antiathérogénique des HDL ([GARDNER et al, 2008](#)). Les autres PAF AH jouent un rôle anti-oxydant intracellulaire, interviennent dans le développement cérébral et bien sûr inactivent le PAF ([MACRITCHIE et al, 2007](#)).

V.5. Les Paraoxonases

Il existe trois isoformes de paraoxonase PON 1, 2 et 3 (SEO et GOLDSCHMIDT-CLERMONT, 2009). Elles ont leur gène situé l'un à côté de l'autre au niveau du locus 7q21.3-q22.1 ([CAMPS et al, 2009](#)). Ces protéines partagent 70 % d'homologie. PON 1 est une enzyme calcium dépendante de 354 acides aminés et 45 kDa (MACKNESS et al, 2002). Elle est localisée sur les HDL. PON1 hydrolyse les organophosphates comme la paraoxone mais aussi d'autres insecticides et détoxifie des agents neurotoxiques. PON1 est produite par le foie et est régulée par ses propres polymorphismes et les cytokines (COSTA et al, 2005). PON1 peut hydrolyser PAF. PON1 présente des activités arylestérase, lactonase,

peroxidase et phospholipase. PON1 est capable d'empêcher la peroxydation des lipides et hydrolyse les phospholipides oxydés, participant ainsi à l'action anti-oxydante des HDL sur les LDL, aidée par d'autres enzymes comme les glutathion sélénoperoxydases ([SHIH et LUSIS, 2009](#)). PON2 et 3 sont des protéines très similaires à PON1 et elles présentent les mêmes capacités à limiter la peroxydation des lipides et donc la formation des LDL oxydées ([SORAN et al, 2009](#)). Les paraoxonases ont donc des activités et des rôles anti-athérosclérotiques forts (JAYAKUMARI et THEJASEEBAI, 2009).

VI. PATHOLOGIES ASSOCIEES AU METABOLISME LIPOPROTEINIQUE

De part leurs fonctions et leurs nombreuses implications dans le métabolisme de l'organisme, les lipoprotéines, les apolipoprotéines et tous les acteurs du transport des lipides sont impliqués dans diverses pathologies. Ces maladies peuvent être la conséquence d'altérations génétiques comme une mutation entraînant la dysfonction ou l'absence de telle ou telle protéine ou la conséquence de facteurs environnementaux comme un apport excessif en graisse qui déborde les systèmes de stockage et de régulation du métabolisme lipidique. La plupart de ces dysfonctions mènent à des dyslipidémies, pouvant favoriser l'émergence de pathologies plus graves.

VI.1. La Maladie d'Alzheimer

La maladie d'Alzheimer est une maladie neuro-dégénérative qui détruit les cellules cérébrales de façon lente et progressive. Elle porte le nom d'Aloïs Alzheimer, neuropsychiatre allemand qui a, en 1907, fait le rapprochement entre le syndrome démentiel et les lésions neuropathologiques caractéristiques, les plaques séniles et les dégénérescences de neurones à l'intérieur desquels se forment des filaments pathologiques. Cette maladie affecte la mémoire des faits récents et le fonctionnement mental, avec notamment l'altération du langage, la perturbation des gestes élaborés, des troubles de l'orientation dans le temps et l'espace. On insiste maintenant sur les manifestations psycho-comportementales associées aux troubles cognitifs comme les perturbations de l'humeur (anxiété, dépression), l'instabilité psychomotrice, les hallucinations et les idées délirantes (MINATI et al, 2009; KOEPEL et al, 2008).

L'Apo E est un gène de susceptibilité de l'apparition tardive de la maladie d'Alzheimer. L'Apo E est un facteur de risque important de cette pathologie. En fait c'est l'allèle ε4 qui est liée à un risque accru de développement de la maladie. L'Apo E4 entraînerait un dépôt plus important d'amyloïde β au niveau neuronal ([CACABELOS et al, 2005](#)), formant des plaques amyloïdes, phénomène précurseur de la maladie d'Alzheimer. LRP est aussi un facteur de risque de part ses interactions avec l'Apo E et α2-macroglobuline et sa présence dans les plaques amyloïdes. Un polymorphisme présent dans une partie non codante de l'exon 3 de la LRP a été associé à un développement plus fréquent de la maladie d'Alzheimer (WALDRON et al, 2006). Bien sûr de nombreux autres facteurs entrent en jeu dans le développement de cette affection comme d'autres facteurs génétiques ([AVRAMOPOULOS, 2009](#)), des facteurs environnementaux comme l'âge, le sexe, le statut hormonal ou les traitements médicamenteux ([INGELSSON et al, 2005](#)).

VI.2. Les Dyslipidémies

Par définition la dyslipémie ou dyslipidémie est une modification pathologique primitive ou secondaire des lipides sériques. La dyslipidémie correspond à une modification qualitative ou quantitative d'un ou plusieurs paramètres des lipides sériques. La dyslipidémie athérogène correspond à une ou plusieurs anomalies: hypercholestérolémie, hypertriglycéridémie, diminution du HDL cholestérol, augmentation du LDL cholestérol. Les patients dyslipidémiques sont définis par une augmentation des taux sériques de cholestérol et/ou des triglycérides. Ils ont de ce fait, le plus souvent, un risque accru de développer une athérosclérose dont les complications chimiques posent de graves problèmes de santé, en particulier lorsque sa localisation est coronaire.

La classification des dyslipidémies utilisée est la classification internationale de FREDERICKSON dont le principe repose sur les données de l'électrophorèse des lipides sériques (Tableau 03). Dans plus de 90 % des cas, le médecin rencontre des dyslipidémies de type IIa, IIb ou IV. Les autres sont beaucoup plus rares (DURRINGTON, 2003). Cette classification hiérarchise les différents types de dyslipidémies en fonction des paramètres biologiques comme les niveaux de lipoprotéines, de cholestérol ou de triglycérides.

Les hyperlipidémies se définissent par l'augmentation d'un ou de plusieurs des composants lipidiques plasmatiques. En pratique, on s'intéresse surtout au taux de cholestérol, dont l'augmentation au-delà de la normale définit une hypercholestérolémie, et au taux des triglycérides, dont l'augmentation du taux au-dessus de la normale définit une hypertriglycéridémie.

Une hyperlipidémie mixte associe hypercholestérolémie et hypertriglycéridémie. Les hyperlipidémies sont des pathologies fréquentes dans les pays industrialisés, elles sont largement associées aux pathologies cardiovasculaires. Une hyperlipidémie peut être primitive ou secondaire. Les hyperlipidémies primitives ou essentielles sont des maladies génétiques, dont la nosologie repose sur la classification de Frederickson. Les hyperlipidémies sont un des facteurs de risque majeur de l'athérosclérose. Elles sont caractérisées par des anomalies du métabolisme des lipoprotéines, les transporteurs de lipides, cholestérol et triglycérides dans le plasma sanguin. La relation entre concentration sérique de cholestérol LDL et maladie coronaire a été mise en évidence dans de nombreuses études épidémiologiques. Les causes des hyperlipidémies sont diverses: obésité (HOWARD et al, 2003), déséquilibre alimentaire, sédentarité, consommation d'alcool (même modérée), trouble du métabolisme des glucides comme le diabète ou l'hyperinsulinémie (NEELI et al, 2009), insuffisance rénale, hypothyroïdie ([INECK et NG, 2003](#)), origine iatrogène telle que pilule œstro-progestative, dérivés de la vitamine A, thiazidiques, bêtabloquants, corticothérapie (TURPIN BRUCKERT, 1994), et plus rarement, stress, hépatite virale, SIDA ([ANUURAD et al, 2009](#); [KULASEKARAM et al, 2005](#)), pancréatite ([TSUANG et al, 2009](#)).

Pour adapter au mieux le traitement dans la prise en charge du patient dyslipidémique, le médecin doit être capable de caractériser cette pathologie. Le diagnostic est biologique. Il consiste en un bilan lipidique qui comprend le dosage du cholestérol (hypercholestérolémie si le taux de cholestérol total est supérieur ou égal à 2,20 g/l), le dosage des triglycérides (les limites de références des triglycérides sont comprises entre 1,50 et 2,00 g/l (1,7 et 2,3 mmol/l) en fonction de l'âge, le dosage du HDL cholestérol (valeur idéale de 0,45 g/l chez l'homme et 0,55 g/l chez la femme), le dosage du LDL cholestérol. Le LDL cholestérol peut être mesuré par des techniques d'ultracentrifugation mais en pratique il est évalué par la formule de Friedewald à partir des valeurs du cholestérol total, du HDL

Tableau 03 : Classification des dyslipidémies de FREDERICKSON

Type	Concentration sérique du cholestérol et des triglycérides	Lipoprotéines affectées	Résultats biochimiques
I	cholestérol légèrement élevé, triglycérides élevés	Chylomicrons augmentés, VLDL normales	Sérum lactescent après centrifugation, cholestérol normal et triglycérides augmentés
Ila	cholestérol > 2.50 g/l, triglycérides normaux	LDL augmentées, ApoB et ApoA1 élevées	Sérum clair à jeun, cholestérol augmenté, triglycérides normaux
Ilb	cholestérol et triglycérides élevés	LDL et VLDL élevées	Sérum opalescent à jeun, cholestérol et triglycérides augmentés
III	Cholestérol élevé, triglycérides très élevés	excès d'IDL	Sérum opalescent à jeun, cholestérol et triglycérides augmentés
IV	cholestérol normal, triglycérides très élevés	VLDL augmentées	Sérum trouble à jeun, cholestérol normal ou modérément élevé et triglycérides augmentés
V	cholestérol un peu augmenté, triglycérides très élevés	Chylomicrons et VLDL augmentés	Sérum opalescent à jeun, cholestérol et triglycérides augmentés

cholestérol et des triglycérides, c'est-à-dire en g/l, LDL cholestérol = (cholestérol total) - (HDL cholestérol) - (triglycérides / 5) et en mmol/l LDL cholestérol = (cholestérol total) - (HDL cholestérol) - (triglycérides / 2,2). Le calcul du LDL cholestérol par la formule de Friedewald n'est possible que si les triglycérides sont inférieurs à 4 g/l (4,6 mmol/l) et en l'absence de chylomicrons. En cas d'hypertriglycémie majeure, il peut être prescrit une électrophorèse des lipoprotéines sur gel d'agarose. Lors d'hypocholestérolémies majeures, d'hypertriglycémies sévères, d'hyper ou hypocholestérolémies HDL importantes (> 1g/l et < 0,25 g/l) ou lorsque la formule de Friedewald n'est pas applicable, un dosage des apolipoprotéines A1 et B est réalisé. C'est le seul moyen d'apprécier les lipoprotéines athérogènes (LDL et VLDL) et anti-athérogènes (HDL) (IZZAT et AVERY, 2005). Il peut être nécessaire de réaliser un bilan complémentaire chez les sujets dyslipidémiques. Cela consiste à mesurer la glycémie à jeun (SOLANO et GOLDBERG, 2005), réaliser un ECG de repos, une épreuve d'effort, mesurer l'épaisseur de l'intima-média, pour dépister l'athérosclérose (LISOWSKA et al, 2009).

La prévention cardio-vasculaire ou de la maladie coronaire justifie la prise en charge thérapeutique du patient dyslipidémique. La responsabilité de l'élévation des taux sanguins du cholestérol total, essentiellement du LDL-cholestérol, et de la baisse du HDL-cholestérol dans l'évolution de la maladie coronaire est largement démontrée (VON ECKARDSTEIN, 2010). Dans la plupart des cas, cette prise en charge n'est qu'une composante d'une stratégie globale de prévention individuelle de la maladie dont le but est de retarder l'apparition (prévention primaire) ou la récurrence (prévention secondaire) des complications cliniques. Les facteurs de risque de la maladie coronaire sont l'âge, le sexe, les antécédents familiaux de maladies coronaires (infarctus du myocarde ou mort subite), le tabagisme, l'hypertension artérielle, le diabète sucré, l'HDL cholestérol inférieur à 0,35 g/L (0,9 mmol/L) (CINZIA et al, 2009).

La prise en charge des patients dyslipidémiques passe par une intervention diététique lorsque le taux de LDL-cholestérol excède 1,60 g/l (4,1 mmol/l) ou 1,30 g/l (3,4 mmol/l) pour les sujets ayant plus de deux autres facteurs de risque ou ayant une maladie coronaire. Cette prise en charge passe aussi par une intervention médicamenteuse ayant comme objectif l'abaissement du taux sérique de LDL-cholestérol au-dessous des valeurs seuils d'interventions thérapeutiques. Le franchissement du seuil doit être observé lors d'au moins deux prélèvements successifs. Il a en effet été démontré qu'un abaissement du taux de LDL-cholestérol conduisait à une réduction proportionnelle du risque de maladie coronaire, c'est à dire à un effet protecteur sur l'individu d'autant plus grand que le risque était élevé.

Les hypertriglycéridémies représentent, avec les hypercholestérolémies pures ou mixtes, un type fréquent de dyslipidémie. L'élévation du taux sanguin des triglycérides nécessite avant tout un traitement diététique spécifique pour des valeurs comprises entre 2 et 4 g/l (2,25 et 4,5 mmol/l). Cependant, au-delà de 4 g/l (4,5 mmol/l), si ces mesures ne permettent pas d'obtenir l'abaissement du taux des triglycérides, le recours à la prescription médicamenteuse peut être justifié dans le but de limiter le risque de pancréatite aiguë. L'hypoHDL-émie est un facteur de risque coronaire le plus souvent associé à une hypertriglycéridémie, un diabète sucré ou une obésité. Elle justifie et nécessite la correction de l'hypertriglycéridémie, l'équilibre du diabète, la correction de la surcharge pondérale. C'est tout particulièrement dans ce contexte que les thérapeutiques diététiques et la reprise d'une activité physique ont montré leur efficacité ([CATAPANO, 2009](#)).

Dans de nombreux cas, un traitement diététique bien conduit peut permettre d'éviter l'instauration d'un traitement médicamenteux. Il consiste à diminuer la consommation des graisses d'origine animale (acides gras saturés), à corriger le poids par un régime adapté et à éviter la sédentarité. Lorsqu'un traitement médicamenteux est nécessaire, trois classes de médicaments sont utilisées selon le type de dyslipidémie : les statines, inhibiteurs de la HMG CoA réductase, pour les hypercholestérolémies pures ou mixtes, les fibrates, activateurs de PPAR α , pour les hypercholestérolémies pures et hypertriglycéridémies endogènes, isolées ou associées, les colestyramines, résine liant les acides biliaires, pour l'hypercholestérolémie essentielle. Certains hypolipémiants ont montré un bénéfice sur la morbidité coronaire en prévention primaire (gemfibrozil, colestyramine et pravastatine) ou secondaire (gemfibrozil et pravastatine). Mais seuls deux principes actifs au sein de la classe des statines ont montré une réduction significative de la mortalité totale, en prévention primaire (pravastatine) ou secondaire (pravastatine et simvastatine) (TENENBAUM et al, 2008).

VI.3. Maladies génétiques

Il existe de nombreuses pathologies d'origines génétiques touchant le métabolisme des lipoprotéines. En effet, chaque acteur protéique présente une ou plusieurs mutations pouvant entraîner à chaque fois des affections différentes.

VI.3.1. Hypobétalipoprotéinémie

Une mutation récessive du gène de l'Apo B introduisant un codon stop entraîne la formation d'une protéine tronquée dans sa première moitié, qui n'est pas capable de lier suffisamment les lipides pour former une lipoprotéine. Les individus possédant un seul allèle muté présentent une concentration réduite de particules contenant l'Apo B mais ne souffrent d'aucun trouble. Les individus homozygotes pour cette mutation ne produisent pas de lipoprotéine riche en Apo B et ont une hypobétalipoprotéinémie. Les problèmes cliniques

associés dérivent de la malabsorption des graisses et des vitamines liposolubles. Cela entraîne des diarrhées et des symptômes neurologiques qui peuvent être traités par la restriction alimentaire de graisse et la supplémentation en vitamines (CARIOU et al, 2009).

VI.3.2. Abétalipoprotéinémie

Une autre maladie génétique récessive présentant les mêmes signes cliniques que l'hypobétalipoprotéinémie est l'abétalipoprotéinémie. Cette dernière est due à une mutation du gène de la MTP qui entraîne la formation d'une protéine défectueuse incapable d'assurer la formation de lipoprotéine contenant l'Apo B. Les hétérozygotes pour cette mutation ne présentent aucun symptôme. Les homozygotes ont des signes cliniques plus graves que les porteurs de la mutation de l'Apo B (BURNETT et al, 2007).

VI.3.3. Maladie de rétention des chylomicrons

La maladie de rétention des chylomicrons, équivalente à la maladie d'Anderson, est une maladie héréditaire rare se traduisant par l'absence de sécrétion des lipoprotéines contenant l'Apo B depuis les intestins alors que ces lipoprotéines sont sécrétées par le foie (BLACK, 2007;BOLDRINI et al, 2001). Aucune mutation de l'Apo B ou de la MTP n'est impliquée dans cette affection. La GTPase Sar 1b est déficiente chez les patients présentant ces symptômes. Cette protéine est impliquée dans le transport du réticulum endoplasmique à l'appareil de Golgi. Son absence empêcherait donc la sécrétion des chylomicrons des entérocytes (SHOULDERS et al, 2004).

VI.3.4. Hyperlipidémie familiale combinée

L'hyperlipidémie familiale combinée est une pathologie héréditaire courante touchant 1 à 2 % de la population. Elle est caractérisée par à la fois une augmentation de la concentration des triacylglycérols et du cholestérol. Dans une famille touchée, certains membres n'ont qu'une seule de ces hyperlipidémies car leur mise en place dépend de l'âge, ce qui empêche un diagnostic précoce. Le phénotype de cette pathologie est de type IIb dans la classification des hyperlipidémies de Frederickson. L'hyperlipidémie familiale combinée est due à des désordres génétiques complexes impliquant de nombreux gènes. Cette maladie se traduit par une augmentation de la production d'Apo B et est associée à l'insulino-résistance, l'obésité et le syndrome métabolique. Cette hyperlipidémie entraîne aussi un phénotype de lipoprotéine athérogène c'est-à-dire une hypertriglycéridémie, une faible concentration d'HDL et une forte augmentation des taux de LDL plasmatique. L'hyperlipidémie familiale combinée est associée à une athérosclérose prématurée et à une augmentation du risque de maladie cardiaque coronaire. Cette maladie héréditaire est traitée par les médicaments qui réduisent les taux de cholestérol (statines et fibrates), les taux de triglycérides, et en évitant tous les autres facteurs de risques des maladies coronaires ([SUVIOLAHTI et al, 2006](#)).

VI.3.5. Déficience en Lipoprotéine Lipase

La déficience en LPL est due à des mutations dans le gène de la lipoprotéine lipase ou plus rarement dans celui de son cofacteur l'Apo C2. Ces mutations éliminent la capacité de l'enzyme à hydrolyser les triacylglycérols dans les cores des VLDL et des chylomicrons. Il découle de cela une importante accumulation de lipoprotéines riches en triacylglycérols dans la circulation, donnant au plasma un aspect laiteux. Les patients homozygotes pour ces mutations présentent le phénotype clinique de l'hypertriglycéridémie familiale ou de

l'hyperchylomicronémie familiale, classé à l'origine comme hyperlipidémie de type I par Frederickson. Les hypertriglycéridémies sévères peuvent entraîner des dépôts lipidiques sur la peau comme les xanthomes éruptifs, des douleurs abdominales et des pancréatites aiguës. La déficience en LPL reste une maladie autosomale récessive rare avec une fréquence de porteur hétérozygote de 1 sur 500. Les hétérozygotes peuvent présenter des hypertriglycéridémies associées à des facteurs environnementaux comme l'obésité ou d'autres variants génétiques touchant le métabolisme des lipoprotéines. Cette affection est un facteur de risque du développement de l'athérosclérose et se traite par une restriction alimentaire en graisse ([TRUNINGER et al, 2006](#)).

VI.3.6. Déficience en Lipase Hépatique

La déficience en HL a été décrite comme une maladie autosomale récessive due à des mutations de la lipase hépatique. Elle est associée à un risque accru de pathologies cardiaques. Le phénotype des patients atteints est voisin de celui des dysbetalipoprotéinémies avec une accumulation dans le sérum de remnants de VLDL et de chylomicrons. Les HDL sont anormalement riches en triacylglycérols ce qui implique que le transport reverse du cholestérol se fait mal d'où le risque accru de problèmes cardiaques. Les porteurs hétérozygotes des mutations de la HL présentent des anomalies lipidiques en présence de facteurs externes comme l'obésité ou l'âge (KARACKATTU et al, 2006).

VI.3.7. Hypercholestérolémie familiale

L'hypercholestérolémie familiale est causée par des mutations du LDLR, entraînant une diminution de l'assimilation des LDL circulantes (YASUKO, 2001). Les hypercholestérolémies familiales hétérozygotes se caractérisent par une forte concentration de cholestérol, la présence cutanée de xanthomes et l'apparition précoce de maladies vasculaires athérosclérotiques. Le caractère hétérozygote est transmis comme un caractère dominant et apparaît à une fréquence de 1/400. Il existe un effet dose génétique, les homozygotes, rares, étant plus sévèrement atteints. Le LDLR pouvant lier aussi les IDL par l'Apo E, leurs concentrations augmentent chez les patients atteints, donc plus d'IDL sont disponibles pour leur conversion en LDL, entraînant une hyper-LDL-émie. Les taux de LDL sont deux fois plus élevés chez les hétérozygotes et cinq fois plus chez les homozygotes. L'augmentation de LDL plasmatique entraîne une accélération de l'athérosclérose et donc une apparition précoce des pathologies cardiovasculaires. Les hétérozygotes sont traités par une réduction drastique des LDL circulantes par des statines, les homozygotes ont le même traitement avec en plus des aphérèses de LDL, processus par lequel on retire les LDL directement du sang. Cette pathologie est généralement létale pour les homozygotes dans leur deuxième ou troisième décennie. Les facteurs environnementaux restent très importants dans le développement des pathologies associées à l'hypercholestérolémie familiale (BATES et al, 2008; MARKS et al, 2003).

VI.3.8. Hypercholestérolémie familiale homozygote autosomale récessive

Cette pathologie rare dite ARH n'est pas causée par une mutation du LDLR mais par une mutation de la protéine ARH1, une protéine adaptator like, qui est impliquée dans l'internalisation des LDLR. L'ARH se traduit par une sévère hypercholestérolémie, une xanthomatose, et une pathologie coronarienne précoce (JONES et al, 2007).

VI.3.9. La Déficience familiale de l'Apo B

Cette affection présente des similitudes cliniques avec l'hypercholestérolémie familiale. Elle est causée par une mutation ponctuelle du gène de l'Apo B qui entraîne la substitution de l'arginine en position 3500 en glutamine. Cette mutation a lieu dans le site de liaison au LDLR et diminue considérablement son affinité pour ces récepteurs. Les LDL ne peuvent donc pas être éliminées et elles s'accumulent dans la circulation. Ce problème est hérité comme un trait autosomal dominant. Cette mutation de l'Apo B est surtout présente en Europe du Nord avec une fréquence allélique de 1/600. Cette déficience de l'Apo B est bien sûr corrélée avec l'apparition précoce de troubles cardiaques. Elle est traitée par des médicaments diminuant les taux de LDL cholestérol comme les statines ([NEIL et al, 2008](#)).

VI.3.10. La Bétasitostérolémie

La bétasitostérolémie est une atteinte génétique très rare, autosomale récessive. Dans cette pathologie les stérols végétaux et le cholestérol sont présents dans le sérum à des taux anormalement élevés à cause de défaillances dans les gènes des stérolines 1 et 2 ou ABCG5 et 8 formant un transporteur intestinal du foie. Normalement, ces protéines limitent l'absorption de stérols alimentaires, ce qui n'est plus le cas lors de bétasitostérolémie. Ces stérols s'accumulent donc sous forme de LDL circulantes provoquant des xanthomes et l'apparition de pathologies cardiaques pouvant aboutir à un infarctus du myocarde. La bétasitostérolémie est traitée avec de la cholestyramine, une résine non-absorbable qui lie les acides biliaires dans l'intestin et ainsi réduit l'absorption de stérols ([WANG et al, 2008](#)).

VI.3.11. Dysbétalipoprotéïnémie familiale

Une mauvaise absorption des lipoprotéines riches en triglycérides peut être due à l'Apo E2 qui est un mauvais ligand des LDLR. Cette isoforme de l'Apo E apparaît avec une fréquence allélique de 8 %. Les individus homozygotes pour l'Apo E2 peuvent développer une dysbétalipoprotéïnémie ou hyperlipidémie de type III. Elle est caractérisée par l'accumulation de VLDL riches en cholestérol. L'apparition de xanthomes jaunâtres au creux des mains est caractéristique de cette atteinte, ainsi qu'une athérosclérose accélérée et l'augmentation des risques cardiovasculaires. Un faible pourcentage des homozygotes pour l'Apo E2 développe cette maladie. Son apparition est liée à des facteurs environnementaux comme l'obésité, l'âge, le sexe ou le statut hormonal. Certains variants très rares de l'Apo E ont un effet hyperlipémiant dominant chez les porteurs hétérozygotes dès l'enfance sans autre facteur de risque. Par ailleurs la présence d'allèle Apo E4 est associée avec une augmentation des taux plasmatiques de cholestérol (HENNANMAN et al, 2009).

VI.3.12. Maladie de Tangier

La maladie de Tangier est rare et se traduit par une quasi-absence d'HDL et d'Apo A1 dans la circulation sanguine et par des dépôts tissulaires de cholestérol, notamment les amygdales qui deviennent orange. Les patients atteints de cette maladie ont des risques accrus de survenue d'incidents cardiaques. Cette maladie vient d'une déficience du gène d'ABCA1. ABCA1 ne peut alors plus transférer les lipides sur les HDL naissantes d'où une absence d'HDL et une élimination rapide de l'Apo A1 circulante. La plupart des malades sont homozygotes, cette maladie est autosomale récessive avec une pénétrance complète ([TANG et ORAM, 2009](#) ; TALL et WANG, 2000).

VI.3.13. Déficience en Apo A1

La déficience en Apo A1 peut être due à la délétion complète du cluster génétique Apo A1/Apo C3/Apo A4 ou à des substitutions d'acides aminés entraînant une très basse concentration en HDL associée à des atteintes coronaires graves et précoces. Certaines substitutions entraînent une augmentation de la charge positive de la protéine créant des neuropathies périphériques, dans ce cas l'Apo A1 mutante est déposée dans les tissus comme une fibrille amyloïde ([GILLMORE et al, 2009](#); [LÓPEZ DE LA PAZ et SERRANO, 2004](#); [DE SOUSA et al, 2000](#)).

VI.3.14. Déficience en LCAT et maladie des yeux de poissons

La déficience en LCAT est caractérisée par un déficit de l'estérification du cholestérol plasmatique, la LCAT étant une enzyme plasmatique associée principalement aux HDL ainsi qu'à celles contenant de l'Apo B et dont l'activité permet la réaction de transestérification entre le cholestérol libre et la lécithine. C'est une affection rare. La déficience en LCAT se traduit par deux entités cliniques, le déficit complet en LCAT, déficience en LCAT, dans lequel l'absence d'activité de cette enzyme affecte aussi bien l'estérification sur les HDL (activité alpha-LCAT) que sur les LDL (activité bêta-LCAT) et le déficit partiel, maladie des yeux de poissons, dans lequel seule l'activité alpha-LCAT est altérée. Dans les deux cas on note un taux de HDL plasmatiques effondré ainsi que l'existence d'opacités cornéennes dues à des dépôts de cholestérol dans la cornée, signe des yeux de poissons, qui débute le plus souvent dans l'enfance, touchant la cornée périphérique avant d'atteindre le centre. Ces anomalies constituent les seuls éléments retrouvés dans le cadre de la maladie des yeux de poissons. La dyslipoprotéïnémie est inconstamment athérogène, les opacités cornéennes peuvent nécessiter d'avoir recours à une greffe. La déficience en LCAT comprend de plus une hypertriglycéridémie, une anémie hémolytique normochrome et une protéinurie. Dans cette forme, le pronostic dépend surtout de l'évolution de la fonction rénale en raison du dépôt de lipoprotéines anormales dans les reins conduisant à une insuffisance rénale. L'affection se transmet sur un mode autosomique récessif, mais des cas sporadiques sont également possibles. Une quarantaine de mutations du gène de la LCAT conduisant à un déficit partiel ou total de cette enzyme ont été décrites à ce jour. Il est à noter que la maladie des yeux de poissons peut aussi être liée à des mutations du gène de l'Apo A1 ([CALABRESI et al, 2005](#)).

VI.3.15. Déficience en CETP

Cette déficience est due à des mutations autosomales récessives dans le gène de CETP entraînant une augmentation de HDL dans le plasma. Cette déficience a d'abord été associée à la longévité à cause du taux de HDL augmenté et de leur effet anti-athérogénique. Mais il s'est avéré qu'une trop forte concentration d'HDL entraînait une baisse du transport reverse et donc augmentait les risques cardiovasculaires (AI et al, 2009; NAGANO et al, 2004).

Chaque acteur du très complexe métabolisme des lipoprotéines peut entraîner au travers de ces mutations géniques une dyslipidémie pouvant favoriser athérosclérose et pathologies cardiaques ([ENGLER, 2009](#) ; [CHASMAN et al, 2008](#); BRESLOW, 2000). Il ne faut pas oublier que les facteurs environnementaux, notamment alimentation et mode de vie, ont des effets extrêmement importants dans la mise en place de ces pathologies.

VI.4. Athérosclérose

L'athérosclérose constitue la première cause de mortalité tout âge confondu, Dans les pays développés et elle est responsable de près de 50% des décès. Depuis plusieurs années, des progrès considérables ont été enregistrés dans nos connaissances théoriques et pratiques sur cette maladie. Ces progrès ont touché à la fois divers aspects de la physiologie, du diagnostic, du pronostic et du traitement, dans le but de prévenir les manifestations cardiovasculaires de cette maladie. Le traitement de l'athérosclérose passe par la réduction des facteurs responsables de l'apparition de l'apparition et du développement des lésions artérielles.

Il a été noté, lors de nombreuses enquêtes prospectives, le rôle d'un certain nombre de facteurs biologiques ou d'environnement sur la survenue de la maladie coronarienne. En effet, il existe une relation directe entre les modifications quantitatives et qualitatives des lipides sériques et des lipoprotéines, et la maladie coronarienne. Ainsi, l'hypercholestérolémie et l'hypertriglycéridémie, deux facteurs indépendants, sont responsables de l'apparition des lésions artérielles, l'effet combiné de ces deux facteurs donnant l'incidence la plus élevée.

Il existe une relation positive entre le cholestérol de la fraction LDL (fraction athérogène) et le risque coronarien et une relation négative entre le cholestérol de la fraction HDL (fraction anti-athérogène et protectrice) et l'incidence coronarienne. De plus, le cholestérol des LDL représente plus des 2/3 du cholestérol total plasmatique (DAVIDE et al, 2010).

Quelque soit le processus initial de la lésion artérielle, celle-ci se développera plus rapidement, lorsque le sujet présente des facteurs de risque comme l'hypertension artérielle et le tabagisme qui, à eux seuls, peuvent provoquer des lésions artérielles. D'autres facteurs de risque existent comme l'obésité, le diabète et la sédentarité sur lesquels il est possible d'agir. Alors que d'autres échappent à toute possibilité de contrôle: l'âge, le sexe, les antécédents familiaux coronariens.

VI.4.1. Rappels anatomiques et physiopathologiques

Le stade clinique de l'athérosclérose est très tardif. Plusieurs dizaines d'années peuvent s'écouler entre les premières lésions et les premiers signes de la maladie ischémique. Pendant cette période, l'athérosclérose est "muette". Parfaitement bien tolérée, il n'existe pas de moyens simples d'en faire le diagnostic (CHENYANG et al, 2008).

VI.4.1.1. Structure et composition cellulaire d'une artère saine

VI.4.1.1.1. Structure

La paroi artérielle (Figure 15) est constituée par un manchon de calibre et de structure variable suivant qu'il s'agit d'artères à prédominance élastique comme l'aorte et ses grandes branches, ou bien d'artères à prédominance musculaire telles que les coronaires.

La paroi artérielle comprend trois tuniques superposées avec, de la lumière vers la périphérie : l'intima, la média et l'adventice

- L'intima

Elle constitue la première couche et comprend:

- une couche unique et continue de cellules endothéliales directement en contact avec le sang circulant.

- une couche sous-endothéliale ou membrane basale sur laquelle reposent les cellules endothéliales. Cette couche sous-endothéliale d'épaisseur variable et de nature conjonctive est constituée de fibres collagènes, de quelques fibres élastiques, et des fibroblastes qui produisent des protéoglycanes, du glycogène et de l'élastine.

Elle est caractérisée par une grande activité enzymatique et par la présence d'abondantes cellules immunitaires.

- la limitante élastique interne qui sépare l'intima de la média. Elle est particulièrement développée dans les artères élastiques de gros calibre et les artères musculaires de moyen calibre, et disparaît au niveau des capillaires.
- La média

Elle comprend principalement des cellules musculaires lisses, qui sont entourées de fibres élastiques et de fibres collagènes, qu'elles synthétisent. La media est séparée de l'adventice par la limitante élastique externe.

Selon la prédominance de fibres élastiques ou de cellules musculaires lisses on distingue les artères de type élastique (proches du cœur) et les artères de type musculaire (artères de distribution régionale).

- L' adventice

Elle ancre les vaisseaux dans les tissus voisins. C'est un lacis lâche de fibres de collagène, de fibres élastiques, de cellules musculaires lisses et de fibroblastes dans lequel vont cheminer les vasa vasorum irriguant la partie externe de la média, (la partie interne de celle-ci ainsi que l'intima reçoivent leur apport nutritionnel du sang circulant dans le vaisseau). Les vasa vasorum n'existent que dans les grosses artères (MAGNONI et al, 2009).

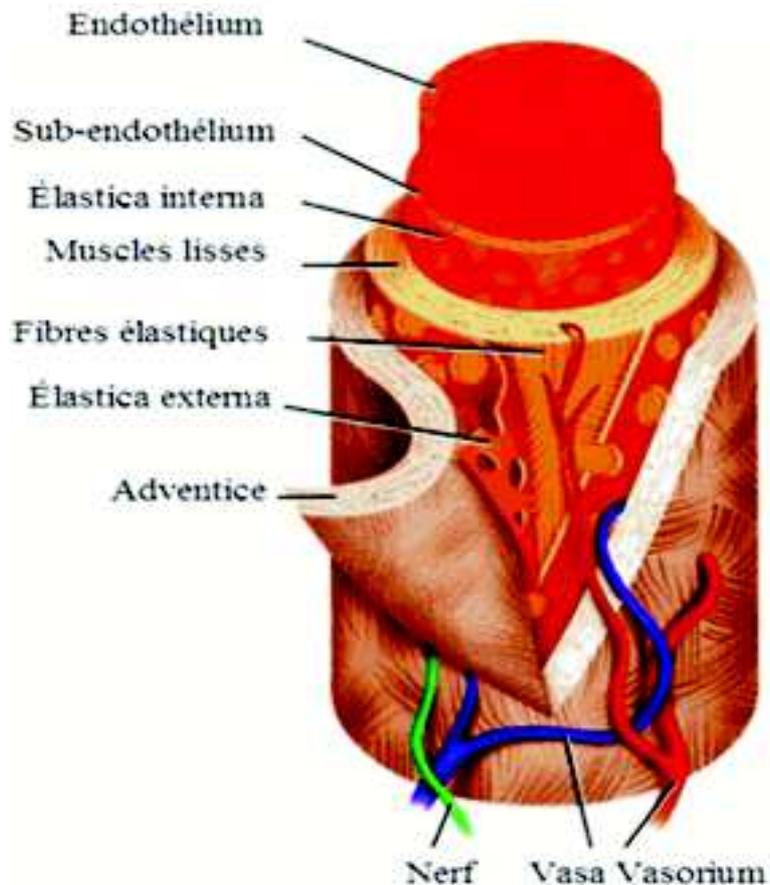


Figure 15: Différentes couches constitutives d'une artère saine

VI.4.1.1.2. Composition cellulaire et métabolisme de la paroi artérielle

Les principaux types cellulaires composant les artères sont les cellules endothéliales, les macrophages et les cellules musculaires lisses. La paroi artérielle est un organe métaboliquement actif.

- Les cellules endothéliales

Situé à l'interface entre le sang et les tissus, l'endothélium vasculaire constitue d'une part une barrière à perméabilité sélective, d'autre part un organe multifonctionnel pouvant croître, se différencier et être activé. Il est en interaction permanente avec d'autres cellules et des facteurs humoraux. Les cellules endothéliales participent activement à la régulation de l'homéostasie vasculaire et sous l'influence de certains stimuli à l'évolution de processus pathologiques comme la thrombose, l'inflammation, l'infection, l'athérosclérose, la cancérogenèse. Leurs principales fonctions physiologiques sont :

- constituer une surface non thrombogénique et non adhérente pour les leucocytes,
- constituer une barrière perméable d'échange et de transport de substances dans la paroi artérielle,
- assurer le maintien du tonus vasculaire par le relargage de monoxyde d'azote, de prostacycline (PG-12) à propriétés vasodilatatrices et d'endothéline à propriétés vasoconstrictrices,
- synthétiser et sécréter des facteurs de croissance et des cytokines,

- permettre le renouvellement du collagène et des protéoglycanes de la membrane basale sur laquelle elles reposent,
- fournir une surface non adhérente pour les leucocytes.

Les cellules endothéliales sont aussi capables de modifier les lipoprotéines par oxydation lors de leur transport dans la paroi artérielle. Ces fonctions sont régulées par de nombreux facteurs humoraux modulant leur capacité de synthèse et leur conférant ainsi un phénotype différent selon qu'elles sont au repos, stimulées, activées ou lésées. Les cellules endothéliales activées présentent une dysrégulation de leurs fonctions normales et participent activement aux processus d'athérogénèse (VERSARI et al, 2009) par leur implication notamment dans les processus suivants :

- Coagulation et fibrinolyse

Dans les conditions physiologiques (cellules endothéliales au repos), l'endothélium vasculaire exprime surtout des propriétés antithrombogéniques en s'opposant à l'activation et à l'agrégation plaquettaire (synthèse de protéoglycanes de type héparane sulfate, de prostacycline), à la coagulation (thrombomoduline, protéines C et S) et en favorisant la fibrinolyse (activateurs du plasminogène de type urokinase ou tissulaire, prostacycline). Les cellules endothéliales, activées par des cytokines inflammatoires ou par des concentrations athérogènes de lipoprotéines, développent un phénotype prothrombotique, caractérisé notamment par la synthèse de thromboplastine tissulaire et d'inhibiteur de l'activateur du plasminogène de type 1 (PAI-1) (SCHOUTEN et al, 2008).

- Réponses immunitaires et inflammatoires

Quatre grandes fonctions permettent aux cellules endothéliales de répondre aux nombreux signaux environnementaux et humoraux auxquels elles sont en permanence exposées : l'expression d'antigènes de surface, l'expression de molécules d'adhésion, la synthèse de cytokines et la production de médiateurs lipidiques tels les écosanoïdes (MA et al, 2010; SEKI et al, 2010).

- Synthèse de composants du stroma

Les cellules endothéliales synthétisent et sécrètent des composants de leur surface cellulaire, de leur lame basale et du stroma : protéoglycanes (héparane-sulfate, chondroïtine-sulfate, dermatane-sulfate) caractérisés par leur charge électro-négative, divers types de collagène, du facteur de von Willebrand, de la laminine, de la thrombospondine, de la fibronectine et de l'élastine ainsi que des collagénases et autres protéases (TAŞMAN et al, 2000).

- Interaction avec les lipoprotéines plasmatiques

Lorsque les cellules endothéliales sont activées, elles produisent davantage de protéoglycanes. En raison de leur charge négative, les protéoglycanes ont de multiples interactions avec les séquences basiques de différentes protéines du stroma, de certaines cytokines et d'autres molécules comme les LDL. Ils exercent ainsi un rôle dans la capture, la rétention, la modification et l'accumulation des lipoprotéines au sein de la paroi vasculaire, ce qui favorise l'auto-entretien de l'athérogénèse par accumulation et modification des lipoprotéines (NACHTIGAL et al, 2007).

- Les macrophages

Cellules fondamentales du tissu conjonctif et des liquides biologiques, les macrophages ont un rôle capital dans la réparation tissulaire, dans l'inflammation, l'athérosclérose et la croissance tumorale.

Les macrophages sont caractérisés par d'importantes capacités de phagocytose mais aussi par la synthèse de plus d'une centaine de molécules physiologiquement actives et par leur rôle immunitaire fondamental qu'est la présentation des antigènes aux lymphocytes T. Certaines fonctions des macrophages se font sans qu'une stimulation préalable soit nécessaire : la phagocytose, la sécrétion de lysozyme et des facteurs du Complément. D'autres fonctions telles la sécrétion de cytokines, ne surviennent qu'après stimulation par des cytokines comme l'interféron α ou des substances exogènes comme les endotoxines bactériennes.

Parmi les très nombreuses substances sécrétées par les macrophages stimulés, citons : le *Tumor Necrosis Factor α* (TNF α), les Interleukines 1 et 6, le facteur de croissance des lignées granulocytaires et monocytaires (GM-CSF), des facteurs de coagulation (thromboplastine tissulaire, facteurs X, VII, V...), des prostaglandines et des leucotriènes, des métabolites toxiques de l'oxygène comme les radicaux libres O_2 et OH^{\cdot} (DEMUTH et al, 1995).

- Les cellules musculaires lisses

Elles constituent le type cellulaire prédominant de la média des artères et ont un rôle essentiel dans le maintien du tonus vasculaire. Elles assurent également l'intégrité structurale et fonctionnelle de la paroi artérielle par leurs capacités de prolifération et de synthèse de la matrice extracellulaire. Les cellules musculaires lisses synthétisent un collagène abondant, des fibres élastiques, de l'élastine soluble et insoluble, et des glycosaminoglycanes (principalement dermatan-sulfates).

En raison de la prédominance des lipides au sein des lésions d'athérosclérose, on s'est plus particulièrement intéressé au métabolisme lipidique au niveau artériel. Les cellules musculaires lisses peuvent synthétiser des acides gras, du cholestérol, des phospholipides et des triglycérides à partir de substrats endogènes, mais elles utilisent de façon préférentielle les lipides provenant des lipoprotéines du plasma captées par la voie des récepteurs spécifiques. Si le catabolisme des lipoprotéines plasmatiques devient pathologique, ces cellules peuvent accumuler des esters de cholestérol.

Comme les cellules endothéliales, les cellules musculaires lisses sont capables de synthétiser diverses molécules régulant leur croissance, fonction pouvant être altérée dans certaines pathologies. Les cellules musculaires lisses peuvent exprimer toute une gamme de phénotypes en relation avec leurs multiples fonctions. Les phénotypes extrêmes sont :

- le phénotype "contractile" dont la seule fonction est la contraction. Ce phénotype est celui de la majorité des cellules musculaires lisses de la média des artères de l'adulte sain.
- le phénotype "synthétique" dont la fonction principale est la synthèse.

La média des artères fœtales exprime surtout ce phénotype qui évolue vers le type contractile au cours du développement. Lors de réparations vasculaires, il peut y avoir réversion vers le type synthétique (DORAN et al, 2008), Les cellules musculaires lisses retrouvées dans l'intima et impliquées dans l'athérosclérose ont parfois été décrites comme des fibroblastes ou des cellules mésenchymateuses. Il s'agit en fait de véritables cellules musculaires lisses mais de phénotype modifié. Les capacités de la paroi artérielle à maintenir l'intégrité de son endothélium, à prévenir l'agrégation plaquettaire, l'adhésion des

cellules mononuclées sanguines, l'accumulation de cholestérol, la prolifération de cellules musculaires lisses au niveau de l'intima et à assurer la nutrition de sa média sont les éléments principaux de protection contre le processus d'athérosclérose ([LAVEZZI et al, 2005](#)).

· Modifications dues à l'âge

La modification principale survenant au cours du vieillissement normal consiste en un épaississement lent, apparemment continu et symétrique de l'intima. Cet épaississement intimal résulte de l'accumulation progressive de cellules musculaires lisses entourées de tissu conjonctif.

Dans la paroi artérielle normale, la quantité de lipides (principalement ester de cholestérol), augmente également avec l'âge. Cet ester de cholestérol semble provenir du plasma car il contient principalement de l'acide linoléique, acide gras prédominant du cholestérol estérifié plasmatique. De plus, des LDL sont détectables immunologiquement dans l'intima des artères normales, de façon parallèle à leur concentration plasmatique. L'ensemble de ces phénomènes conduit à un épaississement progressif de l'intima associé à une accumulation de lipides. Cet épaississement diffus de l'intima, lié à l'âge, doit être distingué des plaques fibreuses surélevées caractéristiques de l'athérosclérose. Sur le plan fonctionnel, ces modifications provoquent une augmentation progressive de la rigidité de la paroi. Ces modifications liées au vieillissement sont souvent proportionnelles au diamètre vasculaire et localisées aux bifurcations, aux courbures et aux points d'attache anatomiques.

Bien que présentant des points communs, les modifications dues à l'âge et à l'athérosclérose semblent être des processus bien distincts ([YEBOAH et al, 2008](#)).

VI.4.2. L'artère athéroscléreuse

L'athérosclérose est définie anatomiquement comme une variété de sclérose artérielle caractérisée par l'accumulation de lipides amorphes (athérome) dans la tunique interne du vaisseau. Elle atteint surtout les grosses et les moyennes artères (aorte, artères coronaires et cérébrales, artères des membres inférieurs) dont elle peut provoquer l'oblitération ([FINN et al, 2010](#)).

VI.4.2.1. Topographie des lésions athéroscléreuses

Ces lésions se développent préférentiellement en certains endroits du système vasculaire (artères de gros et moyen calibre : l'aorte et sa bifurcation, les gros vaisseaux, le système carotidien et vertébral, les artères iliaques et fémoro-poplitées, les artères coronaires).

Les facteurs hémodynamiques (zones de turbulence) jouent sans doute un rôle important. D'autres localisations, notamment rénales et mésentériques peuvent également se voir mais, pour une raison inconnue, les artères des membres supérieurs sont en général indemnes (OETTLÉ et al, 2006; BECKER, 2005). Les vaisseaux sont touchés à des âges différents et à des degrés divers (Figure 16).

Une évaluation quantitative de la prévalence et de l'étendue des lésions sur les coronaires de 548 autopsies de patients âgés de 1 à 69 ans, montre que les stries lipidiques, rares pendant la première décennie, deviennent fréquentes dès la deuxième décennie et sont presque toujours présentes après 20 ans. Quant aux plaques fibreuses, elles apparaissent lors de la deuxième décennie, puis augmentent en nombre et en étendue pendant les troisième et quatrième décennies ([MILEI et al, 2008](#)).

ETUDE DU TRANSPORT DES LIPIDES CHEZ DES PATIENTS A HAUT RISQUED'ATHEROSCLEROSE

Les autopsies pratiquées sur 2000 soldats morts pendant la guerre de Corée, âgés de 22 ans en moyenne (18 à 48 ans), ont révélé la présence de lésions modérées (sans rétrécissement de la lumière artérielle) chez 35 % de ces hommes. Environ 39 % avaient un rétrécissement de 10 à 90 % de la lumière des artères et 3 % des plaques obstruant complètement une ou plusieurs coronaires.

L'étude PDAY (*Pathobiological Determinants Of Atherosclerosis in Youth*) a étudié les aortes et les coronaires de 1532 personnes âgées de 15 à 34 ans et décédées par homicide, accident et suicide. Toutes les aortes, et les coronaires de la moitié des sujets âgés de 15 à 19 ans présentaient des lésions et le pourcentage de surface atteint augmentait entre 15 et 34 ans, passant de 20 à 33 % pour l'aorte et de 2,6 à 16 % pour la coronaire étudiée. Chez les sujets âgés de 30 à 34 ans des lésions coronariennes sont présentes dans 75 % des cas et sont plus grandes chez les hommes que chez les femmes ([MCMAHAN et al, 2007](#)) .

L'âge auquel débute l'athérosclérose varie entre les différentes artères. Des lésions sont trouvées dans l'aorte pendant la première décennie, dans les artères coronaires au cours de la seconde et dans les artères cérébrales pendant les deux décades suivantes et les manifestations cliniques de ces lésions surviennent environ 30 ans plus tard. De la naissance jusqu'à l'âge de 5 ans pratiquement toutes les lésions consistent en l'accumulation de lipides intracellulaire ou de petites stries lipidiques dont la fréquence diminue pendant la première enfance (jusqu'à l'âge de 6-8 ans). La prévalence de ces lésions précoces augmente à nouveau à la fin de l'enfance et au début de l'adolescence. Elles sont alors prédominantes et concernent environ 70 % des sujets. Les lésions plus

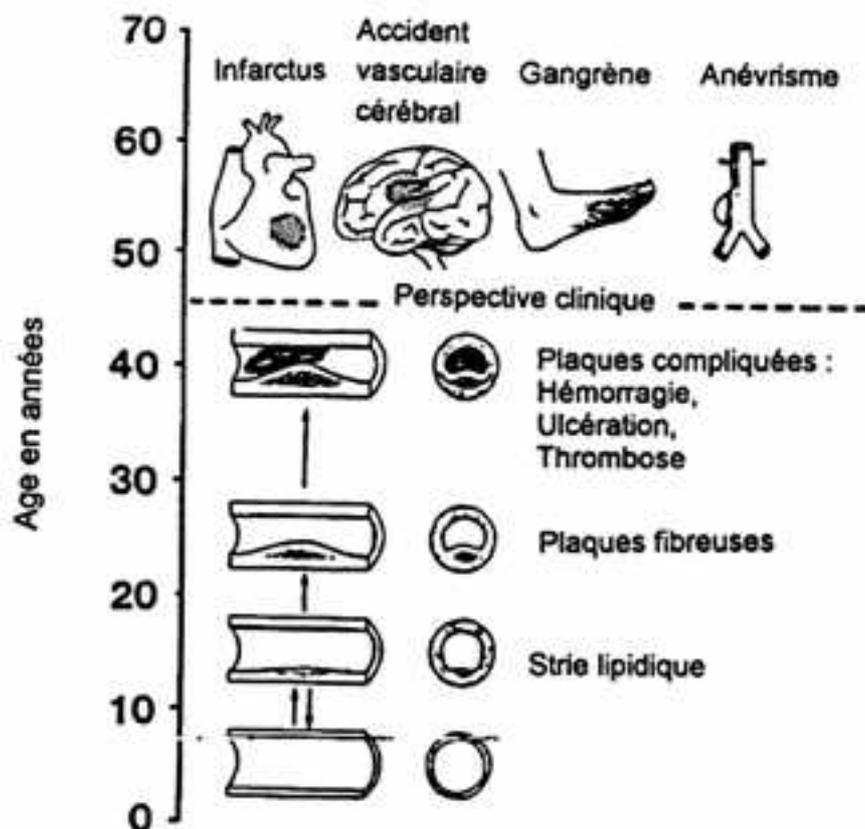


Figure 16: Développement avec l'âge et topographie des lésions d'athérosclérose (FADINI A et al, 2007)

évoluées commencent à apparaître à la fin de l'adolescence, période au cours de laquelle leur prévalence augmente alors que celle des stries lipidiques diminue. Ceci suggère que les stries lipidiques évoluent en lésions avancées pendant cette période. Les lésions d'athérome ont globalement une prévalence importante (30 %) entre les âges de 26 et 35 ans (MUPPARAPU et al, 2007; CUOMO et al, 2002).

VI.4.2.2. Anatomie pathologique des lésions athéroscléreuses

Il s'agit de plaques nodulaires développées surtout au niveau de l'intima, de formes et de tailles variables, isolées ou confluentes et qui évoluent en plusieurs stades (PURCELL et FOX, 2006).

- La lésion initiale

Les lésions initiales ne sont détectables que par méthode chimique ou microscopique, et consistent en un dépôt de lipides dans les macrophages de l'intima (cellules spumeuses). Elles représentent les premières modifications évoluant vers une maladie clinique. Fréquemment observées chez l'enfant, elles sont situées sur des zones à risque d'athérosclérose.

- La strie lipidique

Les stries lipidiques sont visibles à l'œil nu à la surface de l'endothélium de l'aorte et des artères coronaires et peuvent se présenter sous 2 aspects très différents :

Il s'agit le plus souvent de simples stries blanchâtres, formées d'une succession de petites taches à peine saillantes, alignées dans le sens du courant sanguin. Très fréquentes, on les trouve même chez les sujets très jeunes et en bonne santé. Plus tard, des stries perpendiculaires aux stries primaires ou obliques apparaissent, donnant l'aspect d'un réticulum. Elles contiennent de nombreuses cellules musculaires lisses et des macrophages remplis de lipides (cellules spumeuses), ainsi que du tissu fibreux. Les lipides accumulés sont principalement constitués d'oléate de cholestérol intracellulaire.

Les stries lipidiques sont visibles dans l'aorte et les artères coronaires du très jeune enfant et s'étendent au niveau de l'aorte à la puberté. Le fait que ces lésions progressent ou non vers des lésions évoluées dans certaines zones électives du système circulatoire dépend en grande partie des forces hémodynamiques et des taux plasmatiques des lipoprotéines athérogènes (GOLDSTEIN et BROWN, 2008).

- La plaque lipidique

Considérées comme lésion intermédiaire, les plaques lipidiques résultent de l'évolution des stries par accumulation de lipides extracellulaires et de débris dans la matrice de protéoglycanes. A ce stade il n'existe pas de noyau lipidique, la mort cellulaire n'est pas visible et les cristaux de cholestérol sont rarement retrouvés. Ces lésions développeront ultérieurement un noyau lipidique caractéristique des lésions évoluées (plaque fibreuse ou athérome). Les plaques lipidiques se voient surtout dans les hypercholestérolémies de type IIa les plus intenses. Ces lésions "initiales" sont limitées à l'intima.

- La plaque fibreuse

Les plaques fibreuses sont des zones surélevées réalisant un épaissement blanchâtre ou gris, de contours mal limités et circonscrit à l'intima. Elles représentent la lésion la plus caractéristique de l'athérosclérose évoluée. Elles apparaissent d'abord au niveau de l'aorte abdominale, des artères coronaires, et des artères carotides dans la troisième décennie,

et augmentent progressivement avec l'âge. Elles apparaissent plus précocement chez l'homme que chez la femme. On ignore les raisons pour lesquelles il existe une différence de susceptibilité entre les différents segments de l'arbre artériel et une répartition non uniforme des lésions.

La plaque fibreuse est ferme, surélevée en dôme, possède une surface opaque bombant dans la lumière vasculaire. Elle est composée d'un noyau central de lipides extracellulaires (avec cristaux de cholestérol) et de débris de cellules nécrotiques, recouverts d'un manchon fibromusculaire contenant un grand nombre de cellules musculaires lisses ainsi que du collagène. De ce fait la plaque est beaucoup plus épaisse que ne l'est l'intima normale. A la différence des stries, le lipide accumulé est principalement du linoléate de cholestérol extra cellulaire (comme dans les lipoprotéines).

La plaque fibro-lipidique

La lésion compliquée est une plaque fibreuse calcifiée présentant différents degrés de nécrose, de thrombose et d'ulcération. Ces lésions sont le plus souvent symptomatiques, et associées aux maladies ischémiques rencontrées en clinique. L'augmentation de la nécrose, conduit à un affaiblissement progressif de la paroi artérielle et une rupture de l'intima peut survenir, provoquant un anévrisme et une hémorragie. Des embolies artérielles peuvent être générés par la fragmentation de la plaque dans la lumière du vaisseau. La sténose artérielle et la détérioration de la fonction de l'organe en aval sont les conséquences d'une occlusion progressive liée à l'épaississement des plaques et à la formation de thrombi. C'est en général au stade des complications des lésions d'athérosclérose qu'apparaissent les signes cliniques de souffrance ischémique. En effet, le ralentissement du débit sanguin n'apparaît que si le rétrécissement de la lumière artérielle est supérieur à 75 %, en tout cas pour les artères coronaires. L'infarctus du myocarde par exemple, survient généralement lors de l'occlusion aiguë d'une artère coronaire consécutive à une thrombose au niveau d'une sténose athéroscléreuse. La rupture ou la fissuration des plaques favorisent la constitution de la thrombose.

VI.4.3. Pathogénie de l'athérosclérose

La complexité est une des caractéristiques de la pathogénie de cette maladie et, depuis un siècle et demi, plusieurs théories physiopathologiques de l'athérosclérose ont été proposées. Nullement exclusives elles reflètent différents aspects du même phénomène ([Li et al, 2004](#)). Cependant, dans la plupart des processus pathogéniques mis en avant depuis qu'on cherche la (les) cause(s) de l'athérosclérose, les dyslipoprotéïnémies prennent une place de plus en plus importante en particulier pour expliquer les mécanismes initiateurs.

VI.4.3.1 Théorie ancienne de la réponse plaquettaire

Pendant de nombreuses années, il fut admis que l'événement majeur initiant l'athérogénèse consistait en une perte des cellules endothéliales de la surface des artères (consécutives à des lésions vasculaires mécaniques ou chimiques) suivie de l'adhésion des plaquettes puis de la formation d'un thrombus. Ce thrombus serait ensuite incorporé dans la paroi artérielle lors du processus de cicatrisation de la lésion. De plus les plaquettes activées sécrètent du *platelet-derived growth factor* (PDGF) qui induit la prolifération des cellules musculaires lisses, phénomène caractéristique des plaques fibreuses. Cette théorie a été proposée par Ross dans les années soixante-dix (ROSS et and GLOMSET, 1976). Bien que la thrombose intervienne certainement dans la croissance des lésions, certaines objections ont été opposées à cette théorie :

- les thromboses sont fréquentes dans le système veineux qui n'est pas touché par l'athérosclérose,
- si la thrombose précède l'athérosclérose, les sujets atteints de déficits sévères de la coagulation devraient présenter une faible incidence de maladies coronariennes, ce qui n'est pas le cas,
- la strie lipidique qui est antérieure à la plaque fibreuse, se développe sur une surface endothéliale intacte,
- les cellules spumeuses retrouvées dans la strie lipidique correspondent, non pas à des cellules musculaires lisses, mais dérivent des monocytes-macrophages ([SATO et al, 2008](#)),
- enfin, des facteurs de croissance (PDGF et autres) peuvent être libérés par les cellules endothéliales, les macrophages et les cellules musculaires lisses.

VI.4.3.2. Hypothèse de l'infiltration lipidique

Dés le milieu du siècle dernier Rokitansky propose que l'hyperlipidémie, en particulier l'hypercholestérolémie, est une cause directe de l'athérosclérose. D'abondantes données expérimentales, cliniques, génétiques, épidémiologiques, thérapeutiques sont ensuite venues conforter cette hypothèse par la mise en évidence d'une très forte association entre hypercholestérolémie et athérosclérose :

- les parois artérielles athéroscléreuses montrent une accumulation de cholestérol, que ce soit en pathologie humaine ou dans l'athérosclérose expérimentale,
- l'athérosclérose peut être provoquée chez diverses espèces d'animaux par un régime alimentaire entraînant une hypercholestérolémie,
- les patients atteints d'hypercholestérolémie familiale ont une plus forte probabilité de développer une maladie coronarienne et de mourir de cette maladie que les sujets dont la cholestérolémie est normale,
- les populations dont la cholestérolémie moyenne est basse, comme les Africains, les Orientaux ont une beaucoup plus faible incidence de maladie coronarienne,
- les études d'intervention ont montré que le risque de maladie coronarienne diminue lorsque la cholestérolémie diminue sous l'influence de mesures diététiques ou médicamenteuses. L'accumulation de lipides (cholestérol principalement) dans les parois artérielles peut se produire par le biais de différents mécanismes ou circonstances dont :
- la présence de lipoprotéines en concentration élevée dans le plasma comme dans l'hypercholestérolémie pure, l'hyperlipidémie combinée, l'accumulation de remnants,
- l'augmentation de la perméabilité endothéliale aux lipoprotéines, lors de troubles hémodynamiques ou suite à l'oxydation des LDL,
- un défaut d'élimination du cholestérol des tissus périphériques par déficit en HDL,
- la synthèse de constituants de la matrice extracellulaire (protéoglycanes) qui lient les LDL et favorisent leur rétention.

VI.4.3.3. Hypothèse de la réaction à un traumatisme

Selon cette hypothèse, les cellules endothéliales bordant l'intima sont exposées à des agressions continues ou répétées menaçant leur intégrité, avec une perte de leurs fonctions normales et de leur rôle de barrière. Les agressions de l'endothélium peuvent être d'origine métabolique, comme une hypercholestérolémie chronique ou une hyperhomocystéinémie, d'origine mécanique comme dans l'hypertension ou d'origine immunologique comme après une transplantation. A certains endroits du système artériel, les cellules endothéliales

lésées exposeraient le tissu sous endothélial aux constituants plasmatiques. Cela peut amorcer toute une série d'événements comme l'adhésion de monocytes et de plaquettes, la migration des monocytes dans l'intima, l'agrégation de plaquettes et la formation de microthrombi, la libération de substances sécrétées par les plaquettes et les macrophages, ainsi que l'accumulation de constituants du plasma comme les lipoprotéines. Cela pourrait stimuler la prolifération des cellules musculaires lisses au niveau des sites lésés. Les cellules musculaires lisses en prolifération synthétiseraient une matrice conjonctive et se chargeraient en lipides. Ce processus serait accéléré par les hyperlipidémies. Les macrophages provenant des monocytes peuvent se charger en lipides dont une partie est sous forme oxydée, favorisant leur captation par les récepteurs de type *scavenger*.

- Rôle des monocytes-macrophages

La plupart sinon toutes les cellules spumeuses des lésions athéroscléreuses dérivent des monocytes circulants qui adhèrent à l'endothélium, passent dans l'espace sous-endothélial et là, captent les lipoprotéines puis se chargent en esters de cholestérol. Le premier événement qui survient lors d'un régime alimentaire hypercholestérolémiant est une augmentation de l'adhésion des monocytes circulants à l'endothélium vasculaire suivi de sa traversée. L'augmentation des LDL circulantes constituerait une "lésion chimique" pour les cellules endothéliales qui, ainsi activées exprimeraient des molécules d'adhésion en surface. Ces molécules d'adhésion favoriseraient l'adhésion des monocytes à l'endothélium ([Li et al, 2004](#)). Chez les animaux soumis à une alimentation riche en cholestérol, l'augmentation du cholestérol plasmatique est en grande partie liée à des β -VLDL (dérivés des chylomicrons et des VLDL, enrichis en cholestérol). Ces β -VLDL se lient fortement à des récepteurs des monocytes-macrophages et sont captées très rapidement aboutissant à des cellules spumeuses in vitro. Par contre chez les malades hypercholestérolémiques, en général, ce sont principalement les LDL qui sont augmentées. Or, certaines études ont montré que les monocytes-macrophages en culture ne captent que très lentement les LDL natives, du fait du rétrocontrôle exercé par les récepteurs des LDL qui protège les cellules d'une accumulation excessive de cholestérol intracellulaire, et ne forment pas de cellules spumeuses ([SATO et al, 2008](#)). On sait maintenant que pour être captées par les monocytes-macrophages les LDL doivent subir des modifications biochimiques dont la principale consiste en une oxydation (MANOLOPOULOS, 2005). En culture cellulaire, les trois types de cellules de la paroi artérielle (endothéliales, musculaires lisses et macrophagiques) peuvent oxyder les LDL. Les LDL oxydées sont captées par les monocytes-macrophages au moyen des récepteurs *scavenger*, non régulés et peuvent ainsi donner lieu à l'accumulation de cholestérol en excès et à la formation de cellules spumeuses. Le recrutement d'autres monocytes se fait par le biais des molécules d'adhésion qui s'expriment sur les cellules endothéliales en réponse à des LDL légèrement oxydées ou à des cytokines comme l'interleukine-1, l'interféron α , le TNF Alpha Les monocytes-macrophages sont donc impliqués dans plusieurs aspects du développement de l'athérosclérose :

- ils contribuent à la formation des stries lipidiques en se chargeant de cholestérol,
- les macrophages dérivés des monocytes circulants produisent des facteurs de croissance pour les cellules musculaires lisses et contribuent donc à leur prolifération et au développement des plaques fibreuses,
- ils peuvent synthétiser des facteurs cytotoxiques pour les cellules voisines (musculaires lisses et endothéliales),
- enfin, les macrophages chargés de lipides peuvent migrer de la paroi vasculaire vers l'endothélium aggravant les lésions endothéliales (MESTAS et LEY, 2008).

- Oxydation des LDL

La présence de cellules spumeuses au sein des lésions athéromateuses a orienté les recherches vers le rôle de lipoprotéines LDL modifiées et tout spécialement de LDL oxydées. Il a été montré que des LDL natives mises en présence de cellules endothéliales en culture voient leurs propriétés physico-chimiques modifiées et deviennent reconnaissables par les macrophages. Les cellules musculaires lisses, les polynucléaires neutrophiles et les macrophages eux-mêmes donnent des résultats similaires. Ces modifications consistent en une peroxydation lipidique. L'étape initiale serait une attaque des acides gras polyinsaturés des phospholipides par des radicaux libres de l'oxygène avec production de lipoperoxydes et d'aldéhydes. Ces produits d'oxydation se fixent ensuite sur les terminaisons lysine et arginine de l'apoprotéine B, impliquée dans la reconnaissance des LDL par le récepteur. Au delà d'un certain degré d'oxydation (plus de 15 % des groupements lysine et arginine modifiés), les LDL ne sont plus reconnues par leur récepteur normal mais par le récepteur *scavenger*. D'autres types de modifications ont été mis en évidence in vivo. Chez le diabétique, l'apoprotéine B peut, comme d'autres protéines subir une glycation des restes lysines, qui serait responsable d'une diminution du catabolisme normal des LDL et d'une augmentation de leur captation par les macrophages. Les LDL oxydées sont impliquées dans l'athérogénèse par les 4 mécanismes suivant (GRUNDY, 2009) :

- Elles favorisent la génération des cellules spumeuses, du fait de leur épuration par la voie *scavenger*.
- Elles sont cytotoxiques pour l'endothélium vasculaire, notamment au niveau des stries lipidiques favorisant leur transformation en plaques fibreuses.
- Elles inhibent la mobilité des macrophages, les fixant dans l'espace sous-endothéliale où se développent les lésions athéromateuses.
- Les macrophages ayant internalisé des LDL oxydées sécrètent des facteurs chimio-tactiques responsables d'un nouvel afflux de monocytes dans l'intima.

Les antioxydants comme l'alpha tocophérol stoppent ce processus dans les expériences de culture cellulaire et, seraient efficaces en thérapeutique. On rejoint donc l'hypothèse de la lésion endothéliale qui pourrait être plus métabolique que physique ([NAKAJIMA et al, 2006](#)) .

Ainsi, les hypothèses "lésion de l'endothélium" et "infiltration lipidique" longtemps considérées comme contradictoires pourraient bien représenter 2 aspects du même phénomène.

VI.4.3.4. Autres hypothèses

- Hypothèse postprandiale et rôle des lipoprotéines légères

Pour HUFF l'athérosclérose serait un phénomène postprandial lié aux VLDL et aux remnants de chylomicrons qui, bien que trop volumineux pour traverser l'endothélium vasculaire, auraient néanmoins un pouvoir athérogène (HUFF, 2003). Les VLDL, soumises à la lipolyse par la lipoprotéine-lipase à la surface artérielle, perdent leurs triglycérides et deviennent des lipoprotéines plus petites et ayant conservé leur contenu en cholestérol. Ces remnants pourraient pénétrer dans l'intima artérielle, en quantité proportionnelle à la concentration des VLDL plasmatiques. Un certain nombre d'arguments vont dans le sens d'un pouvoir athérogène des remnants de chylomicrons et de VLDL :

- le contenu en cholestérol des chylomicrons et des remnants de chylomicrons augmente avec la richesse en cholestérol de l'alimentation,

- chez le lapin qui développe une athérosclérose sous régime riche en cholestérol, l'hypercholestérolémie induite par le régime est principalement liée aux remnants de chylomicrons,
- chez le lapin, les remnants de chylomicrons sont aussi athérogènes que les LDL et les VLDL endogènes à niveaux équivalents de cholestérolémie totale,
- plusieurs espèces animales qui développent hypercholestérolémie et athérosclérose lors d'un régime riche en cholestérol accumulent dans leur plasma des VLDL et/ou IDL enrichies en cholestérol et de mobilité β en électrophorèse sur gel d'agarose,

les patients atteints d'hyperlipoprotéïnémie de type III (très athérogène) ont de fortes concentrations de remnants de chylomicrons, même en dehors des périodes digestives. Ainsi les remnants de chylomicrons, les VLDL et leurs remnants sont athérogènes . De plus il a été montré, chez le lapin et d'autres espèces, que si une alimentation riche en graisses induit une "simple" chylomicronémie, un ajout de cholestérol à l'alimentation aboutit à une forte concentration de remnants de chylomicrons enrichis en cholestérol. Ainsi, même en l'absence d'hypercholestérolémie, le cholestérol pourrait se déposer dans les artères par l'action de la LPL qui assure physiologiquement le catabolisme des lipoprotéines postprandiales. Cette théorie pourrait expliquer l'athérosclérose constatée chez des sujets dont les concentrations plasmatiques de lipides à jeun sont normales mais dont l'alimentation est trop riche en cholestérol. Certain chercheurs ont montré la présence d'apolipoprotéine (a) dans les remnants de chylomicrons induits par un régime riche en graisses et enrichi en cholestérol, et suggère que l'athérosclérose liée à la Lp(a) pourrait être en partie liée à l'effet de l'Apo(a) sur le catabolisme des remnants de chylomicrons (DEVLIN et al, 2005).

Il existe désormais un relatif consensus quant au rôle des triglycérides dans l'athérogénèse, surtout depuis que l'étude de Framingham a individualisé un sous-groupe à haut risque coronarien, caractérisé par une hypertriglycéridémie et un taux faible de HDL. Environ 30 % des patients atteints de coronaropathie, d'artérite des membres inférieurs et d'athérosclérose des vaisseaux cervico-encéphaliques sont hypertriglycéridémiques (McBRIDE, 2007).

Le rôle athérogène des triglycérides a été longtemps discuté car la relation entre triglycérides et maladies cardio-vasculaires n'est pas aussi forte que celle qui existe avec le cholestérol en analyse uni variée. De plus elle a tendance à disparaître en analyse multi variée, lorsque l'analyse tient compte de plusieurs facteurs tels que cholestérol des HDL et des LDL, glycémie, tension artérielle... .

Ce phénomène peut s'expliquer par les faits suivants :

- la triglycéridémie est un paramètre peu stable, qui varie d'un moment à l'autre au cours du nyctémère et aussi d'un jour à l'autre environ 3 fois plus vite que la cholestérolémie,
- la très grande majorité des hypertriglycéridémies est liée à une augmentation des VLDL mais constitue un groupe hétérogène et de potentiel athérogène plus ou moins important selon qu'il s'agit d'hypertriglycéridémies de type IV, IIb, III ou de formes secondaires par exemple à l'insuffisance rénale (TSUMURA et al, 2001) ou au diabète (BHATTI et al, 2009).

L'hypertriglycéridémie est importante à prendre en considération pour 2 raisons. Premièrement, les lipoprotéines riches en triglycérides, particulièrement les VLDL, peuvent être athérogènes . Les facteurs influençant leur athérogénicité sont la taille des particules, le contenu en cholestérol estérifié et la composition en apoprotéines. La petite

taille, l'enrichissement en cholestérol estérifié et la présence d'apoprotéine E favorisent respectivement : le passage dans l'intima, l'apport de cholestérol estérifié dans la paroi artérielle et la liaison aux récepteurs *scavenger* des macrophages, favorisant la formation des cellules spumeuses (GRUNDY et VEGA, 1992). C'est le cas des remnants de VLDL qui s'accumulent dans l'hyperlipoprotéinémie de type III et des p-VLDL qui peuvent se voir lors d'une alimentation riche en cholestérol. Deuxièmement du fait des conséquences métaboliques de l'hypertriglycéridémie :

- il y a une compétition entre les VLDL et les lipoprotéines postprandiales pour la lipoprotéine-lipase et de nombreux hypertriglycéridémiques ont une lipolyse ralentie des chylomicrons,
- l'hypertriglycéridémie induit une hétérogénéité des LDL avec un excès de LDL petites et denses (phénotype B) qui sont plus athérogènes que les LDL normales (RIZZO et BERNEIS, 2006). Enrichies en triglycérides, les LDL de type B ont un catabolisme ralenti en raison d'une moindre affinité pour leur récepteur normal (MEZDOUR et al, 1994),,
- enfin la diminution de concentration des HDL est une conséquence majeure de l'hypertriglycéridémie. Le mécanisme de la diminution des HDL semble se faire par le biais d'échanges de cholestérol et de triglycérides entre lipoprotéines, les VLDL s'enrichissant en cholestérol estérifié et les HDL s'enrichissant en triglycérides. Les HDL présentent alors une modification de structure avec prépondérance de formes qui semblent moins antiathérogènes. Ces HDL enrichies en triglycérides subissent l'action de la lipoprotéine-lipase avec perte d'apoprotéine AI et diminution de concentration (**NAVAB et al, 2009**) . C'est probablement par la relation inverse entre triglycéridémie et concentration du cholestérol des HDL que les triglycérides jouent un rôle athérogène (MCBRIDE, 2007).
- Une conséquence potentielle de l'hypertriglycéridémie est l'augmentation du risque thrombotique. En effet, l'hypertriglycéridémie semble pouvoir influencer sur les trois étapes de l'hémostase en induisant une hyperagrégabilité plaquettaire, une augmentation du facteur VII et une diminution de la fibrinolyse. L'exercice physique augmente la fibrinolyse physiologique et pourrait expliquer l'effet pathogène de la sédentarité dans la genèse des maladies cardio-vasculaires (MEKA et al, 2008).
- Théorie tumorale de l'athérosclérose, hypothèse monoclonale de Benditt

Cette théorie, développée au cours des années 80, considère l'athérome comme une tumeur bénigne résultant notamment de la prolifération des cellules musculaires lisses vasculaires sous l'effet de substances chimiques ou de virus. Le point de départ de cette théorie est la découverte d'une origine monoclonale de la prolifération des cellules musculaires lisses. Les auteurs observent que les cellules musculaires lisses des lésions d'athérosclérose présentent le même profil d'isoenzymes de la glucose-6-phosphate déshydrogénase, ce qui constitue un argument en faveur de leur caractère monoclonal (MULVIHILL et al, 2004). Par contre les mêmes cellules provenant de parois artérielles normales sont polyclonales. Ainsi la plaque d'athérosclérose constituerait une tumeur bénigne résultant de la transformation d'une cellule unique suivie de sa prolifération. La transformation serait le résultat d'une mutation somatique chimio ou viro-induite altérant un proto-oncogène impliqué dans la régulation de la croissance cellulaire (DEL RIO et al, 1997; ONRAED-DUPRIEZ, 1992).

Chez l'homme le virus oncogène qui semble impliqué est le cytomegalovirus (CMV) (**XENAKI et al, 2009**) . Des arguments cliniques et expérimentaux sont en faveur de cette hypothèse:

- le pourcentage de sujets ayant un taux élevé d'anticorps IgG anti-CMV est deux fois plus élevé chez les sujets athéroscléreux que chez les témoins indemnes appariés sur l'âge,
- la technique de polymérisation en chaîne (PCR), plus sensible que la sérologie, a permis de montrer que 90 % d'individus souffrant d'athérosclérose avancée, sont porteurs du génome du CMV au niveau vasculaire,
- les rats infectés par le CMV murin développent des plaques d'athérosclérose au niveau de l'aorte après infection,
- le CMV est capable d'infecter et de stimuler les cellules musculaires lisses humaines en culture.
- Néanmoins, les relations entre le CMV et les autres facteurs de risque athérogène (notamment la part liée au CMV) ne sont pas bien établies et de nombreuses questions restent posées (HORVÁTH et al, 2000).
- Hypothèse de l'homocystéinémie

L'observation initiale d'une fréquence très élevée de complications vasculaires précoces (50 % avant l'âge de 30 ans) chez les patients présentant un déficit sévère en cystathionine- β -synthétase (homocystéinurie), est à l'origine de l'hypothèse qu'une hyperhomocystéinémie modérée serait un facteur de risque de pathologie thrombotique. Cette anomalie métabolique peut être diagnostiquée par dosage de l'homocystéine plasmatique à jeun, ou après charge en méthionine. Selon les études, une hyperhomocystéinémie modérée ou une réponse anormale au test de charge en méthionine a pu être démontrée chez 10 à 24 % de patients ayant présenté un infarctus du myocarde et chez 23 à 47 % de patients ayant eu un accident vasculaire cérébral ou périphérique, contre 1 à 7 % chez les sujets normaux (BOERS, 1997).

L'analyse des résultats de 27 études montre que l'hyperhomocystéinémie est un facteur de risque indépendant de maladies vasculaires coronariennes, cérébrales et périphériques (COLGAN et al, 2006). Le mécanisme physiopathologique est mal connu : une agression de l'endothélium par l'homocystéine, via la production de radicaux libres oxygénés, des perturbations de la synthèse du collagène et des protéoglycanes, une activation de facteurs de la coagulation ont été avancées. Néanmoins la recherche d'hyperhomocystéinémie modérée semble intéressante en présence d'autres facteurs de risque qui semblent être potentialisés par cette anomalie, car il est possible de la corriger par vitaminothérapie (acide folique, vitamines B12 et B6) (MARCELLO et CHIARA, 2010).

VI.4.3.5. Consensus actuel sur l'athérogénèse

Actuellement il y a un accord entre la plupart des auteurs pour admettre la séquence d'événements suivants, proposée par Steinberg (Figure 17) ([STEINBERG, 2006](#)).

Formation de la strie lipidique

Le premier événement induit par l'hypercholestérolémie est une augmentation de l'adhésion des monocytes circulants à l'endothélium vasculaire.

La seconde étape est la pénétration du monocyte dans l'intima sous l'influence de l'effet chimio-attractant des LDL oxydées. Après être entré dans la paroi artérielle, le monocyte se transforme en macrophage résidant. Cette transformation, complexe et de régulation mal connue, s'accompagne notamment de l'augmentation de l'expression du récepteur "*scavenger*" pour les LDL oxydées. L'ensemble de ces réactions devient un processus auto-entretenu car l'oxydation des LDL peut être induite par les cellules

endothéliales, les cellules musculaires lisses et surtout par les macrophages eux-mêmes. Les premiers monocytes génèrent donc les signaux qui vont attirer des vagues successives de monocytes-macrophages.

- Evolution de la strie lipidique vers des lésions plus avancées

Quelques cellules musculaires lisses ayant probablement migré de la media vers l'intima, sont présentes dans la strie lipidique. Quelques unes de ces cellules accumulent des vésicules lipidiques mais beaucoup plus rarement que les cellules spumeuses macrophagiques. Les cellules musculaires lisses deviennent ensuite prédominantes et sont à l'origine de la matrice conjonctive de la plaque fibreuse. La sécrétion de facteurs de croissance joue un rôle important dans le développement de la plaque, notamment le PDGF qui n'est pas produit que par les plaquettes mais également par les principales cellules de la paroi artérielle. De plus, l'ensemble des cellules présentes dans les lésions synthétisent des cytokines, expriment des récepteurs et sont le siège d'une inflammation chronique et focalisée.

- Les relations entre stries lipidiques et plaques fibreuses

sont un point controversé de la pathogenèse de l'athérosclérose. Par exemple l'hypothèse "mutagénique" suggère que les plaques fibreuses résultent d'un processus indépendant de celui à l'origine des stries lipidiques. Certaines observations ne vont pas dans le sens d'une évolution des stries lipidiques en plaques fibreuses. Par exemple chez les enfants les stries sont plus nombreuses dans l'aorte thoracique que dans l'aorte abdominale alors que chez l'adulte les plaques fibreuses sont plus étendues dans l'aorte abdominale. Autre exemple, les femmes jeunes ont plus de stries lipidiques dans les artères coronaires et l'aorte que les hommes du même âge alors que chez les sujets plus âgés les hommes développent des plaques fibreuses plus étendues dans leurs coronaires que les femmes du même âge. Mais d'autres observations vont dans le sens d'une évolution des stries vers les plaques. Dans les artères de sujets jeunes on observe de nombreuses lésions dont les caractéristiques histologiques et chimiques sont intermédiaires entre les stries lipidiques et les plaques fibreuses. De plus, les sites préférentiels de formation des stries lipidiques dans les coronaires des enfants sont les mêmes que ceux où les plaques fibreuses se développent chez l'adulte. Au total il semble que certaines stries évoluent en plaques fibreuses alors que d'autres régressent probablement.

- L'évolution finale des plaques d'athérosclérose

Est le plus souvent la constitution d'une thrombose obstruant le vaisseau et responsable d'infarctus mortel ou non et de nombreux cas de mort soudaine d'origine cardiaque. La thrombose peut être considérée comme une réponse à l'agression du vaisseau. Au moins trois types de facteurs déterminent la localisation et l'extension d'une thrombose : les facteurs hémodynamiques et rhéologiques, les modifications vasculaires et l'activation des constituants du sang, plaquettes et facteurs de coagulation. L'interaction de ces trois facteurs détermine le type de thrombose et en particulier, l'importance relative de la participation de la thrombine et des plaquettes. Les différentes théories physiopathologiques de l'athérogénèse montrent bien la complexité des interactions susceptibles d'intervenir dans cette affection multifactorielle. Ces diverses théories ne s'excluent nullement, chacune permettant d'expliquer un aspect particulier du processus.

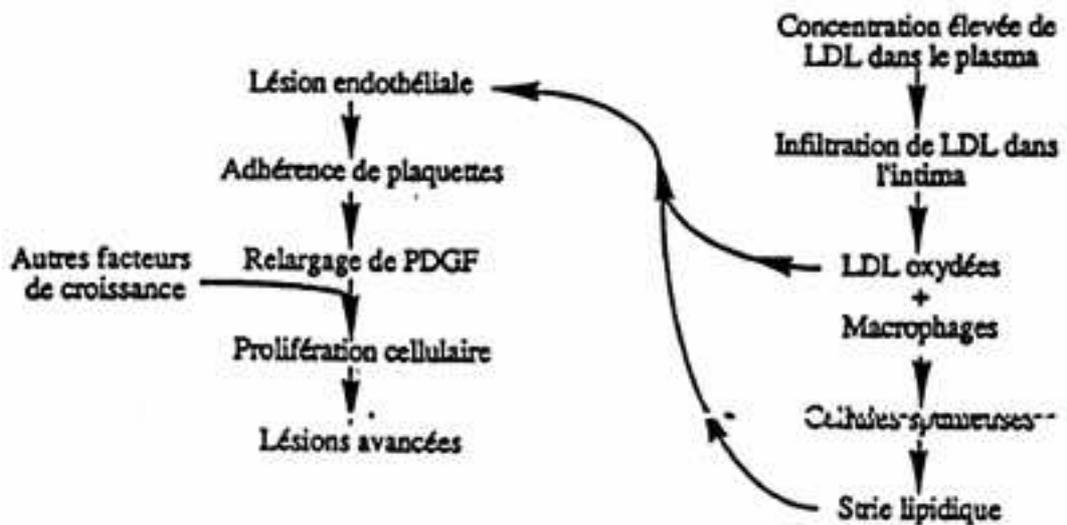


Figure 17: Schéma unifié de l'athérosclérose (STEIBERG, 2006)

VI.4.4. facteurs de risque et marqueurs de l'athérosclérose

La formation et le développement de la plaque athéroscléreuse semblent être surtout liés à trois facteurs de risque: l'hypercholestérolémie, l'hypertension artérielle et le tabagisme.

VI.4.4.1. Facteurs de risque de l'athérosclérose

· L'hypertension artérielle

L'hypertension artérielle (HTA) est généralement définie comme étant une tension artérielle systolique et diastolique plus élevée que la normale: 140/95mm Hg (DIEZ et FROHLICH, 2010). L'hypertension artérielle est un facteur de risque d'autant plus grave que d'autres facteurs de risque vasculaire (hypercholestérolémie, obésité, diabète) y sont associés. A âge égal, la femme a une pression artérielle plus basse que l'homme (TURNBUL et al, 2008).

L'hypertension artérielle, en raison des contraintes mécaniques qu'elle impose à la paroi artérielle, semble favoriser l'athérosclérose. En effet, elle facilite l'infiltration des lipides et des cellules musculaires lisses dans la paroi artérielle (**PERROS** et al, 2007; McENIERY et WILKINS, 2005). Ainsi, elle accélère le développement et l'intensité de l'athérosclérose (HSU et al, 2009).

L'hypertension artérielle est un facteur de risque coronarien très puissant dans les accidents vasculaires cérébraux (MENSAH, 2008).

De plus, l'hypertension peut être associée à d'autres facteurs de risque tels que le diabète. (WIJKMAN et al, 2009). L'hypertension artérielle est environ 3 fois plus fréquente chez les obèses que chez les non obèses (NCHS, 2005). Il est estimé que 20 à 40% des hypertendus sont obèses. Les effets cardiovasculaires de l'hypertension artérielle et de l'obésité sont sensiblement différents, mais se potentialisent pour altérer la fonction cardiaque et la circulation coronaire.

· Le tabac

La répercussion d'un tabagisme important s'observe au niveau des artères des membres inférieurs et des artères coronaires ([YANBAEVA et al, 2007](#)). Ainsi, la fréquence des coronaropathies est multipliée par 2,6 chez les fumeurs d'un paquet par jour ou plus et par 5,2 chez les sujets qui fument en inhalant la fumée. Le risque vasculaire s'accroît avec le nombre de cigarettes fumées. Il est potentialisé par les autres facteurs de risque (diabète, HTA, est) et ceci pour les deux sexes (THOMAS et ALAN, 2009). De plus, le tabagisme accélère la formation de l'athérome et l'attaque cardiaque (TENTOLOURIS et al, 2004).

En général, le risque cardiovasculaire diminue avec l'arrêt du tabagisme. Cependant, l'intensité et la rapidité de la diminution sont discutées. Cette diminution peut se faire entre 2 ou 5 ans selon les études, en fonction de la durée du tabagisme et de l'âge du fumeur ([WANNAMETHEE et al, 2005](#)).

Les complications majeures du diabète sont vasculaires. La pathologie coronarienne est la principale cause de mortalité chez les diabétiques. Puisque 50 à 60% des décès chez les diabétiques sont liés à une insuffisance coronarienne [infarctus du myocarde (IDM) et/ou mort subite]. La mortalité cardiovasculaire chez l'homme diabétique est deux fois plus élevée que celle des sujets témoins et cinq fois plus élevée chez les femmes diabétiques (VERGES, 1998). Selon l'étude épidémiologique de Framingham, les diabétiques ont quatre fois plus d'artériopathies oblitérantes, trois fois plus d'accidents vasculaires cérébraux et deux fois plus d'infarctus du myocarde, qu'une population témoins (DUNN, 1990). De plus, le diabète supprime la protection dont bénéficie la femme vis-à-vis de l'athérosclérose (LEUTENEGGER, 1995).

Le diabète insulino-dépendant et le diabète non insulino-dépendant sont tous les deux des facteurs de risque cardiovasculaire. Des troubles du métabolisme protéique et surtout lipidique sont souvent associés à ces diabètes (PARK et WEXLER, 2010).

a.Diabète insulino-dépendant : Diabète de type 1

Il est observé le plus souvent chez des sujets jeunes (diabète juvénile ou maigre). Il est dû à l'absence d'insuline, les cellules du pancréas ayant été détruites, très probablement par des anticorps. Cette variété de diabète semble, en effet, être une maladie auto-immune, apparue à la suite d'une infection virale. Ce diabète requiert impérativement pour son traitement l'administration d'insuline.

b.Diabète non insulino-dépendant (DNID): Diabète de type II

Appelé aussi diabète gras. C'est le plus fréquent et il est habituellement observé à la maturité. Dans ce type de diabète, l'insuline, normalement sécrétée, est mal utilisée par les récepteurs cellulaires de cette hormone.

L'obésité

L'obésité peut être mesurée simplement par l'indice de Quetelet, encore appelé dans la littérature anglo-saxonne, le " Body Mass Index", c'est-à-dire le rapport poids/(taille)² (kg/m²). Cet indice est en corrélation avec le poids et relativement indépendant de la taille (VAN STRATEN et al, 2010; GROTH et al, 2009; MAK et al, 2009).

L'obésité peut être considérée comme un facteur de risque des cardiopathies ischémiques. Cependant, dans l'ensemble, les observations tendent à confirmer la faible importance de l'obésité en tant que variable indépendante. Le contrôle de l'obésité peut modifier dans le sens favorable, la pression artérielle, la triglycéridémie, le métabolisme des hydrates de carbone et le cholestérol lié aux lipoprotéines de haute densité (HDL) (POIRIER et al, 2009).

La réduction du poids s'accompagne le plus souvent d'une diminution de tous les autres facteurs de risque de l'athérosclérose et représente donc une mesure préventive efficace (BRADLEY et al, 2009; LAVIE et al, 2009).

L'association maladie cardiovasculaire-obésité (surtout l'obésité abdominale) est due à une modification des lipoprotéines. En effet, de nombreuses études ont démontré que les variations des teneurs en lipides et en lipoprotéines plasmatiques observées dans l'obésité, sont en relation avec la distribution des graisses corporelles (MAHABADI et al, 2009; POIRIER, 2009). De plus, d'autres complications comme le diabète, l'hypertension artérielle, la résistance à l'insuline peuvent être simultanément observés chez les sujets obèses ([GUTIERREZ et al, 2009](#)) .

Les autres facteurs de risque

A coté de ces principaux facteurs de risque, il existe d'autres facteurs qui contribuent à l'apparition d'une maladie coronarienne.

· La sédentarité

Le développement de la pratique du sport et de l'exercice physique est actuellement un phénomène touchant toutes les couches de la population et tous les âges. L'activité physique permet-elle de lutter contre l'athérosclérose et le vieillissement artériel ? La sédentarité est-elle un facteur de risque vasculaire, indépendant des autres facteurs de risque ? La pratique régulière de l'exercice physique est capable de retarder le vieillissement physiologique.

La capacité maximale de consommation d'oxygène (VO_2 max) qui représente la capacité maximale aérobie d'un individu, diminue avec l'âge. Cette réduction peut être retardée par une pratique régulière d'exercices physiques.

De plus, l'exercice physique régulier, modifie l'activité neuroendocrinienne, avec une diminution du taux de production de catécholamines, phénomène important dans la prévention de l'athérosclérose (**LEON et BRONAS, 2009**).

· Contraception et ménopause

Les contraceptifs oraux sont efficaces et faciles à utiliser, mais il s'y attache un risque d'accident vasculaire de nature thromboembolique, et ce risque, statistiquement faible chez la femme jeune, s'accroît de façon importante avec l'âge en particulier, et en cas d'association avec d'autres facteurs de risque (diabète, dyslipidémie, HTA, tabagisme) (SHUFELT et MERZ, 2009).

Il est clair que la femme a l'avantage d'être protégée contre la maladie coronarienne avant 50 ans, parce qu'elle a le plus souvent un taux plus faible de cholestérol. Les hormones sexuelles, jouent un rôle dans cette protection. Ce qui explique sans doute la relative immunité de la femme jeune vis-à-vis de l'athérosclérose. Passée la cinquantaine, une augmentation des lipoprotéines (VLDL et LDL) est notée chez la femme. Ces changements du profil lipidique chez la femme après 50 ans, peuvent être reliés à la privation œstrogénique apparaissant à la ménopause.

Cette évolution du profil lipidique dans le sens défavorable coïncide avec une augmentation rapide du risque cardiovasculaire (**KOLOVOU et BILIANOU, 2008**).

Il est certain maintenant que la ménopause augmente le risque cardiovasculaire. Dans l'enquête FRAMINGHAM, le risque de cardiopathie ischémique est extrêmement faible

chez la femme non ménopausée. Il est multiplié par 3 après la ménopause d'autant plus nettement que celle-ci est précoce (BITTNER, 2009).

VI.4.4.2. Marqueurs de risque de l'athérosclérose

VI.4.4.2.1. L'hypercholestérolémie

De nombreux travaux ont mis en évidence le rôle du cholestérol et/ou de son métabolisme (GOLDMAN et al, 2006). Ainsi, la maladie coronarienne montre une relation directe avec le taux élevé en cholestérol plasmatique. Le risque coronarien est faible pour des valeurs basses de cholestérol (< à 1.6 g/l), il augmente relativement peu lorsque le cholestérol s'élève de 1.6 à 2g/l, et il s'accroît rapidement lorsque ce cholestérol dépasse les 2 g/l. Le risque est multiplié par 2 lorsque le cholestérol dépasse 2 à 2.4 g/l et quadruple lorsque le cholestérol augmente de 2 à 3 g/l (ERHARDT et HOBBS, 2007).

L'hypercholestérolémie est un bon marqueur de risque coronarien même chez le sujet âgé. Ainsi, la fréquence de la maladie coronarienne augmente aussi progressivement avec le taux de cholestérol, chez les patients âgés de 65 ans et plus.

L'hypercholestérolémie est devenue une cible pour la prévention, d'autant plus opportune qu'elle est facile à mesurer et qu'elle peut être abaissée par des moyens diététiques et pharmacologiques (HOBBS et al, 2008).

VI.4.4.2.2. L'hypertriglycéridémie

Il existe une corrélation entre l'incidence de cardiopathie et la concentration en triglycérides plasmatiques (AUSTIN, 1998). Le risque lié à la triglycéridémie est indépendant de celui de la cholestérolémie. L'élévation combinée de ces deux facteurs donne une incidence plus élevée (CULLEN, 1998).

Le rôle des triglycérides comme facteur de risque de l'athérosclérose est plus difficilement mis en évidence, parce qu'on ne dispose de dosages fiables de triglycérides que depuis peu de temps. De plus, une concentration élevée de triglycérides apparaît rarement de manière isolée mais souvent associée à d'autres facteurs de risque coronariens. Cela signifie que les triglycérides sont corrélés à un ou plusieurs facteurs de risque, parmi lesquels le faible cholestérol HDL, qui présente une relation négative avec la triglycéridémie (IQBAL et al, 2004).

Il faut toutefois rester prudent car l'hypertriglycéridémie représente une entité très hétérogène, étroitement liée à de nombreux facteurs capables de modifier le risque coronarien (HTA, obésité, sédentarité, tabagisme) ([JACOBSON et al, 2007](#); [GOUNI-BERTHOLD et KRONE, 2005](#)).

VI.4.4.2.3. Les lipoprotéines

De nombreuses études épidémiologiques, dont l'étude de Framingham, ont montré que le dosage des lipoprotéines permet de mieux observer l'évolution et l'apparition du risque coronarien (HERZBERG, 2004).

Les lipoprotéines sont des "véhicules" naturels du cholestérol dans la circulation sanguine. Même si le cholestérol demeure un élément central dans la genèse de l'athérosclérose, la composition et la nature des lipoprotéines sont des déterminants majeurs du potentiel athérogène.

La lipoprotéine de faible densité : LDL

Le dosage du cholestérol LDL (C-LDL), permet de montrer une relation entre C-LDL, fraction considérée comme athérogène et le risque cardiovasculaire (CROMWEL et al, 2007). Il existe une relation positive entre la concentration plasmatique en LDL et le risque d'athérosclérose (GIRARDET, 2006).

L'oxydation des LDL se fait sous l'influence de cellules de la plaque d'athérome (cellules endothéliales, musculaires lisses, fibroblastes, macrophages, etc...). Ces "LDL oxydées" ne sont plus reconnues par les récepteurs normaux, mais par un récepteur "éboueur" ou "scavenger receptor", présent à la surface des macrophages (MESTAS et LEY, 2008). Ainsi sous l'influence des LDL oxydées, les macrophages deviennent des cellules spumeuses. Ce sont ces LDL oxydées qui participent au dépôt lipidique intra-artériel et amplifient plusieurs étapes de l'athérogénèse (EZGÜ et al, 2009; GRUNDY, 2009).

La lipoprotéine de haute densité : HDL

Par opposition aux LDL qui favorisent l'athérosclérose, les HDL ont un rôle protecteur ([CZIRAKY et al, 2008](#)). De plus, plusieurs auteurs ont établi une corrélation négative entre le taux de cholestérol-HDL (C-HDL) et le risque coronarien. Certains auteurs ont rapporté une relation inverse, entre le cholestérol des sous-fractions HDL₂ et le degré d'athérosclérose coronarienne, alors qu'aucune corrélation n'est retrouvée avec le cholestérol des HDL₃.

La lipoprotéine (a) : Lp(a)

La lipoprotéine (a) ou Lp (a), proche des LDL, est actuellement reconnue comme marqueur de risque, indépendant de l'athérosclérose contredisant ainsi d'autres études antérieures (PAUL et BAUDIN, 2009).

Cette fraction nommée, Pré-β1-lipoprotéine est la seule lipoprotéine qui réagit dans le sérum à jeun avec un anti- sérum mono spécifique contre l'antigène (a), elle a été identifiée par "BERG" EN 1963.

La Lp (a) est plus fréquemment observée chez des patients ayant fait une angine de poitrine (SAELY et al, 2004), un infarctus du myocarde (THE EMERGING RISK FACTORS COLLABORATION, 2009), une claudication intermédiaire (engourdissement des membres inférieurs après la marche dû à une athérosclérose) (PAUL et BAUDIN, 2009).

La valeur moyenne de la Lp (a) représente entre 170mg/l à 200mg/l. Seules les valeurs au-delà de 300mg/l sont certainement pathogènes (BUSSIERE et al, 1996).

La détermination du taux de Lp (a) ne sert pour l'instant qu'à l'évaluation d'un risque, puisqu'il n'existe pas encore de grandes enquêtes épidémiologiques prospectives, comme pour les autres facteurs de risque ([LUC et al, 2002](#)).

Les apoprotéines

Le dosage des apoprotéines A1 et B100, respectivement protéines majeures des HDL et des LDL, a été développé dans le but d'améliorer le dépistage du risque cardiovasculaire individuel (KISHALI et al, 2005). En général, il existe une corrélation positive entre la concentration en Apo B et le risque coronarien et une corrélation négative entre la concentration en Apo A1 et ce risque. Il apparaît indiscutable que le dosage des apoprotéines A1 et B100 doit être le complément indispensable, dans la détermination d'une athérosclérose, surtout en dehors de toute anomalie du bilan lipidique (LIND, 2008; McQUEEN et al, 2008).

D'autres études ont permis de montrer le rôle d'autres apoprotéines, surtout en cas de déficience. C'est le cas des maladies avec une absence d'Apo A1 (SANTOS et al, 2008)

ou une déficience du complexe AI- CIII (MEZDOUR et al, 2006), ou encore l'absence d'Apo E dans le plasma qui favorise également la survenue d'une athérosclérose précoce (POTI et al, 2008).

Ainsi, l'étude du profil apoprotéique, permet de mieux comprendre la physiopathologie des hyperlipoprotéïnémies athérogènes, de mieux évaluer le risque cardiovasculaire individuel et d'expliquer l'utilisation des apoprotéines comme marqueurs du risque d'athérosclérose.

VI.5. Maladies cardiovasculaires

Les maladies cardiovasculaires sont les maladies qui concernent le cœur et la circulation sanguine. Leur expression la plus courante dans les pays occidentaux est la maladie coronaire qui est responsable de l'angine de poitrine ou angor et des infarctus. Cela concerne pour la France plusieurs centaines de milliers de personnes. Le taux de décès à la phase aiguë de l'infarctus est de 4,4% depuis qu'une prise en charge urgente est réalisée dès les premiers symptômes. On recense 70000 à 100000 décès par mort subite de l'adulte chaque année et au total, les maladies cardiovasculaires tuent 150000 à 180000 personnes par an, ce qui en fait la première cause de mortalité en France. L'OMS chiffre à environ un tiers des décès dans le monde ceux causés par les maladies cardiovasculaires. Les facteurs favorisant la maladie coronaire sont le tabac, l'hyperlipidémie, l'hypertension artérielle, le diabète, le stress, les antécédents familiaux de maladie coronaire, le sexe (VAN DER GRAAF et al, 2006). Les risques de maladie coronaire sont réduits par une modification des comportements simples comme l'arrêt du tabac, la modification des habitudes alimentaires, la pratique régulière d'exercice physique (EARNEST, 2009; STANNER, 2006).

Il existe de nombreuses maladies cardiovasculaires (COHN, 2006) et ne seront brièvement présentées ici que celles liées à un dérèglement du métabolisme lipoprotéique. Les maladies coronaires regroupent notamment l'angor ou angine de poitrine et l'infarctus du myocarde. L'angine de poitrine ou angor est une cardiopathie qui est le résultat d'un manque d'apport d'oxygène au myocarde, le plus souvent secondaire à une diminution du flux sanguin dans une artère coronaire. Ce manque d'oxygène au niveau du cœur est appelé ischémie du myocarde. L'angine de poitrine est un symptôme commun de l'ischémie du myocarde. Il s'agit d'une manifestation courante d'une insuffisance coronarienne. L'angor est dû à une ischémie myocardique, généralement secondaire à une sténose coronarienne. Ce rétrécissement des artères nourricières du cœur est provoqué par la formation d'une plaque d'athérome entraînant une inadéquation entre les besoins en oxygène du myocarde et les apports par la circulation coronarienne. L'infarctus du myocarde est un infarctus touchant le muscle cardiaque. En langue courante, on l'appelle une "crise cardiaque". Il se produit quand une ou plusieurs artères coronaires se bouchent notamment à cause de l'athérosclérose, les cellules du myocarde normalement irriguées par ces artères ne sont alors plus oxygénées, ce qui les empêche de se contracter et finit par entraîner leur mort. La cause de loin la plus fréquente est l'athérome. L'athérome est une maladie des artères liée à la formation de plaques lipidiques qui les obstruent progressivement. En se détachant ou en se fissurant, ces plaques peuvent provoquer l'apparition d'un caillot sanguin qui va boucher le vaisseau. Le cœur fonctionnant mal, le patient risque de mourir (YOUSEF et al, 2005; LUND et al, 2000).

Les maladies du muscle cardiaque sont les cardiomyopathies et l'insuffisance cardiaque. Les cardiomyopathies regroupent toutes affections cardiaques dues à une atteinte primitive du muscle cardiaque, sans lésions endocardiques, ni valvulaires, et qui

entraîne généralement une augmentation du volume du cœur, hypertrophie ou dilatation, avec des signes d'insuffisance cardiaque. Il existe des formes dont la cause est inconnue, les plus fréquentes, parfois familiales, toujours très graves, comme les cardiomyopathies idiopathiques obstructives ou non obstructives, selon que l'hypertrophie du myocarde provoque ou pas un obstacle à l'écoulement du sang des ventricules au niveau du canal de sortie vers l'aorte ou vers l'artère pulmonaire. Il existe aussi des formes secondaires, en rapport avec une carence nutritionnelle, une maladie endocrinienne ou une affection musculaire (myopathie idiopathique). L'insuffisance cardiaque se caractérise par l'inaptitude du cœur à pomper une quantité suffisante de sang dans le corps, ou demandant des pressions de remplissage élevées afin de pomper efficacement. Il peut avoir deux grandes causes, la dilatation des cavités internes, ou l'épaississement du myocarde consécutif à une hypertension artérielle notamment associée à une obésité (GENTRY et al, 2010; RAMARAJ et al, 2009).

Les maladies des vaisseaux sont par exemple l'anévrisme, qui est une dilatation localisée de la paroi d'une artère provoquée entre autres par une plaque d'athérome entraînant une ischémie des tissus, ou l'artérite des membres inférieurs, qui est une atteinte des artères des membres inférieurs, le plus souvent consécutive à des lésions athéromateuses. Ces lésions provoquent une diminution de la lumière des artères et favorisent la formation d'une thrombose due à la formation d'un caillot sanguin. D'autres affections des vaisseaux sont par exemple la dissection aortique aiguë, l'hypertension artérielle pulmonaire ou les phlébites et embolies pulmonaires (BONOW et al, 2008).

De nombreuses autres pathologies existent comme les maladies du rythme ou de la conduction cardiaque regroupant les syncopes d'origine cardiovasculaire, les troubles de la conduction cardiaque, les troubles du rythme cardiaque. Les maladies des valves cardiaques regroupent l'endocardite et les valvulopathies cardiaques (FRIEDLANDER et al, 2009; SCHACHTER, 2005); la péricardite est quant à elle une inflammation du péricarde. Les autres maladies cardiovasculaires sont les arrêts cardiocirculatoires, les cardiopathies congénitales, ou les tumeurs cardiaques (LEWIS et al, 2009; MIERES, 2006).

D'une manière générale, l'athérosclérose est impliquée dans toutes les pathologies cardiovasculaires consécutives à une obstruction circulatoire menant à une ischémie cardiaque et à une dysfonction du myocarde.

Les lipoprotéines, leurs constituants et tous les acteurs du métabolisme des lipoprotéines sont très fortement impliqués dans l'homéostasie de l'organisme. Leurs dysfonctions sont impliquées dans de nombreuses pathologies aussi bien métaboliques que circulatoires. Elles peuvent aboutir à des complications cardiovasculaires graves. Au vu de la multitude et de la complexité de ces phénomènes, il existe vraisemblablement de nombreux acteurs inconnus impliqués dans ces mécanismes.

DEUXIEME PARTIE: MATERIEL ET METHODES

I. Populations étudiées

I.1. Population d'hypertendus

448 patients hypertendus avec ou sans autres facteurs de risque d'athérosclérose tels que le diabète, l'obésité et la coronaropathie (infarctus du myocarde ou angine de poitrine à l'effort) ont été recrutés au service de médecine générale à l'hôpital de Tiaret. La tension artérielle des patients a été prise à partir de leurs dossiers médicaux. Les personnes hypertendues sont ceux qui ont une pression artérielle > 140/90 mm Hg ou ceux qui suivent un traitement à base de médicaments anti hypertensif.

L'étude a débuté après approbation du Comité d'Ethique de l'hôpital et après consentement éclairé de tous les patients.

- Sexe des patients

Cette population comporte 223 hommes (H) et 225 femmes (F).

- Age des patients

L'âge des patients est compris entre 40 et 60 ans avec un âge moyen de 53 ± 4 ans.

- Indice de masse corporelle

Le poids (P) et la taille (T) sont mesurés, l'indice de masse corporelle (IMC) est calculé (P/T^2 , kg/m^2).

Les patients ont été divisés en fonction du nombre de facteurs de risque d'athérosclérose en huit groupes (tableau 04): Groupe I (GI), (n = 54, Hommes/Femmes 27 / 27) avec une hypertension seule (âge moyen = 52 ± 6 ans, $\text{IMC} = 23 \pm 1 \text{ kg/m}^2$); Groupe II (GII), (n=57, 28/29) avec hypertension et diabète (âge moyen = 49 ± 4 , $\text{IMC} = 23 \pm 1$); Groupe III (GIII), (n = 54, 26/28) avec hypertension et obésité (âge moyen = 54 ± 4 ; $\text{IMC} = 28 \pm 1$); Groupe IV (GIV), (n = 57, 28/29) avec hypertension, diabète et obésité (âge moyen = 51 ± 6 , $\text{IMC} = 29 \pm 2$); Groupe V (GV), (n = 57, 28/29) avec hypertension et coronaropathie (âge moyen = 50 ± 7 , $\text{IMC} = 22 \pm 2$); Groupe VI (GVI), (n = 57, 30/27) avec hypertension, diabète et coronaropathie (âge moyen = 54 ± 5 , $\text{IMC} = 23 \pm 1$); Groupe VII (GVII), (n = 55, 27/28) avec hypertension, obésité et coronaropathie (âge moyen = 55 ± 5 , $\text{IMC} = 29 \pm 2$) et groupe

VIII (GVIII), (n=57, 29/28) avec hypertension, coronaropathie, diabète et obésité (âge moyen = 56 ± 3 , $\text{IMC} = 32 \pm 4$).

- Autres caractéristiques de la population

Après un examen clinique et questionnaire, tous les hommes sont des fumeurs mais pas les femmes. Aucune activité physique équivalente ou dépassant 1 heure de marche n'est

pratiquée ni par les hommes ni par les femmes, ils sont donc tous sédentaires. Aucune des patientes n'est sous contraception orale.

I.2. Population témoin

51 sujets témoins, 25 hommes et 26 femmes, donneurs de sang bénévoles à l'hôpital Damardji Yousef de Tiaret, apparemment sains, normolipidémiques, d'âge moyen 50 ± 6 ans et d'indice de masse corporelle 22 ± 1 kg/m², sont pris comme référence, après un examen clinique et un questionnaire à la recherche d'une symptomatologie clinique et de facteurs de risque. Après entretien, toutes les personnes ayant une histoire en relation avec la maladie cardiaque et des antécédents familiaux (obésité, diabète, maladie cardiovasculaire, hypertension artérielle) sont exclues de l'étude et seuls sujets présentant un IMC normal ($IMC < 25 \text{ kg/m}^2$) (W.H.O., 1998) sont inclus.

II.Méthodes

II.1. Evaluation du niveau socio-économique, de la consommation et des habitudes alimentaires des patients et des témoins

L'évaluation du niveau socio-économique et de la consommation alimentaire est réalisée grâce à une enquête auprès des patients hypertendus et des témoins et qui comporte 2 questionnaires:

- Un questionnaire qui permet de préciser le niveau socio-économique des sujets
- Un questionnaire sur l'estimation de la consommation alimentaire. Une pré-enquête sur l'estimation de la consommation alimentaire a été réalisée chez les sujets hypertendus et témoins par le «rappel des 24 heures» afin d'ajuster le questionnaire alimentaire, puis pendant une semaine, les données sont enregistrées au fur et à mesure sur un carnet alimentaire «méthode du semainier» ou «seven day record».

Groupes	T	GI	GII	GIII	GIV	GV	GVI	GVII	GVIII
Nombre	51	54	57	54	57	57	57	55	57
Sex Ratio (H/F) ^a	25/26	27/27	28/29	26/28	28/29	28/29	30/27	27/28	29/28
Age (ans)	50 ± 6	52 ± 6	49 ± 4	54 ± 4	51 ± 6	50 ± 7	54 ± 5	55 ± 5	56 ± 3 [*]
Poids (kg)	60,48 ± 8,32	67,22 ± 7,25	60,63 ± 6,66 [*]	72,80 ± 7,17 [*]	77,30 ± 10,58 ^{**}	61,46 ± 6,83	62,18 ± 7,31	76,87 ± 9,84 ^{**}	85,70 ± 16,32 ^{**}
Taille (m)	1,66 ± 0,08	1,70 ± 0,08	1,61 ± 0,07 [*]	1,60 ± 0,08 [*]	1,61 ± 0,08 [*]	1,65 ± 0,07	1,63 ± 0,08	1,62 ± 0,08 [*]	1,61 ± 0,08 [*]
IMC (P/T)	22 ± 1	23 ± 1	23 ± 1	28 ± 1 ^{**}	29 ± 2 ^{**}	22 ± 2	23 ± 1 [*]	29 ± 2 ^{**}	32 ± 4 ^{**}
CT (g/l)	1,78 ± 0,34	2,38 ± 0,30 ^{***}	2,52 ± 0,23 ^{***}	2,48 ± 0,24 ^{***}	2,56 ± 0,12 ^{***}	2,66 ± 0,15 ^{**}	2,84 ± 0,12 ^{**}	2,80 ± 0,11 ^{**}	2,86 ± 0,15 ^{**}
TG (g/l)	0,75 ± 0,32	1,38 ± 0,39 ^{***}	1,48 ± 0,39 ^{***}	1,46 ± 0,41 ^{***}	1,50 ± 0,35 ^{***}	1,57 ± 0,48 ^{***}	1,68 ± 0,47 ^{***}	1,65 ± 0,50 ^{***}	1,72 ± 0,61 ^{***}

Tableau 04 : Caractéristiques de la population de l'étude

^a : nombre d'hommes / nombre de femmes. Les valeurs représentent la moyenne ± SD, La comparaison des moyennes est effectuée par le test "t" de Student entre les patients et

les témoins et par le test de "Kruskal Wallis 1- way Anova procedure" entre les patients des groupes II, III, IV, V, VI, VII et VIII et les patients du groupe I. T : Témoins ; Groupe I (GI) : HTA seule ; Groupe II(GII) : HTA + diabète ; Groupe III (GIII) : HTA + obésité ; Groupe IV (GIV) : HTA + diabète + obésité ; Groupe V (GV) : HTA + coronaropathie ; Groupe GVI (GVI) : HTA + coronaropathie + diabète ; Groupe VII (GVII) : HTA + coronaropathie + obésité ; Groupe VIII (GVIII) : HTA + coronaropathie + diabète + obésité.

* : Patients versus témoins; #: GI versus (GII, GIII, GIV, GV, GVI, GVII et GVIII).

* # P<0.05; ** ## P<0.01; *** ### P<0.001.

Cette méthode consiste donc à noter les quantités consommées pendant la période de l'étude, chaque jour et en détail, repas par repas, en plus des grignotages. L'estimation des apports quantitatifs des différentes catégories d'aliments entrant dans la composition des repas est réalisée à l'aide de mesures ménagères. Les rations alimentaires sont estimées à partir d'instruments culinaires usuels (cuillères, tasses, verres, assiettes, etc.) dont le volume a été mesuré au préalable. La durée d'enquête (entre 20 et 60 mn par sujet), faite en une seule fois et l'adhésion de l'enquêté(e) à cette enquête et en particulier, la qualité des échanges entre enquêteur et enquêté(e) lui confère une bonne acceptabilité. Après saisie des quantités d'aliments ingérés, les aliments consommés sont convertis en différents nutriments à partir de la table de composition des aliments de (SOUCI et al, 2000).

L'enquête alimentaire permet:

- D'évaluer l'apport énergétique quotidien
- D'apprécier la composition qualitative de l'alimentation (répartition glucide-lipide-protéines; teneurs de l'alimentation en protéines végétales et animales, en acides gras saturés, mono insaturés et polyinsaturés, en glucides simples et complexes, sels minéraux et fibres).

La consommation alimentaire des patients est discutée en référence aux apports nutritionnels du régime méditerranéen, associé à un faible risque de maladie cardiovasculaire (DeLORGERIL et SALEN, 2006). Ce régime est caractérisé par sa forte teneur en fruits et légumes, sa richesse en fibres, en vitamines et en micro-constituants antioxydants protecteurs, sa faible teneur en graisses saturées, son apport en huile d'olive riche en acide oléique et en certains poissons et végétaux, vecteurs d'acides gras (n-3) (BRILL, 2009; WAHRBURG et al, 2002).

II.2. Prélèvement des échantillons sanguins

Le sang est prélevé par ponction du pli du coude, après 12 heures de jeûne, chez les témoins et les patients hypertendus. Le sang est recueilli dans de tubes secs puis centrifugé à 4000 tours/mn pendant 15 minutes à 4°C. Le sérum est conservé en prises aliquotes à -20°C avec l'azide de sodium 0.02% et l'EDTA-Na₂0.1%, à raison de 10 ul/ml.

II.3. Analyses biochimiques

II.3.1. paramètres sériques

II.3.1.1. Dosage des protéines totales

Les protéines totales sériques sont dosées selon la méthode de (LOWRY et al, 1951). Le sérum albumine bovine (SAB) (Sigma Chemical Company, St Louis, MO, USA) est utilisée pour établir la courbe de référence. En milieu alcalin, le complexe formé par les ions Cu^{2+} et les groupements tyrosine et tryptophane des protéines est réduit par le réactif de Folin. Il se développe alors une coloration bleue dont l'intensité est proportionnelle à la quantité de protéines dans l'échantillon et la lecture est réalisée à 750 nm.

II.3.1.2. Dosage de l'albumine et des globulines sériques

Par électrophorèse sur membranes d'acétate de cellulose (BECKMAN, France) servant de supports pour la séparation des différentes fractions protéiques. La migration se fait à 250 volts pendant 18 minutes.

II.3.1.3. Dosage de l'apoprotéine (Apo) AI (Kit Human)

L'antigène Apo AI dans l'échantillon ou dans le standard provoque une agglutination immunologique en présence de l'anti-Apo AI anticorps dans le réactif. L'évolution de l'agglutination est proportionnelle à la concentration en Apo AI dans l'échantillon et est mesurée par turbidimétrie à 340 nm.

II.3.1.4. Dosage de l'apoprotéine (Apo) B100 (Kit Human)

L'antigène Apo B100 dans l'échantillon ou dans le standard provoque une agglutination immunologique en présence de l'anti-Apo B100 anticorps dans le réactif. L'évolution de l'agglutination est proportionnelle à la concentration en Apo B100 dans l'échantillon et est mesurée par turbidimétrie à 340 nm.

II.3.1.5. Dosage des triglycérides (Kit GPO-PAP Human)

Le dosage des triglycérides sériques est un dosage enzymatique colorimétrique. Les triglycérides sont hydrolysés par des lipases. Le complexe coloré représenté par la quinonéimine est formé à partir du peroxyde d'hydrogène, de l'amino-4-antipyrine et du parachlorophénol grâce à l'action catalytique de la peroxydase. La lecture de l'échantillon est réalisée à 500 nm.

II.3.1.6. Dosage du cholestérol total (Kit CHOD-PAP Human)

Le dosage du cholestérol sérique est un dosage enzymatique colorimétrique. Les esters de cholestérol sont hydrolysés par l'enzyme cholestérol estérase en cholestérol et acides gras. Ce cholestérol est oxydé grâce à l'enzyme cholestérol oxydase en peroxyde d'hydrogène. Ce dernier en présence d'amino-4-phénazone et de phénol forme la quinonéimine grâce à l'action catalytique de l'enzyme peroxydase. La lecture de l'échantillon est réalisée à 500 nm.

II.3.1.7. Dosage du cholestérol libre (Kit CHOD-PAP Boehringer Mannheim)

Le dosage du cholestérol libre sérique est un dosage enzymatique colorimétrique. Le cholestérol est oxydé par l'enzyme cholestérol-oxydase en delta-4-cholestérol et en peroxyde. Ce dernier, en présence de l'amino-4-phénazone et du phénol forme un complexe mono-imino-p-benzoquinone-4-phénazone grâce à l'action catalytique de l'enzyme peroxydase. La lecture de l'échantillon est réalisée à 500 nm.

Le cholestérol estérifié est obtenu par différence entre le cholestérol total et le cholestérol libre et les esters de cholestérol sont déduits par multiplication par 1,67 des teneurs en cholestérol estérifié (poids moléculaire d'un acide gras qui estérifie le cholestérol).

II.3.1.8. Dosage des phospholipides (Kit PAP 150 Biomerieux)

Le dosage des phospholipides sériques est un dosage enzymatique colorimétrique. Les phospholipides (lécithine, lysolécithine et sphingomyéline) sont hydrolysés par la phospholipase D. la choline libérée est oxydée par la choline oxydase en bétaine et peroxyde d'hydrogène. Ce dernier, grâce à l'action catalytique de la peroxydase, oxyde le phénol et amino-4-antipyrine en quinonéimine (réaction de TRINDER). La lecture de l'échantillon est réalisée à 505 nm.

II.3.2. Séparation et analyse des différentes fractions de lipoprotéines

La séparation des différentes fractions de lipoprotéines (VLDL, LDL, HDL₂ et HDL₃) est réalisée par précipitation selon (BURSTEIN et al, 1989) (figure 18). Afin de valider cette technique, une comparaison des résultats obtenus par ultracentrifugation (REDGRAVE et al, 1975) et par précipitation a été réalisée. Les agents précipitants diffèrent selon la densité de chaque fraction de lipoprotéine. Les VLDL ($1,006 < d < 1,019$ g/ml) et les LDL ($1,019 < d < 1,063$ g/ml) sont précipitées par du phosphotungstate (Prolabo, Paris, France) + MgCl₂ (2M) (Merck). Les HDL₂ ($1,063 < d < 1,120$ g/ml) et les HDL₃ ($1,120 < d < 1,210$ g/ml) sont précipitées par du sulfate de dextran wt 500 000 (Sigma Chemical, company, St Louis PO Box 14508) + MgCl₂. Toutes les centrifugations sont effectuées à 4000 tours/mn pendant 30 minutes à 20°C.

3 ml d'une solution de phosphotungstate (pH=7,6) et 150 μ l d'une solution de MgCl₂ (2M) sont ajoutés à 3 ml de sérum. Après 30 mn d'incubation à température ambiante, le mélange est centrifugé et le surnageant est séparé du précipité qui contient les VLDL (I). Cette fraction de lipoprotéines peut apparaître sous forme d'un anneau à la surface du tube. Au surnageant, sont ajoutés 150 μ l de chacune des deux solutions précédentes. Après incubation et centrifugation, le précipité obtenu contient les LDL (II).

360 μ l de sulfate de dextran à 5% et 900 μ l de MgCl₂(2M) sont ajoutés au surnageant. Après 4 heures d'incubation, le précipité obtenu par centrifugation correspond à la fraction HDL₂ (III).

Le pH du surnageant voisin de 7,6 est ajusté à 5,4 par du HCl (1N). Une précipitation immédiate a lieu. Après centrifugation, le précipité contenant les HDL₃ est séparé du surnageant qui correspond aux protéines plasmatiques solubles (IV).

Pour minimiser la contamination par les protéines plasmatiques, les 4 précipités sont purifiés (figure 19).

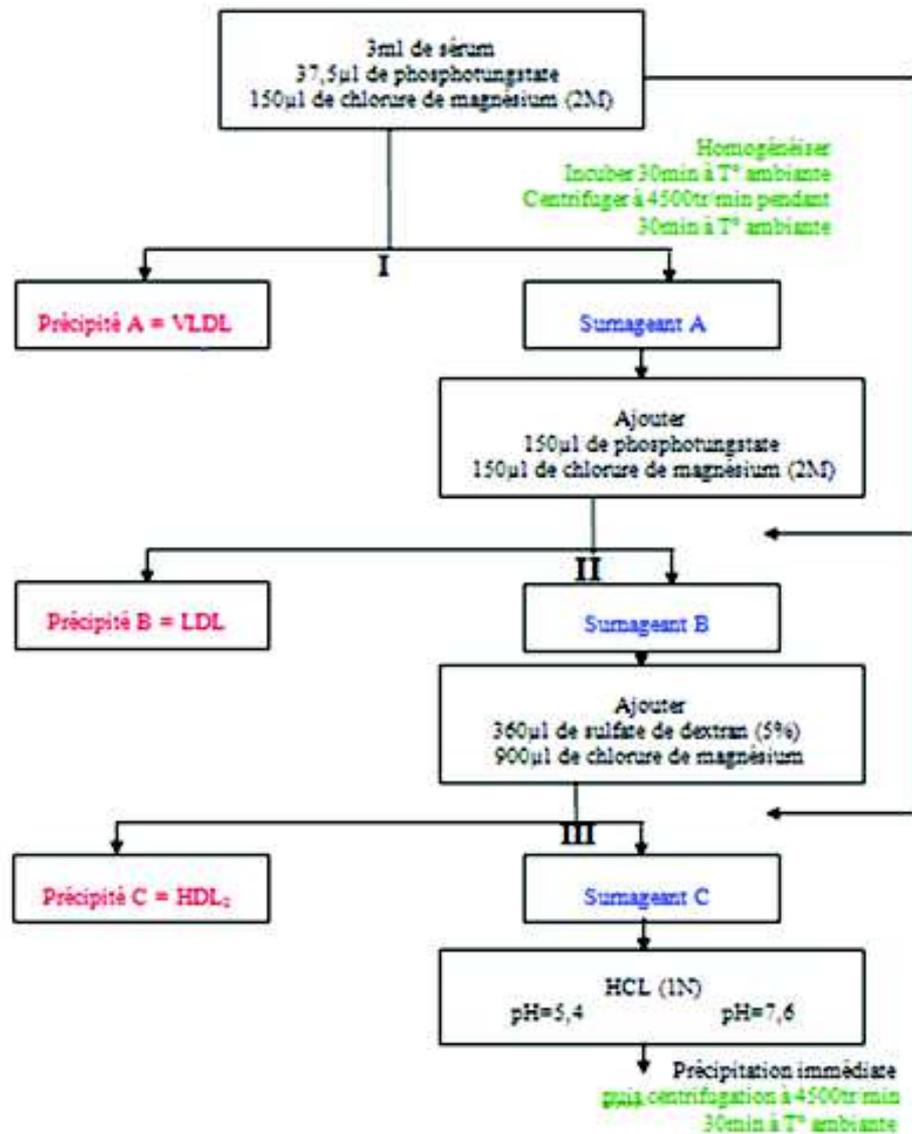


Figure 18: Séparation des différentes fractions de lipoprotéines par précipitation au sulfate de dextran (BURSTEIN et al, 1989)

Les précipités contenant les VLDL et les LDL sont solubilisés dans 1500 ul de tampon Tris salin [NaCl (0,15M), Tris-HCL (0,05M), EDTA-Na₂(0,1%), pH = 7,6] et précipités avec 60ul de sulfate de dextran (0,05%) et 75 ul de MgCl₂ (0,05M). Après centrifugation, les précipités sont dissouts dans 100ul d'une solution d'oxalate de potassium (0,5M) (Prolabo, Paris, France) puis centrifugés. Les surnageants obtenus correspondent aux fractions VLDL et LDL.

Le précipité qui contient les HDL₂ est dissout dans 1000 ul de tampon Tris salin et reprécipité par addition de 100 ul de MgCl₂ (2M). Après centrifugation, le précipité est solubilisé dans 30 ul d'oxalate de potassium (0,5M) puis recentrifugé. Le surnageant obtenu correspond à la fraction HDL₂ purifiée.

Le précipité qui contient les HDL₃ est dissout dans 98ul d'oxalate de potassium (1M) et le pH est ajusté à 9,5 par NaOH (1N). Le surnageant obtenu après centrifugation correspond à la fraction HDL₃.

Les différentes classes de lipoprotéines sont dialysées dans des membranes de dialyse Spectra-Por 2 (Spectrum Medical Industries, Los Angeles, CA, USA) contre un tampon Tris salin [NaCl (0,15M), Tris-HCL (0,05M), EDTA-Na₂(0,1%), pH = 7,6] pendant 48 heures à 4°C.

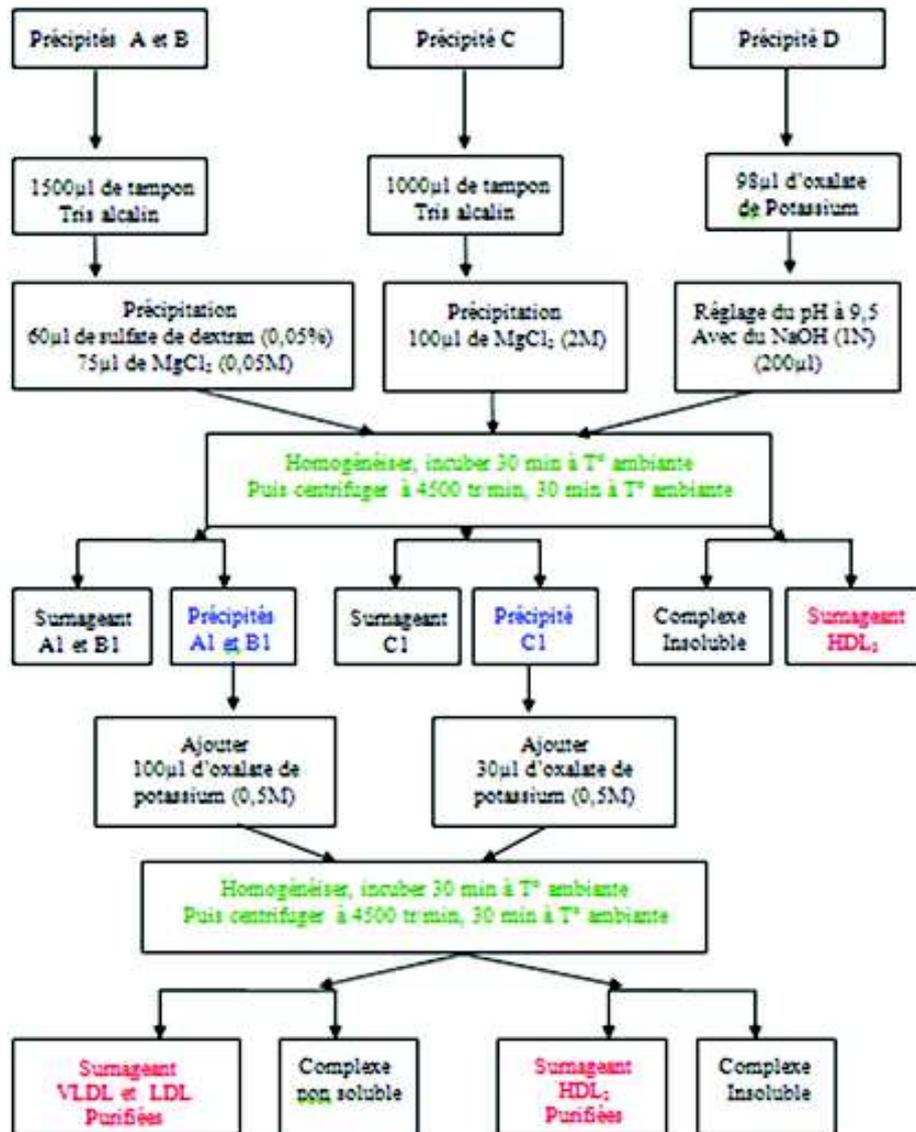


Figure 19: Purification des différentes fractions de lipoprotéines (BURSTEIN et al, 1989)

Les teneurs en cholestérol total, cholestérol libre, phospholipides et triglycérides des fractions lipoprotéiques sont déterminées par les méthodes enzymatiques colorimétriques décrites précédemment. Les apolipoprotéines des différentes fractions sont dosées par la méthode de (LOWRY et al, 1951).

II.3.3. Mesure de l'activité de la lécithine cholestérol acyl transférase (LCAT)

L'activité de la LCAT a été mesurée chez tous les sujets (patients et témoins) par la méthode endogène non radioactive d'estérification de cholestérol (ALBERS et al, 1986), dans laquelle on note une diminution du cholestérol libre après incubation à 37° C. La concentration en cholestérol libre est déterminée dans 40 µl de sérum au temps t_0 par la méthode colorimétrique enzymatique (COD-PAP, Wako Chemicals, GmbH-Germany), puis au temps t_4 après 4 heures d'incubation à 37° C. L'activité de la LCAT est exprimée en nanomoles de cholestérol estérifié. $\text{h}^{-1} \cdot \text{ml}^{-1}$ de sérum et calculée selon la formule suivante:

$$\text{Activité de LCAT} = \frac{\text{cholestérol libre } (t_0) - \text{cholestérol libre } (t_4)}{4} \times 10^{-6}$$

III. Analyse statistique

Les résultats sont exprimés en tant que valeurs moyennes \pm déviation standard (SD) après analyse de la variance. La comparaison des moyennes est effectuée par le test "t" de Student entre les patients et les témoins et par le test de "Kruskal Wallis 1- way Anova procedure" entre les patients des groupes II, III, IV, V, VI, VII et VIII et les patients du groupe

I. la comparaison des pourcentages est effectuée par le test de χ^2 . Une valeur de probabilité $< 0,05$ a été considérée comme significative. Il n'y avait aucune différence significative entre les valeurs des différents paramètres chez les hommes, comparés aux femmes dans cette étude. Les corrélations sont établies par le coefficient de corrélation de Pearson. Tous les calculs statistiques ont été effectués à l'aide du logiciel statistique SPSS version 14.0 (SPSS Inc., Chicago, IL, Etats-Unis, 1998).

TROISIEME PARTIE: RESULTATS ET DISCUSSION

I. Facteurs nutritionnels et maladies cardiovasculaires

Les études épidémiologiques nous permettent de recenser et d'analyser les facteurs nutritionnels impliqués dans la survenue des maladies cardiovasculaires. Toutefois, seules les études d'intervention permettent de conclure sur la responsabilité de facteurs nutritionnels ou d'un mode alimentaire, à condition que la méthodologie soit juste (GETZ et REARDON, 2007).

Parmi ces facteurs nutritionnels, les acides gras sont au premier plan: les acides gras sont classés en acides gras saturés (AGS), monoinsaturés (AGMI), polyinsaturé (AGPI). Les AGMI comportent deux familles, n-7 (acide palmitoléique) et n-9 dont le représentant principal très répandu est l'acide oléique (C₁₈: 1n-9). Les AGPI comportent deux familles n-6 et n-3 dont les plus importants, respectivement l'acide linoléique (C₁₈: 2n-6) et l'acide alpha linoléique (C₁₈: 3n-3).

I.1. Rôle de certains nutriments dans l'alimentation

I.1.1. Protéines

Les régimes hyperprotéiques et riches en protéines animales sont impliqués dans la genèse de l'athérosclérose (DEBRY, 2004). Dans les maladies cardiovasculaires, les excès de protéines peuvent être néfastes. Elles ont une action stimulante sur le métabolisme et augmentent la pression sanguine, ce qui entraîne une augmentation de travail pour le myocarde (FLEMING et BOYD, 2000). Les premiers travaux qui ont étudié le lien entre l'athérosclérose et les protéines animales, datent du début du siècle dernier. Ce sont ceux de (IGNATOWSKI, 1909), portant sur la formation d'athérome de l'aorte chez le lapin. D'autres auteurs ont montré une hypercholestérolémie chez le lapin lorsqu'ils sont soumis à un régime à base de protéines animales (œufs entier, lait, caséine) comparé à un régime à base de protéines végétales (farine de gluten, soja) (MATTHAN et al, 2007; LOVATI et al, 1990). Certains facteurs alimentaires stimulent fortement les effets hypercholestérolémiant de la caséine, c'est le cas des carbohydrates (saccharose, glucose, amidon) (HURLEY et al, 1995); les acides gras (MENENDEZ et al, 2004). En plus des études réalisées sur la caséine et le soja, des expériences ont été réalisées avec des protéines de poissons. Ces protéines entraînent une augmentation du cholestérol sérique (moins importante que pour la caséine) ainsi que les triglycérides. Comparées à la caséine et aux protéines de soja, les protéines de poisson ont l'avantage d'augmenter le cholestérol-HDL (C-HDL) et de diminuer le cholestérol-LDL (C-LDL) (WERGEDAHL et al, 2009; WERGEDAHL et al, 2004).

Sur dix études, deux réalisées sur des sujets normaux, consommant des protéines de soja, ont montré une diminution de 3 à 5% du taux de cholestérol total sérique. Les autres études ne montrent pas de variations significatives, lorsque l'alimentation à base de

protéines végétales est remplacée par une alimentation mixte. Les études ne semblent pas démontrer un effet hypocholestérolémiant net de la protéine de soja chez l'Homme. On parle de spécificité d'espèce, puisque les protéines animales chez le lapin et le rat entraînent une réponse hypercholestérolémiante, alors que chez l'Homme normal, d'après les résultats de certaines études (McNAMARA, 2009; SLIMANE et al, 1992; BARTHPEUFFER, 1988), les protéines animales ne montrent pas un potentiel hypercholestérolémiant. De plus, chez l'homme, quand les protéines de soja sont remplacées par des protéines de viandes ou de produits laitiers chez des hypercholestérolémiques, le turnover des lipoprotéines de basse densité est augmenté (LICHTENSTEIN et al, 2002). Cependant, il n'est pas raisonnable de trop réduire les protéines animales dans l'alimentation.

I.1.2. Lipides et acides gras

La plupart des travaux réalisés chez l'homme ont montré qu'une alimentation riche en graisses animales (essentiellement en acides gras saturés), favorise les troubles du métabolisme lipidique, qui sont à la base de l'athérogénèse (HUNTER et al, 2010; SIRITARINO et al, 2010).

Les lipides présentent également un intérêt considérable comme substance énergétique de réserve. Ils ont un pouvoir énergétique deux fois supérieur à celui des protéines et des glucides (AHANC et al, 2006).

Différents travaux ont apporté la preuve que les huiles végétales riches en acides gras insaturés exercent une action hypocholestérolémiante et antiathérogène (DELPLANQUE et al, 2002).

I.1.2.1. Acides gras monoinsaturés (AGMI)

Les études transculturelles telles que l'étude des 7 pays ont montré une corrélation inverse entre consommation d'AGMI en % de la ration et mortalité cardiovasculaire (KEYS, 1970). L'étude des infirmières a montré que l'augmentation de 5% de consommation d'AGMI diminuait le risque de maladie coronarienne de 19% (HU et al, 1997).

I.1.2.2. Acides gras polyinsaturés (AGPI)

L'étude IRELANDE-BOSTON, de comparaison de migrants et de non migrants (KUSHI et al, 1985), a montré un accroissement du risque de mortalité coronarienne lorsque l'apport en AGPI est bas. L'étude des infirmières a montré que l'augmentation de 5% de consommation d'AGPI diminuait le risque de maladie coronarienne de 38% (HU et al, 1997).

Sur 14 ans de suivi, cette étude prospective a montré une diminution du risque de 42% pour un rapport AGPI/AGS (P/S) alimentaire élevé (HU et al, 1999).

I.1.2.2.1. Acides gras polyinsaturés oméga 3

En ce qui concerne l'acide alpha linoléique (ALA), l'étude cas témoins (SIMON et al, 1995) a montré en 1995 qu'une concentration plasmatique élevée en ALA était associée à une réduction de 37 % du risque d'accidents cérébro-vasculaires. Celle-ci était tirée d'un échantillon de l'étude prospective MRFIT qui avait mis en évidence une diminution du risque relatif de mortalité cardiovasculaire de 37 % en cas d'apport alimentaire en ALA élevé (DOLECEK et GRANDITS, 1991). L'étude prospective d'ASCHERIO en 1996 (43 000 hommes, 6 ans) a montré un effet protecteur de l'ALA vis-à-vis du risque d'infarctus du myocarde (ASCHERIO et al, 1996). L'étude prospective de HU en 1999 (76 000

femmes, 10 ans) a montré un effet protecteur (- 45%) de l'ALA vis-à-vis du risque de cardiopathie ischémique mortelle (HU et al, 1999). L'étude EURAMIC a montré que la teneur en acide alpha linoléique du tissu adipeux était associée à une diminution du risque de coronaropathie ischémique (GUALLAR et al, 1999).

I.1.2.3. Acides gras saturés (AGS)

Les études d'observation mettant en évidence l'effet délétère des AGS et du cholestérol sont nombreuses et comprennent par exemple l'étude des 7 pays (BRUCKERT et al, 1994), la Western Electric Study (SHEKELLE et al, 1981), l'étude de cohortes de patients d'Irlande et de Boston (KUSHI et al, 1985). Une autre étude de migration, la Ni Hon San Study, a montré également le rôle de l'augmentation des acides gras saturés dans l'augmentation du risque coronarien (KATO et al, 1975). L'étude d'observation géographique sur l'occidentalisation des habitudes alimentaires chinoises a confirmé le rôle des acides gras saturés (WOO et al, 1999) dans l'augmentation de la prévalence des cardiopathies ischémiques, même pour les apports faibles.

I.1.3. Glucides, fibres

Plusieurs études de cohorte datant de 20 à 30 ans (FRAMINGHAM, HONOLULU, PORTORICO, IRELAND-BOSTON) (KUSHI et al, 1985), (ZUTPHEN STUDY) (KROMHOUT et DELEZENNE, 1984) ont montré qu'il n'y avait pas de corrélation entre consommation de sucre et athérosclérose mais une relation inverse entre amidon, sucres complexes, fibres et athérosclérose.

Les études prospectives se sont intéressées à des caractéristiques alimentaires plus globales: L'étude LRCP a confirmé sur 12 ans une relation inverse entre apport en glucides et mortalité coronarienne (ESREY et al, 1996); l'étude HEALTH PROFESSIONALS FOLLOW-UP a montré une corrélation entre alimentation riche en fibres des fruits, légumes et céréales, de faible index glycémique et diminution du risque de diabète (SALMERON et al, 1997) et de cardiopathie ischémique (RIMM et al, 1996) chez les hommes; chez les femmes, l'étude IOWA WOMEN'S HEALTH (JACOBS et al, 1998) a montré une corrélation entre alimentation à faible index glycémique et riche en pain complet, et réduction du risque cardiovasculaire ; de même l'étude NURSES'S HEALTH entre alimentation à teneur élevée en fibres et riche en céréales complètes, de faible index glycémique, et réduction du risque cardiovasculaire (LIU et al, 1999) et du diabète (SALMERON et al, 1997).

La nature des glucides, leur environnement, semblent donc jouer un rôle favorable important.

I.1.4. Vitamines

I.1.4.1. Vitamine E

Concernant les taux plasmatiques, les études transculturelles (GEY et al, 1991), cas témoins (RIEMERSMA et al, 1991) ont montré que des concentrations élevées étaient associées à un moindre risque de cardiopathie ischémique. Il existe une corrélation inverse entre la prévalence de la mortalité cardiovasculaire et les apports en vitamine E estimée d'après la disponibilité alimentaire par habitant (BELLIZZI et al, 1994).

Les études concernant les apports alimentaires ont montré que des apports faibles étaient associés à un risque accru (RICCIONI et al, 2007; [GAZIANO, 2004](#)), de même dans les grandes études prospectives (RIMM et al, 1993; STAMPFER et al, 1993). L'étude

d'IOWA vient de montrer une diminution de 60% du risque de décès par accident vasculaire cérébral chez les femmes ayant un apport élevé en vitamine E alimentaire. Plusieurs études cliniques cas-témoins ont montré une réduction de la prévalence de l'athérosclérose carotidienne ou une moindre progression en cas d'apports plus élevés en vitamine E (MEYDANI et MAYER, 2000).

I.1.4.2. Vitamine C

Elle agit à la fois comme "épargneur" de vitamine E en permettant la régénération de la vitamine E oxydée et comme antioxydant propre (ROBERTS et al, 2009). Concernant les concentrations plasmatiques, les études d'observation (SIMON et al, 1998), les études cas-témoins (RIEMERSMA et al, 1991) ou les études prospectives (NYSSÖNEN et al, 1997; GALE et al, 1995) ont montré que des apports élevés étaient associés à une réduction du risque cardiovasculaire ou une diminution de la gravité de la maladie (VITA et al, 1998). Sur le plan alimentaire, de faibles apports sont associés à un risque accru de décès par accident cérébral chez le sujet âgé (GALE et al, 1995). Après infarctus, ni l'apport ni la concentration plasmatique de vitamine C ne sont corrélés au risque d'infarctus du myocarde aigu (RIEMERSMA et al, 2000).

I.1.5. minéraux

Des données cliniques, expérimentales et biologiques sont en faveur du rôle de certains minéraux, potassium (SUTER, 1998) surtout, calcium, magnésium dans une moindre mesure, dans la régulation de la pression artérielle, et donc sur le risque d'accident cérébral (SUTER, 1999), alors que toutes les études montrent le rôle défavorable d'apports excessifs de sodium sur le risque d'hypertension artérielle avec un effet variable selon les individus et les prédispositions (race noire plus exposée, par exemple). Le magnésium exerce d'autre part un effet quasi pharmacologique dans la prévention de certaines complications de l'infarctus du myocarde (LIAO et al, 1998).

I.2. Rôle de certains aliments

De nombreuses études ont tenté d'étudier le lien entre certains aliments et facteurs de risque et/ou risque cardiovasculaire. Beaucoup sont critiquables et contradictoires notamment celles cherchant un effet délétère (par exemple pour la viande ou le beurre) car cela dépend de la dose ou du contexte alimentaire global.

Pour quelques catégories d'aliments, il existe une grande cohérence des données, sans doute parce que le bénéfice repose sur des éléments simples et constants. C'est le cas de certains aliments qui ne peuvent tous être passés en revue.

I.2.1. Poisson

Les études cas-témoins (SISCOVICK et al, 1995; KROMHOUT et al, 1985), prospectives (GILLUM et al, 2000; ALBERT et al, 1998; DAVIGLUS et al, 1997; ASCHERIO et al, 1995), indiquent qu'une absence de consommation de poisson est associée à un risque accru de mortalité coronarienne ou de mort subite. Une étude transculturelle récente a permis de montrer le bénéfice d'une consommation élevée de poisson gras sur le risque cardiovasculaire (OOMEN et al, 2000). L'ensemble des études indique que la réduction de la mortalité coronarienne avec la consommation de poisson n'est pas observée

dans les populations à bas risque, mais seulement dans les populations à haut risque cardiovasculaire (MARCKMANN et GRONBAEK, 1999).

I.2.2. fruits et légumes

Les études transculturelles, cas-témoins et prospectives, sont très largement en faveur d'un rôle protecteur des fruits et légumes vis-à-vis des maladies cardiovasculaires (NESS et POWLES, 1997) et plus particulièrement vis-à-vis de la survenue des accidents vasculaires cérébraux (BRADLEY et SHINTON, 1998). Ceci pourrait être attribué à un ensemble d'éléments protecteurs présents dans les fruits et légumes ou associés à leur consommation: vitamine C, potassium, fibres alimentaires, ... In vitro il a, par exemple été montré que la peau des pommes avait une activité anti-oxydante, équivalente à 1000g de vitamine C (REDDY et al, 2010).

I.2.3. fruits oléagineux

De nombreux travaux ont montré un rôle protecteur associé à la consommation de fruits oléagineux (noix, noisettes, amandes...) soit grâce à un effet sur les lipides (SALAS-SALVADÓ et al, 2006), soit grâce à d'autres mécanismes. On y reconnaîtrait l'action de différents composants: phytostérols, acide alpha linoléique, vitamine E, minéraux... (SABATE, 1999).

I.2.4. Huile d'olive

L'huile d'olive appartient au mode alimentaire méditerranéen qui est associé à une protection cardiovasculaire, mais elle ne peut être considérée isolément. Son intérêt ne réside pas tant dans sa richesse en acides gras monoinsaturés que dans son insaponifiable représenté par une forte teneur en polyphénols lui conférant, lorsqu'elle est vierge, des propriétés antioxydantes (CARUSO et al, 1999). Raffinée, elle perd une partie de son bénéfice car elle perd son pouvoir antioxydant (RAMIREZ-TORTOSA et al, 1999).

I.2.5. Pain complet et céréales complètes

Leur richesse en fibres et en glucides fermentescibles peuvent contribuer à diminuer le cholestérol. Leur richesse en magnésium, la présence de lignanes (phyto-œstrogènes) et d'acide alpha linoléique dans le pain complet sont également des points positifs. Plus récemment, une étude prospective a mis en évidence une réduction de 24 % du risque de décès par cardiopathie ischémique en cas de consommation élevée de pain complet (MELLEN et al, 2008).

I.2.6. Produits laitiers

La consommation de lait est associée à une diminution du risque vasculaire ischémique (UMESAWA et al, 2008) et à une diminution de la mortalité coronarienne chez les femmes ménopausées (LaCROIX et al, 2009). Le bénéfice des produits laitiers passerait par la présence de calcium susceptible de diminuer l'agrégation plaquettaire en présence de graisses saturées et d'exercer un effet antihypertenseur. Les produits laitiers fermentés peuvent diminuer le cholestérol LDL (NESTEL, 2008). Enfin ils conduisent à des peptides fonctionnels dont les effets sont ubiquitaires y compris dans le domaine cardiovasculaire (anti-thrombotique, antihypertenseur, vaso-relaxant...).

I.2.7. Ail, oignon

Ces aliments possèdent de nombreuses propriétés. Leur effet hypolipémiant a fait l'objet de plusieurs études: la plupart sont en faveur d'un effet hypocholestérolémiant (KHOO et AZIZ, 2009) . Certains composés de l'ail lui confèrent des effets antiagrégants plaquettaire, particulièrement lors d'un repas gras ([REINHART et al, 2009](#)). Des études suggèrent que leur consommation élevée dans la diète méditerranéenne contribuerait au rôle protecteur de cette dernière (ALLISON et al, 2006).

I.3. Mode alimentaire

Il découle des données précédentes que les facteurs nutritionnels doivent être pris en considération dans un mode alimentaire comme expression d'une complexité et d'une diversité alimentaire (STAMPFR et al, 2000). Ceci a bien été établi à travers les études de migration comme le NI HON SAN STUDY (des japonais vers les USA) (KATO, 1975) ou l'étude des chinois (WOO, 1999) dont l'athérosclérose s'accroît parallèlement à l'occidentalisation de leur alimentation.

Plusieurs modes alimentaires semblent associés à un moindre risque cardiovasculaire:

- Le mode alimentaire méditerranéen traditionnel (crétois) (RENAUD et al, 1995)
- Le mode alimentaire végétarien (SEGASOTHY et PHILLIPS, 1999).
- Un mode alimentaire reposant sur les aliments d'origine marine (SPARLING et ANDERSON, 2009)
- Les modes alimentaires frugaux mais dans ce dernier cas, l'optimisation de la santé et de l'espérance de vie ne semble pas acquise.

I.4. Mode de vie

À côté de l'alimentation, le tabagisme joue un rôle propre majeur susceptible d'interférer avec des facteurs nutritionnels directement ou par le biais de comportement alimentaire associé (NUTTENS et al, 1992).

La sédentarité, indépendamment de son effet sur le poids, le risque de diabète, le cholestérol HDL..., est un comportement qui pourrait représenter un facteur de risque indépendant ainsi que le suggèrent plusieurs études, alors que l'activité physique telle que la marche est associée à une réduction du risque chez les femmes (MANSON et al, 1999).

II.Enquête socio-économique et consommation alimentaire des patients à haut risque d'athérosclérose comparés aux témoins

L'enquête alimentaire constitue la méthode la plus utilisée dans l'évaluation des besoins nutritionnels chez l'Homme. L'enquête alimentaire à grande échelle est un outil indispensable de recherche en nutrition et notamment les enquêtes épidémiologiques. A l'échelle de l'individu, elle représente un support essentiel de recueil des informations sur le mode de vie. Elle associe, dans ce cas recherche et éducation nutritionnelles, particulièrement dans le domaine de la promotion et la santé (ALIX, 2007; MUSSE et MEJEAN, 1991).

De nombreuses études épidémiologiques ont montré que les populations ayant une maladie cardiovasculaire sont caractérisées par des apports élevés en graisses, en particulier saturées, et une prise importante de cholestérol (SIRI-TARINO et al, 2010; TANASESCU et al, 2004).

Dans la pratique clinique courante, le principal objectif de l'interrogatoire nutritionnel est de connaître les habitudes alimentaires du patient ainsi que sa consommation moyenne en divers nutriments. Il permet d'évaluer les rapports entre la consommation alimentaire et les critères pathologiques et de proposer, lorsqu'elles sont possibles, des modifications bénéfiques. Par exemple, pour une population d'obèses, l'interrogatoire permet de leur proposer un régime agréable et efficace pour faire baisser leur poids corporel. Pour des patients présentant une hypertriglycéridémie, l'enquête alimentaire permet de préciser les conditions d'alimentation qui peuvent engendrer cette hypertriglycéridémie ainsi que les modifications qui, éventuellement peuvent l'aggraver ou la faire diminuer (SCHLIENGER et al, 2003).

De plus, l'athérosclérose et les manifestations cliniques des maladies coronariennes sont étroitement liées aux habitudes alimentaires des populations. Ainsi, a été montré le rôle important d'un régime approprié pour les malades coronariens (LICHTENSTEIN et al, 2006).

De nombreux auteurs ont publié des guides alimentaires pour la prévention de ces maladies cardiovasculaires; il est certain que les régimes qui semblent avoir des teneurs semblables en nutriments sont composés en fin de compte de sources en nutriments complètement différentes (FOGLI-CAWLEY et al, 2007; YOO et al, 2004).

II.1. Résultats

II.1.1. Enquête socio-économique

L'enquête socio-économique effectuée auprès des patients comparés aux témoins (tableau 05) a permis de constater que les patients des groupes GIII, GIV, GVII et GVIII possèdent un emploi, alors que pour les témoins et les autres groupes, le pourcentage des gens qui travaillent varie de 35 à 70%. Le taux d'analphabétisme est nul chez les patients des groupes GVII et GVIII, de 3 à 5% pour les groupes GIII et GIV et varie entre 10 à 50 % pour le reste des patients et des témoins. Les niveaux d'instruction les plus élevés (niveau scolaire supérieur) sont observés chez les patients des groupes GIII, GIV, GVII et GVIII. La plupart des patients et des témoins habitent dans habitas semi-collectifs et 10 à 24% des patients habitent dans des villas et que l'équipement sanitaire est favorable pour 73 à 80 % des patients, défavorable pour 20 à 27% des patients et des témoins. Le nombre de personnes dans la familles est inférieur à 3 chez 26 à 78% des patients et des témoins et surtout chez les patients des groupes GIII, GIV, GVII et GVIII (60 à 78%), supérieur à 4 chez 22 à 74% des patients et des témoins. Les nombres de personnes dans le ménage les plus élevés sont observés chez les témoins (58%) et les patients des groupes GI (74%) et VI (73%).

Au total, 48 % de la population enquêtée sont sans emploi, 30 % ont un niveau scolaire bas (analphabétisme ou niveau primaire), 40 % vivent dans des immeubles et 45 % des patients appartiennent à des familles nombreuses. Tous ces paramètres définissent un niveau socio-économique bas retrouvé dans 40 % des cas.

II.1.2. L'enquête alimentaire

La ration alimentaire estimée chez les hommes, ne présente aucune différence significative comparée à celle des femmes: pour cela, les résultats sont traités ensemble.

II.1.2.1. Apports caloriques quotidiens de la ration alimentaire

L'apport calorique global (tableau 06, 07; figure 20) varie de $10,35 \pm 1,26$ à $14,86 \pm 2,30$ MJ/24H et il est supérieur à celui des apports recommandés (8,36 à 10 MJ/24h). Les valeurs les plus élevées, comparées aux témoins, ont été observées chez les patients des groupes GIII et GIV ($P < 0,01$) et chez les patients des groupes GVII et GVIII ($P < 0,001$), patients présentant le nombre le plus élevé de facteurs de risque d'athérosclérose. Le petit déjeuner représente de 9 à 18 % des apports énergétiques. L'essentiel de la ration est donc consommé au cours du déjeuner (35 à 40 %) et du dîner (33 à 45 %). La distribution calorique de la ration alimentaire au cours des différents repas est critiquable comparée à la répartition conseillée par TREMOLIERE et al, 1984 (tableau 08).

II.1.2.2. Apports quotidiens en protéines, lipides et glucides

Les apports énergétiques en protéines, lipides et glucides sont respectivement de (13 à 15 %), (35 à 41 %) et (46 à 50 %) (Tableau 09; figure 21). Il existe une prédominance des apports en protéines animales (52 à 71%, soit $49,69 \pm 10,44$ à $80,45 \pm 12,96$ g/24h des protéines totales) chez les patients des groupes GII, GIII, GIV, GV, GVII et GVIII et une prédominance des protéines végétales chez les patients des groupes GI (55 %, soit $54,35 \pm 8,32$ g/24h) et GVI (54 %, soit $59,89 \pm 15,04$ g/24h) (Tableau 06, 10; figure 22). Les apports en acides gras (tableau 06,09,10; figure 23) montrent une prédominance des acides gras saturés chez les patients des groupes GIII, GIV, GVII et GVIII (58 à 63 %, soit $80,19 \pm 09,93$ à $100,17 \pm 11,35$ g/24h) des acides gras totaux, une prédominance des acides gras monoinsaturés chez les patients des groupes GI et GVI (51 à 52 %, soit $53,64 \pm 11,05$ à $46,52 \pm 8.56$ g/24h) des acides gras totaux et une prédominance des acides gras polyinsaturés chez les patients des groupes GII et GV (35 à 44 %, soit $1,35 \pm 1,02$ à $1,42 \pm 0,02$ g/24h) des acides gras totaux. Cette répartition est comparable à celle d'un régime méditerranéen pour les acides gras monoinsaturés et polyinsaturés chez certains patients mais elle ne l'est plus pour les acides gras saturés qui sont en quantités supérieures à celle du régime méditerranéen pour les patients des groupes GII, GIV, GVII et GVIII. La part des glucides complexes est de 53 à 75 % chez les patients des groupes GIII, GIV, GVII et GVIII contre 25 à 47 % chez les patients des groupes GI, GII et GVI. La répartition entre glucides simples et glucides complexes est comparable à celle du régime méditerranéen pour les témoins et les patients du groupe GI, GII et GVI. Elle est caractérisée par une diminution de la part des glucides complexes et une augmentation de celle des glucides simples chez les patients par comparaison au régime méditerranéen qui est de 75 % de glucides complexes contre 25 % de glucides simples (tableau 06,10; figure 24).

II.1.2.3. Apports quotidiens en cholestérol alimentaire

Les apports en cholestérol alimentaire varient entre $285,31 \pm 11,33$ et $822,12 \pm 12,17$ mg/24h chez les patients de notre étude. Ces apports correspondent au régime méditerranéen pour les patients du groupe GI, GII et le dépassent largement ($683,23 \pm 10,12$ à $822,12 \pm 12,1$ mg/24h) chez les patients des groupes GV ($P < 0.01$), GIII, GIV, GV, GVI, GVII et GVIII ($P < 0,001$) (Tableau 06, figure 25).

II.1.2.4. Apports quotidiens en fibres alimentaires

L'apport en fibres alimentaires chez les patients de cette étude varie de $20,18 \pm 1,23$ à $31,12 \pm 5,11$ g/24h. Cet apport est inférieur à celui du régime méditerranéen chez tous les patients de cette étude. Les apports les plus faibles en fibres alimentaires ont été observés chez les patients des groupes GIII, GVII et GVIII ($P < 0,001$) (Tableau 06, figure 26).

II.1.2.5. Répartition quantitative de quelques groupes d'aliments

Les aliments les plus consommés dans cette population (tableau 11) sont la viande rouge, la volaille, et les œufs chez les patients des groupes GIII, GIV, GVII et GVIII. Les aliments les moins consommés chez ces patients sont les poissons, le pain, les fruits et légumes, le lait et les produits laitiers. La part de consommation de la margarine et des huiles est comparable chez tous les patients. La consommation de l'huile d'olive dans cette population est nulle.

II.2. Discussion

Nous avons déjà indiqué que de nombreuses études épidémiologiques ont montré que les populations à risque élevé de maladie coronarienne, sont caractérisées par des apports élevés en graisses riches en acides gras saturés dans leur alimentation, et une prise importante de cholestérol (WOO et al, 1999; BRUCKERT et al, 1994).

Parmi les facteurs influençant la mortalité coronarienne dans les pays industrialisés, les habitudes alimentaires occupent une place prédominante. Il est donc intéressant d'essayer de les corrélérer avec les fréquences différentes de maladies cardiovasculaires.

La répartition des différents nutriments chez la population de patients étudiés, montre

	T	GI	GII	GIII	GIV	GV	GVI	GVII	GVIII
Emploi									
Avec	70	67	35	100	100	56	52	100	100
Sans	30	33	65	0	0	44	48	0	0
Niveau scolaire									
Analphabète	12	28	24	3	5	50	10	0	0
Primaire	58	35	59	25	21	32	36	25	19
Secondaire	28	37	17	29	35	16	46	35	39
Supérieur	2	0	0	43	39	2	8	40	42
Habitat									
Semi-collectif	30	41	24	70	80	55	25	65	60
Immeuble	69	59	76	20	8	45	75	18	16
Villa	1	0	0	10	12	0	0	17	24
Equipement sanitaire									
Favorable	80	79	80	100	100	73	79	100	100
Défavorable	20	21	20	0	0	27	21	0	0
Taille du ménage									
< 3 personnes	42	26	44	65	60	70	27	72	78
> 4 personnes	58	74	56	35	40	30	73	28	22

Tableau 05 : Niveau socio-économique des patients comparés aux témoins

T : Témoins ; Groupe I (GI) : HTA seule ; Groupe II(GII) : HTA + diabète ; Groupe III (GIII) : HTA + obésité ; Groupe IV (GIV) : HTA + diabète + obésité ; Groupe V (GV) : HTA + coronaropathie ; Groupe GVI (GVI) : HTA + coronaropathie + diabète ; Groupe VII (GVII) : HTA + coronaropathie + obésité ; Groupe VIII (GVIII) : HTA + coronaropathie + diabète + obésité.

ETUDE DU TRANSPORT DES LIPIDES CHEZ DES PATIENTS A HAUT RISQUED'ATHEROSCLEROSE

Nutriments	T	GI	GII	GIII	GIV	GV	GVI	GVII	GVIII	RM
Energie totale (MJ/j)	10,30 ± 1,23	10,35 ± 1,26	10,70 ± 1,62	12,39 ± 1,92**	12,92 ± 2,00**	11,95 ± 1,85*	12,05 ± 1,61*	13,39 ± 2,09***	14,86 ± 2,30***	8
Protéines totales (g/j)	95,69 ± 11,40	95,14 ± 12,94	90,94 ± 15,32	94,05 ± 16,04	99,40 ± 16,79	95,73 ± 16,13	110,40 ± 17,50*	102,16 ± 17,28	114,01 ± 19,16***	72
- Animales (g/j)	41,34 ± 6,19	42,97 ± 7,31	56,70 ± 9,92***	61,40 ± 10,84***	64,91 ± 11,26***	49,69 ± 10,44*	50,52 ± 8,96*	71,70 ± 11,68***	80,45 ± 12,96***	
- Végétales (g/j)	54,35 ± 8,32	52,17 ± 11,14	34,23 ± 5,41***	32,65 ± 5,20***	34,48 ± 5,45***	46,04 ± 5,69***	59,89 ± 15,04***	30,46 ± 5,61*	33,56 ± 6,22***	
Lipides totaux (g/j)	91,67 ± 20,47	94,80 ± 10,60	105,74 ± 24,99	135,87 ± 32,05**	141,01 ± 33,32**	129,67 ± 30,64*	110,66 ± 24,47	146,72 ± 34,73***	162,39 ± 38,17***	83
Acides gras										
Saturés (g/j)	17,12 ± 2,56	19,27 ± 3,84	35,53 ± 6,32***	82,89 ± 9,50***	80,19 ± 9,93***	38,92 ± 8,99***	24,88 ± 10,47*	70,05 ± 10,28***	100,17 ± 11,35***	
Monosaturés (g/j)	44,35 ± 7,20	46,42 ± 8,56	29,25 ± 3,45***	32,34 ± 3,84**	41,02 ± 4,01	30,79 ± 3,63**	53,64 ± 11,05*	50,14 ± 4,16*	39,09 ± 4,59	
Polysaturés (g/j)	20,75 ± 4,39	23,73 ± 4,77	34,62 ± 1,72***	19,48 ± 2,31*	17,01 ± 2,00	55,39 ± 4,81***	27,40 ± 6,08*	22,57 ± 2,08	19,54 ± 2,29	
Polysaturés/saturés	1,25 ± 0,43	1,31 ± 0,55	1,35 ± 1,02	0,23 ± 0,01**	0,21 ± 0,03**	1,42 ± 0,2	1,30 ± 0,55	0,32 ± 0,10**	0,19 ± 0,04**	
Glucides totaux (g/j)	314,62 ± 43,1	310,61 ± 51,52	311,13 ± 52,20	341,30 ± 57,24**	356,16 ± 59,75**	327,50 ± 54,94	361,64 ± 63,33***	368,72 ± 62,31***	409,48 ± 68,46***	220
- Simples (g/j)	76,31 ± 13,5	78,29 ± 14,17	89,89 ± 18,99	188,63 ± 21,11***	155,90 ± 21,74**	104,62 ± 19,96**	92,22 ± 17,29*	168,56 ± 22,86***	190,32 ± 24,98***	
- Complexes (g/j)	238,11 ± 38,4	232,32 ± 48,40	221,23 ± 43,93	182,67 ± 48,35*	200,25 ± 50,29	222,88 ± 46,20	269,42 ± 59,40	200,16 ± 52,45	219,16 ± 57,61	
Cholestérol (mg/j)	283,12 ± 16,20	285,31 ± 11,33	297,27 ± 10,12*	683,23 ± 10,12***	658,13 ± 15,60**	309,22 ± 15,30**	386,16 ± 17,20***	576,25 ± 10,13***	822,12 ± 12,17***	300
Fibres (g/j)	33,21 ± 4,13	31,12 ± 5,11	29,15 ± 6,30	20,18 ± 1,23***	21,62 ± 2,11***	29,30 ± 4,13*	26,73 ± 7,13*	19,75 ± 4,17**	18,83 ± 2,93**	> 50

Tableau 06 : Consommation quotidienne d'énergie, protéines, lipides, glucides, cholestérol et fibres alimentaires chez les patients comparés aux témoins

RM: Régime méditerranéen (LUC et al, 2006, KEYS, 1995). Les valeurs représentent la moyenne ± SD. La comparaison des moyennes est effectuée par le test "t" de Student entre les patients et les témoins. T : Témoins ; Groupe I (GI) : HTA seule ; Groupe II(GII) : HTA + diabète ; Groupe III (GIII) : HTA + obésité ; Groupe IV (GIV) : HTA + diabète + obésité ; Groupe V (GV) : HTA + coronaropathie ; Groupe GVI (GVI) : HTA + coronaropathie + diabète ; Groupe VII (GVII) : HTA + coronaropathie + obésité ; Groupe VIII (GVIII) : HTA + coronaropathie + diabète + obésité.*: Patients versus témoins; * P<0.05; ** P<0.01; *** P<0.001.

Nutriments	T	GI	GII	GIII	GIV	GV	GVI	GVII	GVIII
Energie totale (MJ/j)	10,30 ± 1,23	10,35 ± 1,26	10,70 ± 1,62	12,39 ± 1,92**	12,92 ± 2,00**	11,95 ± 1,85*	12,05 ± 1,61*	13,39 ± 2,09***	14,86 ± 2,30***
Protéines totales (MJ/j)	1,60 ± 0,21	1,59 ± 0,21	1,52 ± 0,26	1,57 ± 0,27	1,66 ± 0,28	1,60 ± 0,27	1,85 ± 0,29	1,71 ± 0,29	1,90 ± 0,32
- Animales (MJ/j)	0,69 ± 0,10	0,72 ± 0,12	0,95 ± 0,17***	1,03 ± 0,18***	0,91 ± 0,19	0,83 ± 0,17*	0,84 ± 0,15*	1,20 ± 0,20***	1,34 ± 0,22**
- Végétales (MJ/j)	0,91 ± 0,14	0,87 ± 0,19	0,57 ± 0,09***	0,55 ± 0,09***	0,74 ± 0,09	0,77 ± 0,09***	1,00 ± 0,25***	0,51 ± 0,09*	0,56 ± 0,10***
Lipides totaux (MJ/j)	3,45 ± 0,77	3,57 ± 0,78	3,98 ± 0,94*	5,11 ± 1,21*	5,30 ± 1,25**	4,87 ± 1,15*	4,16 ± 0,92	5,52 ± 1,31***	6,10 ± 1,44***
Acides gras									
Saturés (MJ/j)	0,64 ± 0,09	0,73 ± 0,14	1,33 ± 0,24***	3,12 ± 0,36***	3,02 ± 0,37***	1,46 ± 0,34***	0,94 ± 0,39*	2,64 ± 0,39***	3,77 ± 0,43***
Monosaturés (MJ/j)	1,67 ± 0,27	1,75 ± 0,32	1,10 ± 0,13***	1,22 ± 0,14***	1,54 ± 0,15	1,16 ± 0,14***	2,02 ± 0,42*	1,89 ± 0,16*	1,47 ± 0,17
Polysaturés (MJ/j)	0,78 ± 0,17	0,89 ± 0,18*	1,30 ± 0,06***	0,73 ± 0,09	0,64 ± 0,08	2,08 ± 0,07***	1,03 ± 0,23**	0,85 ± 0,08	0,74 ± 0,09
Glucides totaux (MJ/j)	5,25 ± 0,72	5,19 ± 0,86	5,20 ± 0,87	5,71 ± 0,96***	5,96 ± 1,00***	5,48 ± 0,92*	6,04 ± 1,06***	6,16 ± 1,04***	6,85 ± 1,14***
- Simples (MJ/j)	1,27 ± 0,23	1,31 ± 0,25	1,50 ± 0,32	2,65 ± 0,35***	2,61 ± 0,36***	1,75 ± 0,33**	1,54 ± 0,29*	2,82 ± 0,38***	3,18 ± 0,42**
- complexes (MJ/j)	3,98 ± 0,64	3,88 ± 0,81	3,70 ± 0,73	3,05 ± 0,81*	3,35 ± 0,84	3,72 ± 0,77	4,50 ± 0,99	3,35 ± 0,88	3,66 ± 0,96

Tableau 07 : Apport énergétique total et sa répartition entre les différents nutriments chez les patients et les témoins

Les valeurs représentent la moyenne ± SD. La comparaison des moyennes est effectuée par le test "t" de Student entre les patients et les témoins. T : Témoins ; Groupe I (GI) : HTA seule ; Groupe II(GII) : HTA + diabète ; Groupe III (GIII) : HTA + obésité ; Groupe IV (GIV) : HTA + diabète + obésité ; Groupe V (GV) : HTA + coronaropathie ; Groupe GVI (GVI) : HTA + coronaropathie + diabète ; Groupe VII (GVII) : HTA + coronaropathie + obésité ; Groupe VIII (GVIII) : HTA + coronaropathie + diabète + obésité.*: Patients versus témoins; * P<0.05; ** P<0.01; *** P<0.001.

Repas	T	GI	GII	GIII	GIV	GV	GVI	GVII	GVIII	Répartition selon (TREMOLIERE et al, 1984)			
										Idéale	Bonne	Critiquable	Mauvaise
Petit déjeuner	15	10	9	17	16	18	12	20	18	20	25	10	-
Déjeuner	35	40	42	35	36	37	39	40	37	25	30	40 - 50	40 - 50
Gôûter	10	5	9	8	8	10	10	8	7	15	15	-	-
Dîner	33	45	38	38	35	35	37	30	33	25	30	40 - 50	40 - 50
Grignotages	7	-	2	2	5	-	2	2	5	15	-	-	-

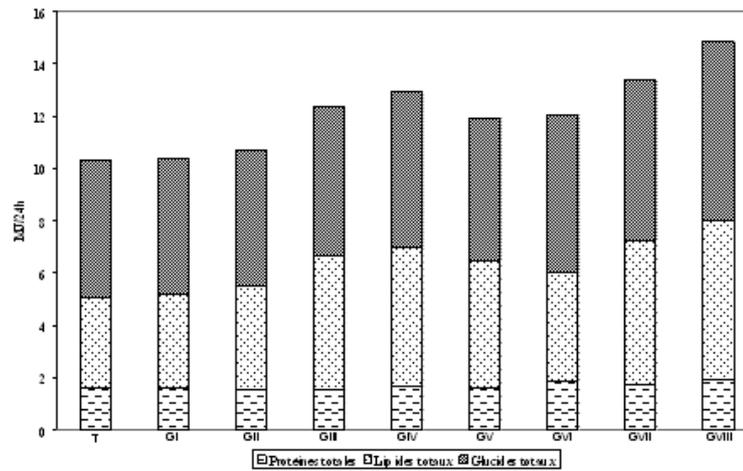
^a Les valeurs sont exprimées en pourcentage de l'apport énergétique total. T: Témoins ; Groupe I (GI) : HTA sans facteur de risque ; Groupe II(GII) : HTA + diabète ; Groupe III (GIII) : HTA + obésité ; Groupe IV (GIV) : HTA + diabète + obésité ; Groupe V (GV) : HTA + coronaropathie ; Groupe GVI (GVI) : HTA + coronaropathie + diabète ; Groupe VII (GVII) : HTA + coronaropathie + obésité ; Groupe VIII (GVIII) : HTA + coronaropathie + diabète + obésité.

Tableau 08 : Répartition énergétique de la ration alimentaire au cours des différents repas de la journée^a chez les patients et chez les témoins

Nutriments	T	GI	GII	GIII	GIV	GV	GVI	GVII	GVIII	RM
Protéines totales (MJ/j)	15	15	14	13	13	13	15	13	13	15
- Animales (MJ/j)	6	7	9	8	7	7	7	9	9	
- Végétales (MJ/j)	9	8	5	5	6	6	8	4	4	
Lipides totaux (MJ/j)	34	35	37	41	41	41	35	41	41	39
<u>Acides gras</u> (MJ/j)										
Saturés	6	7	12	25	23	8	8	20	25	
Monoinsaturés	16	17	10	10	12	17	17	14	10	
Polyinsaturés	7	9	12	6	5	9	8	6	5	
Glucides totaux (MJ/j)	51	50	49	46	46	46	50	46	46	46
- Simples (MJ/j)	12	13	14	21	20	15	13	21	21	
- complexes (MJ/j)	39	37	35	25	26	31	37	25	25	

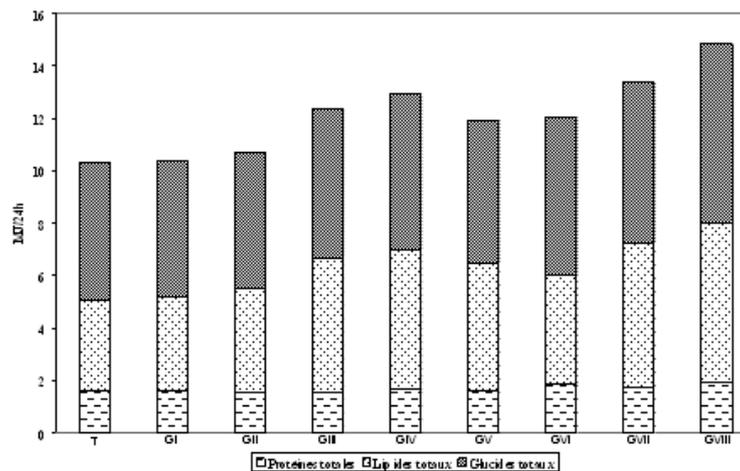
Tableau 09 : Répartition (en %) des différents nutriments par rapport à l'énergie totale chez les patients comparés aux témoins

RM: Régime méditerranéen (LUC et al, 2006, KEYS, 1995). T : Témoins ; Groupe I (GI) : HTA seule ; Groupe II(GII) : HTA + diabète ; Groupe III (GIII) : HTA + obésité ; Groupe IV (GIV) : HTA + diabète + obésité ; Groupe V (GV) : HTA + coronaropathie ; Groupe GVI (GVI) : HTA + coronaropathie + diabète ; Groupe VII (GVII) : HTA + coronaropathie + obésité ; Groupe VIII (GVIII) : HTA + coronaropathie + diabète + obésité.



Les valeurs représentent la moyenne \pm SD. T: témoins, Groupe I (GI) : HTA seule ; Groupe II (GII) : HTA + diabète ; Groupe III (GIII) : HTA + obésité ; Groupe IV (GIV) : HTA + diabète + obésité ; Groupe V (GV) : HTA + coronaropathie ; Groupe GVI (GVI) : HTA + coronaropathie + diabète ; Groupe VII (GVII) : HTA + coronaropathie + obésité ; Groupe VIII (GVIII) : HTA + coronaropathie + diabète + obésité.

Figure 20 : Estimation de la ration calorique globale et sa composition



Les valeurs représentent la moyenne \pm SD. T: témoins, Groupe I (GI) : HTA seule ; Groupe II (GII) : HTA + diabète ; Groupe III (GIII) : HTA + obésité ; Groupe IV (GIV) : HTA + diabète + obésité ; Groupe V (GV) : HTA + coronaropathie ; Groupe GVI (GVI) : HTA + coronaropathie + diabète ; Groupe VII (GVII) : HTA + coronaropathie + obésité ; Groupe VIII (GVIII) : HTA + coronaropathie + diabète + obésité.

Figure 21 : Répartition (en %) des protéines, lipides et glucides par rapport à l'énergie totale

Nutriments	T	GI	GII	GIII	GIV	GV	GVI	GVII	GVIII	RM
Energie totale (MJ/g) ^a	10,30 ± 1,23	10,35 ± 1,26	10,70 ± 1,62	12,39 ± 1,92**	12,92 ± 2,00**	11,95 ± 1,85*	12,05 ± 1,61*	13,39 ± 2,09****	14,86 ± 2,30***	8
Protéines totales (g/l) ^a	95,69 ± 11,40	95,14 ± 12,94	90,94 ± 15,32	94,05 ± 16,04	99,40 ± 16,79	95,73 ± 16,13	110,40 ± 17,50*	102,16 ± 17,28	114,01 ± 19,16***	72
- Animales (%)	43	45	62	65	55	52	46	70	71	60
- Végétales (%)	57	55	38	35	45	48	54	30	29	40
Lipides totaux (g/l) ^a	91,67 ± 20,47	94,80 ± 10,60	105,74 ± 24,99*	125,87 ± 32,05*	141,01 ± 33,32***	129,67 ± 30,64*	110,66 ± 24,47	146,72 ± 34,73****	162,39 ± 38,17***	83
- Acides gras										
- Saturés ^b (%)	21	22	36	62	58	31	23	49	63	25
- Monoinsaturés	54	52	29	24	30	25	51	35	25	50
^b (%)	25	26	35	14	12	44	26	16	12	25
- Polyinsaturés ^b (%)										
Glucides totaux (g/l) ^a	314,62 ± 43,1	310,61 ± 51,52	311,13 ± 52,20	341,30 ± 57,24****	356,16 ± 59,75****	327,50 ± 54,94****	361,64 ± 63,33*	368,72 ± 62,31****	409,48 ± 68,46***	220
- Simples (%)	24	25	29	46	44	32	26	46	47	25
- Complexes (%)	76	75	71	54	56	68	74	54	53	75

Tableau 10 : Apport qualitatif (en %) des différents nutriments chez les patients comparés aux témoins

^a : Les valeurs représentent la moyenne ± SD. La comparaison des moyennes est effectuée par le test "t" de Student entre les patients et les témoins. La comparaison des pourcentages est effectuée par le test de χ^2 . T : Témoins ; Groupe I (GI) : HTA seule ; Groupe II (GII) : HTA + diabète ; Groupe III (GIII) : HTA + obésité ; Groupe IV (GIV) : HTA + diabète + obésité ; Groupe V (GV) : HTA + coronaropathie ; Groupe GVI (GVI) : HTA + coronaropathie + diabète ; Groupe VII (GVII) : HTA + coronaropathie + obésité ; Groupe VIII (GVIII) : HTA + coronaropathie + diabète + obésité. *: Patients versus témoins; * P<0.05; ** P<0.01; *** P<0.001. ^b : pourcentage des acides gras totaux. RM: Régime méditerranéen (LUC et al, 2006; KEYS, 1995; RENAUD et al, 1995).

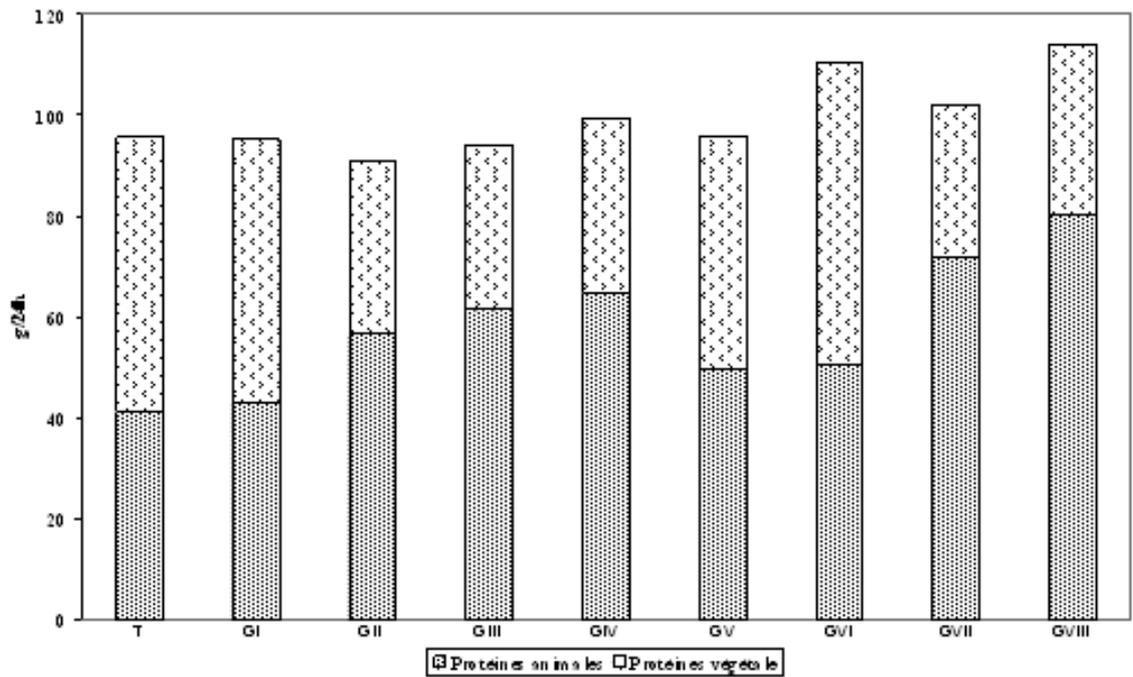


Figure 22 : Apports qualitatifs en protéines

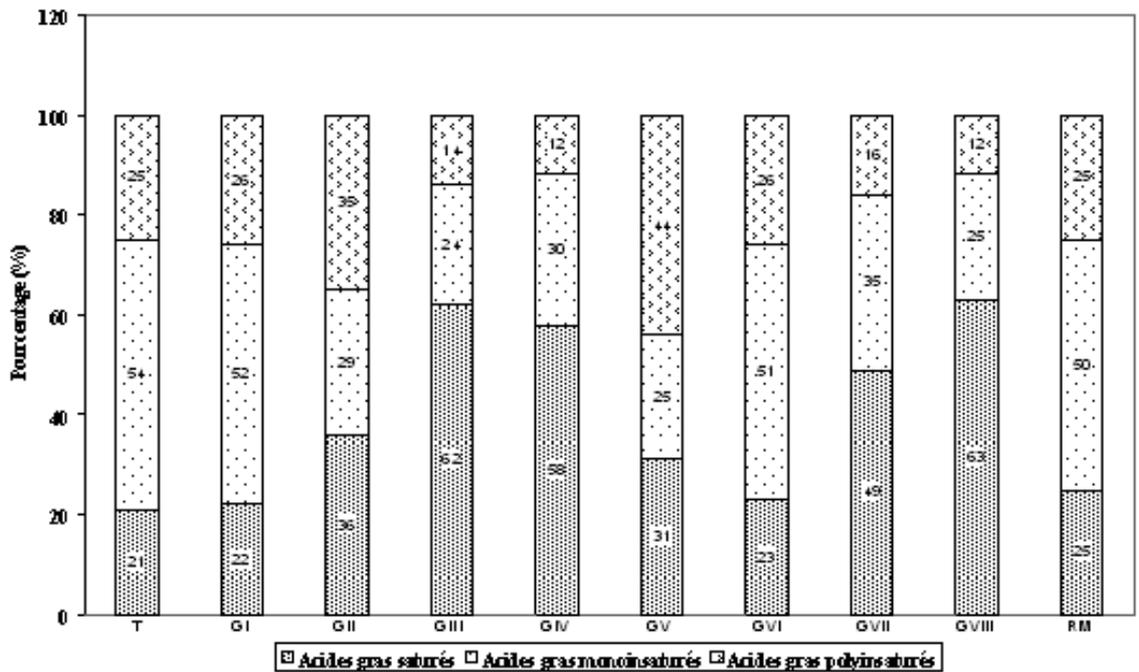
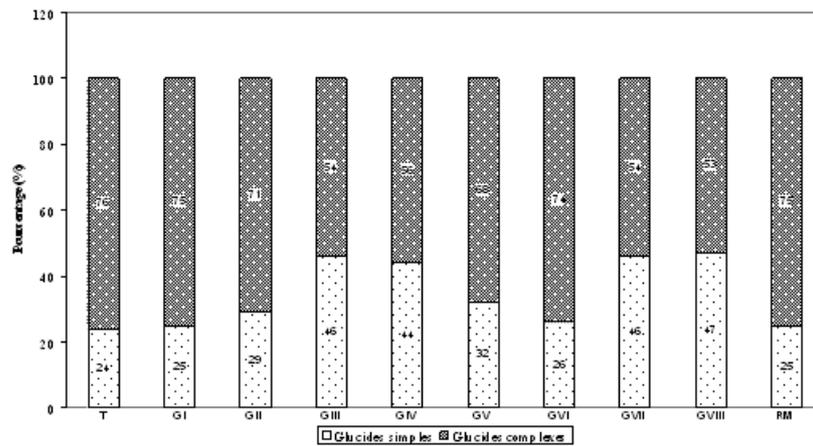
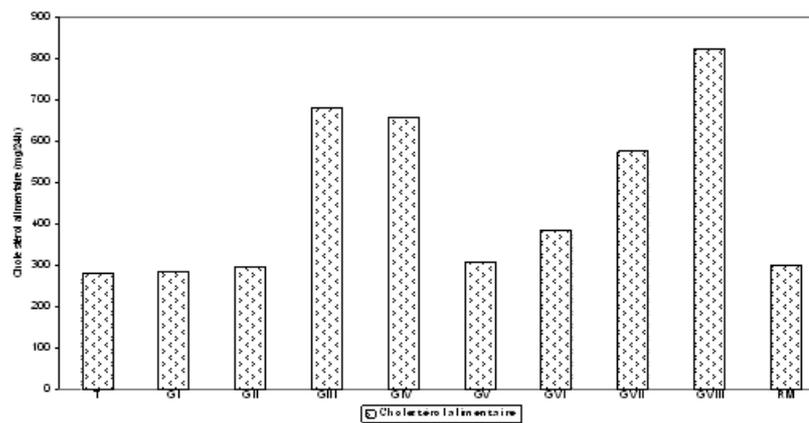


Figure 23 : Apports Qualitatifs en acides gras



RM: Régime méditerranéen (LUC et al, 2006; KEYS, 1995). T: témoins; Groupe I(GI) : HTA seule ; Groupe II(GII) : HTA + diabète ; Groupe III (GIII) : HTA + obésité ; Groupe IV (GIV) : HTA + diabète + obésité ; Groupe V (GV) : HTA + coronaropathie ; Groupe GVI (GVI) : HTA + coronaropathie + diabète ; Groupe VII (GVII) : HTA + coronaropathie + obésité ; Groupe VIII (GVIII) : HTA + coronaropathie + diabète + obésité.

Figure 24: Apports qualitatifs en glucides



RM: Régime méditerranéen (LUC et al, 2006; KEYS, 1995). Les valeurs représentent la moyenne \pm SD. T: témoins; Groupe I (GI) : HTA seule ; Groupe II(GII) : HTA + diabète ; Groupe III (GIII) : HTA + obésité ; Groupe IV (GIV) : HTA + diabète + obésité ; Groupe V (GV) : HTA + coronaropathie ; Groupe GVI (GVI) : HTA + coronaropathie + diabète ; Groupe VII (GVII) : HTA + coronaropathie + obésité ; Groupe VIII (GVIII) : HTA + coronaropathie + diabète + obésité.

Figure 25: Apports en cholestérol alimentaire

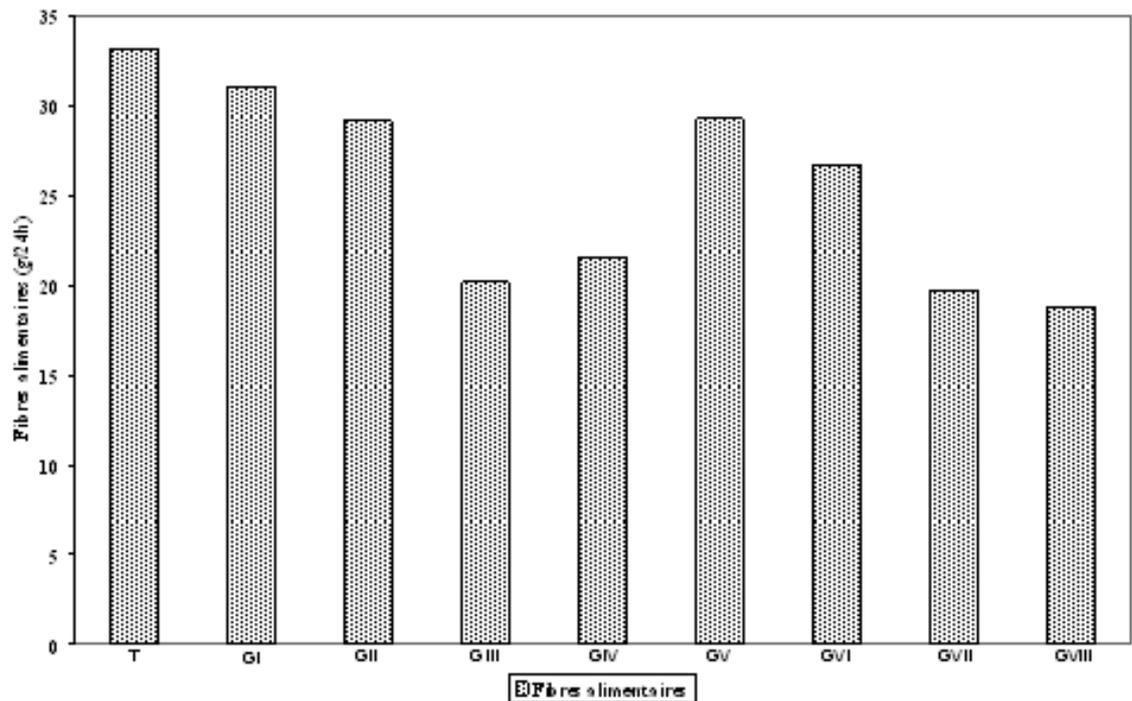


Figure 26: Apports en fibres alimentaires

Les valeurs représentent la moyenne \pm SD. T: témoins; Groupe I (GI) : HTA seule ; Groupe II(GII) : HTA + diabète ; Groupe III (GIII) : HTA + obésité ; Groupe IV (GIV) : HTA + diabète + obésité ; Groupe V (GV) : HTA + coronaropathie ; Groupe GVI (GVI) : HTA + coronaropathie + diabète ; Groupe VII (GVII) : HTA + coronaropathie + obésité ; Groupe VIII (GVIII) : HTA + coronaropathie + diabète + obésité.

une consommation énergétique en protéines de 13 à 15%. Cet apport permet une couverture Suffisante des besoins et il correspond aux apports de sécurité. (Tableau 06; Figure 21).

L'apport en protéines animales (52 à 71 %) est prédominant chez la majorité des patients, ces derniers consomment beaucoup de viandes rouges, volaille et œufs. En revanche, la part des protéines végétales est faible (29 à 48 %) (Tableau 10, figure 22). Mais en général, un apport protéique mixte (d'origine animale et végétale) peut se compenser grâce aux différents acides aminés essentiels constituant ces différentes protéines. L'apport en protéines animales est supérieur à l'apport quotidien recommandé qui doit être de 30 % des protéines totales (APFELBAUM et al, 1989).

La consommation de graisses est importante à déterminer puisque les graisses saturées sont à la base de troubles du métabolisme lipidique, et favorisent l'hypercholestérolémie et la pathologie athéromateuse.

Avec 35 à 41 % de l'apport énergétique global, l'apport en lipides, chez les patients étudiés, est loin des apports conseillés (30 %) afin d'éviter les affections comme l'obésité et l'athéromatose. Cependant, nos résultats confirment ceux de (LUC et al, 2006, KEYS, 1995), obtenus dans d'autres pays méditerranéens, puisque ces auteurs trouvent des apports énergétiques entre 35 à 42 % pour les lipides (tableau 09).

De plus, la ration lipidique est à prédominance (58 à 63 %) d'acides gras saturés chez les patients des groupes GIII, GIV, GVII et GVIII, d'acides gras monoinsaturés (51 à 52 %)

chez les patients des groupes GI et GVI, et d'acides gras polyinsaturés (35 à 44 %) chez les patients des groupes GII et GV des acides gras totaux. Cette répartition est différente de la répartition des acides gras retrouvée par d'autres auteurs dans différents régimes méditerranéens, à savoir 1/4 d'acides gras saturés, 1/4 d'acides gras polyinsaturés et 1/2 d'acides gras monoinsaturés (LUC et al, 2006, KEYS, 1995). Ces auteurs décrivent une alimentation de type méditerranéen comme comportant peu de viande, du poisson, des fruits et légumes, de l'huile d'olive et des olives. Or l'huile d'olive n'est plus consommée chez les patients de cette étude.

L'huile végétale consommée par les patients est surtout l'huile de tournesol. Cette huile, sous forme de margarine ou liquide, est utilisée aussi bien pour la cuisson que pour les salades et les gâteaux. Cette huile est considérée comme une "bonne graisse". Elle renferme des acides gras insaturés considérés comme protecteurs vis-à-vis de l'athérosclérose et des dyslipidémies. Elles ont également l'avantage d'avoir un effet hypotriglycéridémiant et hypocholestérolémiant tout en augmentant le C-HDL, et ceci grâce à la présence d'acides gras polyinsaturés (CRAPLET et BASDEVANT, 1990). L'effet des acides gras insaturés apportés par l'huile consommée par les patients reste négligeable devant un apport élevé d'acides gras saturés surtout par la consommation de viandes, œufs, laits et laitages (tableau 11).

Chez les patients de cette étude, l'apport en glucides représente 46 à 50 % de l'apport calorique global. Ces glucides sont apportés par le pain, les pommes de terre et le couscous, c'est-à-dire en grande partie sous forme de sucres complexes pour les patients des groupes GI, GII et GVI. Pour l'ensemble des patients, ces apports sont conformes à l'apport énergétique global déterminé par (LUC et al, 2006) dans certains pays méditerranéens, soit 50 à 55 %, avec une répartition conforme entre les deux types de glucides chez les patients des groupes GI, GII et GVI, soit 1/4 de glucides simples et 3/4 de glucides complexes, ce qui n'est pas le cas chez les patients des groupes GIII, GIV, GVII et GVIII où cette répartition est de environ 1/2 pour chaque type de glucides (Tableau 09).

De plus, les patients, sans être de grands consommateurs de café (café bouilli le plus souvent), prennent quotidiennement 2 à 3 tasses.

Nutriments	T	GI	GI	GII	GIII	GIV	GV	GVI	GVII	GVIII
Lait et produits laitiers	138,3 ± 18,3	253,8 ± 18,2	298,6 ± 16,4	198,7 ± 15,3	206,4 ± 17,8	268,5 ± 12,3	225,1 ± 15,5	203,3 ± 13,7	140,2 ± 11,6	
Viande rouge	32,7 ± 7,2	34,5 ± 8,5	182,7 ± 21,3	242,1 ± 23,5	336,4 ± 21,4	180,4 ± 11,3	43,12 ± 11,2	356,8 ± 29,5	395,8 ± 36,2	
Volaille	23,1 ± 2,3	24,5 ± 3,1	66,3 ± 7,3	127,2 ± 12,2	123,4 ± 15,3	68,3 ± 7,8	33,1 ± 4,2	132,7 ± 10,7	145,2 ± 16,2	
Poissons	13,2 ± 2,1	11,1 ± 2,2	10,5 ± 3,2	11,6 ± 3,2	9,2 ± 1,3	23,6 ± 9,2	13,9 ± 3,0	9,7 ± 2,6	10,8 ± 4,3	
Œufs	31,6 ± 5,4	33,8 ± 6,1	56,2 ± 7,2	98,7 ± 6,2	112,6 ± 8,7	64,5 ± 7,6	43,26 ± 3,8	128,5 ± 15,8	132,5 ± 11,3	
Fruits	213,2 ± 25,8	208,1 ± 28,2	202,3 ± 23,5	196,1 ± 19,6	103,5 ± 18,4	183,8 ± 13,2	185,3 ± 25,2	145,6 ± 12,8	125,3 ± 15,6	
Légumes	271,2 ± 53,4	268,1 ± 45,4	177,3 ± 12,7	102,3 ± 45,3	97,9 ± 17,6	103,6 ± 31,3	107,2 ± 13,5	107,5 ± 15,2	95,2 ± 21,2	
Pain	263,4 ± 23,8	196,8 ± 19,3	200,2 ± 17,4	184,4 ± 18,4	190,8 ± 16,3	193,6 ± 12,1	126,3 ± 19,5	107,6 ± 16,3	87,1 ± 12,4	
Céréales	161,7 ± 29,4	128,4 ± 10,4	95,3 ± 13,2	107,2 ± 16,3	113,7 ± 11,3	128,7 ± 15,3	135,3 ± 17,4	108,5 ± 12,5	98,5 ± 9,4	
Pomme de terre	200,7 ± 35,9	189,6 ± 23,7	112,3 ± 13,6	56,7 ± 5,2	85,7 ± 10,3	97,8 ± 9,6	173,7 ± 12,3	32,6 ± 7,3	41,2 ± 16,2	
Légumes secs	79,4 ± 6,2	69,6 ± 7,3	59,2 ± 7,8	61,7 ± 8,6	58,3 ± 3,2	68,3 ± 5,6	71,2 ± 10,1	50,2 ± 6,7	55,8 ± 3,3	
Margarine	11,2 ± 3,1	11,6 ± 3,2	11,3 ± 3,7	12,8 ± 4,6	10,3 ± 2,7	11,0 ± 4,6	10,3 ± 1,7	10,3 ± 5,2	10,8 ± 1,6	
Huile	12,2 ± 3,4	13,5 ± 4,2	12,2 ± 3,2	13,5 ± 2,1	12,1 ± 2,7	11,7 ± 3,5	11,8 ± 2,3	10,6 ± 3,1	9,6 ± 2,3	
Huile d'olive	0	0	0	0	0	0	0	0	0	

Tableau 11 : Répartition des aliments consommés (exprimés en g/j) chez les patients comparés aux témoins

Les valeurs représentent la moyenne ± SD. La comparaison des moyennes est effectuée par le test "t" de Student entre les patients et les témoins. T : Témoins ; Groupe

I (GI) : HTA seule ; Groupe II(GII) : HTA + diabète ; Groupe III (GIII) : HTA + obésité ; Groupe IV (GIV) : HTA + diabète + obésité ; Groupe V (GV) : HTA + coronaropathie ; Groupe GVI (GVI) : HTA + coronaropathie + diabète ; Groupe VII (GVII) : HTA + coronaropathie + obésité ; Groupe VIII (GVIII) : HTA + coronaropathie + diabète + obésité.

En 1983, THELLE et al., ont constaté que la consommation de café bouilli (à la campagnarde ou à la turque) à raison de 9 tasses ou plus par jour est associée à une augmentation de la cholestérolémie de 10 % en moyenne chez l'homme et de 8 % chez la femme, avec une courbe effet dose statistiquement significative. En revanche, cette courbe effet dose n'est pas retrouvée pour les autres types de café (café instantané, filtré sur papier). Cette étude a été également confirmée par (ANTTI, 1993).

Il faut savoir que les moyens utilisés pour estimer quantitativement la ration alimentaire d'un sujet, ont des limites. Il est indispensable de compléter ces données brutes par des informations sur le comportement et l'environnement de l'enquêté. Il est bon de connaître le milieu social du sujet, cela influe sur ses habitudes alimentaires et permet de formuler de manière plus pertinente les questions concernant leur alimentation.

Ainsi, le bas niveau socio-économique, l'absence ou le manque de culture nutritionnelle de la population étudiée, influe considérablement sur le mode et les conditions d'alimentation. Certains patients ont un bas revenu et vivent dans des familles nombreuses, avec une hygiène alimentaire moyenne et une alimentation peu variée. Cependant, leur régime de type méditerranéen entraîne des teneurs en cholestérol total et en triglycérides qui sont seulement à la limite supérieure de la normale, comparées aux concentrations en cholestérol total et en triglycérides dans les pays industrialisés. (LCAZA et al, 2009;O'HRARE et al, 2002).

Notre population, constituée de 223 hommes et 225 femmes. L'interrogatoire a montré qu'elles ne fumaient pas. Pour les hommes, tous fumeurs, consommaient en moyenne un paquet par jour.

L'impact de la nutrition sur les maladies cardiovasculaires, et en particulier sur les cardiopathies ischémiques, passe par les teneurs en lipides sériques et par d'autres facteurs de risque (obésité, diabète, tabagisme, sédentarité), dont la genèse ou les conséquences sont influencées par les facteurs nutritionnels.

Le régime de type méditerranéen chez certains groupes de patients maintient les paramètres lipidiques (CT et TG) à la limite supérieure des valeurs usuelles. Ce régime devrait protéger contre tout risque de maladie coronarienne, comme s'accordent à le préciser de nombreux auteurs. De plus, la mise en évidence d'une relation individuelle entre un comportement alimentaire et une maladie, ne signifie pas l'existence d'une relation causale entre le facteur alimentaire et la maladie. Les patients de cette étude ont un apport énergétique équilibré malgré une alimentation très peu variée. De plus, ces patients ne suivent pas de régime particulier malgré leur pathologie.

Il est probable que d'autres facteurs de risque (obésité, diabète, tabagisme, sédentarité) contribuent pour une grande part dans l'apparition des troubles cardiovasculaires chez ces sujets.

Cependant, quelques conseils nutritionnels individuels seraient bénéfiques pour chaque patient. Ces conseils sont, cependant, plus préventifs que curatifs. Ainsi, il est nécessaire de:

- Réduire la consommation d'aliments riches en cholestérol sans les exclure totalement.

- Préférer les graisses insaturées aux graisses saturées
- Prendre un peu plus de lait et de produits laitiers
- Manger plus de poisson
- Modérer les apports sodés
- Modérer la consommation de café et cesser de fumer
- Modérer les boissons sucrées (limonade) et prendre plus d'eau
- Pratiquer des exercices physiques quotidiens et réguliers.

Ces conseils s'adressent le plus souvent aux patients obèses, mais les patients hypertendus et diabétiques peuvent également les suivre.

De plus, une meilleure répartition calorique de la ration alimentaire au cours des repas est conseillée.

III- Teneurs en lipides et en protéines chez les patients à haut risque d'athérosclérose

L'hypertension artérielle (HTA) et l'athérosclérose sont deux pathologies étroitement associées. Elles sont responsables de la majeure partie des décès dus aux maladies cardiovasculaires.

Par ses effets sur la paroi artérielle, l'HTA agit comme un "promoteur" des désordres du métabolisme des lipides et du développement de l'athérosclérose chez les sujets hypercholestérolémiques (MAZZAGLIA et al, 2009).

Quelque soit le processus initial de la lésion artérielle, celle-ci se développe d'autant plus rapidement et intensément que le sujet a d'autres facteurs de risque tels que le diabète ou l'obésité. Plusieurs études ont montré que l'hypertension artérielle augmente la prévalence et la sévérité de la maladie coronarienne chez les diabétiques. Entre autres, l'étude FRAMINGHAM montre que la mortalité par maladie cardiovasculaire chez les sujets diabétiques est nettement plus importante lorsque les sujets sont hypertendus (KANNEL et WOLF, 2008). De plus, les anomalies au niveau des lipides sériques sont plus fréquemment observées chez les diabétiques non insulino-dépendants (DNID) que chez les diabétiques insulino-dépendants (DID), avec une augmentation des teneurs sériques en cholestérol et en triglycérides (TOMOKO et al, 2006). La présence d'une obésité est 1,5 à 3 fois plus fréquente en cas de DNID (TASKINEN, 1990). Les effets cardiovasculaires de l'hypertension artérielle et de l'obésité sont sensiblement différents mais se potentialisent pour altérer la fonction cardiaque et la circulation coronaire (RAISON, 1992). De plus, une corrélation positive existe entre poids et pression artérielle et elle est plus importante dans les populations où la prévalence de l'obésité et de l'HTA est élevée (Etats unis, pays occidentaux) ou s'il existe des antécédents familiaux d'HTA. La relation poids-pression artérielle est du même ordre d'intensité chez l'homme et la femme, mais elle diminue nettement avec l'âge ([VERDECCHIA et al](#) _ [TRIMARCO, 2008](#)).

L'HTA et l'obésité s'accompagnent souvent d'autres anomalies métaboliques telles que l'hypertriglycéridémie, le diabète, qui accentuent le risque de complications cardiovasculaires (REAVEN, 1991).

Les mécanismes pathogènes par lesquels l'HTA accélère l'athérosclérose chez les individus avec une hypercholestérolémie et d'autres facteurs de risque ne sont pas encore élucidés (RAISON, 1992).

Le but de notre étude est donc d'évaluer les effets de l'hypertension artérielle associée ou non à d'autres facteurs de risque d'athérosclérose tels que le diabète ou l'obésité, et en présence ou non de coronaropathie, sur les teneurs sériques en lipides et en protéines. De plus, ce travail, permet de déterminer si certains de ces paramètres peuvent être de bons indicateurs du haut risque d'athérosclérose.

III.1. Résultats

Les résultats obtenus chez les femmes ne présentent pas de différence significative avec ceux des hommes, et ceci aussi bien dans les groupes de patients que dans le groupe témoin. Nous avons donc traité les valeurs ensembles.

III.1.1. teneurs sériques en protéines, albumine, globulines et apoprotéines

Aucune différence significative des teneurs sériques en protéines totales, albumines et globulines n'est notée chez tous les patients hypertendus comparés aux témoins. De plus, les comparaisons intergroupes ainsi que celle des groupes de patients avec deux ou plusieurs facteurs de risque d'athérosclérose avec le groupe G1 (hypertension seule) ne montre aucune différence significative. (Tableau 12).

Les teneurs en Apo AI sont diminuées dans le groupe G1 ($P < 0,05$), GII, GIII, GIV, GV, GVI, GVII et GVIII ($P < 0,001$) comparées aux valeurs du groupe témoins (Tableau 13). Comparées aux patients du groupe G1 avec hypertension seule Une diminution progressive de l'Apo AI en fonction du nombre de facteurs de risque de l'athérosclérose est notée chez les patients des groupes GII, GIII, GIV ($P < 0,05$), GV ($P < 0,01$). Les valeurs les plus diminuées ont été notées chez les patients hypertendus ayant fait un accident coronarien et étant obèses et/ ou diabétiques GVI, GVII et GVIII ($P < 0,001$). Une augmentation significative des teneurs en Apo B100 est notée chez les patients des groupes GII ($P < 0,05$), GIII, GIV, GV, GVI ($P < 0,01$), GVII et GVIII ($P < 0,001$), comparées à celles des témoins. La valeur la plus élevée de l'Apo B100 est notée dans le groupe de patients avec une HTA associée à un diabète et/ou une obésité et ayant fait un accident coronarien (GVIII), comparée à celle des témoins [$1,45 \pm 0,18$ g/l (GVII), $1,49 \pm 0,12$ g/l (GVIII) vs $1,00 \pm 0,25$ g/l (témoins)]. Comparées aux patients du groupe G1 présentant une hypertension seule, on note une augmentation des teneurs en Apo B100 chez les patients des groupes GVI, GVII ($P < 0,01$) et GVIII ($P < 0,001$). Cependant, les patients des groupes GII, GIII et GIV présentent également des valeurs élevées mais non significatives comparées à celles du groupe G1 (Tableau 13).

Paramètres	T	GI	GII	GIII	GIV	GV	GVI	GVII	GVIII
Protéines totales (g/l)	68,52 ± 4,74	78,22 ± 21,04	79,40 ± 21,47	79,06 ± 20,93	78,03 ± 20,57	78,37 ± 20,37	78,81 ± 21,13	79,27 ± 21,25	80,63 ± 23,75
Albumine (g/l)	43,38 ± 5,35	46,93 ± 12,62	47,64 ± 13,05	47,43 ± 12,56	46,82 ± 12,34	47,02 ± 12,22	47,28 ± 12,67	47,56 ± 12,75	48,38 ± 14,25
α ₁ globulines (g/l)	2,74 ± 0,19	3,13 ± 0,84	3,18 ± 0,87	3,16 ± 0,83	3,12 ± 0,82	3,13 ± 0,81	3,15 ± 0,84	3,17 ± 0,85	3,22 ± 0,95
α ₂ globulines (g/l)	5,48 ± 0,38	6,26 ± 1,68	6,35 ± 1,74	6,32 ± 1,67	6,24 ± 1,64	6,27 ± 1,63	6,30 ± 1,69	6,34 ± 1,70	6,45 ± 1,90
β globulines (g/l)	8,22 ± 0,57	9,39 ± 2,52	9,53 ± 2,61	9,49 ± 2,51	9,36 ± 2,47	9,40 ± 2,44	9,45 ± 2,53	9,51 ± 2,55	9,67 ± 2,85
γ globulines (g/l)	10,96 ± 0,76	12,52 ± 3,37	12,70 ± 3,48	12,65 ± 3,35	12,48 ± 3,29	12,54 ± 3,26	12,61 ± 3,38	12,68 ± 3,40	12,90 ± 3,80

Tableau 12 : Teneurs sériques en protéines totales, albumine, et globulines sériques chez les patients comparés aux témoins

Les valeurs représentent la moyenne ± SD, La comparaison des moyennes est effectuée par le test "t" de Student entre les patients et les témoins et par le test de "Kruskal Wallis 1- way Anova procedure" entre les patients des groupes II, III, IV, V, VI, VII et VIII et les patients du groupe I. T : Témoins ; Groupe I (GI) : HTA seule ; Groupe II(GII) : HTA + diabète ; Groupe III (GIII) : HTA + obésité ; Groupe IV (GIV) : HTA + diabète + obésité ; Groupe V (GV) : HTA + coronaropathie ; Groupe GVI (GVI) : + coronaropathie + diabète ; Groupe VII (GVII) : HTA + coronaropathie + obésité ; Groupe VIII (GVIII) : HTA + coronaropathie + diabète + obésité.

Groupes	Apo AI (g/l)	Apo B100 (g/l)
Témoins	1,49 ± 0,25	1,00 ± 0,25
GI	1,08 ± 0,06*	1,17 ± 0,13
GII	0,72 ± 0,05 ^{***##}	1,23 ± 0,19*
GIII	0,74 ± 0,11 ^{***##}	1,31 ± 0,23 ^{***}
GIV	0,71 ± 0,06 ^{***##}	1,29 ± 0,15 ^{***}
GV	0,45 ± 0,06 ^{***##}	1,37 ± 0,16 ^{***##}
GVI	0,23 ± 0,05 ^{***###}	1,39 ± 0,17 ^{***##}
GVII	0,25 ± 0,04 ^{***###}	1,45 ± 0,18 ^{***###}
GVIII	0,19 ± 0,04 ^{***###}	1,49 ± 0,12 ^{***###}

Les valeurs représentent la moyenne ± SD, La comparaison des moyennes est effectuée par le test "t" de Student entre les patients et les témoins et par le test de "Kruskal Wallis 1- way Anova procedure" entre les patients des groupes II, III, IV, V, VI, VII et VIII et les patients du groupe I. T : Témoins ; Groupe I (GI) : HTA seule ; Groupe II(GII) : HTA + diabète ; Groupe III (GIII) : HTA + obésité ; Groupe IV (GIV) : HTA + diabète + obésité ; Groupe V (GV) : HTA + coronaropathie ; Groupe GVI (GVI) : HTA + coronaropathie + diabète ; Groupe VII (GVII) : HTA + coronaropathie + obésité ; Groupe VIII (GVIII) : HTA + coronaropathie + diabète + obésité. : Patients vs. Témoins ; * : GI vs (GII, GIII, GIV, GV, GVI, GVII et GVIII).^{***} P<0.05; ^{##} P<0.01; ^{###} P<0.001.

Tableau 13: Teneurs sérique en Apoprotéines AI et B100

III.1.2. teneurs sériques en lipides

Une augmentation significative des concentrations en triglycérides (TG) est notée dans les huit groupes de patients ($P < 0,001$) comparés au groupe témoin (Tableau 14). Ces concentrations sont 1,8- à 2,3-fois supérieures chez tous les groupes de patients comparés aux témoins. Les teneurs en TG sont plus importantes dans les groupes de patients ayant fait un accident coronarien (GV, GVI, GVI et GVIII), respectivement $1,79 \pm 0,55$ mmol/l, $1,91 \pm 0,54$ mmol/l, $1,88 \pm 0,57$ mmol/l et $1,96 \pm 0,69$ mmol/l comparées à la valeur témoin ($0,85 \pm 0,36$ mmol/l). Les autres comparaisons entre les groupes de patients avec deux ou plusieurs facteurs de risque d'athérosclérose avec le groupe GI (hypertension seule) ne montrent aucune différence significative.

La distribution des TG sériques entre les différentes fractions de lipoprotéines, montre que la plus grande part des triglycérides est portée par les fractions VLDL chez les patients à haut risque d'athérosclérose du groupe GI ($P < 0,01$), ainsi le reste des patients ($P < 0,001$), comparés aux témoins. Elle représente 49%, 47%, 48%, 46%, 45%, 44%, 44%, 43% et 52% pour la fraction VLDL et 29%, 29%, 29%, 29%, 30%, 29%, 30%, 29% et 31% pour la fraction LDL chez les groupes GI, GII, GIII, GIV, GV, GVI, GVII, GVIII et témoins,

respectivement.

Une augmentation significative des teneurs en cholestérol total (CT) est notée chez les patients des groupes GI, GII et GIII ($P < 0,01$), GIV, GV, GVI, GVII et GVIII ($P < 0,001$), comparés aux témoins (Tableau 15). Les teneurs en cholestérol total sont 1,3- à 1,6-fois supérieures chez tous les patients à haut risque d'athérosclérose, comparés aux témoins. Les teneurs en cholestérol total sont 1,2-fois supérieures ($P < 0,05$) chez les patients présentant trois facteurs de risque (GVI, GVII) et quatre facteurs de risque (GVIII), Comparés aux patients avec hypertension seule (GI). Ces teneurs en cholestérol total sont plus importantes lorsque les patients ont fait un accident coronarien (GV, GVI, GVII et GVIII) respectivement $6,87 \pm 0,39$ mmol/l, $7,34 \pm 0,31$ mmol/l, $7,22 \pm 0,29$ mmol/l et $7,39 \pm 0,39$ mmol/l. Comparées aux patients du groupe GI avec hypertension seule, les teneurs en cholestérol total sont significativement différentes de celles des patients ayant fait un accident coronarien et qui sont respectivement les patients du groupe GV ($P < 0,05$), GVI, GVII et GVIII ($P < 0,01$). Une augmentation significative du cholestérol libre (Tableau 16) est notée chez tous les patients comparés aux témoins ($P < 0,001$). Comparés au groupe GI, le cholestérol libre est significativement élevé chez les patients du groupe GIV ($P < 0,01$), ainsi que les patients des groupes GV, GVI, GVII et GVIII ($P < 0,001$). Comparés aux témoins, les Esters de cholestérol sont significativement diminués chez les patients des groupes GII et GIII ($P < 0,05$), GIV et GV ($P < 0,01$) ainsi que les groupes GVI, GVII et GVIII ($P < 0,001$). Cependant, une diminution significative des esters de cholestérol est notée chez les patients des groupes GIV ($P < 0,05$), GV ($P < 0,01$), GVI, GVII et GVIII ($P < 0,001$), comparés aux patients du groupe GI avec hypertension seule. Une diminution significative des phospholipides est notée chez tous les patients de cette étude comparés aux témoins ($P < 0,001$). Aucune différence significative n'est observée lors de la comparaison entre les groupes GII, GIII, GIV, GV, GVI, GVII et GVIII (patients avec deux ou plusieurs facteurs de risque d'athérosclérose et ayant fait un accident coronarien ou non) et les patients du groupe GI (avec hypertension seule).

Une corrélation positive significative est notée entre la teneur en cholestérol total et la teneur en Apo B100 dans les huit groupes de patients hypertendus avec un ou plusieurs facteurs de risque d'athérosclérose et ayant fait ou non un accident coronarien (GI: $r = 0,67$; $P < 0,05$; GII: $r = 0,72$; $P < 0,05$; GIII: $r = 0,77$; $P < 0,05$; GIV: $r = 0,74$; $P < 0,05$; GV: $r = 0,83$; $P < 0,01$; GVI: $r = 0,85$; $P < 0,01$; GVII: $r = 0,89$; $P < 0,01$ et GVIII: $r = 0,92$; $P < 0,01$).

Paramètres	T	GI	GII	GIII	GIV	GV	GVI	GVII	GVIII
TG (mmol/l)	0,85 ± 0,36	1,57± 0,45***	1,69 ± 0,44***	1,66 ± 0,47***	1,71 ± 0,40***	1,79 ± 0,55***	1,91 ± 0,54***	1,88 ± 0,57***	1,96 ± 0,69***
TG-VLDL (mmol/l)	0,44 ± 0,15 52%	0,77 ± 0,27* 49%	0,79 ± 0,14*** 47%	0,79 ± 0,13*** 48%	0,79 ± 0,18*** 46%	0,80 ± 0,18*** 45%	0,83 ± 0,23*** 44%	0,82 ± 0,17*** 44%	0,85 ± 0,31*** 43%
TG-LDL (mmol/l)	0,26 ± 0,09 31%	0,46 ± 0,17* 29%	0,49 ± 0,12*** 29%	0,48 ± 0,17* 29%	0,49 ± 0,15*** 29%	0,53 ± 0,16*** 30%	0,56 ± 0,15*** 29%	0,56 ± 0,11*** 30%	0,56 ± 0,19*** 29%
TG- HDL ₂ (mmol/l)	0,08 ± 0,02 9%	0,08 ± 0,03 5%	0,10 ± 0,05 6%	0,09 ± 0,04 5%	0,11 ± 0,03# 6%	0,13 ± 0,04### 7%	0,16 ± 0,06### 8%	0,15 ± 0,08# 8%	0,17 ± 0,09### 9%
TG- HDL ₃ (mmol/l)	0,07 ± 0,03*** 8%	0,26 ± 0,07*** 17%	0,31 ± 0,13*** 18%	0,30 ± 0,11*** 18%	0,32 ± 0,13*** 19%	0,33 ± 0,11*** 18%	0,36 ± 0,16*** 19%	0,35 ± 0,15*** 18%	0,38 ± 0,19*** 19%

Tableau 14 : Teneurs sériques en triglycérides (TG) et leur répartition entre les différentes fractions lipoprotéiques : VLDL, LDL, HDL₂ et HDL₃(exprimés en mmol/l et en %) chez les patients comparés aux témoins

Les valeurs représentent la moyenne ± SD, La comparaison des moyennes est effectuée par le test "t" de Student entre les patients et les témoins et par le test de "Kruskal Wallis 1- way Anova procedure" entre les patients des groupes II, III, IV, V, VI, VII et VIII et les patients du groupe I. La comparaison des pourcentages est effectuée par le test de χ^2 . T : Témoins ; Groupe I (GI) : HTA seule ; Groupe II(GII) : HTA + diabète ; Groupe III (GIII) : HTA + obésité ; Groupe IV (GIV) : HTA + diabète + obésité ; Groupe V (GV) : HTA + coronaropathie ; Groupe GVI (GVI) : HTA + coronaropathie + diabète ; Groupe VII (GVII) : HTA + coronaropathie + obésité ; Groupe VIII (GVIII) : HTA + coronaropathie + diabète + obésité. * : Patients vs. Témoins ; #: GI vs (GII, GIII, GIV, GV, GVI, GVII et GVIII). ## P<0.05; ###** P<0.01; **** P<0.001.

Paramètres	T	GI	GII	GIII	GIV	GV	GVI	GVII	GVIII
CT (mmol/l)	4,59 ± 0,85	6,13 ± 0,75***	6,42 ± 0,59***	6,49 ± 0,62***	6,60 ± 0,31***	6,87 ± 0,39***	7,34 ± 0,31***	7,22 ± 0,28***	7,39 ± 0,39***
CT-VLDL (mmol/l)	0,92 ± 0,16 20%	1,77 ± 0,09*** 29%	1,97 ± 0,14*** 31%	1,86 ± 0,11*** 29%	2,07 ± 0,13*** 31%	2,24 ± 0,14*** 33%	2,41 ± 0,24*** 33%	2,40 ± 0,26*** 34%	2,53 ± 0,27*** 35%
CT-LDL (mmol/l)	1,06 ± 0,46 23%	2,90 ± 0,19*** 47%	3,50 ± 0,17*** 54%	3,42 ± 0,14*** 53%	3,57 ± 0,22*** 54%	3,84 ± 0,24*** 56%	4,25 ± 0,18*** 58%	4,12 ± 0,16*** 57%	4,29 ± 0,19*** 58%
CT- HDL ₂ (mmol/l)	1,04 ± 0,18 23%	0,68 ± 0,15*** 11%	0,49 ± 0,07*** 8%	0,54 ± 0,09*** 9%	0,46 ± 0,06*** 8%	0,38 ± 0,06*** 5%	0,31 ± 0,03*** 4%	0,33 ± 0,05*** 4%	0,26 ± 0,02*** 3%
CT- HDL ₃ (mmol/l)	1,57 ± 0,16 34%	0,78 ± 0,09*** 13%	0,53 ± 0,06*** 6%	0,56 ± 0,07*** 9%	0,49 ± 0,04*** 7%	0,42 ± 0,03*** 6%	0,36 ± 0,04*** 5%	0,38 ± 0,06*** 5%	0,31 ± 0,03*** 4%

Tableau 15 : Teneurs sériques en cholestérol total (CT) et leur répartition entre les différentes fractions lipoprotéiques : VLDL, LDL, HDL₂ et HDL₃(exprimés en mmol/l et en %) chez les patients comparés aux témoins

Les valeurs représentent la moyenne ± SD, La comparaison des moyennes est effectuée par le test "t" de Student entre les patients et les témoins et par le test de "Kruskal Wallis 1- way Anova procedure" entre les patients des groupes II, III, IV, V, VI, VII et VIII et les patients du groupe I. La comparaison des pourcentages est effectuée par le test de χ^2 . T : Témoins ; Groupe I (GI) : HTA seule ; Groupe II(GII) : HTA + diabète ; Groupe III (GIII) : HTA + obésité ; Groupe IV (GIV) : HTA + diabète + obésité ; Groupe V (GV) : HTA +

coronaropathie ; Groupe GVI (GVI) : HTA + coronaropathie + diabète ; Groupe VII (GVII) : HTA + coronaropathie + obésité ; Groupe VIII (GVIII) : HTA + coronaropathie + diabète + obésité. * : Patients vs. Témoins ; # : GI vs (GII, GIII, GIV, GV, GVI, GVII et GVIII). *# P<0.05; ##** P<0.01; *** ### P<0.001..

Paramètres	T	GI	GII	GIII	GIV	GV	GVI	GVII	GVIII
TG (mmol/l)	0,85 ± 0,36	1,57± 0,45***	1,69 ± 0,44**	1,66 ± 0,47**	1,71 ± 0,40**	1,79 ± 0,55**	1,91 ± 0,54**	1,88 ± 0,57**	1,96 ± 0,69**
CL (mmol/l)	0,72 ± 0,11	3,15 ± 0,31***	3,98 ± 0,14***	3,73 ± 0,23**	4,27± 0,10**	4,87±0,18**	6,11 ± 0,12***	5,95± 0,14**	6,38 ±0,19**
EC (mmol/l)	3,87 ± 1,52	2,98 ± 0,88	2,51 ± 0,32	2,65 ± 0,48	2,32 ± 0,20	2,01 ± 0,18*	1,22 ± 0,15**	1,28 ± 0,20*	0,91 ± 0,12**
PL (mmol/l)	2,55 ± 0,35	1,33 ± 0,13***	1,37± 0,12**	1,36 ± 0,17**	1,46 ± 0,18**	1,37 ± 0,13**	1,24 ± 0,07**	1,35 ± 0,09**	1,41 ± 0,05**

Tableau 16 : Teneurs sériques des différents lipides [Triglycérides (TG), Cholestérol libre (CL), Esters de cholestérol (EC) et des phospholipides (PL) [(exprimés en mmol/l)] chez les patients comparés aux témoins

Les valeurs représentent la moyenne ± SD, La comparaison des moyennes est effectuée par le test "t" de Student entre les patients et les témoins et par le test de "Kruskal Wallis 1- way Anova procedure" entre les patients des groupes II, III, IV, V, VI, VII et VIII et les patients du groupe I. T : Témoins ; Groupe I (GI) : HTA seule ; Groupe II(GII) : HTA + diabète ; Groupe III (GIII) : HTA + obésité ; Groupe IV (GIV) : HTA + diabète + obésité ; Groupe V (GV) : HTA + coronaropathie ; Groupe GVI (GVI) : HTA + coronaropathie + diabète ; Groupe VII (GVII) : HTA + coronaropathie + obésité ; Groupe VIII (GVIII) : HTA + coronaropathie + diabète + obésité. * : Patients vs. Témoins ; # : GI vs (GII, GIII, GIV, GV, GVI, GVII et GVIII). *# P<0.05; ##** P<0.01; *** ### P<0.001..

III.2. Discussion

L'HTA associée ou non à l'obésité ou au diabète, avec ou sans coronaropathie, ne modifie pas les teneurs en protéines et albumines chez le patients de notre étude. Une diminution significative des concentrations en apoprotéine (Apo AI) est notée chez tous les patients hypertendus comparés aux témoins. Cette diminution est progressive et les valeurs les plus faibles sont observées chez les groupes de patients GVI, GVII et GVIII, patients avec le nombre le plus élevé de facteurs de risque d'athérosclérose, comparés aux patients du groupe GI avec hypertension seule. Aucune différence significative n'est notée entre le diabète et l'obésité sur les teneurs en Apo AI chez les patients du groupe GII, comparés au groupe GIII et les patients du groupe GVI, comparés au groupe GVII. Les valeurs de l'Apo AI qui varient de 1,08 ± 0,06 g/l (GI) à 0,19 ± 0,04 g/l (GVIII), se situent au dessous des limites de la normale selon certaines études qui ont rapporté que les teneurs en Apo AI chez des sujets témoins normolipidémiques sont de 1,25 ± 0,25 g/l pour les hommes et de 1,55 ± 0,19 g/l pour les femmes de 51 à 6 ans, contre 1,39 ± 0,21 g/ chez les hommes et de 1,64 ± 0,35 g/l pour le femmes de plus de 60 ans. Ceci montre bien qu'en fonction de l'âge et du sexe des augmentations existent (FERRER et al, 2002; ALAUPOVIC et al, 1988; TURPIN, 1989). La diminution de la teneur en Apo AI chez les patients de cette étude et surtout chez ceux ayant fait un accident coronarien est en accord avec les résultats de certaines études qui

ont montré que plus la lésion coronarienne est importante, plus la concentration en Apo AI est faible et qu'il existe une relation inverse entre les teneurs en Apo AI et le degré d'atteinte coronarienne (VASAN, 2006; MEISINGER et al, 2005; STEINMETZ et al 1998; BREIER et al, 1989). Ceci, et comme rapporté par certaines études ([TOHIDI et al, 2010](#); [PATEL et al, 2010](#)), indique que la teneur en Apo AI peut être considérée dans la population étudiée comme un bon indice de prédiction et de prévention contre la maladie coronarienne.

En ce qui concerne la teneur en Apo B100, qui est représentative des LDL, fraction considérée comme favorisant le risque d'athérosclérose (BANG et al, 2008), elle augmente progressivement et significativement chez les patients des groupes GII ($P < 0,05$); GIII, GIV, GV, GVI ($P < 0,01$); GVII et GVIII ($P < 0,001$), comparés aux témoins. Une augmentation significative est notée chez les patients ayant fait un accident coronarien et présentant plusieurs facteurs de risque d'athérosclérose. Ces patients sont ceux des groupes GV, GVI, GVII ($P < 0,01$) et GVIII ($P < 0,001$), Comparés au patients du groupe GI (avec hypertension seule). Les résultats montrent donc que les patients ayant une hypertension associée à l'obésité et/ou au diabète et avec une coronaropathie présentent des teneurs en Apo B100 significativement plus importantes que celles des témoins. Cette teneur en Apo B100, associée à l'obésité ou au diabète, potentialise et accentue le risque d'athérosclérose, surtout lorsque ces valeurs dépassent la limite supérieure de la normale (1,30 g/l) (TURPIN, 1989).

Nos résultats chez les patients des groupes GI et GII se rapprochent des valeurs présentées par (FRUCHART et al, 1982) chez des patients coronariens avec différents degrés d'atteinte coronaire ($0,98 \pm 0,19$ à $1,24 \pm 0,13$ g/l, contre $1,17 \pm 0,13$ à $1,23 \pm 0,19$ g/l). Les teneurs en Apo B100 chez les groupes GII, GIII, GIV, GV, GVI, GVII et GVIII sont nettement supérieures et varient de ($1,31 \pm 0,23$ à $1,49 \pm 0,12$ g/l).

Cette augmentation de l'Apo B100 est en général associée à une hypertriglycéridémie (SUPERKO, 2009; PAUL, 2002; TURPIN, 1989), car l'Apo B100 est aussi portée par les VLDL (BADALOO et al, 2005), et la majorité des hypertriglycéridémies sont en pratique liées à une augmentation de la concentration en VLDL (VANDERLAAN et al, 2009; HOKANSON, 2002; BRUCKERT et al, 1992). En effet, les patients de cette étude présentent des teneurs élevées en triglycérides, comparés aux témoins. Des teneurs élevées en Apo B100 sont aussi notées chez les patients avec un diabète ou une obésité avec ou sans coronaropathie, comparée aux témoins. De plus, une corrélation positive, significative est notée entre les teneurs en cholestérol total et les valeurs en Apo B100 dans les huit groupes d'hypertendus. Les coefficients de corrélation les plus importants sont retrouvés chez les patients hypertendus avec plusieurs facteurs de risque et ayant fait un accident coronarien: (GV: $r = 0,83$; $P < 0,01$; GVI: $r = 0,85$; $P < 0,01$; GVII: $r = 0,89$; $P < 0,01$ et GVIII: $r = 0,92$; $P < 0,01$ respectivement.

Des études angiographiques "cas-témoins" suggèrent que le dosage de l'Apo B100 représente un bon marqueur du risque coronarien. Par contre le dosage de l'Apo AI ne paraît pas fournir plus d'informations que celui du C-HDL (CONTOIS et al, 2009; LUC et al, 2006).

Les teneurs en cholestérol libre sont significativement élevées dans les différents groupes d'hypertendus comparés aux témoins. Les teneurs les plus élevées sont observées chez les patients du groupe GIV ainsi que chez les patients avec plusieurs facteurs de risque d'athérosclérose et surtout ceux ayant fait un accident coronarien (GV, GVI, GVII et GVIII). Les Esters de cholestérol sont significativement diminués chez tous les patients de notre étude, comparés aux témoins. Une augmentation significative et similaire des teneurs en cholestérol total (CT), cholestérol libre (CL) et triglycérides (TG) est notée chez tous les groupes de patients hypertendus, comparés aux témoins. De plus, les concentrations les

plus importantes de ces trois paramètres (CT, CL et TG) sont retrouvées chez les patients ayant fait un accident coronarien (GV, GVI, GVII et GVIII). Ainsi, les autres facteurs de risque, diabète ou obésité, augmentent aussi les valeurs de ces trois paramètres. En effet, les teneurs élevées en cholestérol total et en triglycérides, sont deux facteurs indépendants, mais ils se potentialisent pour accentuer le degré d'atteinte des coronaires et leur association donne l'incidence d'accidents coronariens la plus élevée. De plus, TURPIN, 1989 a proposé des teneurs sériques "normales" pour le CT et les TG: $\leq 2\text{g/l}$ pour le CT, avec une tolérance jusqu'à $2,2\text{ g/l}$ à 40 ans et $2,4\text{ g/l}$ à 60 ans et $1,5$ à 2 g/l pour les triglycérides.

Chez les patients étudiés, une augmentation des teneurs en TG est notée, comparés aux témoins. Cependant, avec des valeurs de $1,38 \pm 0,39$ à $1,96\text{ g/l}$, les teneurs en TG restent dans les limites de la normale. Ces résultats sont supérieures à ceux présentées par (FRUCHART et al, 1982) avec des valeurs de l'ordre $1,12 \pm 0,49$ à $1,13 \pm 0,63\text{ g/l}$. Mais se sont les teneurs élevées en cholestérol (plus de 3 g/l) et qui dépassent le seuil de tolérance indiqué par (TURPIN, 1989) qui sont le meilleur indicateur de la maladie coronarienne. Les plus importantes teneurs en CT et qui restent dans la limite supérieure de la normale sont retrouvées chez les patients hypertendus ayant fait un accident coronarien et avec plusieurs facteurs de risque d'athérosclérose (GV: $2,66 \pm 0,15\text{g/l}$; GVI: $2,84 \pm 0,12\text{ g/l}$; GVII: $2,80 \pm 0,11$ et GVIII: $2,86 \pm 0,15\text{ g/l}$).

TURPIN, 1989 a proposé quelques recommandations pour le contrôle des hyperlipidémies: - Une cholestérolémie de $2,5$ à 3 g/l et une triglycéridémie $< 2\text{ g/l}$, il est nécessaire d'évaluer le risque coronarien global, antécédents familiaux de coronaropathie, hypertension artérielle, diabète, tabagisme, sexe masculins, faible taux en C-HDL ($<0,35\text{ g/l}$).

La population étudiée présente bien les mêmes critères, à savoir des teneurs élevées en CT et des valeurs en TG inférieures à 2 g/l . Ces patients sont hypertendus, certains sont diabétiques et certains présentent des antécédents familiaux de coronaropathie.

L'incidence de l'athérosclérose coronarienne est en relation étroite avec le niveau de la cholestérolémie et à un degré moindre avec l'hypertriglycéridémie (INGELSSON et al, 2007; TIROSH et al, 2007; Turpin, 1989). De plus, les données cliniques apportent quotidiennement la preuve d'une interrelation entre le pouvoir athérogène des hyperlipidémies et une affection sous-jacente (diabète, obésité) (TASKINEN, 1990; FRUCHART, 1986).

En effet, au cours du diabète (DID ou DNID) il est observé une augmentation des teneurs sériques en cholestérol et en triglycérides (TOMOKO et al, 2006). De plus, l'HTA et ses effets mécaniques sur la paroi artérielle, favorise l'infiltration des lipides et la formation des stries lipidiques qui évoluent en plaques d'athérome, ultime étape du processus d'athérogénèse.

L'HTA qu'elle soit ou non associée à un autre facteur de risque (obésité ou diabète), avec ou sans coronaropathie, ne modifie pas les teneurs sériques en protéines et albumine. L'Apo AI, principale apoprotéines des HDL et l'Apo B100, principale apoprotéine des LDL, sont corrélées avec la coronaropathie. Cependant, l'augmentation associée (cholestérol total et triglycérides) est considérée comme un bon indicateur permettant de dépister l'apparition d'une athérosclérose, aboutissant ainsi à des accidents coronariens.

IV – Etude quantitative et qualitative des lipoprotéines chez des patients à haut risque d'athérosclérose

L'hyperlipidémie (cholestérol total et triglycérides) est un facteur important dans le développement de l'athéromatose coronarienne. Le lien entre un taux élevé de cholestérol sérique et l'apparition de cette maladie est maintenant bien établi.

En raison de multiples travaux effectués sur le transport et le métabolisme des lipides plasmatiques, les corrélations entre l'athérome et les différentes classes de lipoprotéines ont été établies, que ces lipoprotéines soient de très basse (VLDL), Basse (LDL) ou haute (HDL) densité (MORA et al, 2009; PARISH et al, 2009). D'autres études, montrent que le dosage des paramètres lipoprotéiques, permet de mieux prédire le risque coronarien et les manifestations cliniques d'une athérosclérose coronarienne (MASULLI et al, 2009; OTVOS et al, 2006; LI et al, 2006; SHARRETT et al, 2001).

La comparaison du cholestérol-HDL (C-HDL) avec le cholestérol total (CT) a permis d'établir un indice d'athérogénicité, le plus utilisé est le rapport CT/C-HDL (TOHIDI et al, 2010; GENEST et al, 2009; INGELSSON et al, 2007).

Toutes les études épidémiologiques (MASULLI et al, 2009; MORA et al, 2009; PARISH et al, 2009; OTVOS et al, 2006) s'accordent sur le fait que les taux élevés en C-LDL et des taux faibles en C-HDL sont de puissants facteurs de risque de la maladie cardiovasculaire. En réalité, le C-HDL ne constitue qu'une approche indirecte du risque cardiovasculaire, la fraction athérogène étant le C-LDL (BARTER, 2009; BROWN et al, 2007). Il est donc recommandé d'utiliser la concentration en LDL comme paramètre primaire dans le diagnostic et le traitement d'une hypercholestérolémie (TAKAHASHI et al, 2010; THOMPSON, 2010). Des angiographies coronariennes qui permettent d'observer la progression de la maladie chez ces patients coronariens, ont montré que les augmentations des concentrations en C-LDL et de la valeur du rapport CT/C-HDL sont associées à une "croissance" des lésions athéroscléreuses (TARDIF, 2009; LAMON-FAVA et al, 2008; INGELSSON et al, 2007; PERSKI et al, 1992; BLANKENHORN et al, 1990). Ce sont les teneurs élevées en CT, C-LDL et Apo B100 et les teneurs faibles en C-HDL, C-HDL₂ et Apo AI qui sont les mieux corrélés avec l'augmentation du risque de maladie coronarienne précoce (MORA et al, 2009; PARISH et al, 2009; SHARRETT et al, 2001).

Parmi les deux sous-fractions HDL, c'est la sous-fraction HDL₂ (C-HDL₂) qui est la plus protectrice comparée à la sous-fraction HDL₃ (C-HDL₃)(NATARAJAN et al, 2010), et toute diminution de la concentration en C-HDL₂ est associée à un risque accru d'athérosclérose coronarienne. Cette sous-fraction HDL₂ contient une importante quantité d'esters de cholestérol (EC) et d'Apo E (ROCHE et al, 1991).

Les apoprotéines jouent un rôle essentiel dans l'hydrosolubilité, le maintien de l'intégrité structurale et la spécificité fonctionnelle des lipoprotéines, et la plupart de ces apoprotéines augmentent sensiblement à l'âge adulte. Chez la femme, en période d'activité génitale, les teneurs en Apo AI, AII, CI et E sont plus importantes que chez l'homme, la teneur en Apo B est faible alors que les teneurs en Apo CII, CIII ne montrent pas de différence entre les deux sexes (ALAUPOVIC et al, 1988).

CROUSE et al, 1985, ont noté chez les patients atteints d'une maladie cardiovasculaire, une diminution de la taille de la particule LDL comparée à celle des sujets normaux. Ceci a été confirmé par plusieurs études, qui ont observé que la diminution de la taille de la

particule LDL est associée à une augmentation des teneurs en triglycérides sériques et à une diminution du C-HDL (IP et al, 2009; RIZZO et BERNEIS, 2006; STEIN, 2006; SHIMABUKURO et al, 2004; SACKS et CAMPOS, 2003).

Par ailleurs, l'HTA, par ses effets mécaniques sur la paroi artérielle, facilite la sous-infiltration par des lipides sériques et favorise "l'installation" des stries ou dépôts lipidiques qui est le premier stade du processus athérogène.

De plus, la compliance artérielle, qui représente la distension volumique des artères (WU et al, 2006; ZION et al, 2003; WIINBERG, 2000), est réduite aux différents stades évolutifs de la maladie hypertensive, et au cours d'un infarctus du myocarde. Cette réduction de la compliance ne peut être qu'un phénomène secondaire à une augmentation de la pression artérielle (WU et al, 2006; SIMON et LEVENSON, 1986). Cette réduction tend à augmenter la pression systolique et diminuer la pression diastolique (HALUSKA et al, 2006; RANDALL et al, 1984), ce qui augmente le risque d'accidents vasculaires.

De plus, l'HTA et l'obésité sont souvent associées à une hypertriglycéridémie. Celle-ci est liée à une surproduction hépatique de lipoprotéines riches en TG (VLDL) et un retard plus ou moins important de leur épuración et/ou de leur catabolisme. Ces deux facteurs augmentent le risque de maladies cardiovasculaires.

De plus, ces anomalies du métabolisme des TG se reflètent sur le métabolisme hépatique des HDL, expliquant ainsi la diminution du taux de C-HDL plasmatique (HWU et al, 2009; COLUSSI et al, 2007; REAVEN, 1991). En effet, comme le confirme BRUCKERT et al, 1992: TG élevés et HDL-cholestérol bas sont associés à un risque élevé de coronaropathie et cette relation existe chez l'homme et la femme. C'est probablement par cette relation inverse que les TG jouent le rôle principal dans l'athérosclérose.

Il est en général reconnu que les sujets diabétiques sont plus exposés à une athérosclérose et à une maladie cardiovasculaire que les non diabétiques. Ceci est vrai aussi bien pour un diabète insulino-dépendant (DID) que pour un diabète non insulino-dépendant (DNID) (NORDESTGAARD et al, 1987). De plus, un traitement à l'insuline réduit le taux élevé en TG (WEIDMAN et al, 1982).

L'insuline a de multiples sites d'action lors du métabolisme des lipoprotéines (VLDL, LDL, HDL) (TASKINEN, 1990). Ainsi, au cours du DNID, une augmentation des teneurs sériques en TG et en VLDL et une diminution des HDL sont observées. Cette diminution des HDL concerne en grande partie le C-HDL₂ (LAAKSO et al, 1985; TASKINEN, 1982).

En définitive, il existe une relation positive entre les taux élevés de VLDL, TG, C-LDL et Apo B et l'augmentation du risque coronarien, alors que les concentrations en C-HDL et Apo AI sont inversement corrélés à la maladie coronarienne.

Le but de notre étude est donc l'évaluation de la teneur des différentes lipoprotéines sériques (VLDL, LDL, HDL₂, HDL₃) et leur composition en lipides et apoprotéines chez des patients à haut risque d'athérosclérose avec une HTA associée ou non à d'autres facteurs de risque (obésité ou diabète) et ayant fait ou non un accident coronarien. Ce travail nous permettra de mettre en évidence la relation entre les teneurs en lipoprotéines, les facteurs de risque et la coronaropathie, afin de rechercher à ce niveau ce qui différencie la coronaropathie.

IV.1. Résultats

Il est vrai que les femmes en période d'activité génitale (< 50 ans) ont un profil différent de celui des hommes. Cependant, dans notre population, les valeurs chez les femmes ne montrent aucune différence significative comparée à celle des hommes. C'est pourquoi nous avons discuté les valeurs comme des moyennes, pour chaque groupe sans distinguer hommes ou femmes.

IV.1.1. Estimation quantitative des lipoprotéines VLDL, LDL, HDL₂ et HDL₃

La quantité ou masse totale des lipoprotéines est exprimée en (g/l) de chaque fraction et représente la somme des teneurs en apoprotéines totales, triglycérides (TG) + phospholipides (PL) + cholestérol libre (CL) + esters de cholestérol (EC) (Tableau 17).

Une augmentation significative de la masse totale des VLDL (Tableau 17, Figure 27) est notée chez les patients des groupes GI, GIII et GIV ($P < 0,05$), GII et GV ($P < 0,01$) et les groupes GVI, GVII et GVIII ($P < 0,001$), comparés aux témoins. Comparés aux patients du groupe GI (avec hypertension seule), une augmentation significative de la masse totale des VLDL est notée chez les patients ayant fait un accident coronarien: GVI ($P < 0,05$), GVII ($P < 0,01$) et GVIII ($P < 0,001$).

La masse totale de la fraction LDL (Tableau 17, Figure 28) montre une diminution significative chez tous les patients comparés aux témoins ($P < 0,001$). Une diminution significative de la masse totale des LDL est aussi notée chez les patients ayant fait un accident coronarien: groupe GV ($P < 0,05$), GVI, GVII et GVIII ($P < 0,001$), comparés aux patients avec hypertension seule du groupe GI.

La masse totale en HDL₂ (Tableau 17, Figure 29) est également diminuée et de façon significative dans les groupes GI ($P < 0,05$), GII, GIII, GIV, GV ($P < 0,01$), GVI, GVII et GVIII ($P < 0,001$) comparés au groupe témoin. Une diminution progressive et significative de la masse des HDL₂ en fonction du nombre de facteurs de risque d'athérosclérose est notée chez les groupes GII, GIII, GIV, GV ($P < 0,05$), GVI, GVII et GVIII ($P < 0,01$) comparés aux patients du groupe GI avec hypertension seule. Les valeurs les plus diminuées ont été observées chez les patients avec le nombre le plus élevé de facteurs de risque d'athérosclérose et ayant fait un accident coronarien: GVI, GVII et GVIII. Ces valeurs sont de $1,33 \pm 0,09$; $1,34 \pm 0,11$ et $1,32 \pm 0,05$, respectivement.

Une diminution significative de la masse totale des HDL₃ (Tableau 17, Figure 30) est notée dans les huit groupes de patients hypertendus comparés aux témoins ($P < 0,001$). C'est chez les patients avec coronaropathie (GV, GVI, GVII et GVIII) qu'on observe les plus faibles masses en HDL₃ comparés aux témoins ($1,61 \pm 0,11$ g/l; $1,33 \pm 0,09$ g/l; $1,34 \pm 0,10$ et $1,32 \pm 0,05$ g/l vs $2,50 \pm 0,16$ g/l). Une diminution significative de la masse totale des HDL₃ en fonction du nombre de facteurs de risque et en présence ou non de coronaropathie est notée aussi chez les patients des groupes GII, GIII, GIV, GV ($P < 0,05$), GVI, GVII et GVIII ($P < 0,001$), comparés au groupe GI avec hypertension seule.

Il paraît que les quantités les plus élevées en VLDL, et les plus faibles en LDL, HDL₂ et HDL₃ sont observées chez tous les patients hypertendus avec un ou plusieurs facteurs de risques et que les masses totales les plus élevées en VLDL et les plus diminuées en LDL, HDL₂ et HDL₃ se trouvent chez les patients avec plusieurs facteurs de risque d'athérosclérose et ayant fait un accident coronarien.

IV.1.2. Estimation qualitative des lipoprotéines VLDL, LDL, HDL₂ et HDL₃

IV.1.2.a. VLDL

Une augmentation significative en apoprotéines totales (Apo-VLDL) est observée dans le groupe VIII comparé au témoin ($P < 0,001$) (Tableau 18, Figure 27). Les sept autres groupes ne montrent aucune différence significative comparés aux témoins. Une augmentation significative en Apo-VLDL est aussi notée chez les patients des groupes GVII ($P < 0,01$) et GVIII ($P < 0,001$), comparés aux groupe GI avec hypertension seule.

Une augmentation significative des triglycérides (TG- VLDL) est notée chez les patients du groupe GI ($P < 0,01$) et les sept autres groupes ($P < 0,001$), comparés aux témoins. La comparaison entre les patients avec plusieurs facteurs de risque d'athérosclérose et ayant fait ou non un accident coronarien avec les patients du groupe GI avec hypertension seule ne montre aucune différence significative.

Une diminution significative des teneurs en phospholipides (PL-VLDL) est notée chez tous les patients hypertendus comparés aux témoins ($P < 0,001$). Cette diminution est aussi observée chez les patients avec diabète et/ou obésité et ayant fait ou non un accident coronarien, comparés aux patients du groupe GI avec hypertension seule ($P < 0,001$). Ce sont toujours les patients avec coronaropathie (GV, GVI, GVII et GVIII) qui ont les valeurs les plus faibles, soit $0,10 \pm 0,04$ mmol/l; $0,02 \pm 0,01$ mmol/l; $0,03 \pm 0,01$ mmol/l et $0,02 \pm 0,01$ mmol/l, respectivement.

Une augmentation significative des teneurs en cholestérol libre (CL-VLDL) est notée chez les patients hypertendus comparés aux témoins ($P < 0,001$). Comparés au groupe GI (hypertension seule), l'augmentation est significative chez le groupe GIII ($P < 0,05$) ainsi que les groupes GII, GIV, GV, GV, GVII, et GVIII ($P < 0,001$).

Lipoprotéines	T	GI	GII	GIII	GIV	GV	GVI	GVII	GVIII
VLDL (g/l)	2,47 ± 0,20	2,66 ± 0,12 [*]	2,73 ± 0,11 [*]	2,71 ± 0,18 [*]	2,71 ± 0,12 [*]	2,77 ± 0,19 [*]	2,80 ± 0,14 ^{##}	2,88 ± 0,15 ^{###}	2,98 ± 0,13 ^{###}
LDL (g/l)	5,04 ± 0,12	4,38 ± 0,12 ^{###}	4,42 ± 0,19 ^{###}	4,28 ± 0,24 ^{###}	4,17 ± 0,11 ^{###}	4,09 ± 0,17 ^{###}	4,73 ± 0,19 ^{###}	4,72 ± 0,13 ^{###}	4,55 ± 0,17 ^{###}
HDL ₂ (g/l)	2,50 ± 0,16	2,03 ± 0,14 [*]	1,84 ± 0,11 ^{##}	1,92 ± 0,12 [*]	1,78 ± 0,13 ^{##}	1,61 ± 0,11 ^{##}	1,33 ± 0,09 ^{###}	1,34 ± 0,11 ^{###}	1,32 ± 0,05 ^{###}
HDL ₃ (g/l)	1,47 ± 0,25	0,60 ± 0,13 ^{###}	0,33 ± 0,08 ^{###}	0,37 ± 0,08 ^{###}	0,27 ± 0,07 ^{###}	0,18 ± 0,05 ^{###}	0,10 ± 0,02 ^{###}	0,13 ± 0,03 ^{###}	0,03 ± 0,01 ^{###}

Tableau 17 : Estimation quantitative des lipoprotéines

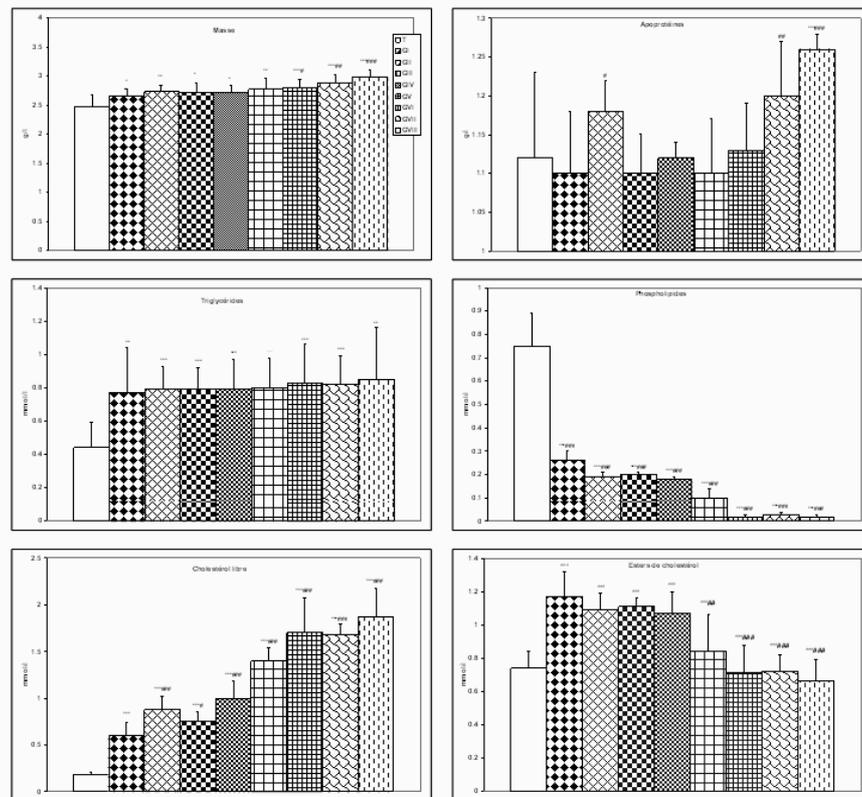
Les valeurs représentent la moyenne ± SD, La comparaison des moyennes est effectuée par le test "t" de Student entre les patients et les témoins et par le test de "Kruskal Wallis 1- way Anova procedure" entre les patients des groupes II, III, IV, V, VI, VII et VIII et les patients du groupe I. T : Témoins ; Groupe I (GI) : HTA seule ; Groupe II(GII) : HTA + diabète ; Groupe III (GIII) : HTA + obésité ; Groupe IV (GIV) : HTA + diabète + obésité ; Groupe V (GV) : HTA + coronaropathie ; Groupe GVI (GVI) : HTA + coronaropathie + diabète ; Groupe VII (GVII) : HTA + coronaropathie + obésité ; Groupe VIII (GVIII) : HTA + coronaropathie + diabète + obésité. * : Patients vs. Témoins ; # : GI vs (GII, GIII, GIV, GV, GVI, GVII et GVIII). *# P<0.05; ### P<0.01; *** ### P<0.001..

Paramètres	T	GI	GII	GIII	GIV	GV	GVI	GVII	GVIII
Masse (g/l)	2,47±0,20	2,66 ± 0,12'	2,73 ± 0,11''	2,71 ± 0,18'	2,71 ± 0,12'	2,77 ± 0,19''	2,80 ± 0,14***	2,88 ± 0,15***	2,98 ± 0,13***
Apolipoprotéines (g/l)	1,12 ± 0,11	1,10 ± 0,08	1,18 ± 0,04*	1,10 ± 0,05	1,12 ± 0,02	1,10 ± 0,07	1,13 ± 0,06	1,20 ± 0,07	1,25 ± 0,02***
TG (mmol/l)	0,44 ± 0,15	0,77 ± 0,27***	0,79 ± 0,14***	0,79 ± 0,13***	0,79 ± 0,18***	0,80 ± 0,18***	0,83 ± 0,23***	0,82 ± 0,17***	0,85 ± 0,31***
PL (mmol/l)	0,75 ± 0,14	0,26 ± 0,04***	0,19 ± 0,02***	0,20 ± 0,01***	0,18 ± 0,01***	0,10 ± 0,04***	0,02 ± 0,01***	0,03 ± 0,01***	0,02 ± 0,01***
CL (mmol/l)	0,18 ± 0,03	0,60 ± 0,14***	0,88 ± 0,14***	0,75 ± 0,11***	1,00 ± 0,18***	1,40 ± 0,14***	1,70 ± 0,38***	1,68 ± 0,11***	1,87 ± 0,30***
EC (mmol/l)	0,74 ± 0,10	1,17 ± 0,15***	1,09 ± 0,10***	1,11 ± 0,05***	1,07 ± 0,13***	0,84 ± 0,22***	0,71 ± 0,17***	0,72 ± 0,10***	0,66 ± 0,13***

Tableau 18 : Teneurs et composition en lipides et en apolipoprotéines (Apo) des VLDL chez les patients comparés aux témoins

Les valeurs représentent la moyenne ± SD, La comparaison des moyennes est effectuée par le test "t" de Student entre les patients et les témoins et par le test de "Kruskal Wallis 1- way Anova procedure" entre les patients des groupes II, III, IV, V, VI, VII et VIII et les patients du groupe I. T : Témoins ; Groupe I (GI) : HTA seule ; Groupe II(GII) : HTA + diabète ; Groupe III (GIII) : HTA + obésité ; Groupe IV (GIV) : HTA + diabète + obésité ; Groupe V (GV) : HTA + coronaropathie ; Groupe GVI (GVI) : HTA + coronaropathie + diabète ; Groupe VII (GVII) : HTA + coronaropathie + obésité ; Groupe VIII (GVIII) : HTA + coronaropathie + diabète + obésité. Masse (g/l) = somme des teneurs en apolipoprotéines (Apo), triglycérides (TG), phospholipides (PL), cholestérol libre (CL) et esters de cholestérol (EC). * : Patients vs. Témoins ; #: GI vs (GII, GIII, GIV, GV, GVI, GVII et GVIII). *# P<0.05; ### P<0.01; *** ### P<0.001..

VLDL



Les valeurs représentent la moyenne \pm SD. La comparaison des moyennes est effectuée par le test "t" de Student entre les patients et les témoins et par le test de "Kruskal Wallis 1-way Anova procedure" entre les patients des groupes II, III, IV, V, VI, VII et VIII et les patients du groupe I. T : Témoins ; Groupe I (GI) : HTA seule ; Groupe II (GII) : HTA + diabète ; Groupe III (GIII) : HTA + obésité ; Groupe IV (GIV) : HTA + diabète + obésité ; Groupe V (GV) : HTA + coronaropathie ; Groupe VI (GVI) : HTA + coronaropathie + diabète ; Groupe VII (GVII) : HTA + coronaropathie + obésité ; Groupe VIII (GVIII) : HTA + coronaropathie + diabète + obésité. * : Patients vs. Témoins ; # : GI vs (GII, GIII, GIV, GV, GVI, GVII et GVIII). * # P<0,05 ; # # P<0,01 de ** ; # # # P<0,001 de ***.

Figure 27 : Teneur et composition en lipides et apoprotéines des VLDL

Une augmentation significative des esters de cholestérol (EC-VLDL) est notée chez tous les groupes de patients hypertendus comparés au groupe témoin ($P<0,001$). Cette augmentation significative est observée aussi chez les patients avec coronaropathie: GV ($P<0,01$) ainsi que les groupes VVI, GVII et VIII ($P<0,001$), comparés au groupe GI (avec hypertension seule).

IV.1.2.b. LDL

Les teneurs relatives en apoprotéines totales (Apo-LDL) sont significativement diminués chez tous les patients comparés aux témoins ($P<0,001$) (Tableau 19, Figure 28). Cette diminution est aussi significative lorsqu'on compare les patients hypertendus avec diabète et/ou obésité et ayant fait ou non un accident coronarien avec ceux du groupe GI ayant une hypertension seule.

Tous les patients montrent des valeurs en triglycérides (TG-LDL) significativement plus élevées comparés aux témoins (P<0,001). La comparaison intergroupe ne montre aucune différence significative.

Une diminution significative des phospholipides (PL-LDL) est observée dans tous les groupes de patients comparés aux témoins (P<0,001). La comparaison avec les patients du groupe GI avec les autres groupe montre que les PL-LDL sont significativement diminués dans le groupe GII (P<0,05) ainsi que dans les autres groupes (P<0,001).

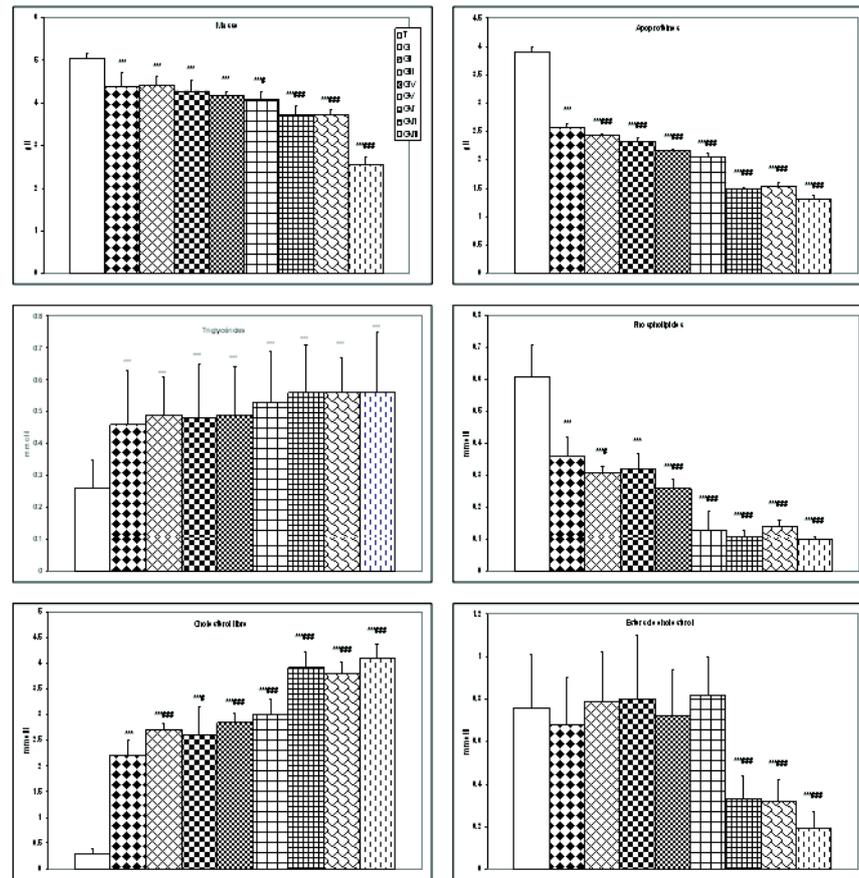
Une augmentation du cholestérol libre (CL-LDL) est notée chez tous les patients (P<0,001) comparés aux témoins. Cette augmentation est aussi significative lorsqu'on compare le CL-LDL du groupe GIII (P<0,05) et les patients des autres groupes (P<0,001) avec le CL-LDL du groupe GI présentant une hypertension seule.

Les esters de cholestérol sont significativement diminués seulement dans les groupes de patients GVI, GVII et GVIII (P<0,001), comparés aux témoins. Cette diminution est du même degré de significativité (P<0,001) lorsque les valeurs des EC-LDL des groupes cités ci-dessus sont comparées aux EC-LDL du groupe GI.

Paramètres	T	GI	GII	GIII	GIV	GV	GVI	GVII	GVIII
Masse (g/l)	5,04 ± 0,12	4,38 ± 0,12***	4,42 ± 0,19***	4,28 ± 0,24***	4,17 ± 0,11***	4,09 ± 0,17***#	4,73 ± 0,19***###	4,72 ± 0,13***###	4,55 ± 0,17***###
Apolipoprotéines (g/l)	3,90 ± 0,08	2,56 ± 0,07***	2,43 ± 0,03***###	2,33 ± 0,05***###	2,16 ± 0,02***###	2,04 ± 0,08***###	1,49 ± 0,03***###	1,54 ± 0,07***###	1,30 ± 0,07***###
TG (mmol/l)	0,26 ± 0,09	0,46 ± 0,17***	0,49 ± 0,12***	0,48 ± 0,17***	0,49 ± 0,15***	0,53 ± 0,16***	0,56 ± 0,15***	0,56 ± 0,11***	0,56 ± 0,19***
PL (mmol/l)	0,61 ± 0,10	0,36 ± 0,06***	0,31 ± 0,02***#	0,32 ± 0,05***	0,26 ± 0,03***###	0,13 ± 0,06***###	0,11 ± 0,02***###	0,14 ± 0,02***###	0,10 ± 0,01***###
CL (mmol/l)	0,30 ± 0,08	2,22 ± 0,28***	2,71 ± 0,12***###	2,62 ± 0,53***#	2,85 ± 0,19***###	3,02 ± 0,29***###	3,92 ± 0,31***###	3,80 ± 0,23***###	4,10 ± 0,28***###
EC (mmol/l)	0,76 ± 0,25	0,68 ± 0,22	0,79 ± 0,11	0,80 ± 0,14	0,72 ± 0,11	0,82 ± 0,09	0,33 ± 0,05***###	0,32 ± 0,10***###	0,19 ± 0,01***###

Tableau 19 : Teneurs et composition en lipides et en apolipoprotéines (Apo) des LDL chez les patients comparés aux témoins

Les valeurs représentent la moyenne ± SD, La comparaison des moyennes est effectuée par le test "t" de Student entre les patients et les témoins et par le test de "Kruskal Wallis 1- way Anova procedure" entre les patients des groupes II, III, IV, V, VI, VII et VIII et les patients du groupe I. T : Témoins ; Groupe I (GI) : HTA seule ; Groupe II(GII) : HTA + diabète ; Groupe III (GIII) : HTA + obésité ; Groupe IV (GIV) : HTA + diabète + obésité ; Groupe V (GV) : HTA + coronaropathie ; Groupe GVI (GVI) : HTA + coronaropathie + diabète ; Groupe VII (GVII) : HTA + coronaropathie + obésité ; Groupe VIII (GVIII) : HTA + coronaropathie + diabète + obésité. Masse (g/l) = somme des teneurs en apolipoprotéines (Apo), triglycérides (TG), phospholipides (PL), cholestérol libre (CL) et esters de cholestérol (EC). * : Patients vs. Témoins ; # : GI vs (GII, GIII, GIV, GV, GVI, GVII et GVIII). ** P<0.05; *** P<0.01; ### P<0.001..



Les valeurs représentent la moyenne \pm SD. La comparaison des moyennes est effectuée par le test "t" de Student entre les patients et les témoins et par le test de "Kruskal Wallis 1- way Anova procedure" entre les patients des groupes II, III, IV, V, VI, VII et VIII et les patients du groupe I. T : Témoins ; Groupe I (GI) : HTA seule ; Groupe II(GII) : HTA + diabète ; Groupe III (GIII) : HTA + obésité ; Groupe IV (GIV) : HTA + diabète + obésité ; Groupe V (GV) : HTA + coronaropathie ; Groupe GVI (GVI) : HTA + coronaropathie + diabète ; Groupe VII (GVII) : HTA + coronaropathie + obésité ; Groupe VIII (GVIII) : HTA + coronaropathie + diabète + obésité. * : Patients vs. Témoins ; # : GI vs (GII, GIII, GIV, GV, GVI, GVII et GVIII). * # P<0.05 ; ## P<0.01 de ** ; ### P<0.001 de ***.

Figure 28 : Teneur et composition en lipides et apoprotéines des LDL

IV.1.2.c. HDL₂

Les teneurs en apoprotéines totales (Apo-HDL₂) sont significativement diminués chez les patients du groupe GI (P<0,05); GII, GIII, GIV, GV (P<0,01); GVI, GVII et GVIII comparés aux témoins (P<0,001) (Tableau 20). Ces teneurs sont aussi diminuées chez les patients des groupes GII, GIII, GIV, GV (P<0,05); GVI, GVII et GVIII (P<0,01) comparés au groupe GI. Cette diminution est fonction du nombre de facteurs de risque d'athérosclérose et la valeur la plus diminuée est observée chez le groupe de patients coronariens avec quatre facteurs de risque.

Les triglycérides (TG-HDL₂) sont aussi significativement diminués dans le groupe GII (P<0,05); GIV (P<0,01); GV, GVI, GVII et GVIII (P<0,001), comparés aux témoins. Comparés aux patients avec hypertension seule GI, la diminution significative des TG-HDL₂

est notée dans le groupe GII (P<0,05); GIV (P<0,01) et les patients ayant fait un accident coronarien (P<0,001).

Une diminution significative des teneurs en phospholipides (PL-HDL₂) est notée dans les groupes GII, GIII (P<0,05); GIV, GV, GVI, GVII (P<0,01) et GVIII (P<0,001), comparés aux témoins. La comparaison avec le groupe GI (hypertension seule) montre une augmentation significative des PL-HDL₂ dans les groupes GII, GIII (P<0,05); GIV, GV, GVI, GVII (P<0,01) et le groupe VIII (P<0,001).

Une augmentation du cholestérol libre (CL-HDL₂) est notée chez les patients du groupe GIII (P<0,05); GII, GIV (P<0,01), et les patients coronariens (P<0,001), comparés aux témoins. Les teneurs en CL-HDL₂ sont significativement augmentés dans les groupes GII, GIV, GV, GVII (P<0,05); GVI et GVIII (P<0,001), comparés au groupe GI.

Les esters de cholestérol (EC-HDL₂) sont significativement diminués chez tous les patients (P<0,001) comparés aux témoins. Les teneurs les plus faibles étaient observées chez les patients avec un nombre élevé de facteurs de risque et ayant fait un accident coronarien et qui sont de: 0,17 ± 0,05 mmol/l; 0,08 ± 0,03 mmol/l; 0,11 ± 0,05 mmol/l et 0,03 ± 0,01 mmol/l chez les groupes GV, GVI, GVII et GVIII, respectivement. Comparées au patients avec hypertension seule du groupe GI, les EC-HDL₂ sont significativement diminués chez les patients du groupe GIII (P<0,05); GII, GIV (P<0,01); et les patients coronariens (P<0,001).

Paramètres	T	GI	GII	GIII	GIV	GV	GVI	GVII	GVIII
Masse (g/l)	2,50±0,16	2,03±0,14*	1,84±0,11**	1,92±0,12**	1,78±0,13**	1,61±0,11**	1,33±0,09***	1,34±0,11***	1,32±0,05***
Apolipoprotéines (g/l)	1,64±0,27	1,31±0,19**	1,06±0,09***	1,15±0,13***	1,04±0,07***	0,82±0,08***	0,43±0,06***	0,46±0,09***	0,42±0,04***
TG (mmol/l)	0,08±0,02	0,08±0,03	0,10±0,05**	0,09±0,04***	0,11±0,03***	0,13±0,04***	0,16±0,06***	0,15±0,08***	0,17±0,09***
PL (mmol/l)	0,50±0,12	0,56±0,06	0,64±0,10**	0,63±0,09**	0,73±0,13***	0,78±0,11***	0,72±0,13***	0,81±0,10***	0,87±0,15***
CL (mmol/l)	0,14±0,06	0,15±0,02	0,19±0,05**	0,17±0,03*	0,20±0,07**	0,21±0,06**	0,23±0,05***	0,22±0,07**	0,23±0,08**
EC (mmol/l)	0,90±0,15	0,53±0,08***	0,30±0,07***	0,37±0,03***	0,26±0,03***	0,17±0,05***	0,08±0,03	0,11±0,05***	0,03±0,01***

Tableau 20: Teneurs et composition en lipides et en apolipoprotéines (Apo) des HDL₂ chez les patients comparés aux témoins

Les valeurs représentent la moyenne ± SD, La comparaison des moyennes est effectuée par le test "t" de Student entre les patients et les témoins et par le test de "Kruskal Wallis 1- way Anova procedure" entre les patients des groupes II, III, IV, V, VI, VII et VIII et les patients du groupe I. T : Témoins ; Groupe I (GI) : HTA seule ; Groupe II(GII) : HTA + diabète ; Groupe III (GIII) : HTA + obésité ; Groupe IV (GIV) : HTA + diabète + obésité ; Groupe V (GV) : HTA + coronaropathie ; Groupe GVI (GVI) : HTA + coronaropathie + diabète ; Groupe VII (GVII) : HTA + coronaropathie + obésité ; Groupe VIII (GVIII) : HTA + coronaropathie + diabète + obésité. Masse (g/l) = somme des teneurs en apolipoprotéines (Apo), triglycérides (TG), phospholipides (PL), cholestérol libre (CL) et esters de cholestérol (EC). * : Patients vs. Témoins ; # : GI vs (GII, GIII, GIV, GV, GVI, GVII et GVIII). ** P<0.05; *** P<0.01; #### P<0.001..

IV.1.2.d. HDL₃

Les apoprotéines totales (Apo-HDL₃) sont significativement diminuées chez les patients du groupe GI (P<0,01) et des autres groupes (P<0,001), comparés aux témoins (Tableau 21). Cette diminution est aussi significative dans le groupe GII, GIII, GIV (P<0,05); GV (P<0,01); GVI, GVII et GVIII (P<0,001), comparés au groupe GI (hypertension seule).

Une augmentation significative et importante des triglycérides (TG-HDL₃) dans les huit groupes de patients comparés aux témoins (P<0,001). Les TG-HDL₃ sont significativement diminués chez les patients des groupes GII, GIII, GIV, GV (P<0,05); GVI, GVII et GVIII (P<0,01) comparés aux patients avec hypertension seule (GI).

Les phospholipides (PL-HDL₃) sont significativement augmentés chez tous les patients comparés aux témoins (P<0,001). Tenant compte du nombre de facteurs de risque d'athéro,sclérose, une augmentation significative et progressive des teneurs en PL-HDL₃ est notée dans les groupes GIV (P<0,05); GV, GVI, GVII (P<0,01) et GVIII (P<0,001), comparés au groupe GI (patients avec hypertension seule).

Il existe une augmentation significative des teneurs en cholestérol libre (CL-HDL₃) dans les huit groupes de patients hypertendus comparés aux témoins (P<0,001). La comparaison entre les groupes de patients hypertendus avec d'autres facteurs de risque avec le groupe GI avec hypertension seule montre une augmentation significative du CL-HDL₃ dans les groupes IV, V (P<0,05); GVI, GVII (P<0,01) et le groupe GVIII (P<0,001).

Les teneurs en esters de cholestérol (EC-HDL₃) sont significativement diminuées chez tous les patients de cette étude comparés aux témoins (P<0,001). La diminution significative de ce paramètre est notée aussi chez les patients des groupes GII, GIII, GIV (P<0,05); GV (P<0,01); GVI, GVII et GVIII (P<0,001) comparés aux patients avec hypertension seule du groupe GI.

IV.1.3. Evaluation des rapports d'athérogénicité

Les valeurs des rapports CT/CT-HDL, CT-LDL/CT-HDL, CT/EC- HDL₂ sont plus importantes chez les patients comparés aux témoins (P<0,001) et lorsque la comparaison est faite entre les groupes GII, GIII, GIV, GV, GVI GVII et GVIII avec le groupe GI (P<0,001). Les valeurs du rapport Apo AI/Apo B100 sont plus faibles chez les groupes GI (P<0,05); GII, GIII, GIV, GV (P<0,01); GVI, GVII et GVIII (P<0,001), comparés aux témoins et chez les groupes GV (P<0,01); GVI, GVII et GVIII (P<0,001) comparés au Groupe GI (Tableau 22).

Paramètres	T	GI	GII	GIII	GIV	GV	GVI	GVII	GVIII
Masse (g/l)	2,76 ± 0,19	2,33 ± 0,17***	1,86 ± 0,11****	1,86 ± 0,18****	1,81 ± 0,12****	1,73 ± 0,15****	1,39 ± 0,13****	1,42 ± 0,11****	1,35 ± 0,11****
Apolipoprotéines (g/l)	1,94 ± 0,25	1,65 ± 0,13**	1,20 ± 0,09****	1,23 ± 0,16****	1,13 ± 0,07****	1,00 ± 0,08****	0,63 ± 0,07****	0,70 ± 0,06****	0,58 ± 0,03****
TG (mmol/l)	0,07 ± 0,03	0,26 ± 0,07***	0,31 ± 0,13****	0,30 ± 0,11****	0,32 ± 0,13****	0,33 ± 0,11****	0,36 ± 0,16****	0,35 ± 0,15****	0,38 ± 0,19****
PL (mmol/l)	0,70 ± 0,14	0,19 ± 0,04***	0,23 ± 0,07***	0,21 ± 0,03***	0,29 ± 0,02****	0,36 ± 0,03****	0,39 ± 0,07****	0,37 ± 0,06****	0,42 ± 0,09****
CL (mmol/l)	0,10 ± 0,03	0,18 ± 0,06***	0,20 ± 0,02***	0,19 ± 0,05***	0,22 ± 0,04****	0,24 ± 0,03****	0,26 ± 0,03****	0,25 ± 0,04****	0,28 ± 0,05****
EC (mmol/l)	1,47 ± 0,25	0,60 ± 0,13***	0,33 ± 0,08****	0,37 ± 0,08****	0,27 ± 0,07****	0,18 ± 0,05****	0,10 ± 0,02****	0,13 ± 0,03****	0,03 ± 0,01****

Tableau 21: Teneurs et composition en lipides et en apolipoprotéines (Apo) des HDL₃ chez les patients comparés aux témoins

Les valeurs représentent la moyenne \pm SD, La comparaison des moyennes est effectuée par le test "t" de Student entre les patients et les témoins et par le test de "Kruskal Wallis 1- way Anova procedure" entre les patients des groupes II, III, IV, V, VI, VII et VIII et les patients du groupe I. T : Témoins ; Groupe I (GI) : HTA seule ; Groupe II(GII) : HTA + diabète ; Groupe III (GIII) : HTA + obésité ; Groupe IV (GIV) : HTA + diabète + obésité ; Groupe V (GV) : HTA + coronaropathie ; Groupe GVI (GVI) : HTA + coronaropathie + diabète ; Groupe VII (GVII) : HTA + coronaropathie + obésité ; Groupe VIII (GVIII) : HTA + coronaropathie + diabète + obésité. Masse (g/l) = somme des teneurs en apolipoprotéines (Apo), triglycérides (TG), phospholipides (PL), cholestérol libre (CL) et esters de cholestérol (EC). * : Patients vs. Témoins ; # : GI vs (GII, GIII, GIV, GV, GVI, GVII et GVIII). *# P<0.05; ### P<0.01; #### P<0.001..

Indices	T	GI	GII	GIII	GIV	GV	GVI	GVII	GVIII
CT/ CT-HDL	1,79 \pm 0,17	4,19 \pm 0,20***	6,29 \pm 0,19***	5,9 \pm 0,19***	6,94 \pm 0,21***	08,50 \pm 0,34***	10,95 \pm 0,27***	10,17 \pm 0,82***	12,96 \pm 0,23***
CT-LDL/CT-HDL	0,41 \pm 0,25	1,98 \pm 0,13***	2,91 \pm 0,29***	3,11 \pm 0,13***	3,76 \pm 0,11***	4,80 \pm 0,23***	6,34 \pm 0,29***	5,80 \pm 0,18***	7,53 \pm 0,33***
CT / EC- HDL ₂	5,10 \pm 0,98	11,56 \pm 0,22***	21,40 \pm 0,84***	17,54 \pm 0,45***	25,38 \pm 0,60***	40,40 \pm 1,84***	91,75 \pm 5,95***	65,64 \pm 3,37***	246,33 \pm 16,38***
Apo AI / Apo B100	1,49 \pm 0,62	0,92 \pm 0,19*	0,58 \pm 0,16**	0,56 \pm 0,17**	0,55 \pm 0,17**	0,33 \pm 0,09***	0,17 \pm 0,07***	0,17 \pm 0,06***	0,13 \pm 0,04***

Tableau 22 : Valeurs des indices d'athérogénicité des patients comparés aux témoins

Les valeurs représentent la moyenne \pm SD, La comparaison des moyennes est effectuée par le test "t" de Student entre les patients et les témoins et par le test de "Kruskal Wallis 1- way Anova procedure" entre les patients des groupes II, III, IV, V, VI, VII et VIII et les patients du groupe I. T : Témoins ; Groupe I (GI) : HTA seule ; Groupe II(GII) : HTA + diabète ; Groupe III (GIII) : HTA + obésité ; Groupe IV (GIV) : HTA + diabète + obésité ; Groupe V (GV) : HTA + coronaropathie ; Groupe GVI (GVI) : HTA + coronaropathie + diabète ; Groupe VII (GVII) : HTA + coronaropathie + obésité ; Groupe VIII (GVIII) : HTA + coronaropathie + diabète + obésité. Masse (g/l) = somme des teneurs en apolipoprotéines (Apo), triglycérides (TG), phospholipides (PL), cholestérol libre (CL) et esters de cholestérol (EC). * : Patients vs. Témoins ; # : GI vs (GII, GIII, GIV, GV, GVI, GVII et GVIII). *# P<0.05; ### P<0.01; #### P<0.001..

IV.2. Discussion

Les modifications des teneurs en lipides sériques (CT et TG) traduisent des perturbations du métabolisme des lipoprotéines, en particulier chez les patients hypertendus avec coronaropathie, associée ou non à un autre facteur de risque (obésité ou diabète).

En effet, l'hypertriglycémie reflète bien le mauvais catabolisme des VLDL et des LDL. Puisque les VLDL ont une masse totale importante due à un enrichissement en

triglycérides. L'hydrolyse des TG des VLDL est diminuée, ce qui signifie que le catabolisme des VLDL est réduit. Ceci contribue à la diminution des taux en LDL chez tous les patients. Ceci confirme les résultats d'EISENBERG, 1987. Au cours d'une hypertriglycéridémie, la conversion des VLDL en LDL est seulement de 20 à 40% chez les sujets normaux. Ainsi, cette hypertriglycéridémie est liée à une augmentation de la concentration en lipoprotéines de très basse densité comme le confirment [BJÖRKEGREN et al.](#), 1997. Il faut toutefois rester prudent car l'hypertriglycéridémie représente une entité très hétérogène, étroitement liée à de nombreux facteurs capables de modifier le risque coronarien (HTA, obésité, sédentarité et même la consommation de tabac). En effet, les facteurs de risque (HTA, obésité ou diabète) tendent à accentuer cette anomalie du métabolisme des VLDL. Ce sont en particulier les patients hypertendus ayant fait un accident coronarien et avec un nombre élevé de facteurs de risque qui ont plus de triglycérides comparés aux témoins. Ceci peut être expliqué, en plus, par une augmentation de la synthèse des VLDL.

De plus, cette relation hypertriglycéridémie-coronaropathie perturbant le métabolisme des VLDL, modifie également le métabolisme des LDL qui présentent une masse totale anormalement faible se traduisant par une perte des EC et des PL. Mais cette fraction LDL est enrichie en TG et CL.

Ces résultats confirment ceux de JIANGZHEN et al; KONDO et al, 2001; qui ont montré que lors d'une hypertriglycéridémie, les LDL présentent une augmentation des TG et une diminution des EC ainsi qu'une masse totale plus faible, et ceux de JENKINS et al, 2003, chez des patients diabétiques. Ces auteurs montrent que les VLDL sont enrichis en TG et ont une masse plus importante qu'une particule normale. Des données épidémiologiques (LYONS et al, 2006) tendent à montrer que les TG seraient un facteur de risque important à prendre en considération chez les diabétiques.

Les taux élevés en TG-VLDL chez ces patients hypertendus sont associés à une réduction du cholestérol des sous-fractions HDL₂ et HDL₃, mais surtout à un enrichissement de ces sous-fractions en triglycérides qui prennent la place des esters de cholestérol: ce qui en faveur d'une augmentation du risque de complication cardiovasculaire. En effet, ce sont en particulier les patients hypertendus ayant une obésité et/ou un diabète et coronaropathie qui présentent les taux les plus élevés en triglycérides des VLDL, HDL₂ et HDL₃. Ceci confirme les résultats de HWU et al, 2009; COLUSSI et al, 2007; McLAUGHLIN et al, 2007; ZAVARONI et al, 2006; REAVEN, 2005; REAVEN, 1991), qui montrent qu'au cours d'une HTA et d'une obésité abdominale, le taux élevé en TG-VLDL est associé à une réduction du cholestérol des HDL₂ et HDL₃, avec un enrichissement en TG de ces fractions.

Chez tous les patients étudiés, une diminution de la masse des HDL₂ et HDL₃ est notée, en particulier les patients avec coronaropathie (GV, GVI, GVII et GVIII). De plus, ces patients présentent des teneurs élevées en cholestérol libre des sous-fractions HDL₂ et HDL₃, alors que celles des esters de cholestérol sont diminuées. Ainsi, l'hypertriglycéridémie et l'hypoHDLémie peuvent être la conséquence d'une même anomalie primaire; la concentration du HDL-cholestérol étant plus stable, c'est ce dernier qui sera identifié comme facteur de protection dans les études épidémiologiques (COONEY et al, 2009; FRANCESCHINI et CALABRESI, 2008).

L'Apo AI, apoprotéine majeure des HDL, constitue en général 65% des apoprotéines totales (MARCEL et al, 1986). L'Apo AI est fortement diminuée chez tous les patients surtout ceux avec plusieurs facteurs de risque d'athérosclérose et ayant fait un accident coronarien, et cette diminution concerne les HDL₂ et le HDL₃.

La diminution du rapport Apo AI/Apo B100 se fait en parallèle avec une augmentation du rapport CT/EC-HDL₂ et le rapport CT-LDL/CT-HDL, en particulier chez les patients avec coronaropathie (GV, GVI, GVII et GVIII). Ces deux rapports sont de bons indicateurs du risque coronarien, car ils incluent la contribution des HDL₂, Apo AI et cholestérol total, et le risque de maladie cardiovasculaire (FERNANDEZ et WEBB, 2008; KASTELEIN et al, 2008; LIEM et al, 2008; FORTI et DIAME, 2007; VAN DER STEEG et al, 2007). De plus, l'existence d'une corrélation négative et significative entre le cholestérol total sérique et les EC-HDL₂ (R= - 0,87, P<0,01), indique bien que l'apparition de la coronaropathie est liée à l'apparition d'une hypercholestérolémie associée à une baisse des HDL₂ et de l'Apo AI. Ce qui confirme les résultats de GINSBERG et al, 1998; EHNHOLM et al, 1984, montrant qu'une augmentation du CT sérique entraîne une réduction des HDL₂ accompagnée d'une diminution de l'Apo AI.

Ainsi, les teneurs en Apo AI et le rapport Apo AI/Apo B100 sont les meilleurs indicateurs de toute complication cardiovasculaire (VAN DER STEEG et al, 2007). De plus, la diminution des apoprotéines des HDL₂, surtout chez les patients avec nombre élevé de facteurs de risque et coronaropathie semble être en rapport avec un mauvais ou un faible transfert des apoprotéines (surtout l'Apo CII) des VLDL vers les HDL₂. Ceci pourrait favoriser une diminution de l'activité de la lipoprotéine lipase (LPL) dont l'Apo CII est un cofacteur activateur.

Il est évident, à partir de cette étude, que les facteurs de risque (HTA, obésité, DNID) sont des facteurs facilitant l'apparition des lésions coronariennes donc prédisposant le malade à un haut risque d'athérosclérose (angor ou infarctus du myocarde). En effet, ces facteurs à eux seuls favorisent l'infiltration et l'accumulation des lipides (CT et TG). De plus, les facteurs de risque, l'hypercholestérolémie et l'hypertriglycéridémie sont étroitement liés dans notre étude (r = 0,99, P<0.01 de) et capables de modifier le risque d'athérosclérose, car la cause principale de ces accidents cardiovasculaires (IDM en particulier) est l'athérosclérose ou l'athérome (JOHNSEN et al, 2007). Ainsi, cette étude nous a permis de mettre en évidence les modifications lipidiques et apoprotéiques en fonction de la présence d'un ou de plusieurs facteurs de risque, montrant ainsi que les marqueurs biologiques pouvant indiquer un risque de coronaropathie, sont en particulier l'augmentation du cholestérol total sérique (CT), de la valeur du rapport CT/EC-HDL₂, mais également une forte teneur en TG-VLDL, ainsi qu'une diminution de l'Apo AI et de la valeur du rapport Apo AI/ Apo B100. Tous ces facteurs sont fortement liés à l'évolution de la maladie cardiovasculaire dans notre population.

V – Etude comparative entre les quantités et la composition des HDL₂ et HDL₃ et l'activité de la Lécithine-Cholestérol-Acyl-Transférase chez les patients à haut risque d'athérosclérose

L'action protectrice des HDL vis-à-vis de la maladie coronarienne est liée au processus de transport réverse du cholestérol à partir des tissus périphériques vers le foie (COONEY et al, 2009). De plus, de nombreuses études ont montré la relation entre la concentration faible en C-HDL et le risque de maladie cardiovasculaire (ALWAILI et al, 2010; NATARAJAN et al, 2010). Cependant, la relation négative entre le C-HDL et la maladie coronarienne est plus complexe que la relation positive entre le C-LDL et cette maladie. En effet, la concentration en C-HDL apparait sensible à différents facteurs dont les plus déterminants sont le sexe, l'indice de masse corporelle, l'activité physique, l'alcool, le tabac et certains médicaments ([HAENLE et al, 2006](#)) .

Les patients atteints de coronaropathie ont, en général, une réduction des HDL₂ (SUPERKO, 2009; LAMON-FAVA et al, 2008; [BAKOIANNI M.C](#) et al, 2001; LAAKSO et al, 1985).

GERMAN et DILLARD, 2004; MATTHAN et al, 2004; MONTOYA et al, 2002; FUMERON et al, 1991; ont attribué le rôle protecteur des HDL à la sous-fraction HDL₂ et à la lipoprotéine Lp AI. Cette dernière est une HDL ne contenant que l'Apo AI mais pas l'Apo AII. Cette protéine est capable de promouvoir l'efflux du cholestérol (NATARAJAN et al, 2010; MOORE et al, 2005; ZHANG et al, 2003).

De plus, la fraction HDL est en relation avec le métabolisme des triglycérides car une partie des HDL est formée au cours de l'hydrolyse des TG des VLDL par la lipoprotéine lipase (LPL) (SÖDERLUND et al, 2005; [CONNELLY, 1999](#)). En effet, deux enzymes, la LPL et la LCAT (lécithine-cholestérol-acyl-transférase), peuvent participer au processus de conversion des HDL (RADER, 2009; ASZTALOS et al, 2007).

En plus de son rôle dans le catabolisme des VLDL et des chylomicrons, la LPL joue un rôle dans le métabolisme des HDL, puisque l'action de cette enzyme permet de fournir des phospholipides (PL) et du cholestérol (CL) ainsi que des apoprotéines (Apo E et C) aux HDL₃ qui seront ensuite transformées en HDL₂ sous l'action de la LCAT (**CHEUNG** et al, 2003). De plus, TASKINEN et NIKKILÄ, 1981, ont montré l'existence d'une corrélation entre les taux des HDL₂ et l'activité de la LPL, puisque cette enzyme peut hydrolyser les TG et probablement les PL des HDL₂ et ainsi favoriser l'interconversion des HDL₂ en HDL₃ comme le confirme également GAVISH et al, 2008.

La LCAT est synthétisée par le foie et circule essentiellement fixée aux HDL. Ainsi, les HDL sont considérées comme le principal lieu d'action de cette enzyme.

La LCAT est l'enzyme clé dans le processus de transport de cholestérol. En effet, l'activité de cette enzyme est responsable de l'estérification de la majeure partie du cholestérol libre (CL) des HDL₃. La LCAT, en présence de son activateur l'Apo AI, catalyse le transfert d'un acide gras de la position 2 d'une lécithine sur le 3 β-OH du CL situé à la surface des HDL₃, transformant ainsi les HDL₃ en HDL₂ (HOLLEBOOM et al, 2010; NISHIWAKI et al, 2006; KARPE et al, 1990). Les esters de cholestérol ainsi formés migrent au cœur de la particule de HDL₂. Ainsi, l'Apo AI est le cofacteur de l'action de la LCAT et les PL des HDL₃, le principal substrat de la LCAT humaine (SUBBAIAH et al, 2004; GILLOTE et al, 1998; CONTACOS et al, 1996; O K. et FROHLICH, 1995).

De plus, le transfert du cholestérol entre les HDL et les autres fractions de lipoprotéines est dépendant d'une protéine de transfert: CETP (cholesteryl ester transfer protein) (CHAPMAN et al, 2010; HARDER et al, 2007; FAZIO et LINTON, 2006; KLERKX et al, 2006; GAUTHIER et al, 2005; VASSILIOU et MCPHERSON, 2004; LAGROST, 1990). Cette protéine permet donc une restructuration des HDL₂ en permettant le transfert du cholestérol estérifié (CE) des HDL₂ vers les LDL ou VLDL, mais aussi le transfert des TG des VLDL vers les HDL₂. Ainsi, une partie des EC transformés est remplacée dans les HDL₂ par les TG (CATALANO et al, 2009). De plus, elle intervient dans la captation directe des molécules de CE par le foie. Et ceci à partir de la particule LDL transportant ce CE, la particule sera captée par le foie puis dégradée. Lors de la transformation des HDL₂ en HDL₃ par la lipase hépatique, une partie du CE quitte la particule HDL₂ et retourne au foie (VON ECKARDSTEIN et al, 2001).

L'augmentation du transfert des EC des HDL vers les VLDL et les LDL est en grande partie liée à l'augmentation des TG plasmatiques, mais également à l'augmentation du CL des VLDL, plutôt qu'à l'augmentation de la masse de la CETP (WESTERTERP et al, 2006).

Le transfert du CE peut entrer en interaction avec des inhibiteurs de la CETP qui inhibent ce transfert des lipides des LDL et VLDL (YVAN-CHARVET et al, 2007), il y a donc inhibition du processus de conversion des HDL (SMITH, 2010).

Toute diminution de l'activité de la LCAT est associée à une réduction de la concentration en cholestérol estérifié (EMOKPAE et al, 2010) et une composition anormale en lipoprotéines et des échanges lipidiques cellules-membranes perturbés (SMITH, 2010).

Le but de cette étude est de voir si l'activité de la lécithine-cholestérol-acyl-transférase peut être impliquée dans les altérations du métabolisme des HDL entraînées par l'hypertension seule ou accompagnée par d'autres facteurs de risque d'athérosclérose tels que l'obésité, le diabète et la coronaropathie.

V.1. Résultats

V.1.1. Cholestérol total et Triglycérides sériques

Une augmentation significative des teneurs en cholestérol total (Tableau 23) est notée chez les patients des groupes GI, GII, GIII ($P<0,01$); GIV, GV, GVI, GVII et GVIII ($P<0,001$) comparés aux témoins. Le cholestérol total dans le sérum est de 1,3 à 1,6 fois plus élevé chez les patients à haut risque d'athérosclérose, comparés aux témoins. En fonction du nombre de facteurs de risque d'athérosclérose, Une augmentation progressive et significative des teneurs en cholestérol total sérique de 1,2 fois est notée chez les patients avec trois facteurs de risque (GVI, GVII) et avec quatre facteurs de risque (GVIII) ($P<0,05$) comparés au patients avec hypertension seule (GI).

Une augmentation significative de 1,8 à 2,3 fois des teneurs en triglycérides est notée chez les patients de cette étude comparés aux témoins ($P<0,001$). La comparaison des patients avec deux ou plusieurs facteurs de risque avec les patients ayant une hypertension seule ne montre aucune différence significative.

V.1.2. Activité de la lécithine-cholestérol-acyl-transférase et Apo AI sérique

L'activité de la lécithine-cholestérol-acyl-transférase, exprimée en nmoles de cholestérol estérifié/heure/ml de sérum (Tableau 24) est significativement diminuée chez les

ETUDE DU TRANSPORT DES LIPIDES CHEZ DES PATIENTS A HAUT RISQUED'ATHEROSCLEROSE

	Cholestérol total (mmol/l)	Triglycérides (mmol/l)
Témoins	4,59 ± 0,87	0,85 ± 0,36
GI	6,13 ± 0,77**	1,57 ± 0,45***
GII	6,49 ± 0,60**	1,69 ± 0,44***
GIII	6,39 ± 0,63**	1,66 ± 0,47***
GIV	6,60 ± 0,32***	1,71 ± 0,40***
GV	6,87 ± 0,39***#	1,79 ± 0,55***
GVI	7,34 ± 0,31***##	1,91 ± 0,54***
GVII	7,22 ± 0,29***##	1,88 ± 0,57***
GVIII	7,39 ± 0,39***##	1,96 ± 0,69***

Tableau 23: Cholestérol total et triglycérides chez les patients comparés aux témoins

Les valeurs représentent la moyenne ± SD, La comparaison des moyennes est effectuée par le test "t" de Student entre les patients et les témoins et par le test de "Kruskal Wallis 1- way Anova procedure" entre les patients des groupes II, III, IV, V, VI, VII et VIII et les patients du groupe I. T : Témoins ; Groupe I (GI) : HTA seule ; Groupe II(GII) : HTA + diabète ; Groupe III (GIII) : HTA + obésité ; Groupe IV (GIV) : HTA + diabète + obésité ; Groupe V (GV) : HTA + coronaropathie ; Groupe GVI (GVI) : HTA + coronaropathie + diabète ; Groupe VII (GVII) : HTA + coronaropathie + obésité ; Groupe VIII (GVIII) : HTA + coronaropathie + diabète + obésité. * : Patients vs. Témoins ; #: GI vs (GII, GIII, GIV, GV, GVI, GVII et GVIII). ## P<0.05; ### P<0.01; *** P<0.001.

patients du groupe GI (P<0,05);GII, GIII, GIV (P<0,01); GV, GVI, GVII et GVIII (P<0,001) comparée aux témoins. Une réduction de l'activité de la LCAT d'environ 16% est notée respectivement chez les patients du groupe GI (hypertension seule); 33% chez les patients diabétiques (GII), obèses (GIII), GIII (diabète + obésité); 59% chez les patients avec coronaropathie (GV); environ 72% chez les patients avec coronaropathie et diabète (GVI) ou coronaropathie et obésité (GVII); cette réduction a atteint 77% dans le groupe GVIII(quatre facteurs de risques), comparés aux témoins.

L'activité de la LCAT est 1,2 fois supérieure chez les patients des groupes GII, GIII (deux facteurs de risque); GIV (trois facteurs de risque); 2 fois supérieure chez les patients du groupe V (coronaropathie); 3 fois supérieure chez les patients des groupes GVI,GVII (trois facteurs de risque) et 3,6 fois supérieure chez les patients avec quatre facteurs de risque (GVIII), comparés avec les patients du groupe GI avec hypertension seule.

Une diminution progressive et significative des teneurs en Apo AI en fonction du nombre de facteurs de risques d'athérosclérose est notée chez les patients de cette étude. En effet, cette diminution est de 28% chez les patients du groupe GI avec hypertension seule, 51% chez les patients hypertendus avec diabète et/ou obésité (trois facteurs de risque), 70% chez les patients avec coronaropathie (GV), environ 84% chez les patients coronariens avec diabète (GVI) ou obésité (GVII) et 87% chez les patients avec quatre facteurs de risque (GVIII). La comparaison des teneurs en Apo AI du GII avec le groupe GIII et le groupe VI

avec le groupe GVII dans un but de montrer l'action du diabète et de l'obésité sur l'activité de la LCAT n'a montré aucune différence significative.

	Apo AI (g/l)	LCAT (nmol EC/ml sérum/h)
Témoins	1,49 ± 0,25	77,40 ± 17,13
GI	1,08 ± 0,06*	64,92 ± 9,6*
GII	0,72 ± 0,05***#	51,88 ± 8,32***#
GIII	0,74 ± 0,11***#	52,38 ± 6,53***#
GIV	0,71 ± 0,06***#	50,78 ± 5,58***#
GV	0,45 ± 0,06***#	31,89 ± 7,76***#
GVI	0,23 ± 0,05***##	21,08 ± 5,10***##
GVII	0,25 ± 0,04***###	22,13 ± 3,63***###
GVIII	0,19 ± 0,04***###	17,86 ± 3,96***###

Tableau 24: Apo AI sérique et activité de la LCAT chez les patients et les témoins

Les valeurs représentent la moyenne ± SD, La comparaison des moyennes est effectuée par le test "t" de Student entre les patients et les témoins et par le test de "Kruskal Wallis 1- way Anova procedure" entre les patients des groupes II, III, IV, V, VI, VII et VIII et les patients du groupe I. T : Témoins ; Groupe I (GI) : HTA seule ; Groupe II(GII) : HTA + diabète ; Groupe III (GIII) : HTA + obésité ; Groupe IV (GIV) : HTA + diabète + obésité ; Groupe V (GV) : HTA + coronaropathie ; Groupe GVI (GVI) : HTA + coronaropathie + diabète ; Groupe VII (GVII) : HTA + coronaropathie + obésité ; Groupe VIII (GVIII) : HTA + coronaropathie + diabète + obésité. * : Patients vs. Témoins ; # : GI vs (GII, GIII, GIV, GV, GVI, GVII et GVIII). *# P<0.05; ##** P<0.01; *** ### P<0.001.

V.1.3. Masse et composition des HDL₂ et HDL₃

Les masses des HDL₂ et HDL₃ exprimées en g/l sont obtenues par addition de leurs apoprotéines et leurs composants lipidiques (apoprotéines + triglycérides + phospholipides + cholestérol libre + esters de cholestérol).

Les masses en HDL₂ (Figure 29) sont significativement diminuées chez les huit groupes de patients comparés aux témoins. Selon le nombre de facteurs de risque d'athérosclérose, les masses les plus diminuées d'HDL₂ sont observées chez les patients des groupes VIII (quatre facteurs de risque), GVI, GVII (trois facteurs de risque) comparés aux patients du groupe GI (hypertension seule). Une diminution de 47% des masses d'HDL₂ est observée dans les groupes GVI, GVII (trois facteurs de risque) et GVIII (quatre facteurs de risque) comparés au groupe GI.

Une diminution progressive de 20 à 74% des HDL₂-apoprotéines en fonction du nombre de facteurs de risque d'athérosclérose est observée chez les patients comparés aux témoins. Les concentrations en HDL₂-apoprotéines sont 3 fois plus faibles dans le groupe VIII (quatre facteurs de risque), GVI et GVII (trois facteurs de risque), 1,6 fois plus faibles

dans le groupe GV (coronaropathie), 1,2 fois plus faibles dans les groupes GII, GIII et GIV comparés au groupe GI (hypertension seule).

En fonction du nombre de facteurs de risque d'athérosclérose, les HDL₂-TG sont 1,2 à 2 fois plus élevés chez les patients des groupes GII (P<0,05); GIV (P<0,01); GV, GVI, GVII et GVIII (P<0,001) comparés aux témoins. Les HDL₂-TG sont 1,6 fois plus élevés dans le groupe GV (P<0,001); 1,9 fois plus élevés dans les groupes VI, GVII et GVIII (P<0,001); 1,4 fois plus élevés dans le groupe IV et 1,2 fois plus élevés dans le groupe GII comparés au groupe GI.

Une augmentation de 12 à 74% des HDL₂-PL est notée chez les patients à haut risque d'athérosclérose, comparés aux témoins. En fonction le nombre de facteurs de risque, les HDL₂-PL sont significativement augmentés par environ 27% dans les groupes GII et GIII (P<0,05); GIV, GV, GVI et GVII (P<0,01) et chez les patients avec quatre facteurs de risque du GVIII (P<0,001) comparés aux patients avec hypertension seule du groupe GI.

Une augmentation des HDL₂-CL d'environ 36% est notée dans le groupe GII (P<0,05); 50% dans le groupe GIV et GV (P<0,05); environ 57% dans le groupe GVI (P<0,05); 64% dans les groupes GVII et GVIII (P<0,001) comparés aux témoins. En fonction du nombre de facteurs de risque d'athérosclérose, les HDL₂-CL sont de 1,2 à 1,5 fois plus élevés dans les groupes GII, GIII, GIV, GV, GVI, GVII et GVIII, comparés au groupe GI (un seul facteur de risque).

Les HDL₂-EC sont significativement diminués chez tous les groupes de patients comparés aux témoins (P<0,001). Comparés aux patients hypertendus du groupe GI, une augmentation progressive de 43% est notée chez les patients hypertendus diabétiques du GII (P<0,01); 30% chez les patients hypertendus obèses du groupe GIII (P<0,05); 51% chez les hypertendus avec diabète et obésité du groupe IV (P<0,01); 68% chez les patients hypertendus coronariens du groupe GV (P<0,001); environ 89% chez les patients hypertendus coronariens diabétiques ou obèses (P<0,001) et 97% chez les patients avec quatre facteurs de risque d'athérosclérose du groupe VIII (P<0,001). Une différence significative est notée concernant l'effet du diabète et celui de l'obésité sur les HDL₂-EC dans le groupe GII comparé au groupe GIII (P<0,01).

Les masses d'HDL₃ (Figure 30) sont significativement diminuées dans les huit groupes de patients comparés aux témoins (P<0,001). En fonction du nombre de facteurs de risque d'athérosclérose, on note une diminution progressive des masses d'HDL₃ d'environ 33% chez les patients des groupes GII, GIII et GIV (P<0,05); 37% chez les patients du groupe GV (P<0,05) et environ 50% chez les patients hypertendus coronariens avec diabète du groupe GVI ou obésité du groupe GVII ou les deux du groupe VIII (P<0,01), comparés aux patients avec hypertension seule du groupe GI.

Les HDL₃ apoprotéines sont significativement diminués chez les patients des groupes GI (P<0,01); GII, GIII, GIV, GV, GVI, GVII et GVIII (P<0,001) comparés aux témoins. En fonction du nombre de facteurs de risque d'athérosclérose, une diminution allant de 38 à 70% des HDL₃ apoprotéines est notée chez les patients des groupes GII, GIII, GIV, GV, GVI, GVII et GVIII, comparés aux patients du groupe GI.

Une augmentation significative des HDL₃-TG est notée chez les huit groupes à haut risque d'athérosclérose comparés aux témoins (P<0,001). En fonction du nombre de facteurs de risque d'athérosclérose, les HDL₃-TG sont 1,2 fois plus élevés dans les groupes

GII, GIII, GIV et GV ($P < 0,05$); 1,3 à 1,5 fois plus élevés dans les groupes GVI, GVII et GVIII ($P < 0,01$) comparés au groupe GI.

Les HDL₃-PL sont significativement diminués dans les huit groupes à haut risque d'athérosclérose comparés aux témoins ($P < 0,001$). En fonction du nombre de facteurs de risque d'athérosclérose, les HDL₃-PL sont 1,5 fois plus élevés dans le groupe GIV ($P < 0,05$); environ 1,9 fois plus élevés dans les groupes GV, GVI, GVII ($P < 0,01$) et 2,2 fois plus élevés chez les patients avec quatre facteurs de risque du groupe GVIII ($P < 0,001$) comparés aux patients du groupe GI.

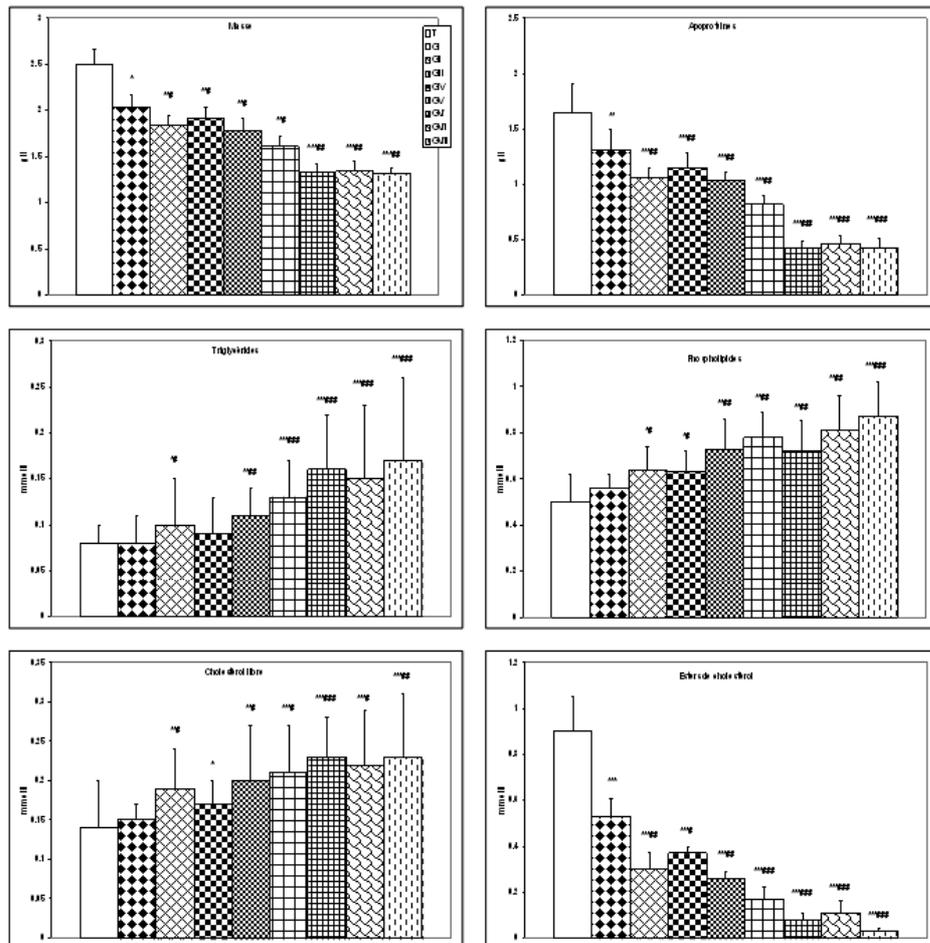
Une augmentation significative des HDL₃-CL est notée chez tous les groupes de patients comparés aux témoins ($P < 0,001$). En fonction du nombre de facteurs de risque d'athérosclérose, les HDL₃-CL sont 1,2 fois plus élevés dans les groupes GIV et GV ($P < 0,05$); 1,4 fois plus élevés dans les groupes GVI et GVII ($P < 0,01$) et 1,6 fois plus élevés chez les patients avec quatre facteurs de risque d'athérosclérose du groupe GVIII ($P < 0,001$), comparés au groupe GI.

Les HDL₃-EC sont significativement diminués chez tous les patients comparés aux témoins ($P < 0,001$). En fonction du nombre de facteurs de risque d'athérosclérose, une diminution progressive des HDL₃-EC de 45 à 95% est notée chez les patients des groupes GII, GIII et GIV ($P < 0,05$); GV ($P < 0,01$); GVI, GVI et GVIII ($P < 0,001$), comparés aux patients avec hypertension seule du groupe GI.

V.1.4. Analyse de corrélations

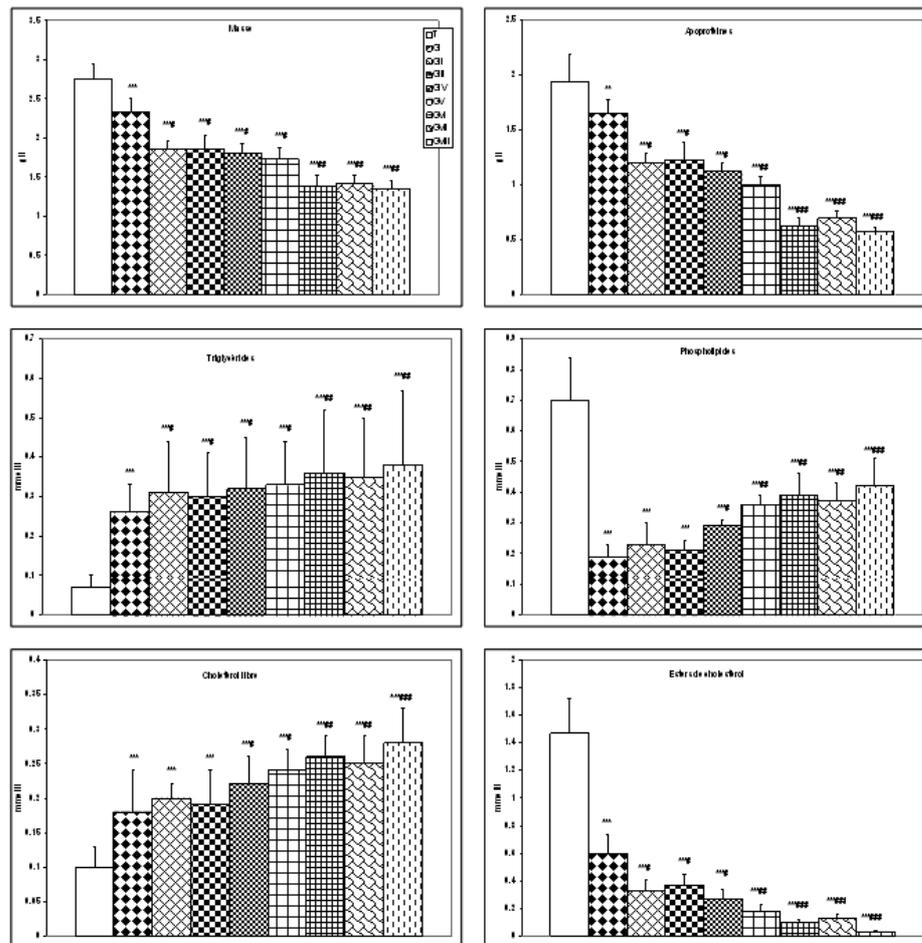
Chez les patients à haut risque d'athérosclérose on a noté :

- Une corrélation négative entre l'activité de la LCAT et les HDL₃-PL ($r = -0,69$; $P < 0,01$).
- Une corrélation négative entre l'activité de la LCAT et la triglycéridémie ($r = -0,76$; $P < 0,01$).
- Une corrélation négative entre les HDL₂-EC et la triglycéridémie ($r = -0,63$; $P < 0,01$)
- Une corrélation négative entre le cholestérol total et les HDL₂-EC ($r = -0,87$; $P < 0,01$)
- Une corrélation positive entre l'activité de la LCAT et les HDL₂-EC ($r = 0,55$; $P < 0,01$).
- Une corrélation positive entre la cholestérolémie totale et la triglycéridémie ($r = 0,99$; $P < 0,01$).



Les valeurs représentent la moyenne \pm SD. La comparaison des moyennes est effectuée par le test "t" de Student entre les patients et les témoins et par le test de "Kruskal Wallis 1- way Anova procedure" entre les patients des groupes II, III, IV, V, VI, VII et VIII et les patients du groupe I. T : Témoins ; Groupe I (GI) : HTA seule ; Groupe II (GII) : HTA + diabète ; Groupe III (GIII) : HTA + obésité ; Groupe IV (GIV) : HTA + diabète + obésité ; Groupe V (GV) : HTA + coronaropathie ; Groupe GVI (GVI) : HTA + coronaropathie + diabète ; Groupe VII (GVII) : HTA + coronaropathie + obésité ; Groupe VIII (GVIII) : HTA + coronaropathie + diabète + obésité. * : Patients vs. Témoins ; # : GI vs (GII, GIII, GIV, GV, GVI, GVII et GVIII). * # P<0.05; ## P<0.01 de **; ### P<0.001 de ***.

Figure 29 : Teneur et composition en lipides et apoprotéines des HDL2



Les valeurs représentent la moyenne \pm SD. La comparaison des moyennes est effectuée par le test "t" de Student entre les patients et les témoins et par le test de "Kruskal Wallis 1- way Anova procedure" entre les patients des groupes II, III, IV, V, VI, VII et VIII et les patients du groupe I. T : Témoins ; Groupe I (GI) : HTA seule ; Groupe II(GII) : HTA + diabète ; Groupe III (GIII) : HTA + obésité ; Groupe IV (GIV) : HTA + diabète + obésité ; Groupe V (GV) : HTA + coronaropathie ; Groupe GVI (GVI) : HTA + coronaropathie + diabète ; Groupe VII (GVII) : HTA + coronaropathie + obésité ; Groupe VIII (GVIII) : HTA + coronaropathie + diabète + obésité. * : Patients vs. Témoins ; # : GI vs (GII, GIII, GIV, GV, GVI, GVII et GVIII). *# P<0.05; ## P<0.01 de **; ### P<0.001 de ***.

Figure 30 : Teneur et composition en lipides et apoprotéines des HDL3

V.2. Discussion

Cette étude est menée dans un but de déterminer l'effet de l'hypertension avec ou sans facteurs de risque (Diabète, obésité) et de al coronaropathie sur les quantités et la composition des HDL₂ et HDL₃ et sur l'activité de la lécithine-cholestérol-acyl-transférase chez des patients à haut risque d'athérosclérose.

L'activité de la LCAT est diminuée chez tous les patients, surtout chez ceux ayant fait un accident coronarien, comparés aux témoins. En fonction du nombre de facteurs de risque d'athérosclérose, cette diminution était progressive et a été évaluée à 17% chez les patients des groupes GII, GIII et GIV présentant un diabète ou une obésité ou les deux, 43% chez les patients coronariens, 56% chez les patients diabétiques et obèses et 61% chez les patients du groupe VIII avec quatre facteurs de risque, comparés aux patients du groupe GI (hypertension seule). Ces résultats sont en accord avec d'autres études (REISIN et JACK,

2009; LURBE et al, 2008; WANG et SCHERER, 2008; RAHMOUNI et al, 2005; RAISON, 1992) qui ont montré que l'hypertension associée à d'autres facteurs de risque telle que l'obésité et particulièrement le diabète accentuent la diminution de l'activité de la LCAT.

Une diminution progressive et proportionnelle au nombre de facteurs de risque d'athérosclérose des teneurs en Apo AI est notée chez tous les patients de l'étude. Comparés aux patients avec hypertension seule, cette diminution est de l'ordre de 23% chez les patients avec diabète et/ou obésité, 42% chez les patients ayant fait un accident coronarien, environ 56% chez les patients avec quatre facteurs de risque d'athérosclérose.

Le fait que les concentrations en Apo AI sont diminuées chez les patients de notre étude confirme que la diminution de l'activité de la LCAT est due à la diminution des teneurs de son cofacteur : l'Apo AI.

La lécithine-cholestérol-acyl-transférase est l'enzyme responsable de la conversion des HDL₃-cholestérol libre (HDL₃-CL) en HDL₂-esters de cholestérol (HDL₃-EC).

La LCAT, en présence de son activateur l'Apo AI, utilise le cholestérol et un acide gras de la lécithine comme substrat pour former les esters de cholestérol produisant ainsi des HDL₂(HOLLEBOOM et al, 2010; NISHIWAKI et al, 2006; VON ECKARDSTEIN et al, 2001; TALL, 1998; KARPE et al, 1990). Les esters de cholestérol sont alors transférés des HDL₂ aux lipoprotéines riches en triglycérides comme les VLDL. Les HDL₂ sont régénérés à travers l'action de la lipase hépatique ([LIN et al, 2010](#); [YELLON, 2008](#); et [ZIRAKY et al, 2008](#); KWITEROVICH, 1998; VON ECKARDSTEIN et al, 2001). L'hypertriglycéridémie chez les patients de notre étude est probablement due à une diminution de l'activité de la lipoprotéine lipase et de la lipase hépatique. LOUKIDI-BOUCHENAK et al, 2008 ont aussi montré dans une étude que les concentrations en triglycérides étaient plus élevées chez des mères hypertendues comparées à des femmes normales. La lipoprotéine lipase hydrolyse les TG transportés par les VLDL et la lipase hépatique catalyse l'hydrolyse des HDL₂-TG et des HDL₂-PL. La réduction de l'activité de la lipoprotéine lipase se traduit par une augmentation des HDL₂-TG et HDL₂-PL (VON ECKARDSTEIN et al, 2001).

La réduction de l'activité de la LCAT et des teneurs en Apo AI chez les patients de cette étude est accompagnée d'une diminution des HDL₂-EC et HDL₃-EC. Or, une réduction des HDL₂-EC et HDL₃-EC, associée à un enrichissement des fractions lipoprotéiques en TG contribue le plus souvent à des complications cardiovasculaires (BERGLUND, 2006; VON ECKARDSTEIN et al, 2001). En effet, tous les patients et surtout ceux avec coronaropathie et/ou diabète présentent des HDL₂-TG et HDL₃-TG élevés.

Plusieurs études ont noté que l'hypertension associée à un diabète ou une obésité abdominale contribuent à une diminution des HDL₂-EC et à une augmentation des HDL₂-CL et HDL₃-CL avec un enrichissement de ces particules en TG (KATZMARZYK, 2010; MAZZAGLIA et al, 2009; KANNEL et WOLF, 2008; DESPRÉS et al, 2000).

La réduction de l'activité de la LCAT pourrait être associée à une diminution de l'affinité de l'enzyme pour les HDL₃ enrichies en TG et appauvries en PL (DALLINGA-THIE et al, 2009; JIANG et al, 1999). Puisque le rôle principal de la LCAT est l'estérification du cholestérol plasmatique, toute réduction de l'activité de cette enzyme se traduit normalement par une augmentation du CL et une diminution des EC. En effet, dans cette étude, on observe bien une augmentation des HDL₃-CL en même temps qu'une diminution des HDL₂-CE.

Les HDL₃-PL représentent le substrat de la LCAT (LOUKIDI-BOUCHENAK et al, 2008) et le fait que l'activité de la LCAT est négativement corrélée avec le HDL₃-PL, ceci confirme que l'augmentation des HDL₃-PL chez tous les patients de cette étude est le résultat d'une diminution de l'activité de la LCAT.

La réduction de l'activité de la LCAT se traduit par un retard de conversion des HDL₃ en HDL₂ du principalement à la diminution du degré d'estérification du cholestérol. Ce trouble métabolique pourrait être du à une altération de la composition des HDL ce qui va contribuer à la réduction de l'efficacité du transport réverse du cholestérol des tissus périphériques au foie. Des taux diminués d'HDL₂-EC sont strictement liés à un haut risque d'athérosclérose ([JAHANGIRI et al, 2009](#); [BORGREVE et al, 2003](#)).

L'athérosclérose est étroitement liée à l'hypercholestérolémie et à un degré moindre à l'hypertriglycéridémie (INGELSSON et al, 2007; TIROSH et al, 2007; FRUCHART et DURIEZ, 2001). Les données de cette étude indiquent que tous les patients présentent une hypercholestérolémie (2,38 - 2,86 g/l). Ces valeurs dépassent la limite de tolérance (2,4 g/l) (TURPIN, 1989) chez la plupart des patients, d'où le risque élevé d'athérosclérose chez ces patients. Ces résultats sont en agrément avec d'autres études (UPMEIER et al, 2009; AKERBLUM, 2008; CHYOU et EAKER, 2000).

Les résultats de cette étude montrent que tous les patients présentent une hypertriglycéridémie qui paraît modérée (1,57 – 1,96 mmol/l), comparée à celle des pays occidentaux (1,8 – 3 mmol/l) (LCAZA et al, 2009; O'HARE et al, 2002).

En plus du type d'alimentation chez les patients de cette étude, tous les hommes de cette étude sont des fumeurs. Ceci est néfaste sur la paroi artérielle, le métabolisme du cholestérol en particulier celui des HDL, l'agrégation plaquettaire, l'oxydation des lipoprotéines (LOWENSTEIN CAMERON, 2010), la résistance à l'insuline (RODRIGUES et al, 2010), la distribution des graisses au niveau de l'organisme (IKEOKA et al, 2010). Les effets du tabac peuvent être soit directes par interactions avec les facteurs nutritionnels tels que les vitamines antioxydantes, soit indirectes par influence sur le mode d'alimentation (JAIN et al, 2009).

L'absence de pratique de sport chez les patients de cette étude, et par son effet indépendant sur le poids corporel, pourrait représenter à elle seule un facteur de risque indépendant comme déjà signalé par plusieurs études qui ont montré que l'exercice physique telle que la marche par exemple est le plus souvent associée à une réduction du risque des maladie cardiovasculaire ([BOONE-HEINONEN et al, 2008](#)).

Chez tous les patients de l'étude, une diminution des masses d'HDL₂ et HDL₃ est notée, particulièrement chez ceux ayant fait un accident coronarien. Cependant la majorité de ces patients présentent une augmentation des teneurs en HDL₃-PL et HDL₃-CL associées à une diminution des teneurs en HDL₂-EC. La relation inverse notée entre le cholestérol total et les HDL₂-EC chez les patients coronariens (GV: $r = -0,75$, $P < 0,01$; GVI: $r = -0,79$, $P < 0,01$, GVII : $r = -0,86$, $P < 0,01$ and GVIII: $r = -0,97$, $P < 0,01$) indique que la coronaropathie est étroitement liée à l'hypercholestérolémie et à la masse diminuée des HDL₂, ces résultats sont en accord avec d'autres études (ATTIA et al, 2009; [SIVASHANMUGAM et al, 2008](#); VON ECKARDSTEIN et al, 2001).

Cette étude a montré que le haut risque d'athérosclérose provoque la perturbation du métabolisme des HDL₂ et HDL₃. La diminution de l'activité de la LCAT est associée à une

altération de la composition des HDL₂ et HDL₃. La réduction de l'activité de la LCAT est très prononcée chez les patients ayant fait un accident coronarien (GV, GVI, GVII et GVIII). La réduction de l'activité de cette enzyme conduit à une augmentation des HDL₃-CL et HDL₃-TG et à une diminution de la masse des HDL₂ et HDL₃. Ces perturbations dans le métabolisme des HDL signifient une anomalie dans le transport du cholestérol des tissus vers le foie, ce qui pourrait accélérer l'apparition de la maladie cardiovasculaire.

Les résultats de cette étude montrent que les facteurs de risque tels que l'hypertension, l'obésité et le diabète contribuent à l'apparition des lésions coronariennes, et par conséquent, les patients sont prédisposés à un haut risque d'athérosclérose (angine de poitrine, infarctus du myocarde).

Cette étude a mis en évidence l'effet du haut risque d'athérosclérose sur l'activité de la LCAT, sur la teneur et la composition des HDL₂ et HDL₃ chez des patients avec un, deux, trois ou quatre facteurs de risque d'athérosclérose. Tenant compte du nombre de facteurs de risque d'athérosclérose, l'altération de la teneur et la composition des HDL₂ et HDL₃ accompagnée d'une réduction des teneurs en Apo AI et de l'activité de la LCAT est très prononcée chez les patients coronariens, diabétiques et obèses, sans aucune différence significative entre l'action du diabète et celle de l'obésité. Cette altération accentue les perturbations du métabolisme lipidique en particulier chez les coronariens.

Donc, selon la présence d'un ou de plusieurs facteurs de risque d'athérosclérose, l'altération de la composition des HDL₂ et HDL₃ contribue à une réduction de l'efficacité du transport réverse du cholestérol et par conséquent une prédisposition à la maladie cardiovasculaire.

CONCLUSION GENERALE

Dans cette étude, nous nous sommes intéressés au transport des lipides chez des patients à haut risque d'athérosclérose. Les patients présentent un ou plusieurs facteurs de risque (HTA, obésité ou diabète) associée ou non à une coronaropathie (Angor, infarctus du myocarde).

Une enquête alimentaire nous a permis de voir que la consommation énergétique en protéines est de 13 à 15%. Cet apport permet une couverture Suffisante des besoins et il correspond aux apports de sécurité. L'apport en protéines animales (52 à 71 %) est prédominant chez la majorité des patients et il est supérieur à l'apport quotidien recommandé qui doit être de 30 % des protéines totales. La part des protéines végétales est faible (29 à 48 %). Avec 35 à 41 % de l'apport énergétique global, l'apport en lipides, chez les patients étudiés, est loin des apports conseillés (30 %) afin d'éviter les affections comme l'obésité et l'athéromatose. De plus, la ration lipidique est à prédominance d'acides gras saturés (58 à 63 %) chez les patients des groupes GIII, GIV, GVII et GVIII, d'acides gras monoinsaturés (51 à 52 %) chez les patients des groupes GI et GVI, et d'acides gras polyinsaturés (35 à 44 %) chez les patients des groupes GII et GV des acides gras totaux. Cette répartition est différente de celle retrouvée dans différents régimes méditerranéens, à savoir 1/4 d'acides gras saturés, 1/4 d'acides gras polyinsaturés et 1/2 d'acides gras monoinsaturés. L'apport en glucides représente 46 à 50 % de l'apport calorique global. Ces glucides sont en grande partie sous forme de sucres complexes pour les patients des groupes GI, GII et GVI. Pour l'ensemble des patients, ces apports sont conformes à l'apport énergétique global dans les pays méditerranéens, soit 50 à 55 %, avec une répartition conforme entre les deux types de glucides chez les patients des groupes GI, GII et GVI, soit 1/4 de glucides simples et 3/4 de glucides complexes, ce qui n'est pas le cas chez les patients des groupes GIII, GIV, GVII et GVIII où cette répartition est de environ 1/2 pour chaque type de glucides.

Les patients étudiés ne montrent aucune différence significative des teneurs sériques en protéines totales, albumines et globulines.

Les teneurs en Apo AI sont diminuées chez tous les patients comparés aux témoins. Cette diminution est proportionnelle au nombre de facteurs de risque d'athérosclérose. L'Apo AI peut donc être considérée dans cette étude comme un bon marqueur du risque cardiovasculaire.

Les teneurs en Apo B100 sont augmentées chez tous les patients comparés aux témoins. Cette augmentation est proportionnelle au nombre de facteurs de risque d'athérosclérose. L'Apo B100 représente aussi un bon marqueur du risque coronarien. Les teneurs élevées en Apo B100 sont corrélées avec l'hypercholestérolémie. En effet, le principal indicateur lipidique du risque d'athérosclérose chez les patients étudiés, est l'hypercholestérolémie. Les taux en CT sérique sont significativement élevés chez les patients, comparés aux témoins, en particulier chez les patients coronariens.

Tout en restant dans les limites de la normale, les teneurs sériques en triglycérides sont élevées chez tous les patients étudiés. Chez ces patients, l'augmentation des teneurs des deux paramètres sériques associés (CT et TG) sont de bons indicateurs du risque

d'athérosclérose en particulier chez les patients avec coronaropathie (GV, GVI, GVII et GVIII).

La quantité de VLDL est augmentée et celle des LDL, HDL₂ et HDL₃ est diminuée, en particulier chez les patients avec coronaropathie. L'augmentation de la masse des VLDL reflète un enrichissement de cette fraction en TG. Les LDL (produit du catabolisme des VLDL) sont anormalement enrichies en TG et CL et appauvries en EC et PL.

La sous-fraction HDL₂ est particulièrement enrichie en TG et PL et appauvrie en EC. Les teneurs en CL sont élevées en particulier chez les patients coronariens avec plusieurs facteurs de risque d'athérosclérose. De plus, une augmentation de l'indice d'athérogénicité CT/EC-HDL₂ est notée chez tous les patients en particulier chez les coronariens et ceux avec un nombre élevé de facteurs de risque.

La diminution de l'activité de la LCAT est associée à une altération de la composition des HDL₂ et HDL₃. La réduction de l'activité de la LCAT est très prononcée chez les patients ayant fait un accident coronarien (GV, GVI, GVII et GVIII). La réduction de l'activité de cette enzyme conduit à une augmentation des HDL₃-CL et HDL₃-TG et à une diminution de la masse des HDL₂ et HDL₃. Ces perturbations dans le métabolisme des HDL signifient une perturbation dans le transport réverse du cholestérol, ce qui pourrait accélérer l'apparition de la maladie cardiovasculaires.

Les résultats de cette étude montrent que les facteurs de risque tels que l'hypertension, l'obésité et le diabète contribuent à l'apparition des lésions coronariennes, et par conséquent, les patients sont prédisposés à un haut risque d'athérosclérose (angine de poitrine, infarctus du myocarde) et à ses effets sur l'activité de la LCAT, sur la teneur et la composition des HDL₂ et HDL₃ chez des patients avec un, deux, trois ou quatre facteurs de risque d'athérosclérose.

En fonction du nombre de facteurs de risque d'athérosclérose, l'altération de la teneur et de la composition des HDL₂ et HDL₃ accompagnée d'une réduction des teneurs en Apo A1 et de l'activité de la LCAT est très prononcée chez les patients coronariens, diabétiques et obèses, sans aucune différence significative entre l'action du diabète et celle de l'obésité. Cette altération accentue les perturbations du métabolisme lipidique en particulier chez les coronariens.

Notre travail, nous a permis de mettre en évidence les perturbations lipidiques présentes chez des patients coronariens ainsi que chez des patients à haut risque coronarien, et ceci dans le but de détecter à degrés différents l'atteinte des coronaires, pour une meilleure prise en charge du patient.

BIBLIOGRAHIE

- AALTO-SETALA K.; WEINSTOCK P. H.; BISGAIER C. L.; WU L.; SMITH J. D. and BRESLOW J. L. (1996).** Further characterization of the metabolic properties of triglyceride-rich lipoproteins from human and mouse apoC-III transgenic mice. *J.Lipid Res.* 37: 1802-1811.
- ACTON S.; RIGOTTI A.; LANDSCHULZ K. T.; Xu S.; Hobbs H. H. and Krieger M. (1996).** Identification of scavenger receptor SR-BI as a high density lipoprotein receptor. *Science.* 271: 518-520.
- ADIBHATLA R.M . and HATCHER J.F . (2008).** Altered lipid metabolism in brain injury and disorders. *Subcell. Biochem* . 49:241-68.
- AHANC (AMERICAN HEART ASSOCIATION NUTRITION COMMITTEE) ; LICHTENSTEIN A.H.; APPEL L.J.; BRANDS M., CARNETHON M. and DANIELS S. (2006).** Diet and lifestyle recommendations revision 2006: a scientific statement from the American Heart Association Nutrition Committee. *Circulation* . 114:82-96.
- AI M.; TANAKA A., SHIMOKADO K., OHTANI R.; INAZU A., KOBAYASHI J.; MABUCHI H .; NAKANO T. and NAKAJIMA K. (2009).** A deficiency of cholesteryl ester transfer protein whose serum remnant-like particle-triglyceride significantly increased, but serum remnant-like particle-cholesterol did not after an oral fat load. *Ann.Clin.Biochem.*46(6):457-463.
- AKERBLOM J.L.; COSTA R.; LUCHSINGER J.A.; MANLY J.J.; TANG M-X. ; LEE J.H. ; R. MAYEUX R. and N. SCHUPF. (2008).** Relation of plasma lipids to all-cause mortality in Caucasian, African-American and Hispanic elders. *Age Ageing.* 37: 207 - 213.
- AL-ALI H. and M KHACHFE H. (2007).** The N-terminal domain of apolipoprotein B-100: structural characterization by homology modeling. *BMC Biochemistry* . 8: 12.
- ALAUPOVIC P . (2003).** The concept of apolipoprotein-defined lipoprotein families and its clinical significance. *Curr. Atheroscler. Rep.* 5(6):459-67.
- ALAUPOVIC P.; LEE D. M. and McCONATHY W. J. (1972).** Studies on the composition and structure of plasma lipoproteins. Distribution of lipoprotein families in major density classes of normal human plasma lipoproteins. *Biochim. Biophys. Acta.* 260: 689-707.
- ALAUPOVIC P.; McCONATHY W.J.; FESMIRE J.; TAVELLA M. and BARD J.M. (1988).** Profile of apoproteins and apoprotein B containing lipoprotein particles in dyslipoproteinemia. *Clin. Chem.* 34(8B): B13-B27.
- ALB J. G. Jr.; KEARNS M. A. and BANKAITIS V. A. (1996)** Phospholipid metabolism and membrane dynamics. *Curr. Opin. Cell.Biol* . 8: 534-541.
- ALBERS J. J. and CHEUNG M. C. (2004).** Emerging roles for phospholipid transfer protein in lipid and lipoprotein metabolism. *Curr. Opin. Lipidol* . 15: 255-260.

- ALBERS J.J.; CHEN C.H. and LACKO A.G. (1986).** Isolation, characterization, and assay of lecithin-cholesterol acyltransferase. *Methods Enzymol* . 129:763-83.
- ALBERT T. S. E.; DUCHATEAU P. N.; DEEB S. S.; PULLINGER C. R.; CHO M. H.; HEILBRON D. C.; MALLOY M. J.; KANE J. P. and BROWN B. G. (2005).** Apolipoprotein L-I is positively associated with hyperglycemia and plasma triglycerides in CAD patients with low HDL. *J. Lipid Res* . 46(3): 469 - 474.
- ALBERT C.H.; HENNEKENS C.H.; O'DONNELL C.J.; AJANI V.A.; CAREY V.J.; WILLETT W.C.; RUSKIN J.N. and MANSON J.E. (1998).** Fish consumption and risk of sudden cardiac death. *JAMA* . 279: 23-28.
- ALBERTS M.J. (2004).** Genetics of cardiovascular disease . *Stroke*. 35 (2) : 342 - 344.
- ALBORN W. E.; JOHNSON M. G.; PRINCE M. J. and KONRAD R. J. (2006).** Definitive N-terminal protein sequence and further characterization of the novel apolipoprotein A5 in human serum. *Clin. Chem* . 52: 5 14-5 17.
- ALEXANDER C. A.; HAMILTON R. L. and HAVEL R. J. (1976).** Subcellular localization of B apoprotein of plasma lipoproteins in rat liver. *J. Cell. Biol.* 69: 241-263.
- ALIX E. (2007).** Carences nutritionnelles des sujets âgés en institution. *Feuillets de biologie* . 48 (276): 33-40.
- ALLAN C. M.; WALKER D.; SEGREST J. P. and TAYLOR J. M. (1995).** Identification and characterization of a new human gene (APOC4) in the apolipoprotein E, C-I, and C-II gene locus. *Genomics* 28: 291-300.
- ALLISON M.A. ; CRIQUI M.H.; WRIGHT C.M. (2004).** Patterns and risk factors for Systemic calcified atherosclerosis. *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol* . 24 : 331-336.
- ALLISON G.L.; LOWE G.M. and RAHMAN K. (2006).** Aged Garlic Extract and Its Constituents Inhibit Platelet Aggregation through Multiple Mechanisms . *J. Nutr.* 136: 782S - 788S.
- AL-SHALI K.Z.; HEGELE R.A. (2004).** Laminopathies and atherosclerosis. *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* 24 : 1591 - 1595.
- ALWAILI K.; AWAN Z.; ALSHAHRANI A. and GENEST J. (2010).** High-density lipoproteins and cardiovascular disease: 2010 update. *Expert Review of Cardiovascular Therapy* . 8(3): 413-423.
- ANTTI A. (1993).** The effect of coffee on serum lipids and its clinical considerations. *Cardiovascular risk factors* . 3(4): 239-243.
- ANUURAD E ; SEMRAD A and BERGLUND L . (2009).** Human immunodeficiency virus and highly active antiretroviral therapy-associated metabolic disorders and risk factors for cardiovascular disease. *Metab. Syndr. Relat. Disord* . 7(5):401-10.
- ANUURAD E.; RUBIN J.; CHIEM A.; TRACY R.P.; PEARSON T.A. and BERGLUND L. (2008).** High Levels of Inflammatory Biomarkers Are Associated with Increased Allele-Specific Apolipoprotein(a) Levels in African-Americans. *J. Clin. Endocrinol. Metab* . 93(4): 1482 - 1488.

- AOKI J.; NAGAI Y.; HOSONO H.; INOUE K. and ARAI H. (2002).** Structure and function of phosphatidylserine-specific phospholipase A1. *Biochim. Biophys. Acta* . 1582: 26-32.
- APFELBAUM M.; FORRAT C. and NILLUS P. (1989).** Abrégé de diététique et nutrition. *Ed. MASSON (2^{ème} édition)* . 474p.
- ARONOW B. J.; LUND S. D.; BROWN T. L.; HARMONY J. A., and WITTE D. P. (1993).** Apolipoprotein J expression at fluid-tissue interfaces: potential role in barrier cytoprotection. *Proc. Natl. Acad. Sci* . 90: 725-729.
- ARREDOUANI M. S. and KOBZIK L. (2004).** The structure and function of marco, a macrophage class a scavenger receptor. *Cell. Mol. Biol. (Noisy-le-grand)*. **50 Online Pub** : OL657-665.
- ASCHERIO A.; RIMM E.B.; GIOVANUCCI F.L.; SPEIGELMAN D.; STAMPFER M. and WILLETT W.C. (1996).** Dietary fat and coronary heart disease in men. Cohort follow-up study in the united states . *Br. Med. J* . 313: 84-90.
- ASCHERIO A.; RIMM E.B.; STAMPFER MJ; GIOVANUCCI E.L. and WILLETT W.C. (1995).** Dietary intake of marine n-3 fatty acids, fish intake and the risk of risk of coronary disease among men. *N.Eng.J.Med* . 332: 977-82.
- ASZTALOS B.F.; SCHAEFER E.J.; HORVATH K.V.; YAMASHITA S.; MILLER M.; FRANCESCHINI G.; CALABRESI L. (2007).** Role of LCAT in HDL remodeling: investigation of LCAT deficiency states. *J. Lipid Res* . 48(3):592-9.
- ATKINSON D.; DECKELBAUM R. J.; SMALL D. M. and SHIPLEY G. G. (1977).** Structure of human plasma low-density lipoproteins: molecular organization of the central core. *Proc. Natl. Acad. Sci* . 74: 1042-1046.
- ATTIA N.; DOMINGO N.; LOREC A-M.; NAKBI A.; HAMMANI S.; BENHAMDA K.; PORTUGAL H.; LAIRON D. and HAMMANI M. (2009).** Reverse modulation of the HDL Anionic Peptide Factor and phospholipid transfer protein activity in coronary artery disease and type 2 diabetes mellitus. *Clinical Biochemistry* . 42(9): 845-851.
- ATTIE A. D. and SEIDAH N. G. (2005).** Dual regulation of the LDL receptor--some clarity and new questions. *Cell. Metab.* 1: 290-292.
- AUSTIN M.A . (1998).** Plasma triglyceride as a risk factor for cardiovascular disease. *Can. J. Cardiol.* 14(Suppl B):14B-17B.
- AVRAMOPOULOS D . (2009).** Genetics of Alzheimer's disease: recent advances. [Genome Med.](#) 27:1(3):34.
- BADALOO A., REID M., SOARES D., FORRESTER T. and JAHOOR F. (2005).** Relation between liver fat content and the rate of VLDL apolipoprotein B-100 synthesis in children with protein-energy malnutrition. *Am . J. Clin. Nutr* . 81(5):1126-32.
- BADELLINO K. O. and RADER D. J. (2004).** The role of endothelial lipase in high-density lipoprotein metabolism. *Curr. Opin. Cardiol.* 19: 392-395.
- BAGDADE J. D.; BUCHANAN W. F.; POLLARE T.; and LITHELL H. (1995)** Abnormal lipoprotein phospholipid composition in patients with essential hypertension. *Atherosclerosis*. 117: 209-215.

- [BAJARI T.M.](#) ; [STRASSER V.](#) ; [NIMPF J.](#) and [SCHNEIDER W.J.](#) . (2005). **LDL receptor family: isolation, production, and ligand binding analysis.** *Methods.* 36(2): 109-116.
- BAKER H. N.; JACKSON R. L. and GOTTO A. M. Jr. (1973).** Isolation and characterization of the cyanogen bromide fragments from the high-density apolipoprotein glutamine I. *Biochemistry* . 12: 3866-3871.
- [BAKOIANNI M.C.](#) ; [KALOFOUTIS C.A.](#) ; [SKENDERI K.I.](#) . and [KALOFOUTIS A.T.](#) . (2001). Clinical evaluation of plasma high-density lipoprotein subfractions (HDL₂, HDL₃) in non-insulin-dependent diabetics with coronary artery disease. *J. Diabetes Complications.* 15(5):265-9.
- BALAMUTHUSAMY M.L.; SIMON E.E. and BATUMAN V. (2008).** Silencing megalin and cubilin genes inhibits myeloma light chain endocytosis and ameliorates toxicity in human renal proximal tubule epithelial cells. *Am. J. Physiol. Renal Physiol.* 295(1): F82 - F90.
- BANG O. Y., SAVER J. L., LIEBESKIND D. S., PINEDA S. and OVBIAGELE B. (2008).** Association of serum lipid indices with large artery atherosclerotic stroke . *Neurology* . 70(11): 841 - 847.
- BARTER B. (2009).** Lessons Learned from the Investigation of Lipid Level Management to Understand its Impact in Atherosclerotic Events (ILLUMINATE) Trial . *American Journal of Cardiology* . 104(10): 10E-15E.
- BARTH C.A. and PFEUFFER M. (1988).** Dietary protein and atherogenesis. *Klin. Wochenschr* . 66: 135-143.
- BASU S. K.; BROWN M. S.; HO Y. K. and GOLDSTEIN J. L. (1979).** Degradation of low density lipoprotein. dextran sulfate complexes associated with deposition of cholesteryl esters in mouse macrophages. *J.Biol. Chem* . 254: 7141-7146.
- BATES T.R.; BURNETT J.R.; VAN BOCKXMEER F.M. and HAMILTON S.; ARNOLDA L. and WATTS G.F.(2008).** Detection of familial hypercholesterolaemia: a major treatment gap in preventative cardiology. *Heart Lung* 17(5):411-3.
- BECHARD D.; GENTINA T.; DELEHEDDE M.; SCHERPEREEL A.; LYON M.; AUMERCIER M.; VAZEUX R.; RICHEL C.; DEGAND P.; JUDE B.; JANIN A.; FERNIG D. G.; TONNEL A. B. and LASSALLE P. (2001).** Endocan is a novel chondroitin sulfate/dermatan sulfate proteoglycan that promotes hepatocyte growth factor/scatter factor mitogenic activity. *J.Biol. Chem.* 276: 48341-48349.
- BECKER F. (2005).** Syndromes de la traversée thoraco-brachiale. *Rev. Med. Suisse.* 1:306-11.
- BELLIZZI M.C.; FRANKLIN M.F.; DUTHIE G.G. and JAMES W.P.T. (1994).** Vitamin E and coronary heart disease: the European paradox . *Eur.J.Clin.Nutr.* 48: 822-831.
- BENJAMIN E. J.; DUPUIS J.; LARSON M.G.; LUNETTA K.L.; BOOTH S.L.; GOVINDARAJU D.R.; KATHIRESAN S.; KEANEY J.F. J.R.; KEYES M.J.; LIN J.P.; ;MEIGS J.B.; ROBINS S.J.; RONG J.; SCHNABEL R.; VITA J.A.; WANG T.J.; WILSON P.W.F.; WOLF P.A.; VASAN R.S. (2007).** Genome-wide association with select biomarker traits in the Framingham Heart Study. *BMC Med. Genet.* 8(Suppl 1): S11.

- BENSADOUN A. AND BERRYMAN D. E. (1996).** Genetics and molecular biology of hepatic lipase. *Curr Opin Lipidol* 7: 77-81.
- BERBEE J.F.P; VANDERHOOGT C.C.; SUNDARARAMAN D.; HAVEKES L.M. and RENSEN P.C.N. (2005).** Severe hypertriglyceridemia in Human APOC1 transgenic mice is caused by apo C1 induced inhibition of LPL. *J.Lipid Res.* 46: 297-306.
- BERG K. (1963).** A New Serum Type System in Man--the Lp System . *Acta. Pathol. Microbiol. Scand* . 59: 369-382.
- BERGGLUND L. (2006).** Lipoprotein Metabolism. *Arteriosclerosis Thrombosis, and Vascular Biology* . 26:1201.
- BERGLUND L. (2006).** Lipoprotein Metabolism: A Well-Tried Tool to Characterize Dyslipidemic Mechanisms . *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* 26: 1201 – 1203
- BERNDT M.C .and ANDREWS R.K .(2008).** Systems biology meets platelet biology . *Blood.* 112(10):3920-3921.
- BERTHELOT M. (1859).** Sur plusieurs alcools nouveaux. *Ann. Chim. Phys* . 56: 51-98.
- BERWIN B.; DELNESTE Y.; LOVINGOOD R. V.; POST S. R. and PIZZO S. V. (2004).** SREC-I, a type F scavenger receptor, is an endocytic receptor for calreticulin. *J.Biol. Chem* . 279: 51250-51257.
- BESNARD P.; NIOT I.; POIRIER H.; CLEMENT L. and BERNARD A. (2002).** New insights into the fatty acidbinding protein (FABP) family in the small intestine . *Mol. Cell. Biochem* . 239: 139-147.
- BHATTI S.M.; DHAKAM S. and KHA M.A (2009).** Trends of lipid abnormalities in Pakistani Type-2 Diabetes Mellitus patients: A tertiary care centre data. *Pak. J. Med. Sci* . 25(6): 883-889.
- BIELICKI J. K. and ODA M. N. (2002).** Apolipoprotein A-I(Milano) and apolipoproteinA-I (Paris) exhibit an antioxidant activity distinct from that of wild-type apolipoprotein A-I. *Biochemistry.* 41: 2089-2096.
- BITTNER V. (2009).** Menopause, Age, and Cardiovascular Risk: A Complex Relationship. *J.Am.Coll.Cardiol* . 54:2374-2375.
- BJÖRKEGREN J .; HAMSTEN A .; MILNE R.W .; KARPE F . (1997).**Alterations of VLDL composition during alimentary lipemia. *J. Lipid Res.* 38(2):301-14.
- BLACK D.D . (2007).** Development and physiological regulation of intestinal lipid absorption. I. Development of intestinal lipid absorption: cellular events in chylomicron assembly and secretion . *Am. J. Physiol. Gastrointest. Liver Physiol.* 293(3):G519-24.
- BLANCO-VACA F.; ESCOLA-GIL J.C.; MARTIN-CAMPOS J.M. and JULVE J. (2001).** Role of apoA-II in lipid metabolism and atherosclerosis: advances in the study of an enigmatic protein . *J. Lipid Res* . 42: 1727-1739.
- BLANKENHORN D.H.; ALAUPOVIC P.; WICKHAM E.; CHIN H.P. and AZEN S.P. (1990).** Prediction of angiographic change in native human coronary arteries and aortocoronary bypass grafts. Lipid and nonlipid factors. *Circulation.* 81: 470 - 476.

- BLIX G.; TISELIUS A.; and SVENS SON H. (1941).** Lipids and polysaccharides in electrophoretically separated blood serum proteins . *J.Biol. Chem* . 137: 461-473.
- BOEKHOLDT S. M.; KUIVENHOVEN J. A.; HOVINGH G. K.; JUKEMA J. W.; KASTELEIN J. J. and VAN TOL A. (2004).** CETP gene variation: relation to lipid parameters and cardiovascular risk. *Curr. Opin. Lipidol.* 15: 393-398.
- BOERS G.H.J. (1997).** The case for mild hyperhomocysteinemia as a risk factor . *J. Inher. Metab. Dis* . 20: 301-306.
- BOJANIC D. D.; TARR P. T.; GALE G. D.; SMITH D. J.; BOK D.; CHEN B.; NUSINOWITZ S.; LOVGREN-SANDBLOM A.; BJORKHEM I. and EDWARDS P. A.(2010).** Differential expression and function of ABCG1 and ABCG4 during development and aging. *J. Lipid Res.* 51(1): 169 - 181.
- BOLANOS-GARCIA V. M. and MIGUEL R. N. (2003).** On the structure and function of apolipoproteins: more than a family of lipid-binding proteins. *Prog Biophys. Mol. Biol* . 83: 47-68.
- BOLANOS-GARCIA V.M. and MIGUEL R.N. (2003).** On the structure and function of apolipoproteins: more than a family of lipid-binding proteins. *Progress in Biophysics and Molecular Biology.* 83(1): 47-68.
- BOLANOS-GARCIA V. M.; SORIANO-GARCIA M. and MAS-OLIVA J. (1997).** CETP and exchangeable apoproteins: common features in lipid binding activity . *Mol. Cell. Biochem* . 175: 1-10.
- BOLDRINI R.; BISELLI R. and BOSMAN C. (2001).** Chylomicron retention disease-- the role of ultrastructural examination in differential diagnosis. *Pathol. Res. Pract* . 197: 753-757.
- BONOW R.O.; CARABELLO B.A.; CHATTERJEE K.; DE LEON A.C. Jr.; FAXON D.P.; FREED M.D.; GAASCH W.H.; LYTLE B.W.; NISHIMURA R.A.; O'GARA P.T.; O'ROURKE R.A.; OTTO C.M.; SHAH P.M. and SHANEWISE J.S. (2008).** 2008 focused update incorporated into the ACC/AHA 2006 guidelines for the management of patients with valvular heart disease: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Writing Committee to revise the 1998 guidelines for the management of patients with valvular heart disease). Endorsed by the Society of Cardiovascular Anesthesiologists, Society for Cardiovascular Angiography and Interventions, and Society of Thoracic Surgeons. *J. Am. Coll. Cardiol* . 52(13):e1-142.
- BOONE-HEINONEN J .; EVENSON KR , TABER DR , GORDON-LARSEN P . (2008).** Walking for prevention of cardiovascular disease in men and women: a systematic review of observational studies . *Obes. Rev.* 10(2):204-17.
- BORGGREVE S.E .; DE VRIES R .; DULLAART R.P . (2003).** Alterations in high-density lipoprotein metabolism and reverse cholesterol transport in insulin resistance and type 2 diabetes mellitus: role of lipolytic enzymes, lecithin:cholesterol acyltransferase and lipid transfer proteins. *Eur. J. Clin. Invest* . 33(12):1051-69.
- BOUDET M. (1833.)** Nouvelle recherches sur la composition du sérum du sang humain . *Ann. Chim. Phys* . 52: 337-348.

- BOUMA B.; DE GROOT P. G.; VAN DEN ELSEN J. M.; RAVELLI R. B.; SCHOUTEN A.; SIMMELINK M. J.; DERKSEN R. H.; KROON J. and GROS P. (1999).** Adhesion mechanism of human beta(2)-glycoprotein I to phospholipids based on its crystal structure. *Embo. J.* 18: 5166-5174.
- BRADLEY S. and SHINTON R. (1997).** Why is there an association between eating fruits and vegetables and lower risk of stroke. *J.Hum.Nutr.Diet* . 11: 363-72.
- BRADLEY U.; SPENCE M.; COURTNEY C. H.; MCKINLEY M. C.; ENNIS C. N.; MCCANCE D. R.; MCENENY J.; BELL P. M.; YOUNG I. S. and HUNTER S. J. (2009).** Low-Fat Versus Low-Carbohydrate Weight Reduction Diets: Effects on Weight Loss, Insulin Resistance, and Cardiovascular Risk: A Randomized Control Trial . *Diabetes.* 58(12): 2741 - 2748.
- BREIER Ch.; PATSCH J.R.; MÜHLBERGER V.; DREXEL H.; KNAPP E. and BRAUNSTEINER H. (1989).** Risk factors coronary artery disease: A study comparing hypercholesterolemia and hypertriglycéridémie in angiographically characterized patients. *Eur.J. Clin. Invest.* 19: 419-423.
- BRESLOW J. L. (2000).** Genetics of lipoprotein abnormalities associated with coronary artery disease susceptibility. *Annu. Rev. Genet.* 34: 233-254.
- BRILL J. B. (2009).** The Mediterranean Diet and Your Health. *American Journal of Lifestyle Medicine* . 3(1): 44 - 56.
- BROEDL U. C.; JIN W. and RADER D. J. (2004).** Endothelial lipase: a modulator of lipoprotein metabolism upregulated by inflammation. *Trends Cardiovasc. Med* . 14:202-206.
- BROWN B.G.; ZHAO X-Q.; CHEUNG M.C. (2007).** Should both HDL-C and LDL-C be targets for lipid therapy? A review of current evidence. *Journal of Clinical Lipidology.* 1(1): 88-94.
- BROWN M. S. and GOLDSTEIN J. L. (1976).** Receptor-mediated control of cholesterol metabolism. *Science.* 191: 150-154.
- BROWN M. S. and GOLDSTEIN J. L. (1986).** A receptor-mediated pathway for cholesterol homeostasis. *Science* . 232: 34-47.
- BROWN M. S. and GOLDSTEIN J. L. (1992).** Koch's postulates for cholesterol. *Cell.* 71: 187-188.
- BROWN M. S.; KOVANEN P. T. and GOLDSTEIN J. L. (1981).** Regulation of plasma cholesterol by lipoprotein receptors. *Science* . 212: 628-635.
- BRUCE C.; CHOUINARD R. A. Jr. and TALL A. R. (1998).** Plasma lipid transfer proteins, high-density lipoproteins, and reverse cholesterol transport . *Annu. Rev. Nutr* . 18: 297-330.
- BRUCKERT E.; EMMERICH J.; DELAHAYE F.; RICHARD J.L.; THOMAS D. (1992).** Role des triglycérides dans les maladies cardiovasculaires. *Arch. Mal. Cœur* . 85(3): 29:39.
- BRUCKERT E.; EMMERICH J; THOMAS D.; CHARPAK Y.; BICHON L. et CLERGEOT A. (1994).**Influence d'une campagne d'information sur les facteurs de risque cardiovasculaires dans une ville Française (Epernon ville d'étude). *Rev.Epidem. et Santé publ* . 42(2): 128-137.

- BRUNHAM L. R.; KRUIT J. K.; IQBAL J.; FIEVET C.; TIMMINS J. M.; PAPE T. D.; COBURN B. A.; BISSADA N.; STAELS B.; GROEN A. K.; HUSSAIN M. M.; PARKS J. S.; KUIPERS F. and HAYDEN M. R. (2006). Intestinal ABCA1 directly contributes to HDL biogenesis in vivo . *J. Clin. Invest* 116: 1052-1062.
- BUCALA R. (1996). Site-specific modification of apolipoprotein B by advanced glycosylation endproducts: implications for lipoprotein clearance and atherogenesis. *Nephrol. Dial. Transplant* 11(5): 17-19.
- BUHMAN K. F.; ACCAD M. and FARESE R. V. (2000). Mammalian acyl-CoA:cholesterol acyltransferases. *Biochim. Biophys. Acta* 1529: 142-154
- BURNETT J. R.; ZHONG S.; JIANG Z. G.; HOOPER A. J.; FISHER E. A.; MCLEOD R. S.; ZHAO Y.; BARRETT P. H. R.; HEGELE R. A.; VAN BOCKXMEER F. M. (2007). Missense Mutations in APOB within the beta{alpha}1 Domain of Human APOB-100 Result in Impaired Secretion of ApoB and ApoB-containing Lipoproteins in Familial Hypobetalipoproteinemia. *J. Biol. Chem* 282(33): 24270 - 24283.
- BURSTEIN M.; FINE A.; ATGER V.; WIRBEL E. and GIRARD-GLOBA A. (1989). Rapid method for the isolation of two purified subfractions of high-density lipoproteins by differential dextran sulfate magnesium chloride precipitation. *Biochem* 71:741-746.
- BUSSIERE J. L.; DE BOURAYNE J. ; MONSEGU J.; CORBE H; BERVILLE J. D.; LANCELIN B.; RICORDEL I.; OLLIVIER J. P. (1996). Le taux plasmatique de lipoprotéine (a) permet-il de prédire la resténose après angioplastie ? = Plasma lipoprotein (a) concentration and postangioplasty restenosis. *Archives des maladies du coeur et des vaisseaux* 89(4): 488-497.
- BUTLER A.; ROCHELLE J. M.; SELDIN M. F. and WHITEHEAD A. S. (1995). The gene encoding the mouse serum amyloid A protein, apo-SAA5, maps to proximal chromosome 7. *Immunogenetics* 42: 153-155.
- [CACABELOS R](#) ; [FERNANDEZ-NOVOA L](#) ; [LOMBARDI V](#) ; [KUBOTA Y](#) . and [TAKEDA M](#) . (2005).Molecular genetics of Alzheimer's disease and aging. *Methods Find. Exp. Clin. Pharmacol* 27 Suppl A:1-573.
- [CALABRESI L](#) ; [PISCIOTTA L](#) ; [COSTANTIN A](#) ; [FRIGERIO I](#) ; [EBERINI I](#) ; [ALESSANDRINI P](#) ; [ARCA M](#) ; [BON G.B](#) ; [BOSCUCCI G](#) ; [BUSNACH G](#) ; [FRASCÀ G](#) ; [GESUALDO L](#) ; [GIGANTE M](#) ; [LUPATTELLI G](#) ; [MONTALI A](#) ; [PIZZOLITTO S](#) ; [RABBONE I](#) ; [ROLLERI M](#) ; [RUOTOLO G](#) ; [SAMPIETRO T](#) ; [SESSA A](#) ; [VAUDO G](#) ; [CANTAFORA A](#) ; [VEGLIA F](#) ; [CALANDRA S](#) ; [BERTOLINI S](#) ; [FRANCESCHINI G](#) .(2005). The molecular basis of lecithin:cholesterol acyltransferase deficiency syndromes: a comprehensive study of molecular and biochemical findings in 13 unrelated Italian families. *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* 25(9):1972-8.
- CALERO M.; TOKUDA T.; ROSTAGNO A.; KUMAR A.; ZLOKOVIC B.; RANGIONE B. and GHISO J. (1999). Functional and structural properties of lipid-associated apolipoprotein J (clusterin). *Biochem.* 2: 375-383
- CALLEJO A.; CULI J. and GUERRERO I. (2008). Patched, the receptor of Hedgehog, is a lipoprotein receptor. *Proc. Natl. Acad. Sci* 105(3): 912-917.

- [CAMPS J](#) .; [MARSILLACH J](#) . and [JOVEN J](#) . (2009). The paraoxonases: role in human diseases and methodological difficulties in measurement . [Crit. Rev. Clin. Lab. Sci.](#) 46(2):83-106.
- CARIOU B.; OUGUERRAM K.; ZAIR Y.; GUEROIS R.; LANGHI C.; KOURIMATE S.; BENOIT I.; LE MAY C.; GAYET C. and BELABBAS K. (2009).** PCSK9 Dominant Negative Mutant Results in Increased LDL Catabolic Rate and Familial Hypobetalipoproteinemia . *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* 29(12): 2191 - 2197.
- CARMO S.D.; JACOMY H.; TALBOT P.J. and RASSART E. (2008).** Neuroprotective Effect of Apolipoprotein D against Human Coronavirus OC43-Induced Encephalitis in Mice. (2008). *The Journal of Neuroscience* . 28(41):10330-10338.
- CARUSO D.; BERRA B.; GIAVARINI F. and CORTEST N. (1999).** Effect of virgin olive oil phenolic compounds on in vitro oxidation of human low density lipoproteins. *Nutr.Metab.cardiovasc.Dis* . 9: 102-107.
- CATALANO G.; JULIA Z.; FRISDAL E.; VEDIE B.; FOURNIER N.; LE GOFF W., CHAPMAN M. J. and GUERIN M. (2009).** Torcetrapib Differentially Modulates the Biological Activities of HDL2 and HDL3 Particles in the Reverse Cholesterol Transport Pathway. *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* 29: 268 - 275.
- [CATAPANO A.L](#) .(2009). Perspectives on low-density lipoprotein cholesterol goal achievement. [Curr. Med. Res. Opin.](#) 2009 Feb;25(2):431-47.
- CATTE A.; Patterson J. C.; JONES M. K.; JEROME W. G.; BASHTOVYY D.; SU Z.; GU F.; CHEN J.; ALISTE M. P.; HARVEY S. C.; LI L.; WEINSTEIN G. and SEGREST J. P. (2006).** Novel changes in discoidal high density lipoprotein morphology: a molecular dynamics study . *Biophys. J.*90: 4345-4360.
- CHAKRA W. (2005).** Synthesis of regioisomerically pure triacylglycerols containing n-3 very long-chain polyunsaturated fatty acid. *Europ.J.Lipid Sc and Tech.* 107: 824-832
- CHANG C.; DONG R.; MIYAZAKI A.; SAKASHITA N.; ZHANG Y.; LIU J.; GUO M.; LI B. L. and CHANG T. Y. (2006).** Human acyl-CoA:cholesterol acyltransferase (ACAT) and its potential as a target for pharmaceutical intervention against atherosclerosis. *Acta Biochim. Biophys. Sin. (Shanghai)* 38: 151-156.
- CHANG T. Y.; CHANG C. C. and CHENG D. (1997).** Acyl-coenzyme A :cholesterol acyltransferase. *Annu . Rev. Biochem* . 66: 613-638.
- CHAPMAN M. J.; LE GOFF W.; GUERIN M. and KONTUSH A. (2010).** Cholesteryl ester transfer protein: at the heart of the action of lipid-modulating therapy with statins, fibrates, niacin, and cholesteryl ester transfer protein inhibitors. *Eur. Heart J., January* 2, 2010; 31(2): 149 - 164.
- [CHASMAN D.I](#) .; [PARÉ G](#) .; [ZEE R.Y](#) .; [PARKER A.N](#) .; [COOK N.R](#) .; [BURING J.E](#) .; [KWIATKOWSKI D.J](#) .; [ROSE L.M](#) .; [SMITH J.D](#) .; [WILLIAMS P.T](#) .; [RIEDER M.J](#) .; [ROTTER J.I](#) .; [NICKERSON D.A](#) .; [KRAUSS R.M](#) .; [MILETICH J.P](#) . and [RIDKER P.M](#) . (2008). Genetic loci associated with plasma concentration of low-density lipoprotein cholesterol, high-density lipoprotein cholesterol, triglycerides, apolipoprotein A1, and Apolipoprotein

- B among 6382 white women in genome-wide analysis with replication. [Circ. Cardiovasc. Genet.](#) 1(1):21-30.
- CHATTERTON J. E.; PHILLIPS M. L.; CURTISS L. K.; MILNE R.; FRUCHART J. C. and SCHUMAKER V. N. (1995).** Immunoelectron microscopy of low density lipoproteins yields a ribbon and bow model for the conformation of apolipoprotein B on the lipoprotein surface. *J.Lipid Res* . 36: 2027-2037.
- CHEN C. H. (2004).** Platelet-activating factor acetylhydrolase: is it good or bad for you? *Curr. Opin. Lipidol* . 15: 337-341.
- CHEN M.; MASAKI T. and SAWAMURA, T. (2002).** LOX-1, the receptor for oxidized low-density lipoprotein identified from endothelial cells: implications in endothelial dysfunction and atherosclerosis. *Pharmacol. Ther* . 95: 89-100.
- CHEN S. H.; HABIB G.; YANG C. Y.; GU Z. W.; LEE B. R.; WENG S. A.; SILBERMAN S. R.; CAI S. J. and DESLYPERE, J. P. and Rosseneu M. (1987).** Apolipoprotein B-48 is the product of a messenger RNA with an organ-specific in-frame stop codon. *Science*. 238: 363-366.
- CHEN H.W.; KUO C.L.; HUANG C.S.; KUO S.J. and LIU C.S. (2008).** Oxidized Low-Density Lipoproteins, Autoantibodies against Oxidized Low-Density Lipoproteins and Carotid Intima Media Thickness in a Clinically Healthy Population. *Cardiology* . 110: 252-259.
- CHENYANG X.; JOSEPH M.S; STEPHANE G.C. and RENU V . (2008).** Characterization of atherosclerosis plaques by measuring both backscattering and attenuation coefficients in optical coherence tomography. *J. Biomed. Opt.* 13(3): 4003.
- CHETTY P.S.; MAYNE L.; LUND-KATZ S.; STRANZ D.; ENGLANDER S.W. and PHILLIPS M.C. (2009).** [Helical structure and stability in human apolipoprotein A-I by hydrogen exchange and mass spectrometry.](#) *PNAS*. 106(45): 19005-19010.
- CHEUNG M.C.; WOLFBAUER G.; DEGUCHI H.; FERNÁNDEZ J.A.; GRIFFIN J.H. and ALBERS J .J. (2009).** [Human plasma phospholipid transfer protein specific activity is correlated with HDL size: Implications for lipoprotein physiology](#) . *Biochimica et Biophysica Acta (BBA) – Molecular and cell Biology of lipids* . 1791(3): 206-211.
- CHEUNG M.C.; SIBLEY S.D.; PALMER J.P.; ORAM J.F. and BRUNZELL J.D. (2003).** *Lipoprotein lipase and hepatic lipase : their relationship with HDL subspecies Lp(A-I) and Lp(A-I,A-II)*. *Journal of Lipid Research* . 44:1552-1558.
- CHEVREUL M. (1816).** Examen des graisses d'homme, de mouton, de boeuf, de jaguar et d'oie. *Ann. Chim. Phys* . 2: 339-372.
- CHIRONI G.; GARIEPY J.; DENARIE N.; BALICE M.; MEGNIEN J.L.; LEVENSON J. and SIMON A. (2003).** Influence of hypertension on early carotid artery remodeling. *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol* . 23 : 1460 - 1464.
- CHIU D. S.; ORAM J. F.; LEBOEUF R. C. ALPERS C. E. and O'BRIEN K. D. (1997).** High-density lipoprotein-binding protein (HBP)/vigilin is expressed in human

- atherosclerotic lesions and colocalizes with apolipoprotein E. *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol* . 17: 2350-2358.
- CHOI S. Y.; HIRATA K.; ISHIDA T.; QUERTERMOUS T. and COOPER A. D. (2002).** Endothelial lipase: a new lipase on the block. *J.Lipid Res* 43:1763-1769.
- CHRISTENSEN E.I . and NIELSEN R . (2007).** Role of megalin and cubilin in renal physiology and pathophysiology . *Rev. Physiol. Biochem. Pharmacol.* 158:1-22.
- CHRISTOFFERSEN C.; JAUHAINEN M.; MOSER M.; PORSE B.; EHNHOLM C.; BOESL M.; DAHLBACK B. and NIELSEN L. B. (2008).** Effect of Apolipoprotein M on High Density Lipoprotein Metabolism and Atherosclerosis in Low Density Lipoprotein Receptor Knock-out Mice. *J. Biol. Chem.* **283(4): 1839 - 1847.**
- CHUNG N. S. and WASAN K. M. (2004). Potential role of the low-density lipoprotein receptor family as mediators of cellular drug uptake. *Adv. Drug Deliv. Rev.* 56, 1315-1334
- CHYOU P-H. and EAKER E.D. (2000).** Serum cholesterol concentrations and all-cause mortality in older people . *Age Ageing* . 29: 69 - 74.
- CINZIA P.; MARTA M.; GIULIA C. (2009).** HDL Therapy for the Treatment of Cardiovascular Diseases. *Current Vascular Pharmacology* . 7(4):550-556.
- COHEN D. E. (1999).** Hepatocellular transport and secretion of biliary lipids. *Curr. Opin. Lipidol* . 10: 295- 302.
- COHEN J. C. (2003).** Endothelial lipase: direct evidence for a role in HDL metabolism . *J.Clin.Invest* . 111: 3 18-321.
- COHN J. N. (2006).** Efficacy and safety in clinical trials in cardiovascular disease. *J.Am. Coll. Cardiol* . 48: 430-433.
- COHN E. J.; ONCLEY J. L.; STRONG L. E.; HUGHES W. L. and ARMSTRONG S. H. (1944).** Chemical, Clinical, and Immunological Studies on the Products of Human Plasma Fractionation. I. The Characterization of the Protein Fractions of Human Plasma . *J. Clin. Invest* . 23: 417-432.
- COLGAN S.M.; JACOBSEN D.W. and AUSTIN R.C .(2006).** Role of Hyperhomocysteinemia in Atherosclerosis. *Biochemistry of Atherosclerosis* . Ed. Springer US. Section III: 358-379.
- COLUSSI G.; CATENA C.; LAPENNA R.; NADALINI E.; CHIUCH A. and SECHI L. A. (2007).** Insulin Resistance and Hyperinsulinemia Are Related to Plasma Aldosterone Levels in Hypertensive Patients. *Diabetes Care* . 30(9): 2349 - 2354.
- CONNELLY M. A. and WILLIAMS D. L. (2004).** Scavenger receptor BI: a scavenger receptor with a mission to transport high density lipoprotein lipids. *Curr. Opin. Lipidol* . 15: 287-295.
- CONNELLY PW . (1999).** The role of hepatic lipase in lipoprotein metabolism. *Clin. Chim. Acta.* 286(1-2):243-55.
- CONTACTOS C.; SULLIVAN D.R.; RYE K.A.; FUNKE H. and ASSMANN G. (1996).** A new molecular defect in the lecithin: cholesterol acyltransferase (lcat) gene associated with fish eye disease. *J. lipid res.*, jan 1996; 37: 35 - 44.

- CONTOIS J.H.; McCONNELL J.P.; SETHI A.A.; CSAKO G.; DEVARAJ S.; HOEFNER D.M. and WARNICK G.R. (2009). Apolipoprotein B and Cardiovascular Disease Risk: Position Statement from the AACCC Lipoproteins and Vascular Diseases Division Working Group on Best Practices . *Clin. Chem* .55: 407 - 419.
- COONEY M.T.; DUDINA A.; DE BACQUER D.; WILHELMSSEN L.; SANS S.; MENOTTI A.; DE BACKER G.; JOUSILAHTI P.; KEIL U.; THOMSEN T.; WHINCUP P. and GRAHAM I.M. (2009).HDL cholesterol protects against cardiovascular disease in both genders, at all ages and at all levels of risk. *Atherosclerosis*. 206(2): 611-616.
- COOPER S. T. and ATTIE A. D. (1992). Pig apolipoprotein R: a new member of the short consensus repeat family of proteins. *Biochemistry* 31: 12328-12336.
- COSTA L. G.; VITALONE A.; COLE T. B. and FURLONG C. E. (2005). Modulation of paraoxonase (PON1) activity. *Biochem. Pharmacol* . 69: 541-550.
- CRAPLET C. and BASDEVANT A. (1990). Hypertriglycéridémie. Enquete étiologique et orientations thérapeutiques. *Cah.Nutr.Diet* . 5: 355-357.
- CRESTANI M.; DE FABIANI E.; CARUSO D.; MITRO N.; GILARDI F.; VIGIL CHACON A. B.; PATELLI R.; GODIO C. and GALLI G. (2004). LXR (liver X receptor) and HNF-4 (hepatocyte nuclear factor-4): key regulators in reverse cholesterol transport . *Biochem. Soc. Trans* . 32: 92-96.
- CROMWELL W.C.; OTVOS J.D.; KEYES J.M.; PENCINA M.J.; SULLIVAN L.; VASAN L.S.; WILSON P.W.F. and D'AGOSTINO R.B.(2007).LDL particle number and risk of future cardiovascular disease in the Framingham Offspring Study —Implications for LDL management. *J. Clin. Lipidol* . 1(6): 583-592.
- CROUSE J.R.; PARKS J.S.; SCHEY H.M. and KAHL F.R. (1985). Study of low density lipoprotein molecular weight in human beings with coronary artery disease. *J. Lipid. Res* . 26: 566-572.
- CULLEN P . (1998).Evidence that triglycerides are an independent coronary heart disease risk factor . *Am. J.Cardiol*. 86(9):943-9.
- CUOMO S.; GUARINI P.; GAETA G.; DE MICHELE M.; BOERI F.; DORN J.; BOND M.G. and TREVISAN M.(2002). Increased carotid intima-media thickness in children-adolescents, and young adults with a parental history of premature myocardial infarction. *Eur. Heart J*.23(17): 1345 - 1350.
- [CURWIN A.J](#) .; [FAIRN G.D](#) .; [McMASTER C.R](#) .(2009).Phospholipid transfer protein Sec14 is required for trafficking from endosomes and regulates distinct trans-Golgi export pathways. [J. Biol. Chem](#) . 13: 284(11):7364-7375.
- [CZIRAKY M.J](#) .; [WATSON K.E](#) . and [TALBERT R.L](#) . (2008). Targeting low HDL-cholesterol to decrease residual cardiovascular risk in the managed care setting . [J. Manag. Care Pharm.](#) 14(8 Suppl):S3-28.
- DALLINGA-THIE G.M., VAN TOL A., DULLAART R.P. and DIABETES ATORVASTATIN LIPID INTERVENTION (DALI) STUDY GROUP. (2009). Plasma pre beta-HDL formation is decreased by atorvastatin treatment in type 2 diabetes mellitus: Role of phospholipid transfer protein. *Biochim. Biophys. Acta* . 791(8):714-8.

- DANIK M.; CHABOT J. G.; HASSAN-GONZALEZ D. SUH M. and QUIRION R. (1993). Localization of sulfated glycoprotein-2/clusterin mRNA in the rat brain by in situ hybridization. *J. Comp. Neurol.* 334: 209-227.
- DANIK M.; CHAMPAGNE D.; PETIT-TURCOTTE C.; BEFFERT U. and POIRIER J. (1999). Brain lipoprotein metabolism and its relation to neurodegenerative disease. *Crit. Rev. Neurobiol.* 13: 357-407.
- D'ARCANGELO G. (2005) Apoer2: a reelin receptor to remember. *Neuron* 47, 471-473
- DAS U. N. (2005). Long-chain polyunsaturated fatty acids, endothelial lipase and atherosclerosis. Prostaglandins Leukot. *Essent. Fatty Acids* 72: 173-179.
- DAVIDE N; ANGELO B.C.; GIACOMA B.; ELIANA M.; FRANCESCA F.; MARIANGELA M.; ANNA M.; MARCELLO A.; MAURIZIO A. and FRANCESCO F. (2010). Plasma Non-cholesterol Sterols: A Useful Diagnostic Tool in Pediatric Hypercholesterolemia. *Pediatric Research* . 67(2):200-204.
- DAVIGLUS M.L.; STAMLER J.; OREWCIA A.J.; DYER A.R.; LIU K.L.; GREENLAND P.; WALSH M.K.; MORRIS D. and SHEKELLE R.B. (1997). Fish consumption and the 30year risk of fatal myocardial infarction. *N.Eng.J.Med.* 336: 1046-53.
- DAVIS R.A. & HUI T.Y. (2001). Atherosclerosis is a liver disease of the heart. *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* 21 : 887-898.
- DAWSON P.A.; LAN T. and RAO A. (2009). Bile acid transporters. *J. Lipid Res.* , 50(12): 2340 - 2357.
- DE CHAVES E.P . and NARAYANASWAMI V . (2008). Apolipoprotein E and cholesterol in aging and disease in the brain. *Future Lipidol.* 3(5):505-530.
- DE GROOTH G. J.; KLERKX A. H.; STROES E. S.; STALENHOF A. F.; KASTELEIN J. J. and KUIVENHOVEN J. A. (2004). A review of CETP and its relation to atherosclerosis. *J.Lipid Res.* 45: 1967-1974.
- DE HAAN W.; DE VRIES-VAN DER WEIJ J.; MOL I.M.; HOEKSTRA M.; ROMIJN J.A.; JUKEMA J.W.; HAVEKES L.M.; PRINCEN H.M.G. and RENSEN P.C.N. (2009). PXR agonism decreases plasma HDL levels in ApoE3-Leiden.CETP mice. *Biochimica et Biophysica Acta (BBA) - Molecular and Cell Biology of Lipids* . 1791(3): 191-197.
- [DE SOUSA M.M](#) .; [VITAL C](#) .; [OSTLER D](#) .; [FERNANDES R](#) .; [POUGET-ABADIE J](#) .; [CARLES D](#) . and [SARAIVA M.J](#) .(2000). Apolipoprotein AI and transthyretin as components of amyloid fibrils in a kindred with apoAI Leu178His amyloidosis. *Am. J. Pathol.* 156(6):1911-7.
- DE WINTHER M. P.; GIJBELS M. J.; VAN DIJK K. W.; HAVEKES L. M. and HOFKER M. H. (2000). Transgenic mouse models to study the role of the macrophage scavenger receptor class A in atherosclerosis. *Int. J. Tissue React.* 22: 85-91.
- DEBARROS J.P.P; BOUAMEM A.; GAUTIER T; DUMONT L.; VERGES B.; MASSON D. and LAGROST L. (2009). Apolipoprotein CI is a physiological regulator of cholesteryl ester transfer protein activity in human plasma but not in rabbit plasma .*J. Lipid Res.* 50 : 1842 - 1851 .
- DEBRY G. (2004). Dietary proteins and atherosclerosis. *Ed.CRC. PRESS* . 340p.

- DeFOUCROY A. (1789).** De la substance feuilletée et cristalline contenue dans les calculs biliaires et de la nature des concrétions cystiques cristallisées. *Ann. Chim* . 3: 242-252.
- DeGROOTH G. J.; KLERKX A. H.; STROES E. S.; STALENHOF A. F.; KASTELEIN J. J. and KUIVENHOVEN J. A. (2004).** A review of CETP and its relation to atherosclerosis. *J.Lipid Res* . 45, 1967-1974.
- DEL RIO M.; RUIZ E. and TEJERINA T. (1997).** Action of elgodipine on atherosclerosis development, cell growth, and oncogene expression in vascular smooth muscle cells. *General pharmacology* . 28(3) 463-468.
- DeLORGERIL M. and SALEN P. (2006).** The Mediterranean-style diet for the prevention of cardiovascular diseases. *Public Health Nutrition*. 9:118-123.
- DELPLANQUE B.; LE ROY B.; MENDY F.; FENART E.; THAMINY-DEKAR A.; SYEDA F.; COMBE N.; RUELLAND A.; BOREL P.; TANGUY S. and VANDEPUTTE B.(20 02).**Oleic, linoleic, and alphalinoleic acids from vegetable oils: where are the limits for beneficial effects on lipemia and atherothrombotic parameters in humans? *Oléagineux, Corps Gras, Lipides* . 9(4):237-43.
- DEMATTOS R.B; BRENDZA R.P.; HEUSER J.E.; KIERSON M.; CIRRITO J.R.; FRYER J.; SULLIVAN P.M.; FAGAN A.M.; HAN X. and HOLTZMAN D.M. (2001).** Purification and characterization of astrocyte-secreted apolipoprotein E and J-containing lipoproteins from wild-type and human apoE transgenic mice. *Neurochem.Int.* (2001). 39:(5-6): 415-425.
- DEMOSTHENE B.P.; ZEIMBEKIS A.; BOUTZIOUKA V.; ECONOMOU M.; KOURLABA G.; TOUTOUZAS P. and POLYCHRONOPOULOS E. (2007).** Long-term fish intake is associated with better lipid profile, arterial blood pressure, and blood glucose levels in elderly people from Mediterranean islands (MEDIS epidemiological study). *Med. Sci. Monit* . 13(7): CR307-312.
- DEMUTH K.;MYARA I. and MOATTI N. (1995).**Biologie de la cellule endothéliale et athérogenèse. *Ann. Biol. Clin* . 53: 171-189.
- DERGUNOV A. D. and ROSSENEU M. (1994).** The significance of apolipoprotein E structure to the metabolism of plasma triglyceride-rich lipoproteins. *Biol. Chem. Hoppe Seyler* 375: 485-495.
- DESPRÉS J.P.; COUILLARD C.; GAGNON J., BERGERON N.; LEON A.S.; RAO D.C.; SKINNER J.S.; WILMORE J.H. and BOUCHARD C. (2000).**Race, visceral adipose tissue, plasma lipids, and lipoprotein lipase activity in men and women : The health, risk factors, exercise training, and genetics (HERITAGE) family study. *Artheroscler. Thromb.Vasc. Biol* .; 20:1932- 1938.
- DESRUMAUX C.; DECKERT V.; ATHIAS A.; MASSON D.; LIZARD G.; PALLEAU V.; GAMBERT P. and LAGROST L. (1999).** Plasma phospholipid transfer protein prevents vascular endothelium dysfunction by delivering alpha-tocopherol to endothelial cells. *Faseb. J* . 13: 883-892.
- DEVLIN C.M.; LEE S.J.; KURIAKOSE G.; SPENCER C.; BECKER L; GROSSKOPF I.; KO K.; HUANG L-S; KOSCHINSKY M.L.; COOPER A.D and TABAS I . (2005).**An Apolipoprotein(a) Peptide Delays Chylomicron Remnant Clearance

- and Increases Plasma Remnant Lipoproteins and Atherosclerosis In Vivo. *Arterioscler. Thromb. and Vasc. Biol* . 25:1704.
- DeVRIES R.; PERTON F.G; DALLINGA-THIE G.M.; VANROON A.M.; WOLFFENBUTTEL B.H.R.; VANTOL A. and DULLAART R.P.F. (2005). Plasma Cholesteryl Ester Transfer Is a Determinant of Intima-Media Thickness in Type 2 Diabetic and Nondiabetic Subjects. Role of cetp and Triglycerides. *Diabetes* . 54(12): 3554-3559.
- DIEZ J. and FROHLICH E.D. (2010). A Translational Approach to Hypertensive Heart Disease. *Hypertension* . 55: 1-8.
- DOLECEK T.A. and GRANDITS G. (1991). Dietary polyunsaturated fatty acids and mortality in the multiple risk factor intervention trial (MRFIT) in SIMOPOULOS A.P.; KIFER R.R.; MARTIN R.E.; BARMOW S.M. (eds). Health effects of omega 3 fatty acids in sea foods. *World. Rev. Nutr. Basel. Karger* . 66: 205-16.
- DORAN A.C .; MELLER N . and MCNAMARA C.A . (2008). Role of smooth muscle cells in the initiation and early progression of atherosclerosis. *Arterioscler .Thromb. Vasc. Biol* . 28(5):812-9.
- DOROSZ P.H. (1996). Vitamines – sels minéraux – oligo-éléments . *Ed.Maloine* . 102p
- DRAKOPOULOU M.; TOUTOUZAS K.; STEFANADI E.; TSIAMIS E.; TOUSOULIS D. and STEFANADIS C. (2010). Association of inflammatory markers with angiographic severity and extent of coronary artery disease. *Atherosclerosis*. 207(1): 335-359.
- DUAN J.; DAHLBACK B. and VILLOUTREIX, B. O. (2001). Proposed lipocalin fold for apolipoprotein M based on bioinformatics and site-directed mutagenesis. *FEBS Lett* . 499: 127-132.
- DUCHATEAU P. N.; PULLINGER C. R.; CHO M. H., ENG C. and KANE J. P. (2001). Apolipoprotein L gene family: tissue-specific expression, splicing, promoter regions; discovery of a new gene . *J. Lipid Res* .42(4): 620 - 630.
- DUCHATEAU P. N.; MOVSESYAN I.; YAMASHITA S.; SAKAI N.; HIRANO K.; SCHOENHAUS S. A.; O'CONNOR KEARNS P. M.; SPENCER S. J.; JAFFE R. B.; REDBERG R. F.; ISHIDA B. Y.; MATSUZAWA Y.; KANE J. P. and MALLOY M. J. (2000). Plasma apolipoprotein L concentrations correlate with plasma triglycerides and cholesterol levels in normolipidemic, hyperlipidemic, and diabetic subjects. *J.Lipid Res* . 41: 1231-1236.
- DULLAART R.P.F.; PERTON F.; KAPPELLE P.J.W.H.; DE VRIES R.; SLUITER W.J. and VAN TOL A. (2010). Plasma lecithin :cholesterol acyltransferase activity modifies the inverse relationship of C-reactive protein with HDL cholesterol in nondiabetic men. *Biochimica et Biophysica Acta (BBA) - Molecular and Cell Biology of Lipids* 1801(1): 84-88.
- DUMONT L.; GAUTIER T.; DE BARROS J. P.; LAPLANCHE H.; BLACHE D.; DUCOROY P.; FRUCHART J.; FRUCHART J. C.; GAMBERT P.; MASSON D.; and LAGROST L. (2005). Molecular mechanism of the blockade of plasma cholesteryl ester transfer protein by its physiological inhibitor apolipoprotein CI . *J. Biol. Chem* . 280: 38108-38116.
- DUNN F.L. (1990). Hyperlipidemia in diabetes mellitus. *Diabetes Metab.Rev* . 6:47-61.

- DURRINGTON P. (2003) Dyslipidaemia. *Lancet* . 362: 717-731
- DWYER J. H.; LABRADOR M. J-P.; FAN J.; SHIRANE A.M.; MERTZ C.N.B. and DWYER K.M. (2004). Progression of carotid intima-media thickness and plasma antioxidants : The Los Angeles Atherosclerosis study. *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol* . 24: 313-319.
- EARNEST C .(2009).The role of exercise interval training in treating cardiovascular disease risk factors. *Current Cardiovascular Risk Reports*. 3(4): 296-301
- EATON S. (2006). Release and trafficking of lipid-linked morphogens. *Curr. Opin. Genet. Dev.* 16, 17-22
- EDWARDS P. A. and ERICSSON J. (1999). Sterols and isoprenoids: signaling molecules derived from the cholesterol biosynthetic pathway. *Annu. Rev. Biochem* . 68: 157-185.
- EHNHOLM C.; JAUHAINEN M. and METSO J. (1990). Interaction of lipoprotein(a) with fibronectin and its potential role in atherogenesis. *Eur. Heart J* . 11 Suppl E: 190-195.
- EHNHOLM C.; HUTTUNEN J.K.; PIETINEN P.; LEINO U.; MUTANEN M.; KOSTIAINEN E.; IACONO J.M.; DOUGHERTY R and PUSKA P. (1984). Effect of a diet low in saturated fatty acids on plasma lipids, lipoproteins, and HDL subfractions. *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol* . 4: 265 - 269.
- EISENBERG S . (1987). Lipoprotein abnormalities in hypertriglyceridemia: significance in atherosclerosis. *Am. Heart J* . 113(2 Pt 2):555-61.
- EMMERICH, J. and Bruneval P. (2000)L'athérosclérose. *Ed. John Libbey Eurotext* . (Paris). 143p.
- EMOKPAE M. A.; UADIA P. O. and OSADOLOR H. B. (2010). Lecithin: Cholesterol acyltransferase, lipoprotein lipase and lipoproteins in adult Nigerians with sickle cell disease. *African Journal of Biochemistry Research* . 4 (2):017-020.
- [ENGLER M.B](#) .(2009). Nutrigenomics in cardiovascular disease: implications for the future. [Prog. Cardiovasc. Nurs](#) . 24(4):190-5.
- ERHARDT L.R. AND HOBBS F.D. (2007). A global survey of physicians' perceptions on cholesterol management: the From The Heart study. *Int. J. Clin. Pract.* 61(7):1078-85.
- ESCOLA-GIL J. C.; JULVE J.; MARZAL-CASACUBERTA A.; ORDONEZ-LLANOS J.; GONZALEZ-SASTRE F. and BLANCO-VACA F. (2000) Expression of human apolipoprotein A-II in apolipoprotein E-deficient mice induces features of familial combined hyperlipidemia . *J.Lipid Res* 41, 1328-1338
- ESPENSHADE P.J. and HUGHES A L. (2007). Regulation of Sterol Synthesis in Eukaryotes. *Annual Review of Genetics* . 41: 401-427.
- ESREY K.L.; JOSEPH L. and GROVER S.A. (1996). Relationship between dietary intake and coronary heart disease mortality: lipid research clinics prevalence follow-up study. *J.Clin.Epidemiol* . 49 (2): 211-216.
- EW BANK D. C. (2007). Differences in the Association Between Apolipoprotein E Genotype and Mortality Across Populations. *J. Gerontol. A Biol. Sci. Med. Sci* . 62(8): 899 - 907.

- EYDOUX C; ALOULOU A; DE CARO J; GRANDVAL P; LAUGIER R.; CARRIERE F. and DE CARO A .(2006). Human pancreatic lipase-related protein 2: Tissular localization A long the digestive tract and quantification in pancreatic juice using a specific ELISA . *Biochim. Biophys. Acta* . 1760 (10):1497-1504.
- EZGÜ F.; TÜMER L.; OZBAY F.; HASANOGLU A.; BIBERO#LU G. and AYBAY C. (2009). [Homocysteine, fibrinogen and anti-ox-LDL antibody levels as markers of atherosclerosis in prepubertal obese children.](#) *J. Pediatr. Endocrinol. Metab* . 22(10):915-20.
- FABER K.; HVIDBERG V.; MOESTRUP S. K.; DAHLBACK B. and NIELSEN L. B. (2006). Megalin is a receptor for apolipoprotein M, and kidney-specific megalin-deficiency confers urinary excretion of apolipoprotein M . *Mol. Endocrinol.* 20: 212-218.
- FADINI A G.P; AGOSTINI A C.; SARTORE B S. and AVOGARO A. (2007). Endothelial progenitor cells in the natural history of atherosclerosis. *Atherosclerosis.* 194(1). 46-54.
- Bas du formulaire
- FAGONE P.; SRIBURI R.; WARD-CHAPMAN C.; FRANK M.; WANG J.; GUNTER C.; BREWER J.W. and JACKOWSKI S. (2007). Phospholipid Biosynthesis Program Underlying Membrane Expansion during B-lymphocyte Differentiation . *the journal of biological chemistry* . 282(10): 7591-7605.
- FAN J .; DONKIN J .; WELLINGTON C . (2009). Greasing the wheels of A beta clearance in Alzheimer's disease: the role of lipids and apolipoprotein E. *Biofactors.* 35(3):239-48.
- FANTAPPIE S.; CORSINI A.; SIDOLI A.; UBOLDI P.; GRANATA A.; ZANELLI T.; ROSSI P.; MARCOVINA S.; FUMAGALLI R. and CATAPANO A. L. (1992) Monoclonal antibodies to human low density lipoprotein identify distinct areas on apolipoprotein B-100 relevant to the low density lipoprotein-receptor interaction. *J.Lipid Res.* 33: 1111-1121.
- FAYARD E.; SCHOONJANS K.; ANNICOTTE J. S.; and AUWERX J. (2003). Liver receptor homolog 1 controls the expression of carboxyl ester lipase. *J.Biol. Chem* . 278: 35725-35731.
- FAZIO S. and LINTON M. F. (2006). Sorting Out The Complexities of Reverse Cholesterol Transport: CETP Polymorphisms, HDL, and Coronary Disease. *J. Clin. Endocrinol. Metab* . 91(9): 3273 - 3275.
- FEBBRAIO M.; HAJJAR D. P. and SILVERSTEIN R. L. (2001). CD36: a class B scavenger receptor involved in angiogenesis, atherosclerosis, inflammation, and lipid metabolism. *J. Clin. Invest.* 108: 785-791.
- FENG Y. (2008). Convergence and Divergence in the Etiology of Myelin Impairment in Psychiatric Disorders and Drug Addiction. *Neurochem.* 33: 1940-1949.
- FERNANDEZ M.L. and WEBB D. (2008). The LDL to HDL cholesterol ratio as a valuable tool to evaluate coronary heart disease risk. *J. Am. Coll. Nutr.* 27(1):1-5.
- FERRER F., BIGOT-CORBEL E., N'GUYEN P., KREMPF M. and BARD J-M. # 2002 # . Quantitative Measurement of Lipoprotein Particles Containing

- Both Apolipoprotein AIV and Apolipoprotein B in Human Plasma by a Noncompetitive ELISA . *Clin. Chem* . 48: 884 - 890.
- FIEVET C.; IGAU B.; BRESSON R.; DROUIN P. and FRUCHART J. C. (1995). Non-enzymatic glycosylation of apolipoprotein A-I and its functional consequences. *Diabete Metab* . 21: 95-98.
- [FINN A.V](#) .; [KOLODZIE F D](#) and [VIRMANI R](#) .(2010). Correlation between carotid intimal/medial thickness and atherosclerosis: a point of view from pathology . *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* 30(2):177-81.
- FLEMING R.M. and BOYD L.B. (2000).The Effect of High-Protein Diets on Coronary Blood Flow. *Angiology* . 51(10): 817-826.
- FLESS G. M.; ROLIH C. A. and SCANU A. M. (1984). Heterogeneity of human plasma lipoprotein (a). Isolation and characterization of the lipoprotein subspecies and their apoproteins. *J. Biol. Chem* . 259: 11470-1 1478.
- FLESS G. M.; ZUMMALLEN M. E. and SCANU A. M. (1985). Isolation of apolipoprotein(a) from lipoprotein(a). *J.Lipid Res* . 26: 1224-1229.
- FOERCH C. ; BUEHLER A. ; KEGLER V. and SITZEN M. (2003).Intima-media thickness side difference are limited to the common carotid artery. *Hypertension*. 42(6) : e17-17.
- FOGLI-CAWLEY J.J.; DWYER J.T.; SALTZMAN E.; McCULLOUGH M.L.; TROY L.M.; MEIGS J.B. and JACQUES P.F. (2007). The 2005 Dietary Guidelines for Americans and risk of the metabolic syndrome. *Am. J. Clinical Nutrition* .86: 1193 - 1201.
- FORTI N and DIAMENT J. (2007). [Apolipoprotein B and A-I: cardiovascular risk factor?]. *Rev. Assoc. Med. Bras* . 53(3):276-82.
- FOULKES J. M.; MARATHE G. K.; MICHETTI N.; STAFFORINI D. M.; ZIMMERMAN G. A., MCINTYRE T. M. and WEYRICH A. S.(2009). PAF-acetylhydrolase expressed during megakaryocyte differentiation inactivates PAF-like lipids. *Blood* . 113(26): 6699 - 6706.
- FRANCESCHINI G. and CALABRESI L. (2008). Raising HDL cholesterol for cardiovascular disease prevention: Is this still feasible?. *Current Cardiovascular Risk Reports* . 2(1): 35-40.
- FRANK P. G. and MARCEL Y. L. (2000). Apolipoprotein A-I: structure-function relationships. *J. Lipid. Res* . 41: 853-872.
- FRIEDLANDER A. H.; YOSHIKAWA T. T.; CHANG D. S.; FELICIANO Z. and SCULLY C.(2009). Atrial Fibrillation: Pathogenesis, Medical-Surgical Management and Dental Implications . *J. Am. Dent. Assoc* .140(2): 167 - 177.
- FRUCHART J.C.; BERNARD M.; PARRA H.; GENTILINI J.L.; BONIFACE B. and BONIFACE M. (1982). Lipoprotéines et apoprotéines plasmatiques. Intérêt de leur dosage dans le dépistage de l'athérosclérose coronarienne. *La nouvelle presse Médicale* . 11(47): 3491-3494.
- FRUCHART J-Ch. and DURIEZ P. (2001). Données fondamentales sur l'athérosclérose. *Annales d'Endocrinologie* . 62(1) Cahier 2 : 93-100.

- FUJIMOTO V. Y.; KANE J. P.; ISHIDA B. Y.; BLOOM M. S. and BROWN R. W. (2010). High-density lipoprotein metabolism and the human embryo . *Hum. Reprod* . 16(1): 20 - 38.
- FUJIOKA Y.; TANIGUCHI T.; ISHIKAWA Y.; SHIOMI M. and YOKOYAMA M. (1994). Relation of Nglycosylation of apolipoprotein B-100 to cellular metabolism of low density lipoprotein. *Atherosclerosis* 108: 91-102.
- FUJITA Y.; EZURA Y.; BUJO H.; NAKAJIMA T.; TAKAHASHI K.; KAMIMURA K.; IINO Y.; KATAYAMA Y.; SAITO Y. and EMI M. (2005). Association of nucleotide variations in the apolipoprotein B48 receptor gene (APOB48R) with hypercholesterolemia. *J. Hum. Genet* . 50: 203-209.
- FUJIWARA Y.; KONDO K.; ITAKURA H.; FUJIOKA T.; TSUJITA Y.; KURATA H.; FIDGE N. and MATSUMOTO, A. (2000). Regulation of hepatic high density lipoprotein binding protein, HB2, expression after administration of simvastatin to rabbits. *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol* . 7: 203-208.
- FUMERON F.; BRIGANT L.; PARRA H.J.; BARD J.M.; FRUCHART J.C. and APFELBAUM M.(1991). Lowering of HDL2-cholesterol and lipoprotein A-I particle levels by increasing the ratio of polyunsaturated to saturated fatty acids . *Am. J. Clinical Nutrition* . 53: 655 - 659.
- GALE C.R.; MARTYN C.N.; WINTER P.D. and COOPER C. (1995). Vitamin C and risk of death from stroke and coronary heart disease in cohort of elderly people. *Br.Med.J* . 310: 1563-6 .
- GAMBINO R.; RUIU G.; PAGANO G. and CASSADER M. (1999). Apolipoprotein H is not affected by in vitro glycosylation. *J.Protein Chem* . 18: 173-177.
- GAMBINO R.; RUIU G.; PAGANO G. and CASSADER M. (1999). Study of the glycosylation of apolipoprotein. *H. Chem. Phys. Lipids* 103: 161-174.
- [GARDNER A.A](#) .; [REICHERT E.C](#) .; [TOPHAM M K](#) . and [STAFFORINI D.M](#) . (2008). Identification of a domain that mediates association of platelet-activating factor acetylhydrolase with high density lipoprotein. *J. Biol. Chem.* 283(25):17099-106.
- GARY F. L. . (2006). Determinants of plasma HDL concentrations and reverse cholesterol transport . *Current Opinion in Cardiology* . 21(4): 345-352.
- GAUBATZ J.W.; HOOGEVEEN R.C.; HOFFMAN A.; GHAZZALY K.G.; POWNALL H.J.; GUEVARA J.; KOSCHINSKY M.L. and MORRISETT J.D. (2001). Isolation, quantitation, and characterization of a stable complex formed by Lp[a] binding to triglyceride-rich lipoproteins. *J. Lipid. Res* . 42: 2058 - 2068.
- GAUTHIER A.; LAU P.; ZHA X.; MILNE R. and MCPHERSON R. (2005). Cholesteryl Ester Transfer Protein Directly Mediates Selective Uptake of High Density Lipoprotein Cholesteryl Esters by the Liver . *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol* . 25(10): 2177 - 2184.
- [GAUTIER T](#) .; [MASSON D](#) .; [JONG M.C](#) .; [PAIS DE BARROS J.P](#) .; [DUVERNEUIL L](#) .; [LE GUERN N](#) .; [DECKERT V](#) .; [DUMONT L](#) .; [BATAILLE A](#) .; [ZAK Z](#) .; [JIANG X.C](#) .; [HAVEKES L.M](#) .

- and [LAGROST L. \(2005\)](#) . Apolipoprotein CI overexpression is not a relevant strategy to block cholesteryl ester transfer protein (CETP) activity in CETP transgenic mice. [Biochem. J](#) . 385(Pt 1):189-95.
- GAUTIER T.; MASSON D.; DE BARROS J. P.; ATHIAS A.; GAMBERT P.; AUNIS D.; METZ-BOUTIGUE M.H. and LAGROST L. (2000).** Human apolipoprotein C-I accounts for the ability of plasma high density lipoproteins to inhibit the cholesteryl ester transfer protein activity. *J.Biol. Chem* . 275: 37504-37509.
- GAVISH D.; OSCHRY Y. and EISENBERG S. (2008).** Change in very low-, low-, and high-density lipoproteins during lipid lowering (bezafibrate) therapy: studies in type IIA and type IIb hyperlipoproteinaemia. *European Journal of Clinical Investigations*. 16(1): 61-68.
- GAW A. and HOBBS H. H. (1994).** Molecular genetics of lipoprotein (a): new pieces to the puzzle. *Curr Opin Lipidol* 5: 149-155
- [GAZIANO J.M](#) . (2004). Vitamin E and cardiovascular disease: observational studies . [Ann. N.Y. Acad. Sci.](#) 1031:280-91.
- GELISSEN I.C.; HOCHGREBE T; WILSON M.R.; EASTERBROOK-SMITH S.B.; JESSUP W.; DEAN R.T. and BROWN A.J. (1998).** Apolipoprotein J (clusterin) induces cholesterol export from macrophage-foam cells: a potential anti-atherogenic function? *Biochem . J.* 331(1): 231–237.
- GENEST J.; McPHERSON R.; FROHLICH J.; ANDERSON T.; CAMPBELL N.; CARPENTIER A.; COUTURE P.; DUFOUR R.; FODOR G.; FRANCIS G.A.; GROVER S.; GUPTA M.; HEGELE R.A.; LAU D.C.; LEITER L.; LEWIS G.F.; LONN E.; MANCINI G.B.J.; NG D.; J. D. PEARSON ; SNIDERMAN A.; STONE J.A. and UR E. (2009).**Lignes directrices 2009 de la Société canadienne de cardiologie pour diagnostiquer et traiter la dyslipidémie et prévenir la maladie cardiovasculaire chez l'adulte. Recommandations de 2009 in the adult. *Can. J. Cardiol* . 25(10): 567-579.
- GENTRY M. B., DIAS J. K., LUIS A., PATEL R., THORNTON J., and REED G. L. (2010).** African-American Women Have a Higher Risk for Developing Peripartum Cardiomyopathy . *J. Am. Coll. Cardiol* .55(7): 654 - 659.
- GERMAN B.J. and DILLARD C.J. (2004).** Saturated fats: what dietary intake?. *Am. J. Clinical Nutrition* .80:550-559.
- GETZ G.S. and REARDON C.A. (2007).** Nutrition and Cardiovascular Disease. *Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology* . 27:2499.
- GEY K.F.; DUSKA P.; TORDAN P. and MOSER U.K. (1991).** Inverse correlation between plasma vitamin E and mortality from ischemic heart disease in cross cultural epidemiology. *Am.J.Clin.Nutr* . 53(suppl 1): 326S-34S.
- GIBBONS G. F.; WIGGINS D.; BROWN A. M. and HEBBACHI A. M. (2004).** Synthesis and function of hepatic very-low-density lipoprotein. *Biochem. Soc. Trans* . 32: 59-64.
- [GILLMORE J.D](#) .; [LACHMANN H.J](#) .; [ROWCZENIO D](#) .; [GILBERTSON J.A](#) .; [ZENG C.H](#) .; [LIU Z.H](#) .; [LI L.S](#) .; [WECHALEKAR A](#) . and [HAWKINS P.N](#) . (2009). Diagnosis, pathogenesis, treatment, and prognosis of hereditary fibrinogen A alpha-chain amyloidosis. *J. Am. Soc. Nephrol.* 20(2):444-51.
-

- GILLOTE K.L.; LUND-KATZ S.; De la LLERA-MOYA M.; PARKS S.; RUDEL L.L.; ROTHBLAT G.H. and PHILLIPS M.C. (1998). Dietary modification of high density lipoprotein phospholipid and influence on cellular cholesterol efflux. *J. Lipid Res* . 39: 2065-2075.
- GILLUM R.F.; MUSSOLINO M. and MADANS J.H. (2000). The relation between fish consumption, death from all causes, and incidence of coronary heart disease: the NHANES I EPIDEMIOLOGIC Follow-up Study. *J.Clin.Epidemiol* . 53: 237-244.
- GINSBERG H. N. and FISHER E. A. (2009). The ever-expanding role of degradation in the regulation of apolipoprotein B metabolism . *J. Lipid Res* . 50(Supplement): S162 - S166.
- GINSBERG H.N.; KRIS-ETHERTON P; DENNIS B.; ELMER P.J.; ERSHOW A.; LEFEVRE M.; PEARSON T.; ROHEIM P.; RAMAKRISHNAN R.; REED R.; STEWART K.; STEWART P.; PHILLIPS K. and ANDERSON N. (1998). Effects of Reducing Dietary Saturated Fatty Acids on Plasma Lipids and Lipoproteins in Healthy. *Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology*. 18:441-449.
- GIRARDET J.-P. (2006). Prise en charge des hypercholestérolémies de l'enfant Management of children with hypercholesterolemia. *Archives de Pédiatrie* . 13(1): 104-110.
- GLOMSET J. A. and VERDERY R. B. (1977). Role of LCAT in cholesterol metabolism. *Expos. Annu. Biochim. Med* . 33: 137-142.
- GOFMAN J. W.; LINDGREN F. T.; JONES H. B.; LYON T. P. and STRISOWER B. (1951). Lipoproteins and atherosclerosis. *J. Gerontol* . 6: 105-119.
- GOLDMAN R.E.; PARKER D.R.; EATON C.B.; BORKAN J.M.; GRAMLING R.; COVER R.T. and AHERN D.K. (2006). Patients' Perceptions of Cholesterol, Cardiovascular Disease Risk, and Risk Communication Strategies . *Ann. Fam. Med* .4: 205 - 212.
- GOLDSTEIN J. L.; BROWN M. S.; ANDERSON R. G.; RUSSELL D. W. and SCHNEIDER W. J. (1985). Receptor-mediated endocytosis: concepts emerging from the LDL receptor system. *Annu. Rev. Cell. Biol.* 1: 1-39.
- GOLDSTEIN J. L.; Ho Y. K.; BASU S. K. and BROWN M. S. (1979). Binding site on macrophages that mediates uptake and degradation of acetylated low density lipoprotein, producing massive cholesterol deposition. *Proc.Natl.Acad.Sci* . USA 76: 333-337
- GOLDSTEIN J.L. and BROWN M.S. (2008). From fatty streak to fatty liver: 33 years of joint publications in JCI. *J.Clin.Invest*. 118(4): 1220-1222.
- GOLDSTEIN J. L.; DANA S. E. and BROWN M. S. (1974). Esterification of low density lipoprotein cholesterol in human fibroblasts and its absence in homozygous familial hypercholesterolemia. *Proc. Natl.Acad.Sci*. USA. 71: 4288-4292.
- GOMARASHIM.; CALABRESI L.; ROSSONI G.; LAMETTI S.; FARNCESCHINI J.A.; STONIK A. and REMALEY A. (2008). Anti-Inflammatory and Cardioprotective Activities of Synthetic High-Density Lipoprotein Containing Apolipoprotein A-I Mimetic Peptides. *J. Pharmacol. Exp. Ther* . 324:776-783.

- GONZALEZ-GRONOW M., EDELBERG J. M., and PIZZO S. V. (1989).** Further characterization of the cellular plasminogen binding site: evidence that plasminogen 2 and lipoprotein a compete for the same site. *Biochemistry* . 28: 2374-2377.
- GORDON D. A.; WETTERAU J. R. and GREGG R. E. (1995).** Microsomal triglyceride transfer protein: a protein complex required for the assembly of lipoprotein particles. *Trends Cell. Biol* . 5: 317-321.
- GOTTO A. M. Jr.; POWNALL H. J. and HAVEL R. J. (1986).** Introduction to the plasma lipoproteins. *Methods Enzymol* . 128: 3-41.
- [GOUNI-BERTHOLD I](#) . and [KRONE W](#) . (2005).** Hypertriglyceridemia-why, when and how should it be treated? *Z. [Kardiol.](#)* 94(11):731-9.
- GROTH M. V. ; FAGT S.; STOCKMARR A.; MATTHIESSEN J. and BILTOFT-JENSEN A. (2009).** Dimensions of socioeconomic position related to body mass index and obesity among Danish women and men. *Scandinavian journal of public health*. 37(4):418-426
- GRUNDY S. and VEGA G. (1992).**Two different views of the relationship of hypertriglyceridemia to coronary heart disease. *Arch. Intern. Med* . 152: 28-34.
- GRUNDY S.M. (2009).**Oxidized LDL and atherogenesis: Relation to risk factors for coronary heart disease. *Clinical Cardiology* . 16(S1): 3-5.
- GUALLAR E.; ARO A.; JIMENEZ J. and MARTIN-MORENO J.M. (1999).** Omega 3 fatty acids in adipose tissue and risk of myocardial infarction, the Euramic study. *Atheroscler. Thromb. Vasc. Biol* . 19: 1111-16.
- GUERIN J.; SHENG Y.; REDDEL S.; IVERSON G. M.; CHAPMAN M. G. and KRILIS S. A. (2002).** Heparin inhibits the binding of beta 2-glycoprotein I to phospholipids and promotes the plasmin-mediated inactivation of this blood protein. Elucidation of the consequences of the two biological events in patients with the anti-phospholipid syndrome . *J.Biol. Chem.* 277: 2644-2649.
- GUERIN M.; DOLPHIN P. J. and CHAPMAN M. J. (1994).** Preferential cholesteryl ester acceptors among the LDL subspecies of subjects with familial hypercholesterolemia. *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol* . 14: 679-685.
- GUEVARA J.Jr.; KNAPP R. D.; HONDA S.; NORTHUP S. R. and MORRISETT J.D.(1992).** A structural assessment of the apo[a] protein of human lipoprotein[a]. *Proteins* .12: 188-199.
- GURSKY O. (2005).** Apolipoprotein structure and dynamics. *Curr. Opin. Lipidol* . 16:287-294.
- [GUSTAFSSON B](#) .; [YOUENS S](#) . and [LOUIE A.Y](#) . (2006).** Development of contrast agents targeted to macrophage scavenger receptors for MRI of vascular inflammation . *Bioconjug. Chem.* 17(2):538-47.
- [GUTIERREZ D.A](#) .; [PUGLISI M. J](#) . and [HASTY A.H](#) . (2009).** Impact of increased adipose tissue mass on inflammation, insulin resistance, and dyslipidemia. *Curr. Diab. Rep* . 9(1):26-32.
- GUYARD-DANGREMONT V.; LAGROST L. and GAMBERT P. (1994).** Comparative effects of purified apolipoproteins A-I, A-II, and A-IV on cholesteryl ester transfer protein activity . *J. Lipid Res* . 35: 982- 992.

- [HAENLE M.M.](#) ; [BROCKMANN S.O.](#) ; [KRON M.](#) ; [BERTLING U.](#) ; [MASON R.A.](#) ; [STEINBACH G.](#) ; [BOEHM B.O.](#) ; [KOENIG W.](#) ; [KERN P.](#) ; [PIECHOTOWSKI I.](#) ; [KRATZER W.](#) and [EMIL-STUDY GROUP](#) . (2006). **Overweight, physical activity, tobacco and alcohol consumption in a cross-sectional random sample of German adults.** *BMC Public Health*. 18:6:233.
- HALUSKA B.A.** ; **MATTHYS K.** ; **FATHI R.** ; **ROZIS E.** ; **CARLIER S.G.** and **MARWICK T.H.** . (2006). Influence of arterial compliance on presence and extent of ischaemia during stress echocardiography . *Heart*. 92(1):40-3.
- HANSON C.L.**; **ILAG L.L.**; **MALO J.**; **HATTERS D.M.**; **HOWLETT G.J.** and **ROBINSON C.V.** (2003). Phospholipid Complexation and Association with Apolipoprotein C-II: Insights from Mass Spectrometry. *Biophysical Journal* . 85(6): 3802-3812.
- HARAZONO A.**; **KAWASAKI N.**; **KAWANISHI T.** and **HAYAKAWA T.** (2005). Site-specific glycosylation analysis of human apolipoprotein B 100 using LC/ESI MS/MS. *Glycobiology* 15: 447-462.
- HARDER C.**; **LAU P.**; **MENG A.**; **WHITMAN S. C.** and **MCPHERSON R.** (2007). **Cholesteryl Ester Transfer Protein (CETP) Expression Protects Against Diet Induced Atherosclerosis in SR-BI Deficient Mice.** *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol* . 27(4): 858 - 864.
- HARRIS J.D.**; **EVANS V.** and **OWEN J.S.** (2006). ApoE gene therapy to treat hyperlipidemia and atherosclerosis. *Current Opinion in Molecular Therapeutics*. 8:275-287.
- HAUSENLOY D.J.** and **YELLON D.M.** . (2008). Targeting residual cardiovascular risk: raising high-density lipoprotein cholesterol levels . *Heart*. 94(6):706-14.
- HAUT COMITE DE LA SANTE PUBLIQUE.** (2000). Pour une politique nutritionnelle de santé publique en France. Enjeux et positions. *Collection Avis et Rapports. ENSP(Edit.)*, Rennes, 275p.
- HAVARES M.** and **RENSEN P.C.** (2007). **Apolipoprotein C1 aggravates atherosclerosis development in Apo E knockout mice despite mediating cholesterol efflux from macrophages.** *Atherosclerosis* . 195: e9- e16.
- HAVEL R. J.**; **EDER H. A.** and **BRAGDON J. H.** (1955). The distribution and chemical composition of ultracentrifugally separated lipoproteins in human serum. *J. Clin. Invest.* 34: 1345-1353.
- HAYDEN M. R.**; **CLEE S. M.**; **BROOKS-WILSON A.**; **GENEST J. Jr.**; **ATTIE A.** and **KASTELEIN J. J.** (2000). Cholesterol efflux regulatory protein, Tangier disease and familial high-density lipoprotein deficiency. *Curr.Opin.Lipidol.* 11: 117-122
- [HE X](#) ; [SEMENOV M](#) ; [TAMAI K](#) ; [ZENG X](#) . (2004). LDL receptor-related proteins 5 and 6 in Wnt/beta-catenin signaling: *arrows point the way*. 13(8): 1663-1677.
- HE X.**; **SEMENOV M.**; **TAMAI K.** and **ZENG X.** (2004). LDL receptor-related proteins 5 and 6 in Wnt/beta-catenin signaling: arrows point the way. *Development*. 131: 1663-1677.

- HECKETSWEILER B. and HECKETSWEILER P. (2004).** Voyage en biochimie. Circuit en biochimie humaine, nutritionnelle et métabolique. *Ed. Elsevier* . (3^{ème} ed.). 72p.
- HENNANMAN P.; VAN DER SMAN DE BEER F.; HANIFI MOGHADDAM R.; HUIJTS P.; STALENHOF A.F.H.; KASTELEIN J.J.P.; VAN DUJIN C.M.; HAVEKES L.M.; FRANTS R.R.; VAN DIJK K.N. and SMET A.H.M. (2009).** **The expression of type III hyperlipoproteinemia (dysbetalipoproteinemia): involvement of lipolysis genes.** *Eur.J.Human Genetics* . **17(5): 620-628.**
- HERZ J. (2001).** The LDL receptor gene family: (un)expected signal transducers in the brain. *Neuron* 29: 571-581.
- HERZ J.; CHEN Y.; MASIULIS I. and ZHOU L. (2009).** Expanding functions of lipoprotein receptors. *J.Lipid Res* . 50: S287-S292.
- HERZ J. and STRICKLAND D. K. (2001).** LRP: a multifunctional scavenger and signaling receptor. *J. Clin. Invest* . 108: 779-784.
- HERZBERG G.R. (2004).** Aerobic exercise, lipoproteins, and cardiovascular disease: benefits and possible risks. *Can. J. Appl. Physiol.* 29(6):800-7.
- HIRABAYASHI J. and KASAI K. (2002).** Separation technologies for glycomics. *J. Chromatogr. B. Analyt. Technol. Biomed. Life Sci* . 771: 67-77
- HIUKKA A.; STAHLMAN M.; PETTERSSON C.; LEVIN M; ADIELS M.; TENEBERG S.; LEINONEN E.S.; HULTEN L.M.; WIKLUND O. and ORESIC M. (2009)** . **ApoCIII-Enriched LDL in Type 2 Diabetes Displays Altered Lipid Composition, Increased Susceptibility for Sphingomyelinase, and Increased Binding to Biglycan** . *Diabetes* . 58(9): 2018 - 2026.
- HOBBS F.D.; ERHARDT L.R.; RYCROFT C. and FROM THE HEART STUDY INVESTIGATORS. (2008).** The From The Heart study: a global survey of patient understanding of cholesterol management and cardiovascular risk, and physician-patient communication. *Curr. Med. Res. Opin* . 24(5):1267-78.
- HOENICKA J** . (2006). [Genes in Alzheimer's disease] . [Rev. Neurol.](#) 42(5):302-5.
- HOKANSON J.E. (2002).** Hypertriglyceridemia and risk of coronary heart disease. *Current Cardiology Reports* . 4(6): 488-493
- HOLLEBOOM A. G.; KUIVENHOVEN J. A.; VERGEER M.; HOVINGH G. K.; VAN MIERT J. N.; WAREHAM N. J.; KASTELEIN J. J. P.; KHAW and BOEKHOLDT S. M. (2010).** Plasma levels of lecithin:cholesterol acyltransferase and risk of future coronary artery disease in apparently healthy men and women: a prospective case-control analysis nested in the EPIC-Norfolk population study. *J. Lipid Res* . 51(2): 416 - 421.
- HORIUCHI S** ; **SAKAMOTO Y** . and **SAKAI M** . (2003). Scavenger receptors for oxidized and glycated proteins. [Amino Acids.](#) 25(3-4):283-92.
- HORREVOETS A. J.; FONTIJN R. D.; VAN ZONNEVELD A. J.; DE VRIES C. J.; TEN CATE J. W. and PANNEKOEK H. (1999).** Vascular endothelial genes that are responsive to tumor necrosis factor-alpha in vitro are expressed in atherosclerotic

- lesions, including inhibitor of apoptosis protein-1, stannin, and two novel genes. *Blood*. 93: 3418-3431.
- HORVÁTH R.; CERNÝ J.; BENEDÍK J. JR.; HÖKL J.; JELÍNKOVÁ I. and BENEDÍK J. (2000).** *J. Clin. Virol* . 16(1):17-24.
- HOVINGH G.K.; HUTTEN B.A.; HOLLEBOOM A.G.; PETERSEN W.; ROL P.; STALENHOEF A.; ZWINDERMAN A.H.; DeGROOT E.; KASTELEIN J.J.P. and KUIVENHOVEN J.A. (2005).** Compromised LCAT Function Is Associated With Increased Atherosclerosis. *Circulation* . 112:879-884.
- HOWARD B.V .; RUOTOLO G . and ROBBINS D.C .(2003).**Obesity and dyslipidemia. *Endocrinol. Metab. Clin. North. Am* . 32(4):855-67.
- HSU C.C.; BRANCATI F.L.; ASTOR B.C.; WEN H. K.; STEFFES M.W.; FOLSOM A.R. and CORESH J. (2009).** Blood pressure, atherosclerosis, and albuminuria in 10113 participants in the Atherosclerosis Risk In Communities study. *Journal of hypertension* . 27(2): 397-409.
- HU F.B.; STAMPFER M.J.; MANSON J.E. and ASCHERIO A. (1999).** Dietary saturated fats and their food sources in relation to the risk the risk of coronary heart disease in women. *Am.J.Clin.Nutr* . 70: 1001-8.
- HU F.B.; STAMPFER M.J.; MANSON J.E.; RIMM E.B.; WOLK A.; GOLDITZ G.A.; HENNEKENS C.H. and WILLETT W.C. (1999).** Dietary intake of a linoleic acid and risk of fatal ischemic heart disease among women. *Am.J.Clin. Nutr* . 69: 890-7.
- HU Y.W.; ZHENG L. and WANG Q . (2010).** Characteristics of apolipoprotein M and its relation to atherosclerosis and diabetes. *Biochimica et Biophysica Acta (BBA) - Molecular and Cell Biology of Lipids* . 1801(2): 100-105.
- HU F.B.; STAMPFER M.J. and MANSON J.E. (1997).** Dietary fat intake and the risk of coronary heart disease in women . *N.Eng.J.Med* .337: 1491-1499.
- HUANG D. Y.; GOEDERT M.; JAKES R.; WEISGRABER K. H.; GARNER C. C.; SAUNDERS A. M.; PERICAK VANCE M. A.; SCHMECHEI D. E.; ROSES A. D. and STRITTMATTER W. J. (1994).** Isoform-specific interactions of apolipoprotein E with the microtubule-associated protein MAP2c: implications for Alzheimer's disease. *Neurosci. Lett.* 182: 55-58.
- HUFF M.W . (2003).** Dietary cholesterol, cholesterol absorption, postprandial lipemia and atherosclerosis. *Can. J. Clin. Pharmacol.* 10 (Suppl): A:26A-32A.
- HUNTER J. E.; ZHANG J. and KRIS-ETHERTON P. M. (2010).** Cardiovascular disease risk of dietary stearic acid compared with trans, other saturated, and unsaturated fatty acids: a systematic review . *Am. J. Clinical Nutrition* . 91(1): 46 - 63.
- HURLEY C.; GALIBOLS I. and JACQUES H. (1995).**Fasting and postprandial lipid and glucose metabolisms are modulated by dietary proteins and carbohydrates: Role of plasma insulin concentrations. *The Journal of Nutritional Biochemistry* . 6(10): 540-546.
- HUSSAIN M. M.; STRICKLAND D. K. and BAKILLAH A. (1999).** *The mammalian low-density lipoprotein receptor family.* Annu. Rev.Nutr . 19: 141-172.

- HUSSAIN M. M.; KANCHA R. K.; ZHOU Z.; LUCHOOMUN J.; ZU H. and BAKILLAH A. (1996). Chylomicron assembly and catabolism: role of apolipoproteins and receptors. *Biochim. Biophys. Acta* . 1300: 151-170.
- HUSSAIN M. M.; SHI J. and DREIZEN P. (2003). Microsomal triglyceride transfer protein and its role in apoB-lipoprotein assembly. *J.Lipid Res* . 44: 22-32.
- HUTTUNEN H.J .; [GRECO C](#) . and [KOVACS D.M](#) .(2007). Knockdown of ACAT-1 reduces amyloidogenic processing of APP . [FEBS Lett.](#) 581(8):1688-92.
- HUTTUNEN H.J .; PEACH C .; BHATTACHARYYA R .; BARREN C .; PETTINGELL W .; HUTTER-PAIER B .; WINDISCH M .; BEREZOVSKA O . and KOVACS D.M . (2009).Inhibition of acyl-coenzyme A: cholesterol acyl transferase modulates amyloid precursor protein trafficking in the early secretory pathway . *FASEB J.* 23(11):3819-28.
- HUUSKONEN J. and EHNHOLM C. (2000) Phospholipid transfer protein in lipid metabolism. *Curr. Opin. Lipidol.* 11:285-289
- HUUSKONEN J.; OLKKONEN V. M.; JAUHAINEN M. and EHNHOLM C. (2001). The impact of phospholipid transfer protein (PLTP) on HDL metabolism . *Atherosclerosis* . 155: 269-281.
- HWU C.-M.; LIOU T.-L.; HSIAO L.-C. and LIN M.-W. (2009). Prehypertension is associated with insulin resistance . *QJM* .102(10): 705 - 711.
- IGNATOWSKI A. (1909). Ueber die Wirkung des fiesch en leiweisses ouf die aorta und die parenchymatösen organe der kaninchen. *Virchows. Arch. A* . 198: 248-270.
- IKEOKA D.; MADER J.K. and PIEBER T.R. (2010). Adipose tissue, inflammation and cardiovascular disease. *Rev. Assoc. Med. Bras.* 56(1): 116-121.
- ILLINGWORTH D. R. (1993). Lipoprotein metabolism. *Am. J.Kidney. Dis* . 22: 90-97.
- [INECK B.A](#) . and [NG T.M](#) . (2003). Effects of subclinical hypothyroidism and its treatment on serum lipids. [Ann. Pharmacother.](#) 37(5):725-30.
- INGELSSON E.; SCHAEFER E. J.; CONTOIS J. H.; MCNAMARA J. R.; SULLIVAN L.; KEYES M. J.; PENCINA M. J.; SCHOONMAKER C.; F. WILSON P. W. F. and D'AGOSTINO R. B. (2007). Clinical Utility of Different Lipid Measures for Prediction of Coronary Heart Disease in Men and Women . *JAMA* . 298(7): 776 - 785.
- [INGELSSON M](#) .; [NILSSON L](#) .; [BASUN H](#) .; [AQUILONIUS S.M](#) . and [LANNFELT L](#) . (2005). [Conformationally altered proteins cause neurodegenerative diseases]. [Lakartidningen.](#) 102(47):3542-3.
- IP S.; LICHTENSTEIN A. H.; CHUNG M.; LAU J. and BALK E. M. (2009). Systematic Review: Association of Low-Density Lipoprotein Subfractions With Cardiovascular Outcomes . *Ann. Intern. Med* . 150(7): 474 - 484.
- IQBAL J. and HUSSAIN M.M. (2009).Intestinal lipid absorption Am. *J. Physiol. Endocrinol. Metab* . 296: E1183-E1194.
- IQBAL M.P.; [SHAFIQ M.](#), [MEHBOOBALI N](#); [IQBAL S.P.](#); [ABBASI K.](#); [AZAM I.](#) and [KAZMI K.A.](#) (2004). Hypertriglyceridemia and low HDL-

cholesterol are the major Lipid abnormalities in Normal Pakistani adults: Are these contributing to the high rates of coronary artery disease in this population? *Pak. J. Med. Sci* . 20(4):385-91.

- ISHIGAMI M.; SWERTFEGER D. K.; GRANHOLM N. A. and D. Y. (1998).** Apolipoprotein E inhibits platelet-derived growth factor-induced vascular smooth muscle cell migration and proliferation by suppressing signal transduction and preventing cell entry to G1 phase. *J.Biol. Chem* . 273: 20156-20161.
- ISHII J .; ADACHI H .; SHIBATA N .; ARAI H . and TSUJIMOTO M . (2007).** Scavenger receptor expressed by endothelial cells (SREC)-I interacts with protein phosphatase 1alpha in L cells to induce neurite-like outgrowth. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 360(1):269-274.
- ISHII J.; ADACHI H.; AOKI J.; KOIZUMI H.; TOMITA S.; SUZUKI T.; TSUJIMOTO M.; INOUE K. and ARAI H. (2002).** SREC-II, a new member of the scavenger receptor type F family, trans-interacts with SREC-I through its extracellular domain. *J.Biol. Chem* . 277: 39696-39702.
- IZZAT L.M. and AVERY P. (2005).** Nem Approaches to The Management of Dyslipidemia . *Br.J.Cardiol* .12(5):379-386.
- J.-M.M. (2003).** Diabète de type 2: le syndrome X ne doit pas rester biologiquement méconnu. *Revue Française des Laboratoires* . 203(352): p12.
- JACKSON R. L.; MORRISETT J. D. and GOTTO A. M. Jr. (1976).** Lipoprotein structure and metabolism. *Physiol.Rev* . 56: 259-316.
- JACOBS D.R.; MEYER D.R.; KUSCHI L.H. and FOLSOM A.R. (1998).** Whole grain intake may reduce the risk of ischemic heart disease death in postmenopausal women: the Iowa Women's Health. *Am.J.Clin.Nutr* . 68: 248-57.
- JACOBSON T.A .; MILLER M . and SCHAEFER E.J . (2007).**Hypertriglyceridemia and cardiovascular risk reduction. *Clin. Ther.* 29(5):763-77.
- JAHANGIRI A .; DE BEER M.C .; NOFFSINGER V .; TANNOCK L.R .; RAMAIAH C .; WEBB N.R .; VAN DER WESTHUYZEN D.R . and DE BEER F.C . (2009).** HDL remodeling during the acute phase response . *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* 29(2):261-7.
- JAYAKUMARI N JAIN A.; AGRAWAL B.K.; VARMA M. and JADHAV A.A. (2009).** Antioxidant status and smoking habits: Relationship with diet. *Singapore Med. J.* 50(6): 624-627.
- JANIG J.; HASLBECK M.; AIGELSREITER A.; BRAUN N.; UNTERTHOR D.; WOLF P.; KHASKHELY N.M.; BUCHNER J.; DENK H. and ZATLOUKAL K . (2007).** *Clusterin Associates with Altered Elastic Fibers in Human Photoaged Skin and Prevents Elastin from Ultraviolet-Induced Aggregation in Vitro.* *American Journal of Pathology* . 171:1474-1482.
- . and THEJASEEBAI G . (2009).**High prevalence of low serum paraoxonase-1 in subjects with coronary artery disease. *J. Clin. Biochem. Nutr.* 45(3):278-84.
- JAYE M. and KRAWIEC J. (2004).** Endothelial lipase and HDL metabolism . *Curr. Opin. Lipidol* . 15: 183- 189.

- JAYE M. and JOHN K. (2004). Endothelial lipase and HDL metabolism. *Genetics and molecular biology* . 15(2): 183-189.
- JENKINS A.J.; LYONS T.J.; ZHENG D.; OTVOS J.D.; LACKLAND D.T.; MCGEE D.; GARVEY W.T.; KLEIN R.L. and DCC/EDIC RESEARCH GROUP. (2003). Serum lipoproteins in the diabetes control and complications trial/epidemiology of diabetes intervention and complications cohort: associations with gender and glycemia. *Diabetes Care* . 26(3):810-8.
- JENNE D. E. and TSCHOPP J. (1992). Clusterin: the intriguing guises of a widely expressed glycoprotein. *Trends Biochem. Sci* . 17: 154-159.
- JENSEN L. E. and WHITEHEAD A. S. (1998). Regulation of serum amyloid A protein expression during the acute-phase response. *Biochem. J.* 334: (3): 489-503.
- JIANG X. C. (2002) The effect of phospholipid transfer protein on lipoprotein metabolism and atherosclerosis. *Front. Biosci.* 7: 1634-1641
- JIANG X. C.; BRUCE C.; MAR J.; LIN M.; Ji Y.; FRANCONI O. L. and TALL A. R. (1999) Targeted mutation of plasma phospholipid transfer protein gene markedly reduces high-density lipoprotein levels. *J. Clin. Invest* . 103: 907-914.
- JIANG X. C.; QIN S.; QIAO C.; KAWANO K.; LIN M.; SKOLD A.; XIAO X. and TALL A. R. (2001).Apolipoprotein B secretion and atherosclerosis are decreased in mice with phospholipid-transfer protein deficiency. *Nat. Med.* 7: 847-8 52.
- JIANG X.C.; BRUCE C.; MAR J.; LIN M.; JI Y.; FRANCONI O.L. and TALL A.R. (1999).Targeted mutation of plasma phospholipid transfer protein markedly reduces high-density lipoprotein levels. *J. Clin. Invest* . 103: 907-914.
- JIANG M.; BUJO H.; ZHU Y.; YAMAZAKI H.; HIRAYAMA S.; KANAKI T.; SHIBASAKI M.; TAKAHASHI K.; SCHNEIDER W. J. and SAITO Y. (2006). Pitavastatin attenuates the PDGF-induced LR11/uPA receptormediated migration of smooth muscle cells. *Biochem. Biophys. Res. Commun* . 348: 1367-1377.
- JIANGZHEN L.; KONDO A.; MAEKAWA M.; KANAMORI M. and KANNO T. (2000). Hypertriglyceridemia characterized by low-density lipoprotein phenotype and lipoprotein lipase gene mutation. *Clinical chemistry and laboratory medicine* . 38(12): 1263-1270.
- JIN W.; BROEDL U. C.; MONAJEMI H.; GLICK J. M. and RADER D. J. (2002). Lipase H, a new member of the triglyceride lipase family synthesized by the intestine. *Genomics* 80 : 268-273.
- JOHN F. O. and ALAN R.T. (2003). HDL Apolipoproteins and ABCA1: Partners in the Removal of Excess Cellular Cholesterol. Arteriosclerosis, *Thrombosis & Vascular Biology* . 23(5):720-727.
- JOHNSEN S.H.; MATHIESEN E.B.; JOAKIMSEN O.; STENSLAND E.; WILSGAARD T.; LØCHEN M-L.; NJØLSTAD I. and ARNESEN E. (2007). Carotid atherosclerosis is a stronger predictor of myocardial infarction in women than in men : A 6-year follow-up study of 6226 persons: The Tromsø study . *Stroke* . 38 (11): 2873-2880.
- JONAS, A. (2000). Lecithin cholesterol acyltransferase. *Biochim. Biophys. Acta* 1529: 245-256.

- JONES C .; GARUTIR .; MICHAELY P .; LI W P .; MAEDA N .; COHEN J.C .; HERZ J . and HOBBS H.H .(2007).Disruption of LDL but not VLDL clearance in autosomal recessive hypercholesterolemia. *J.Clin.Invest* .117(1): 165-74.
- JONG M. C.; RHOFKE M. H. and HAVEKES L. M. (1999). Role of ApoCs in Lipoprotein Metabolism : Functional Differences Between ApoC1, ApoC2, and ApoC3. *Arterioscler. Thromb. Vasc. Bio* . 19(3): 472 - 484.
- JONG M. C.; VOSHOL P. J.; MUURLING M.; DAHLMANS V. E.; ROMIJN J. A.; PIJL H. and HAVEKES L. M. (2001). Protection from obesity and insulin resistance in mice overexpressing human apolipoprotein C1. *Diabetes* 50: 2779-2785.
- JOZEFOWSKI S.; SULAHIAN T. H.; ARREDOUANI M. and KOBZIK L. (2006). Role of scavenger receptor MARCO in macrophage responses to CpG oligodeoxynucleotides. *J.Leukoc. Biol* . 80: 870-879.
- JURKUNAS U.V; BITAR M.S.; RAWE I.; HARRIS D.L.; COLBY K. and JOYCE N.C. (2008). Increased Clusterin Expression in Fuchs' Endothelial Dystrophy. *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci* . 49: 2946-2955.
- KALOGERIS T .J.; RODRIGUEZ M.D. and TSO P .(1997). Control of Synthesis and Secretion of Intestinal Apolipoprotein A-IV by Lipid. *The Journal of Nutrition* . 127(3): 537S-543S.
- KANDIAH D. A.; SALI A.; SHENG Y.; VICTORIA E. J.; MARQUIS D. M.; COUTTS S. M. and KRILIS S. A. (1998). Current insights into the "antiphospholipid" syndrome: clinical, immunological, and molecular aspects. *Adv. Immunol.* 70: 507-563.
- KANNEL W.B. and WOLF P.A. (2008). Framingham Study Insights on the Hazards of Elevated Blood Pressure. *JAMA* . 300(21):2545-2547.
- KARACKATTU S.L.; TRIGATTI B. and KRIEGER M. (2006). Hepatic lipase deficiency delays atherosclerosis, myocardial infarction, and cardiac dysfunction and extends lifespan in SR-BI/apolipoprotein E double knockout mice. *Arteriosclerosis, thrombosis, and vascular biology*. 26(3):548-554.
- KARPE F.; JOHANSON J. and CALSON LA. (1990). Studies on the lecithin-cholestérol-acyl-transférase substrate properties of HDL as determined by its subclass distribution analysed by gradient gel electrophoresis. *Bioch.Biophys. Acta* . 1042:310-314.
- KASTELEIN J.J.; VAN DER STEEG W.A.; HOLME I.;GAFFNEY M.; CATER N.B.; BARTER P.; DEEDWANIA P.; OLSSON A.G.; BOEKHOLDT S.M.; DEMICCO D.A.; SZAREK M.; LAROSA J.C.; PEDERSEN T.R.; GRUNDY S.M.; TNT STUDY GROUP and IDEAL STUDY GROUP. (2008). Lipids, apolipoproteins, and their ratios in relation to cardiovascular events with statin treatment. *Circulation* . 117(23):3002-9.
- KATO H.; TILLOSTON J. and NICHAMAN M.Z. (1975). Epidemiol studies of coronary heart disease and stroke in Japanese men living in Japan, Hawaii and California: serum lipids and diet. *Am.J.Epidemiol* . 97: 372-87.
- KATZMARZYK P. T.; BRAY G. A.; GREENWAY F. L.; JOHNSON W. D.; NEWTON JR. R. L.; RAVUSSIN E.; RYAN D. H.; SMITH S. R. and BOUCHARD C. (2010).

- Racial differences in abdominal depot-specific adiposity in white and African American adults.** *Am. J. Clinical Nutrition* . 91(1): 7 - 15.
- KAWAKAMI A.; TANI M.; CHIBA T.; YUI K.; SHINOZAKI S.; NAKAJIMA K.; TANAKA A.; SHIMOKADO K. and YOSHIDA M. (2005). **Pitavastatin Inhibits Remnant Lipoprotein-Induced Macrophage Foam Cell Formation Through ApoB48 Receptor-Dependent Mechanism.** *Arterioscler. Thromb. Vasc. Bio* . 25:424-429.
- KELLER P.M.; RUST T.; MURPHY D.J.; MATICO R.; TRILL J.J.; KRAWIEC J.A.; JUREWICZ A.; JAYE M.; HARPEL M.; THRALL S. and SCHWARTZ B.. (2008). A High-Throughput Screen for Endothelial Lipase Using HDL as Substrate. *J. Biomol. Screen* . 13: 468-475.
- KELLY M. E.; CLAY M. A.; MISTRY M. J.; HSIEH-LI H. M. and HARMONY J. A. (1994). Apolipoprotein E inhibition of proliferation of mitogen-activated T lymphocytes: production of interleukin 2 with reduced biological activity. *Cell. Immunol.* 159: 124-139.
- KENT C. (1995). Eukaryotic phospholipid biosynthesis. *Annu Rev Biochem* 64: 3 15-343.
- KERSTEN S. AND BENSADOUN A. (2009). **Stabilizing lipoprotein lipase.** *J. Lipid Res* . 50(12): 2335 - 2336.
- KEYS A. (1970). Coronary heart diseases in seven countries. *Circulation* . 41(suppl.1): 120-122.
- KEYS A. (1995). Mediterranean diet and the public health: personal reflections. *Am.J.Clin.Nutr* . 61(suppl6): 1321-23.
- KHOO Y.S . and AZIZ Z . (2009).Garlic supplementation and serum cholesterol: a meta-analysis . *J. Clin. Pharm. Ther.* 34(2):133-45.
- KILSDONK E.P.C.; YANCEY P.G.; STOUTD G.W.; BANGERTER F.W.; JOHNSON W.J.; PHILLIPS M.C. and ROTHBLAT G.H.. (1995).Cellular Cholesterol Efflux Mediated by Cyclodextrins. *J.B.C.* 270: 17250-17256.
- KIM H.-J.; YOO E.-K. ;KIM J.-Y.; CHOI Y.-K.; LEE H.-J.; KIM J.-K.; JEOUNG N. H.; LEE K.-U.; PARK I.-S. and MIN B.-H. (2009) . **Protective Role of Clusterin/ Apolipoprotein J Against Neointimal Hyperplasia via Antiproliferative Effect on Vascular Smooth Muscle Cells and Cytoprotective Effect on Endothelial Cells .** *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol* . 29(10): 1558 – 1564
- KIM Y.; SONG J.; MAYS C.E.; TITLOW W.; YOON D. and RYOU C..(2009).**Changes in gene expression of kringle domain-containing proteins in murine brains and neuroblastoma cells infected by prions .** *Molecular and cellular biochemistry* . 328: 1-2.
- KISHALI N.F.; IMAMOGLU O.; KALDIRIMCI M.; AKYOL P. and YILDIRIM K.(2005). **COMPARISON OF LIPID AND LIPOPROTEIN VALUES IN MEN AND WOMEN DIFFERING IN TRAINING STATUS.** *International Journal of Neuroscience* . 115(9): 1247 – 1257.
- KITAGAWA K.; MATSUMOTO M.; HORI M. and YANAGIHARA T. (2002). Neuroprotective effect of apolipoprotein E against ischemia. *Ann. N. Y. Acad. Sci* 977: 468-475.

- KLERKX A.H.E.M.; HARCHAOU K. E.; VANDER STEEG W. A.; BOEKHOLDT S. M.; STROES E. S.G.; KASTELEIN J.J.P. and KUIVENHOVEN J. A. (2006).** Cholesteryl Ester Transfer Protein (CETP) Inhibition Beyond Raising High-Density Lipoprotein Cholesterol Levels: Pathways by Which Modulation of CETP Activity May Alter Atherogenesis. *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* 26(4): 706 - 715.
- KOCHL S.; FRESSER F.; LOBENTANZ E.; BAIER G. and UTERMANN G. (1997)** Novel interaction of apolipoprotein(a) with beta-2 glycoprotein I mediated by the kringle IV domain . *Blood* . 90: 1482-1489.
- KOEPSSELL T. D.; KURLAND B. F.; HAREL O.; JOHNSON E. A.; ZHOU X. -H. and KUKULL W. A.. (2008).** Education, cognitive function, and severity of neuropathology in Alzheimer disease. *Neurology* . 70(19): 1732 - 1739.
- KOLOVOU G.D. and BILIANO H.G. (2008).** Influence of Aging and Menopause on Lipids and Lipoproteins in Women. *Angiology* . 59: 54S.
- KONDO A.; MURANAKA Y.; OHTA I.; NOTSU K.; MANABE M.; KOTANI K.; SAITO K.; MAEKAWA M. and KANNO T. (2001).** Relationship between Triglyceride Concentrations and LDL Size Evaluated by Malondialdehyde-modified LDL . *Clin. Chem* . 47: 893 - 900.
- KOTITE L.; ZHANG L. H.; YU, Z., BURLINGAME, A. L., and HAVEL, R. J. (2003).** Human apo C-IV: isolation, characterization and immunochemical quantification in plasma and plasma lipoproteins. *J.Lipid Res* . 44: 1387-1394.
- KOUKOS G.; CHRONI A.; DUKA A.; KARDASSIS D. and ZANNIS A. (2007).** Naturally occurring and bioengineered apoA-I mutations that inhibit the conversion of discoidal to spherical HDL: the abnormal HDL phenotypes can be corrected by treatment with LCAT. *Biochem. J* . 406: 167–174.
- KOUNNAS M. Z.; LOUKINOVA E. B.; STEFANSSON S.; HARMONY J. A.; BREWER B. H.; STRICKLAND D. K. and ARGRAVES W. S. (1995).** Identification of glycoprotein 330 as an endocytic receptor for apolipoprotein J/clusterin . *J.Biol. Chem.* 270: 13070-13075.
- KRIEGER M. (2001).** Scavenger receptor class B type I is a multiligand HDL receptor that influences diverse physiologic systems. *J. Clin. Invest* . 108: 793-797.
- KROMHOUT D. and DELEZENNE C. C.(1984).**Diet prevalence and 10 years mortality from coronary heart disease in 871 middle-aged men. *Am.J.Epidemiol* . 119: 733-41.
- KROMHOUT D.; BOSSCHIETER E.B. and COR DE LEZENNE COULANDER. (1985).** The inverse relation between fish consumption and 20 year mortality from coronary heart disease . *N.Eng.J.Med* . 312: 1205-97.
- KROON P. A. and POWELL E. E. (1992).** Liver, lipoproteins and disease: I. Biochemistry of lipoprotein metabolism. *J. Gastroenterol. Hepatol.* 7: 214-224.
- Kuivenhoven J. A.; Pritchard H.; Hill J.; Frohlich J.; Assmann G. and Kastelein J. (1997).** The molecular pathology of lecithin:cholesterol acyltransferase (LCAT) deficiency syndromes. *J. Lipid. Res* . 38: 191-205.
- KULASEKARAM R.; PETERS B. S. and WIERZBICKI A. S. (2005).** Dyslipidaemia and cardiovascular risk in HIV infection. *Curr.Med.Res.Opin.* 21: 1717-1725.

- KULICZKOWSKA-PLAKSEJ J.; BEDNAREK-TUPIKOWSKA G.; PLAKSEJ R. and FILUS A. (2006).** Scavenger receptor CD36: its expression, regulation, and role in the pathogenesis of atherosclerosis. *PostepyHigMedDosw.* 60: 142-151.
- KUME N. and KITA T. (2001).** Lectin-like oxidized low-density lipoprotein receptor-1 (LOX-1) in atherogenesis. *Trends Cardiovasc. Med* . 11: 22-25.
- KURATA H.; MATSUMOTO A.; FUJIWARA Y.; KONDO K.; ITAKURA H.; MITCHELL A. and FIDGE N. (1998).** A candidate high density lipoprotein (HDL) receptor, HB2, with possible multiple functions shows sequence homology with adhesion molecules. *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol* . 4: 112-117.
- KUSHI L.H.; LEW R.A. and STAR F.J. (1985).** Diet and 20-year mortality from coronary heart disease. The ireland-boston diet heart study. *N.Eng.J.Med* . 312: 811-818.
- KWITEROVICH P.O. (1998).** The antiatherogenic role of high-density lipoprotein cholesterol. *Am. J. cardiol* . 82: 13 Q- 21Q.
- LAAKSO M.; VOUTILAINEN E.; PYÖRÄLÄ K. and SARLUND H. (1985).** Association of low HDL and HDL₂ cholesterol with coronary heart disease in noninsulin-dependent diabetics. *Arteriosclerosis* . 5(6):653-8.
- LaCROIX A. Z.; KOTCHEN J.; ANDERSON G.; BRZYSKI R.; CAULEY J. A.; CUMMINGS S. R.; GASS M.; JOHNSON K. C.; KO M. and LARSON J. (2009).** Calcium Plus Vitamin D Supplementation and Mortality in Postmenopausal Women: The Women's Health Initiative Calcium-Vitamin D Randomized Controlled Trial . *J. Gerontol. A. Biol. Sci. Med. Sci* . 64A(5): 559 - 567.
- LAFFONT I.; TAKAHASHI M.; SHIBUKAWA Y.; HONKE K.; SHUVAEV V. V.; SIEST G.; VISVIKIS S. and TANIGUCHI N. (2002).** Apolipoprotein E activates Akt pathway in neuro-2a in an isoform-specific manner. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 292: 83-87.
- [LAGOR W.R](#) .; [BROWN R.J](#) .; [TOH S. A](#) .; [MI LLAR J.S](#) .; [FUKI I.V](#) .; [DE LA LLERA-MOYA M](#) .; [YUEN T](#) .; [ROTHBLAT G](#) .; [BILLHEIMER J.T](#) . and [RADER D.J](#) . (2009).** Overexpression of apolipoprotein F reduces HDL cholesterol levels in vivo. *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* 29(1): 40-6.
- LAGROST L., GAMBERT P., DANGREMONT V., ATHIAS A., and LALLEMANT C. (1990).** Role of cholesteryl ester transfer protein (CETP) in the HDL conversion process as evidenced by using anti-CETP monoclonal antibodies . *J. Lipid Res* .31: 1569 - 1575.
- LAGROST L.; DESRUMAUX C.; MASSON D.; DECKERT V. and GAMBERT P. (1998).** Structure and function of the plasma phospholipid transfer protein. *Curr. Opin. Lipidol.* 9: 203-209.
- LAGROST L. (1994)** Regulation of cholesteryl ester transfer protein (CETP) activity: review of in vitro and in vivo studies. *Biochim. Biophys. Acta* . 1215: 209-236.
- LAGROST L.; MASSON D. and CHAPMAN J. (2003).** Lipoprotéine et métabolisme lipidique . *Ed. MASSON.* Paris. 9p.

- LAMBERT G.; CHETIVEAUX M.; SENARD G.; DRUI D. and KREMPF M. (2004). Intestinal cholesterol absorption and NPC1-L1. *Med. Sci.* (Paris). 20: 636-638.
- LAMON-FAVA S.; HERRINGTON D. M.; REBOUSSIN D. M.; SHERMAN M.; HORVATH K. V.; CUPPLES L. A.; WHITE C.; DEMISSIE S.; SCHAEFER E. J.; and ASZTALOS B. F. (2008). Plasma Levels of HDL Subpopulations and Remnant Lipoproteins Predict the Extent of Angiographically-Defined Coronary Artery Disease in Postmenopausal Women. *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* 28(3): 575 - 579.
- LANGLOIS M. R.; and BLATON V. H. (2006). Historical milestones in measurement of HDL-cholesterol: Impact on clinical and laboratory practice. *Clin. Chim. Acta.* 369: 168-178.
- LAVEZZI A.M .; OTTAVIANI G . and MATTURRI L .(2005). Biology of the smooth muscle cells in human atherosclerosis . *APMIS.* 113(2):112-21.
- LAVIE C. J.; MILANI R. V. and VENTURA H. O. (2009). Obesity and cardiovascular disease: risk factor, paradox, and impact of weight loss. *J. Am. Coll. Cardiol.* 53(21): 1925 - 1932.
- LCAZA G.; NÚÑEZ L.; MARRUGAT J.; MUJICA V.; ESCOBAR M. C.; JIMÉNEZ A. L.; PÉREZ P. and PALOMO I. (2009). Estimación de riesgo de enfermedad coronaria mediante la función de Framingham adaptada para la población chilena. *Rev. méd. Chile.* 137(10): 1273-1282.
- LEE J. Y. and PARKS J. S. (2005). ATP-binding cassette transporter AI and its role in HDL formation. *Curr. Opin. Lipidol.* 16: 19-25.
- LEON A.S. and BRONAS U.G. (2009). Pathophysiology of Coronary Heart Disease and Biological Mechanisms for the Cardioprotective Effects of Regular Aerobic Exercise. (2009). *American Journal of Lifestyle Medicine.* 3(5): 379-385.
- LEUTENEGGER M. (1995). Macroangiopathie diabétique, physiopathologie, implications thérapeutiques. *Sang Thrombose Vaisseaux.* 7(4): 247-56.
- LEWIS S. J.; FOX K. M.; BULLANO M. F.; GRANDY S. and FOR THE SHIELD STUDY GROUP. (2009). Knowledge of Heart Disease Risk Among SHIELD Respondents With Dyslipidemia. *Circ. Cardiovasc. Qual. Outcomes.* 2(3): 207 - 212.
- LI J.Z.; CHEN M.L.; WANG S.; DONG J.; ZENG P. and HOU L.W. (2004). A long-term follow-up study of serum lipid levels and coronary heart disease in the elderly. *Chin. Med. J.* 117(2):163-7.
- LI L.; CHEN J.; MISHRA V. K.; KURTZ J. A.; CAO D.; KLON A. E.; HARVEY S. C.; ANANTHARAMAIAH G. M. and SEGREST J. P. (2004). Double belt structure of discoidal high density lipoproteins: molecular basis for size heterogeneity . *J.Mol. Biol.* 343: 1293-1311.
- LI M.; BALAMUTHUSAMY S.; SIMON E.E. and BATUM V. (2008). Silencing megalin and cubilin genes inhibits myeloma light chain endocytosis and ameliorates toxicity in human renal proximal tubule epithelial cells. *Am. J. Physiol. Renal Physiol.* 295: F82-F90.

- LI W. H.; TANIMURA M.; Luo C.C.; Datta S. and Chan L. (1988).** The apolipoprotein multigene family: biosynthesis, structure, structure-function relationships, and evolution. *J.Lipid. Res* . 29: 245-271.
- LIAO F.; FOLSOM A.R. and BRANCATI F.L. (1998).** Is low magnesium concentration a risk factor of coronary heart disease? The Atherosclerosis Risk In Communities (ARIC) Study. *Am.Heart.J* . 136: 480-90.
- LIBBY P; RIDKER P.M. and MASERI A. (2002).**Inflammation and Atherosclerosis. *Circulation*. 2002;105:1135-1143. **FREEMAN N.E.; RUSINOL A.E; LINTON M.; HACHEY D.L.; FAZIO S.; , SINENSKY M.S. and THEWKE D.(2005).** Acyl-coenzyme A:cholesterol acyltransferase promotes oxidized LDL/oxysterol-induced apoptosis in macrophages . *Journal of Lipid Research*. 46: 1933-1943.
- LICHTENSTEIN A.H.; APPEL L.J.; BRANDS M.; CARNETHON M.; DANIELS S.; FRANCH H.A.; FRANKLIN B.; KRIS-ETHERTON P.; HARRIS W.S.; HOWARD B.; KARANJA N; LEFEVRE M.; RUDEL L.; SACKS F; VAN HORN L.; WINSTON and WYLIE-ROSETT J. (2006).** Diet and Lifestyle Recommendations Revision 2006: A Scientific Statement From the American Heart Association Nutrition Committee. *Circulation* .114: 82 - 96.
- LICHTENSTEIN A.H; JALBERT S.M.; ADLERCREUTZ H.; GOLDIN B.R.; RASMUSSEN H.; SCHAEFER E.J. and AUSMAN L.M. (2002).** Lipoprotein Response to Diets High in Soy or Animal Protein With and Without Isoflavones in Moderately Hypercholesterolemic Subjects. *Arteriosclerosis Thrombosis and Vascular Biology* . 22:1852.
- LIE J.; DeCROM R.; JAUHAINEN M.; VANGENT T.; VANHAPEREN R.; SCHEEK L.; JANSEN H.; EHNHOLM C. and VANTOL A. (2001).** Evaluation of phospholipid transfer protein and cholesteryl ester transfer protein as contributors to the generation of pre beta-high-density lipoproteins. *Biochem. J*. 360(Pt 2): 379-385.
- LIEM A.H.; VAN DE WOESTIJNE A.P.; ROETERS VAN LENNEP H.W.; ZWINDERMAN A.H.; VAN DER STEEG W.A. and JUKEMA J.W. (2008).** ApoB/A1 and LDL-C/HDL-C and the prediction of cardiovascular risk in statin-treated patients. *Carr. Med. Res. Opin* . 24(2):359-64.
- LIMA V.L.M.; COELHO L.C.B.B.; KENNEDY J.F. ; OWEN J.S. and DOLPHIN P.J. (2004).** Lecithin-cholesterol acyltransferase (LCAT) as a plasma glycoprotein: an overview. *Carbohydrate Polymers* .55(2):179-191.
- LIN F .; MURPHY R .; WHITE B .; KELLY J .; FEIGHERY C .; DOYLE R .; PITTOCK S .; MORONEY J .; SMITH O .; LIVINGSTONE W .; KEENAN C . and JACKSON J . (2006).** Circulating levels of beta2-glycoprotein I in thrombotic disorders and in inflammation. *Lupus* . 15(2): 87-93.
- LIN Y .; MOUSA S.S .; ELSHOUBAGY N . and MOUSA S.A . (2010).** Current status and future directions in lipid management: emphasizing low-density lipoproteins, high-density lipoproteins, and triglycerides as targets for therapy. *Vasc. Health Risk Manag.* 6:73-85.
-

- LIND L. (2008). Apolipoprotein B/A1 and risk of cardiovascular disease. *Lancet* . 372 (9632):185-6.
- LIND P.; HEDBLAD B.; STAVENOV L.; JANSON L.; ERIKSSON K.F. and LINDGÄRDE F. (2001). Influence of plasma fibrinogen levels on the incidence of myocardial infarction and death is modified by other inflammation-sensitive proteins. A long-term cohort study. *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* 21 : 452 - 458.
- LINDH A.; LINDHOLM M.; HOLMQUIST L. and CARLSON L. A. (1986). Time course for the changes of serum lipoproteins and apolipoprotein T concentrations after major surgical trauma in man. JPEN. *J. Parenter. Enteral. Nutr* . 10: 265-273.
- LINTZEL J.; FRANKE I.; RIEDEL I. B.; SCHALLER H. C. and HAMPE W. (2002). Characterization of the VPS10 domain of SorLA/LR1 1 as binding site for the neuropeptide HA. *Biol. Chem* . 383: 1727-1733.
- LISOWSKA A., MUSIA# W.J., LISOWSKI P., KNAPP M., MA#YSZKO J. and DOBRZYCKI S.. (2009). Intima-media thickness is a useful marker of the extent of coronary artery disease in patients with impaired renal function. *Atherosclerosis* . 202(2):470-475.
- LIU S.; STAMPFER M.J.; HU F.B. and GIOVANNUCCI E.; RIMM E.; MANSON J.E. and HENNEKENS C.H. (1999). Whole grain consumption and risk of coronary heart disease: results from the Nurse's Health Study. *Am.J.Clin.Nutr* . 70: 412-9.
- LIU Y. and GUO Z. (2009). Acyl-coenzyme A: cholesterol acyltransferase family. *Frontiers of Biology in China* 4(2):129-136.
- LIU H.; TALMUD P. J.; LINS L.; BRASSEUR R.; OLIVECRONA G.; PEELMAN F.; VANDEKERCKHOVE J.; ROSSENEU M. and C. (2000). Characterization of recombinant wild type and site-directed mutations of apolipoprotein C-III: lipid binding, displacement of ApoE, and inhibition of lipoprotein lipase. *Biochemistry* . 39: 9201-9212.
- LIU, Z., LU, H., JIANG, Z., PASTUSZYN, A., and HU, C. A. (2005). Apolipoprotein I6, a novel proapoptotic Bcl-2 homology 3-only protein, induces mitochondria-mediated apoptosis in cancer cells. *Mol. Cancer Res* . 3:21-31.
- LO C.M .; NORDSKOG B.K .; NAULI A.M ., ZHENG S .; VONLEHMEN S.B .; YANG Q .; LEE D .; SWIFT L.L .; DAVIDSON N.O . and TSO P . (2008). Why does the gut choose apolipoprotein B48 but not B100 for chylomicron formation? *Am. J. Physiol. Gastrointest. Liver Physiol.* 294(1):G344-52.
- LÓPEZ DE LA PAZ M . and SERRANO L . (2004). Sequence determinants of amyloid fibril formation.(2004). *Proc. Natl. Acad. Sci.* 101(1):87-92.
- LOUKIDI-BOUCHENAK B.; LAMRI-SANHADJI S.; MERZOUK S. ; MERZOUK H. ; BELARBI B.; PROST.J.; BELLEVILLE J. and BOUCHENAK M. (2008). Serum lecithin cholesterol acyl transferase activity, HDL₂ and HDL₃ composition in hypertensive mothers and their small for gestational age newborn. *European J. Pediatrics* . 167(5): 525-532.
- LOVATI M.R.; WEST C.E.; SIRTORI C.R. and BEYNEN A.C. (1990). Dietary animal proteins and cholesterol metabolism in rabbits. *British Journal of Nutrition* . 64:473-485.

- LOWENSTEIN C.J. and CAMERON S.J. (2010).** High-density lipoprotein metabolism and endothelial function. *Current Opinion in Endocrinology, Diabetes and Obesity* . 17(2): 166–170.
- LOWRY O.H.; ROSEBROUGH N.J.; FARR A.L. and RANDALL R.I. (1951).** Protein measurement with the folin reagent. *J.Biol.Chem* .193: 265-75.
- LUC G .; BARD J.M .; ARVEILER D .; FERRIERE J .; EVANS A .; AMOUYEL P .; FRUCHART J.C .; DUCIMETIERE P . and PRIME STUDY GROUP .(2002).** Lipoprotein (a) as a predictor of coronary heart disease: the PRIME Study. *Atherosclerosis*. 163(2):377-84.
- LUC G.; LECERF J.M.; BARD J.M.; HACHULLA E.; FRUCHART J.C. and DEVULDER B. (2006).** Cholestérol et athérosclérose. *Edition MASSON. Collection abrégés*.Paris. 246p.
- LUND M.; FRENCH J. K. and WHITE H. D. (2000).** Occluded infarct-related arteries and clinical events. *Prog. Cardiovasc.Dis* . 42: 405-418.
- LUO G.; HURTIG M.; ZHANG X.; NILSSON-EHLE P. and XU N. (2005).** Leptin inhibits apolipoprotein M transcription and secretion in human hepatoma cell line, HepG2 cells. *Biochim. Biophys. Acta* . 1734: 198- 202.
- LUO G.; ZHANG X.; NILSSON-EHLE P. and XU N. (2004).** Apolipoprotein M. *Lipids Health Dis* . 3: 21.
- LURBE E.; TORRO I.; AGUILAR F.; ALVAREZ J.; ALCON J.; PASCUAL J. M. and REDON J. (2008).** Added Impact of Obesity and Insulin Resistance in Nocturnal Blood Pressure Elevation in Children and Adolescents. *Hypertension* . 51(3): 635 - 641.
- LYONS T.J.; JENKINS A.J.; ZHENG D.; KLEIN R.L.; OTVOS J.D.; YU Y.; LACKLAND D.T.; MCGEE D.; MCHENRY M.B.; LOPES-VIRELLA M.; GARVEY W.T. and DCCT/EDIC RESEARCH GROUP. (2006).** Nuclear magnetic resonance-determined lipoprotein subclass profile in the DCCT/EDIC cohort: associations with carotid intima-media thickness. *Diabet. Med.* 23(9):955-66.
- MA J.; HARNETT K. M.; BEHAR J.; BIANCANI P. and CAO W. (2010).** Signaling in TRPV1-induced platelet activating factor (PAF) in human esophageal epithelial cells. *Am. J. Physiol. Gastrointest. Liver Physiol* . 298(2): G233 - G240.
- MACHEBOEUF M. (1929).** Recherches sur les phosphoaminolipides et les stérides du sérum et du plasma sanguins. *Bull. Soc. Chim. Biol.* 11: 268-270.
- MACKNESS B.; DURRINGTON P. N. and MACKNESS M. I. (2002).** The paraoxonase gene family and coronary heart disease. *Curr. Opin. Lipidol* . 13: 357-362.
- MACRAILD C. A.; HATTERS D. M.; HOWLETT G. J. and GOOLEY P. R. (2001).** NMR structure of human apolipoprotein C-II in the presence of sodium dodecyl sulfate. *Biochemistry* . 40: 5414-5421.
- MACRITCHIE A.N .; GARDNER A.A .; PRESCOTT S.M . and STAFFORINI D.M .(2007).** Molecular basis for susceptibility of plasma platelet-activating factor acetylhydrolase to oxidative inactivation. *FASEB J* . 21(4):1164-76.

- MAGNONI M.; COLI S.; MARROCCO-TRISCHITTA M. M.; MELISURGO G.; DE DOMINICIS D.; CIANFLONE D. ; CHIESA R.; FEINSTEIN S. B. and MASERI A. (2009) . Contrast-enhanced ultrasound imaging of periadventitial vasa vasorum in human carotid arteries . *Eur. J. Echocardiogr* . 10(2): 260 - 264.
- MAHABADI A. A.; MASSARO J. M.; ROSITO G. A.; LEVY D.; MURABITO J. M.; WOLF P. A.; O'DONNELL C. J.; FOX C. S. and HOFFMANN U.(2009). Association of pericardial fat, intrathoracic fat, and visceral abdominal fat with cardiovascular disease burden: the Framingham Heart Study . *Eur. Heart J* . 30(7): 850 - 856.
- MAHLEY R. W. (1988). Apolipoprotein E: cholesterol transport protein with expanding role in cell biology. *Science* 240: 622-630.
- MAK K.-H.; BHATT D. L.; SHAO M., HAFFNER S. M.; HAMM C. W., HANKEY G. J.; JOHNSTON S. C; MONTALESCOT G.; STEG P. G. and STEINHUBL S. R.(2009). The influence of body mass index on mortality and bleeding among patients with or at high-risk of atherothrombotic disease. *Eur. Heart J* . 30(7): 857 - 865.
- MALLE E. and DE BEER F. C. . (2003). Human serum amyloid A (SAA) protein: a prominent acute-phase reactant for clinical practice . [European Journal of Clinical Investigation](#) . 26(6): 427-435.
- References and further reading may be available for this article. To view references and further reading you must purchase this article.
- MANDER A.; LANGTON-HEWER S.; BERNHARD W.; WARNER J. O. and POSTLE A.D.(2002). Altered phospholipid composition and aggregate structure of lung surfactant is associated with impaired lung function in young children with respiratory infections. *Am. J.Respir. Cell. Mol. Biol* . 27: 714-721.
- MANNING-TOBIN J.J.; MOORE K.J.; SEIMON T.A.; BELL S.A.; SHARUK M.; ALVAREZ-LEITE J.I.; DE WINTHER M.P.J.; TABAS I. and FREEMAN M.W. (2009). Loss of SR-A and CD36 Activity Reduces Atherosclerotic Lesion Complexity Without Abrogating Foam Cell Formation in Hyperlipidemic Mice. *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol* . 29(1): 19-26.
- MANOLIO T.A.; BOERWINKLE E. and D'DONNELL C.J. (2004). Genetics of ultrasonographic arotid atherosclerosis. *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol* . 24 (9) : 1567 - 1571.
- MANOLOPOULOS T.V.G.(2005). Atorvastatin and Simvastatin Decrease the Uptake of Acetylated Low-Density Lipoprotein by Human Monocytes. *Pharmacology* .73:102-105.
- MANSON J.E.; HU F.B.; RICH-EDWARDS J.W. and GOLDITZ G.A. (1999). A prospective study of walking as compared with vigorous exercise in the prevention of coronary heart disease in women. *N.Eng.J.Med* . 341: 650-8.
- MARCEL Y.L.; WEECH P.K. and MILNE R.W. (1986). Application des anticorps monoclonaux à la mesure des apoprotéines. *Ann.Biol.Clin* . 44: 618-623
- MARCELLO C. and CHIARA B.. (2010). Hyperhomocysteinemia and Cardiovascular Risk: Effect of Vitamin Supplementation in Risk Reduction. [Current Clinical Pharmacology](#) . 5(1): 30-36.

- MARCKMANN P. and GRONBAEK M. (1999).** Fish consumption and coronary heart disease mortality. A systematic review of prospective cohort studies. *Eur.J.Clin.Nutr* . 53: 585-590.
- MARCOVINA S. M.; ZHANG Z. H.; GAUR V. P. and ALBERS J. J. (1993).** Identification of 34 apolipoprotein(a) isoforms: differential expression of apolipoprotein(a) alleles between American blacks and whites. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 191: 1192-1196.
- MARK D.; MERCEY R and LANTIER F. (2007).** Scavenger, transducer, RNA chaperone? What ligands of the prion protein teach us about its function. *Cell. And Mol. Life Sci* . 64: 7-8.
- MARKS D.; THOROGOOD M.; NEIL H. A. and HUMPHRIES S. E. (2003).** A review on the diagnosis, natural history, and treatment of familial hypercholesterolaemia. *Atherosclerosis*168: 1-14.
- MASSON D.; JIANG X.C.; LAGROST L. and TALL .R. (2009).**The role of plasma lipid transfer proteins in lipoprotein metabolism and atherogenesis. *J. Lipid Res* . 50: S201-S206.
- MASULLI M.; PATTI L.; RICCARDI G.; VACCARO O.; ANNUZZI G.; EBBESSON S. O. E.; FABSITZ R.R.; HOWARD W.J.; OTVOS J.D.; ROMAN M.; HONG W.; WEISSMAN N.J.; HOWARD B.V. and RIVELLESE A.A.(2009).** Relation Among Lipoprotein Subfractions and Carotid Atherosclerosis in Alaskan Eskimos (from the GOCADAN Study). *The American journal of cardiology.* 104(11): 1516-1521.
- MATSUMOTO A.; MITCHELL A.; KURATA H.; PYLE L.; KONDO K.; ITAKURA H. and FIDGE N. (1997).** Cloning and characterization of HB2, a candidate high density lipoprotein receptor. Sequence homology with members of the immunoglobulin superfamily of membrane proteins. *J.Biol. Chem* . 272: 16778-16782.
- MATSUO M.; EBINUMA H.; FUKAMACHI I.; JIANG M.; BUJO H. and SAITO Y. (2009).** Development of an Immunoassay for the Quantification of Soluble LR11, a Circulating Marker of Atherosclerosis. *Clin. Chem* . 55(10): 1801 - 1808.
- MATTHAN N.R.; WELTY F.K.; BARRETT P.H.; HARAUSZ C.; DOLNIKOWSKI G.G.; PARKS J.S.; ECKEL R.H.; SCHAEFER E.J. and LICHTENSTEIN A.H. (2004).** Dietary hydrogenated fat increases high-density lipoprotein apoA-I catabolism and decreases low-density lipoprotein apoB-100 catabolism in hypercholesterolemic women. *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol* . 24(6):1092-7.
- MATTHAN N.R.; JALBERT S.M.; AUSMAN L.M.; KUVIN J.T.; KARAS R.H. and LICHTENSTEIN A.H. (2007).** Effect of soy protein from differently processed products on cardiovascular disease risk factors and vascular endothelial function in hypercholesterolemic subjects. *The American journal of clinical nutrition* . 85(4) 960-966.
- MAY P.; WOLDT E.; MATZ R.L. and BOUCHER P. (2007).**The LDL receptor related protein (LRP) family: An old family of proteins with new physiological functions. *Annals of Medicine* .39(3):219-228.
- MAYEUX R. and SCHUPF N . (1995).** Apolipoprotein E and Alzheimer's disease: the implications of progress in molecular medicine. *Am. J. Public Health.* 85(9): 1280–1284.

- MAZZAGLIA G.; AMBROSIONI E.; ALACQUA M.; FILIPPI A.; SESSA E.; IMMORDINO V.; BORGHI C.; BRIGNOLI O.; CAPUTI A. P. and CRICELLI C. (2009). Adherence to Antihypertensive Medications and Cardiovascular Morbidity Among Newly Diagnosed Hypertensive Patients . *Circulation*. 20(16): 1598 - 1605.
- McBRIDE P. E. (2007). Triglycerides and Risk for Coronary Heart Disease . *JAMA* . 298(3): 336 - 338.
- MCCONNELI R. E.; HIGGINBOTHAM J. N.; SHIFRIN D. A.; TABB D. L.; COFFEY R. J. and TYSKA M. J. (2009). The enterocyte microvillus is a vesicle-generating organelle . *J. Cell Biol* . 185(7): 1285 - 1298.
- MCNIERY C.M. and WILKINSON I.B. (2005). Large artery stiffness and inflammation. *Journal of Human Hypertension* .19: 507–509.
- MCGHEE K. A.; MORRIS D. W.; SCHWAIGER S.; NANGLE J. M.; DONOHOE G.; CLARKE S.; MEAGHER D.; QUINN J.; SCULLY P.; WADDINGTON J. L.; GILL M.; and CORVIN A. (2005). Investigation of the apolipoprotein-L (APOL) gene family and schizophrenia using a novel DNA pooling strategy for public database SNPs. *Schizophr.Res.* 76: 231-238.
- MCINTYRE T.M.; PRESCOTT S.M and STAFFORINI D.M.(2009). The emerging roles of PAF acetylhydrolase . *J. Lipid Res* . 50: S255 - S259.
- McLAUGHLIN T.; ABBASI F.; LAMENDOLA C. and REAVEN G. (2007). Heterogeneity in the Prevalence of Risk Factors for Cardiovascular Disease and Type 2 Diabetes Mellitus in Obese Individuals: Effect of Differences in Insulin Sensitivity. *Arch. Intern. Med* . 167(7): 642 - 648.
- [MCMAHAN C.A](#) .; [GIDDING S.S](#) .; [VIKARI J.S](#) .; [JUONALA M](#) .; [KÄHÖNEN M](#) .; [HUTRI-KÄHÖNEN N](#) .; [JOKINEN E](#) .; [TAITTONEN L](#) .; [PIETIKÄINEN M](#) .; [MCGILL H.C. Jr](#) and [RAITAKARI O.T](#) .. (2007). Association of Pathobiologic Determinants of Atherosclerosis in Youth risk score and 15-year change in risk score with carotid artery intima-media thickness in young adults (from the Cardiovascular Risk in Young Finns Study). [Am. J. Cardiol.](#) 100(7):1124-9.
- McNAMARA D.J. (2009). [A Balanced Omega-6/Omega-3 Fatty Acid Ratio, Cholesterol and Coronary Heart Disease](#) . Dietary Cholesterol and Blood Cholesterolemia: A Healthy Relationship. *World Rev. Nutr. Diet. Basel* . 100:55–62.
- McNAMARA J. R.; WARNICK G. R.; and COOPER G. R. (2006). A brief history of lipid and lipoprotein measurements and their contribution to clinical chemistry. *Clin. Chim. Acta* . 369: 158-167.
- McPHERSON P.A.C.; YOUNG I.S. and MCENENY J. (2007). A dual role for lecithin:cholesterol acyltransferase (EC 2.3.1.43) in lipoprotein oxidation. *Free Radical Biology and Medicine* . 43(11): 1484-1493.
- McQUEEN M.J.; HAWKEN S.; WANG X; OUNPUU S.; SNIDERMAN A.; PROBSTFIELD J.; STEYN K.; SANDERSON J.E.; HASANI M.; VOLKOVA E.; KAZMI K.; YUSUF S. and FOR THE INTERHEART STUDY INVESTIGATORS.

- (2008). [Lipids, lipoproteins, and apolipoproteins as risk markers of myocardial infarction in 52 countries \(the INTERHEART study\): a case-control study](#) . 372(9632):224-33.
- MEAD J. R.; IRVINE S. A. and RAMJI D. P. (2002).** Lipoprotein lipase: structure, function, regulation, and role in disease. *J.Mol.Med* . 80: 753-769.
- MEHTA J. L.; CHEN J.; HERMONAT P. L.; ROMEO F. and NOVELLI G. (2006).** Lectin-like, oxidized lowdensity lipoprotein receptor-1 (LOX-1): a critical player in the development of atherosclerosis and related disorders. *Cardiovasc. Res* . 69: 36-45.
- MEISINGER C.; LOEWEL H.; MRAZ W. and KOENIG W. (2005).** Prognostic value of apolipoprotein B and A-I in the prediction of myocardial infarction in middle-aged men and women: results from the MONICA/KORA Augsburg cohort study. *Eur. Heart J* 26(3): 271 - 278.
- MEKA N.; KATRAGADDA S.; CHERIAN B. and ARORA R.R. (2008).** Endurance Exercise and Resistance Training in Cardiovascular Disease. *Ther. Adv. Cardiovasc. Dis* . 2(2):115-121.
- MELLEN P.B.; WALSH T.F. and HERRINGTON D.M. (2008).** Whole grain intake and cardiovascular disease: A meta-analysis . *Nutrition, Metabolism & Cardiovascular Diseases* . 18(4): 283-290.
- MELMAN L.; GEUZE H.J.; Li Y; MCCORMICK L.M.; VANKERKHOF P. ; STROUS G.R . ; SCHWARTZ A.L. and BU G. (2002).** Proteasome Regulates the Delivery of LDL Receptor-related Protein into the Degradation Pathway. *Mol.Biol.Cell*. 13(9): 3325-3335.
- MENENDEZ R.; MAS R.; PEREZ J.; GONZALEZ R. M. and JIMENEZ S. (2004).** Oral administration of D-003, a mixture of very long chain fatty acids prevents casein-induced endogenous hypercholesterolemia in rabbits. *Canadian journal of physiology and pharmacology*. 82(1): 22-29.
- MENSAH G. A. (2008).** Epidemiology of stroke and high blood pressure in Africa . *Heart* . 94(6): 697-705.
- MERKEL M.; LOEFFLER B.; KLUGER M.; FABIG N.; GEPPERT G.; PENNACCHIO L. A.; LAATSCH A. and HEEREN J. (2005).** Apolipoprotein AV accelerates plasma hydrolysis of triglyceride-rich lipoproteins by interaction with proteoglycan-bound lipoprotein lipase. *J.Biol. Chem* . 280: 21553-21560.
- MERTENS G. (2010).** "Gene/Environment Interacion in Atherosclerosis: An Example of Clinical Medicine as Seen from the Evolutionary Perspective". *International Journal of Hypertension*. Vol. 2010., Article ID 654078, 3pages. Doi: 10.4061/2010/654078.
- MESTAS J. and LEY L.(2008).** Monocyte-Endothelial Cell Interactions in the Development of atherosclerosis . *Trends in Cardiovascular Medicine*. 18(6): 228-232.
- MEYDANI M. and MAYER J. (2000).** Vitamin E and prevention of heart disease in high-risk patients. *Nutr.REv* . 58(9): 278-281.
- MEZDOUR H.; LARIGAUDERIE G.; CASTRO G.; TORPIER G.; FRUCHART J.; NOWAK M.; FRUCHART J.C.; ROUIS M. and MAEDA N.(2006).** Characterization of

- a new mouse model for human apolipoprotein A-I/C-III/A-IV deficiency. *J. Lipid Res* . 47(5):912-20.
- MEZDOUR H.; MONTE G. and FRUCHART J-C. (1994).** Transfert du cholestérol plasmatique et athérosclérose. *Ann. Biol. Clin* . 52: 95-102.
- MIEK C. J.; MARTEN H.H. and LOUIS M.H. (1999).** Role of ApoCs in Lipoprotein Metabolism: Functional Differences Between ApoC1, ApoC2, and ApoC3. *Arteriosclerosis, Thrombosis & Vascular Biology* . 19(3):472-484.
- MIERES J. H. (2006).** Review of the American Heart Association's guidelines for cardiovascular disease prevention in women. *Heart* . 92(3): iii10-13
- MILEI J .; OTTAVIANI G .; LAVEZZI A.M .; GRANA D.R .; STELLA I . and MATTURRI L . (2008).** Perinatal and infant early atherosclerotic coronary lesions. *Can. J. Cardiol* . 24(2):137-41.
- MINATI L.; EDGINTON T.; GRAZIA BRUZZONE M. and GIACCONE G. (2009).** **Reviews: Current Concepts in Alzheimer's Disease: A Multidisciplinary Review** . *Am. J. of Alzheimer's Disease and Other Dementias* . 24(2): 95 - 121.
- MINEO C.; DEGUCHI H.; GRIFFIN J.H. and SHAUL P.W.(2006).** Endothelial and Antithrombotic Actions of HDL. *Circ . Res* . 98(11): 1352 - 1364.
- MISHRA V. K.; ANANTHARAMAIAH G. M.; SEGREST J. P.; PALGUNACHARI M. N.; CHADDHA M.; SHAM S. W. and KRISHNA N. R. (2006).** Association of a model class A (apolipoprotein) amphipathic alpha helical peptide with lipid: high resolution NMR studies of peptide.lipid discoidal complexes. *J. Biol. Chem* . 281: 6511-65 19.
- MIYAKIS S.; GIANNAKOPOULOS B. and KRILIS S. A. (2004).** Beta 2 glycoprotein I--function in health and disease. *Thromb. Res* . 114: 335-346.
- MIYATA M. and SMITH J. D. (1996).** Apolipoprotein E allele-specific antioxidant activity and effects on cytotoxicity by oxidative insults and beta-amyloid peptides. *Nat. Genet* . 14: 55-61.
- MOESTRUP S. K. and KOZYRAKI R. (2000).** Cubilin, a high-density lipoprotein receptor. *Curr. Opin. Lipidol* . 11: 133-140.
- MONAJEMI H.; FONTIJN R. D.; PANNEKOEK H. and HORREVOETS A. J. (2002).** The apolipoprotein L gene cluster has emerged recently in evolution and is expressed in human vascular tissue. *Genomics* . 79: 539- 546.
- MONTOYA M.T.; PORRES A.; SERRANO S.; FRUCHART J.C.; MATA P.; GERIQUE J.A. and CASTRO G.R. (2002).** Fatty acid saturation of the diet and plasma lipid concentrations, lipoprotein particle concentrations, and cholesterol efflux capacity. *Am J. Clin. Nutr* . 75(3):484-91.
- MOORE R.E.; NAVAB M.; MILLAR J.S.; ZIMETTI F.; HAMA S.; ROTHBLAT G.H. and RADER D.J. (2005).** Increased atherosclerosis in mice lacking apolipoprotein A-I attributable to both impaired reverse cholesterol transport and increased inflammation. *Circ. Res* . 97(8):763-71 .
- MORA S.; OTVOS J. D.; RIFAI N.; ROSENSON R. S.; BURING J. E. and RIDKER P. M.(2009).** Lipoprotein Particle Profiles by Nuclear Magnetic Resonance Compared With Standard Lipids and Apolipoproteins in Predicting Incident Cardiovascular Disease in Women. *Circulation* . 119(7): 931 - 939.

- MORTON R. E. (1999).** Cholesteryl ester transfer protein and its plasma regulator: lipid transfer inhibitor protein. *Curr. Opin. Lipidol.* 10: 321-327.
- MULVIHILL E. R.; JAEGER J.; SENGUPTA R.; RUZZO W. L.; REIMER C.; LUKITO S. and SCHWARTZ S. M. (2004).** Atherosclerotic Plaque Smooth Muscle Cells Have a Distinct Phenotype. *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* 24(7): 1283 - 1289.
- MUPPARAPU M. and KIM I. H.. (2007).** Calcified carotid artery atheroma and stroke: A systematic review. *J. Am. Dent. Assoc.* 138(4): 483 - 492.
- MUSSE N. and MEJEAN L. (1991).** Les enquêtes alimentaires chez l'homme = Dietary surveys in man. *Cahiers de nutrition et de diététique.* 26 (4): 238-240
- MYKLEBOST O.; WILLIAMSON B.; MARKHAM A. F., MYKLEBOST S. R.; ROGERS J.; WOODS D.E. and HUMPHRIES S. E. (1984).** The isolation and characterization of cDNA clones for human apolipoprotein CII. *J. Biol. Chem.* 259: 4401-4404.
- NACHTIGAL P.; POSPISILOVA N.; JAMBOROVA G.; POSPECHOVA K.; SOLICHOVA D.; ANDRYS C.; ZDANSKY P. and SEMECKY V.. (2007).** Endothelial expression of endoglin in normocholesterolemic and hypercholesterolemic C57BL/6J mice before and after atorvastatin treatment. [*Can. J. Physiol. Pharmacol.* 85\(8\): 767-773.](#)
- NAGANO M .; YAMASHITA S .; HIRANO K .; TAKANO M .; MARUYAMA T .; ISHIHARA M .; SAGEHASHI Y .; KUJIRAOKA T .; TANAKA K .; HATTORI H .; SAKAI N .; NAKAJIMA N .; EGASHIRA T . and MATSUZAWA Y . (2004).** Molecular mechanisms of cholesteryl ester transfer protein deficiency in Japanese. *J. Atheroscler. Thromb.* 11(3):110-21.
- [NAGANO M .; YAMASHITA S .; HIRANO K .; TAKANO M .; MARUYAMA T .; ISHIHARA M .; SAGEHASHI Y .; KUJIRAOKA T .; TANAKA K .; HATTORI H .; SAKAI N .; NAKAJIMA N .; EGASHIRA T . and MATSUZAWA Y. \(2004\).](#)** Molecular mechanisms of cholesteryl ester transfer protein deficiency in Japanese. [*Atheroscler. Thromb. Vasc. Biol.* 11\(3\):110-21.](#)
- [NAKAJIMA K .; NAKANO T . and TANAKA A . \(2006\).](#)** The oxidative modification hypothesis of atherosclerosis: the comparison of atherogenic effects on oxidized LDL and remnant lipoproteins in plasma . [*Clin. Chim. Acta.* 367\(1-2\):36-47.](#)
- NARAYANASWAMI V. and RYAN R. O. (2000).** Molecular basis of exchangeable apolipoprotein function. *Biochim. Biophys. Acta.* 1483:15-36
References and further reading may be available for this article. To view references and further reading you must purchase this article.
- NARENDER S.; JOAQUIN T.; GERMAN C.; FRANCO M. and JOSE L. Inhibitors of HMG-CoA Reductase: Current and Future Prospects. (2009).** [*Mini Reviews in Medicinal Chemistry.* 9\(11\): 1272-1283.](#)
- NASREEN A.; VOGT M.; KIM H. J.; EICHINGER A. and SKERRA A. (2006).** Solubility engineering and crystallization of human apolipoprotein D. *Protein. Sci.* 15: 190-199.

- NATARAJAN P., RAY K. K. and CANNON C. P. (2010).** High-Density Lipoprotein and Coronary Heart Disease Current and Future Therapies. *J. Am. Coll. Cardiol.* 55(13): 1283 - 1299.
- NAVAB M.; REDDY S.T.; VAN LENTEN B.J.; ANANTHARAMAIAH G. M. and FOGELMAN A.M.. (2009).** The role of dysfunctional HDL in atherosclerosis. *J.Lipid Res* . 50: S145-S149
- NAVARRO-INCIO A.M. and TOLIVIA-FERNANDEZ J. (2004).** The involvement of apolipoprotein D in pathologies affecting the nervous system. *Rev.Neurol* . 38: 1166-1175.
- NCCHS (National Center for Health Statistics). (2005).** Obesity, High Blood Pressure Impacting Many U.S. Adults Ages 55-64. *Health. United States*. 550: 2005-1232.
- NEELIH.; GADI R. and RADER D.J. (2009).** Managing diabetic dyslipidemia: Beyond statin therapy. *Current Diabetes Reports*. 9(1): 11-47.
- NEIL A .; COOPER J .; BETTERIDGE J .; CAPPS N .; MCDOWELL I .; DURRINGTON P .; SEED M . and HUMPHRIES S.E . (2008).** Reductions in all-cause, cancer, and coronary mortality in statin-treated patients with heterozygous familial hypercholesterolaemia: a prospective registry study. *Eur. Heart J* . 29(21):2625-33.
- NESS A.R.. and POWLES J.W. (1997).** Fruit and vegetables and cardiovascular disease: a review. *Int.J.Clin.Nutr* . 26: 1-13.
- NESTEL P. J. (2008).** Effects of Dairy Fats within Different Foods on Plasma Lipids. *J. Am. Coll. Nutr* . 27(6): 735S - 740S.
- NGUYEN D.V.; DROVER V.A.; KNOPFEL M.; DHANASEKARAN P.; HAUSER H. and PHILLIPS M.C. (2009).** Influence of class B scavenger receptors on cholesterol flux across the brush border membrane and intestinal absorption. *J.Lipid Res* . 50: 2235-2244.
- NICHOLSON A. C.; HAN J.; FEBBRAIO M.; SILVERSTERIN R. L. and HAJJAR D. P. (2001).** Role of CD36, the macrophage class B scavenger receptor, in atherosclerosis. *Ann. N. Y.Acad. Sci* . 947: 224-228.
- NICHOLSON A. C.; FEBBRAIO M.; HAN J.; SILVERSTEIN R. L. and HAJJAR D. P. (2000).** CD36 in atherosclerosis. The role of a class B macrophage scavenger receptor. *Ann. N. Y. Acad. Sci* . 902: 128-131.
- NIMPF J. and SCHNEIDER W. J. (2000).** From cholesterol transport to signal transduction: low density lipoprotein receptor, very low density lipoprotein receptor, and apolipoprotein E receptor-2. *Biochim. Biophys. Acta* 1529: 287-298.
- NISHIWAKI M.; IKEWAKI K.; BADER G.; NAZIH H.; HANNUKSELA M.; REMALEY A.T.; SHAMBUREK R.D. and BREWER H.B. Jr. (2006).** Human lecithin:cholesterol acyltransferase deficiency: in vivo kinetics of low-density lipoprotein and lipoprotein-X. *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol* . 26(6):1370-5.
- NOURI M.; DARABI M.; RAHIMIPOUR A; RAHBANI M. and MANI K. (2009).** Fatty acid composition of HDL phospholipids and artery disease . *J.Clin.Lipidol* . 3(1): 39-44.

- NUTTENS M.C.; FOMON M.; RUIDAVETS J.B.; ARVEILER D.; DUCIMETÈRE P.; LECERF J.M.; RICHARD J.C.; CAMBOU J.P.; SIMON C. and SALOMEZ J.L. (1992).** Relationship between smoking and diet: the MONICA France project. *J.Intern.Med* . 231: 349-56.
- NUUTINEN T.; SUURONEN T.; KYRYLENKO S.; HUUSKONEN J. and SALMINEN A.. (2005).** Induction of clusterin/apoJ expression by histone deacetylase inhibitors in neural cells. *Neurochemistry International* . 47(8): 528-538.
- NYSSÖNEN K.; PARVIAINEN M.T.; SALONEN R.; TVOMILEHTO J. and SALONEN J.T. (1997).** Vitamin C deficiency and risk of myocardial infarction: prospective population study of men from eastern Finland. *Br.Med.J* . 314: 634-8.
- OK. and FROHLICH J. (1995).** Role of lecithin:cholesterol acyltransferase and apolipoprotein AI in cholesterol esterification in lipoprotein-x in vitro. *J. Lipid Res* . 36: 2344 - 2354
- O'HARE A.; HSU C.Y. BACCHETTI P. And JOHANSEN K. (2002).** Peripheral vascular disease risk factors among patients undergoing haemodialysis. *J. Am. Soc. Nephrol* . 13: 497-503.
- O'BRIEN K. D. and CHAIT A. (2006).** Serum amyloid A: the "other" inflammatory protein. *Curr. Atheroscler. Rep* . 8: 62-68.
- O'BRIEN K.D.; MCDONALD T.O.; KUNJATHOOR V.; ENG K.; KNOPP E.A.; LEWIS K.; LOPEZ R.; KIRK E.A.; CHAIT A. and WIGHT T.N. (2005).** Serum Amyloid A and Lipoprotein Retention in Murine Models of Atherosclerosis. *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol* . 25(4): 785 - 790.
- O'BRYAN M. K.; FOULDS L. M.; CANNON J. F.; WINNALL W. R.; MUIR J. A.; SEBIRE K.; SMITH A. I.; KEAH H. H.; HEARN M. T.; DE KRETZER D. M. and HEDGER M. P. (2004)** Identification of a novel apolipoprotein, ApoN, in ovarian follicular fluid. *Endocrinology* . 145: 5231-5242.
- OETTLÉ A.C.; VAN NIERKERK A. and BOON J.M.(2006).** Evaluation of Allen's test in both arms and arteries of left and right-handed people. *Surg. Radiol. Anat* .28:3-6.
- OHASHI R.; MU H.; WANG X.; YAO Q. and C. CHEN. (2005).** Reverse cholesterol transport and cholesterol efflux in atherosclerosis. *QJM* . 98: 845 - 856.
- OKA K.; TZUNG K. W.; SULLIVAN M.; LINDSAY E.; BALDINI A. and CHAN L. (1994).** Human very-low-density lipoprotein receptor complementary DNA and deduced amino acid sequence and localization of its gene (VLDLR) to chromosome band 9p24 by fluorescence in situ hybridization. *Genomics* 20: 298- 300.
- OKAMOTO Y . (2004).** [Other apolipoproteins (apolipoprotein F, G, H, L, M and so on)]. *Nippon Rinsho.* 62(12): 123-6.
- OKAZAKI H.; TAZOE F.; OKAZAKI S.; ISOO N.; TSUKAMOTO K.; SEKIYA M.; YAHAG N.; IIZUKA Y.; OHASHI K.; KITAMINE T.; TOZAWA R.; INABA T.; YAGYU H.; OKAZAKI M.; SHIMANO H.; SHIBATA N.; ARAI H.; NAGAI R.; KADOWAKI T.; OSUGA J. and ISHIBASHI S. (2006).** Increased cholesterol biosynthesis and hypercholesterolemia in mice overexpressing squalene synthase in the liver. *J. Lipid. Res* . 47: 1950 - 1958.

- OLOFSSON S. O.; ASP L. and BOREN J. (1999).** The assembly and secretion of apolipoprotein B containing lipoproteins. *Curr. Opin. Lipidol* 10: 341-346.
- OLSON R. E. (1998).** Discovery of the lipoproteins, their role in fat transport and their significance as risk factors. *J.Nutr* . 128: 439S-443S.
- ONCLEY J. L. (1954).** Lipoproteins of human plasma. *Harvey. Lect* . 50: 71-91.
- ONRAED-DUPRIEZ B.(1992).**Athérosclérose et oncogènes. *Path. Biol* . 40: 56-65.
- OOMEN C.M.; FESKESN E.J.M.; RASANEN L. and FIDANZA F. (2000).** Fish consumption and coronary heart disease mortality in Finland, Italy, and the Netherlands. *Am.J. Epidemiol* . 151: 999-1006.
- OSTOS M. A.; CONCONI M.; VERGNES L.; BAROUKH N.; RIBALTA J.; GIRONA J.; CAILLAUD J.M.; OCHOA A. and ZAKIN M. M. (2001).** Antioxidative and antiatherosclerotic effects of human apolipoprotein A-IV in apolipoprotein E-deficient mice. *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* 21: 1023-1028.
- OTVOS J.D.; COLLINS D.; FREEDMAN D.S.; SHALAUROVA I.; SCHAEFER E.J.; MCNAMARA J.R.; BLOOMFIELD H.E. and ROBINS S.J. (2006).** Low-density lipoprotein and high-density lipoprotein particle subclasses predict coronary events and are favorably changed by gemfibrozil therapy in the Veterans Affairs High-Density Lipoprotein Intervention Trial. *Circulation* . 113(12):1556-63.
- PACKARD C. J. and SHEPHERD J. (1988).** Receptors in the regulation of lipoprotein metabolism. *Ann. Biol. Clin* . (Paris) 46: 5-9.
- PAGE N. M.; BUTLIN D. J.; LOMTHAISONG K. and LOWRY P. J. (2001).** The human apolipoprotein L gene cluster: identification, classification, and sites of distribution. *Genomics* 74: 71-78.
- PANAKOVA D.; SPRONG H.; MAROIS E.; THIELE C. and EATON S. (2005).** Lipoprotein particles are required for Hedgehog and Wingless signalling. *Nature* .435: 58-65.
- PARADIS M. and LAMARCHE B. (2006).** Endothelial lipase : Its role in cardiovascular disease. *The Canadian journal of cardiology.* 22:31B-34B
- PARISH S.; PETO R.; PALMER A.; CLARKE R.; LEWINGTON S.; OFFER A.; WHITLOCK G.; CLARK S.; YOUNGMAN L. and SLEIGHT P. (2009).** The joint effects of apolipoprotein B, apolipoprotein A1, LDL cholesterol, and HDL cholesterol on risk: 3510 cases of acute myocardial infarction and 9805 controls. *Eur. Heart J.* 30(17): 2137 - 2146.
- PARIYARATH R.; WANG H.; AITCHISON J. D.; GINSBERG H. N.; WELCH W. J.; JOHNSON A. E. and FISHER E. A. (2001).**Co-translational Interactions of Apoprotein B with the Ribosome and Translocon during Lipoprotein Assembly or Targeting to the Proteasome. *J. Biol. Chem.* 276(1): 541 - 550.
- PARK L. and WEXLER D. (2010).** Update in diabetes and cardiovascular disease: synthesizing the evidence from recent trials of glycemic control to prevent cardiovascular disease. *Current Opinion in Lipidology* .21(1): 8–14
- PARK Y.M; FEBBRAIO M. and SILVERSTEIN R.L. (2009).**CD36 modulates migration of mouse and human macrophages in response to oxidized LDL and may contribute to macrophage trapping in the arterial intima . *J. Clin. Invest* . 119(1): 136-145

- PARTHASARATHY S.; STEINBERG D. and WITZTUM J. L. (1992).** The role of oxidized low-density lipoproteins in the pathogenesis of atherosclerosis. *Annu. Rev. Med.* 43: 219-225
- PATEL J. V.; ABRAHEEM A.; CREAMER J.; GUNNING M.; HUGHES E. A. and LIP G. Y.H. (2010).** Apolipoproteins in the discrimination of atherosclerotic burden and cardiac function in patients with stable coronary artery disease. *Eur. J. Heart Fail.* 12(3): 254 - 259.
- PAUCIULLO P. (2002).** Lipoprotein transport and metabolism: a brief update. *Nutr. Metab. Cardiovasc. Dis.* 12: 90-97.
- PAUL J-L. and BAUDIN B. (2009).** Physiopathologie de l'athérosclérose et marqueurs précoces. *Revue Francophone des Laboratoires* . 2009(409): 41-50.
- PAUL N. (2002).** Durrington. Can Measurement of Apolipoprotein B Replace the Lipid Profile in the Follow-up of Patients with Lipoprotein Disorders?. *Clin. Chem* .48: 401 - 402.
- PENNACCHIO L. A.; OLIVIER M.; HUBACEK J. A.; COHEN J. C.; COX D. R.; FRUCHART J.C.; KRAUSS R.M. and RUBIN E. M. (2001).** An apolipoprotein influencing triglycerides in humans and mice revealed by comparative sequencing. *Science* . 294: 169-173
- PEPAJ M.; LUNDANES E. and GREIBROKK T. (2007).** Separation of Apolipoprotein A-I from Human Plasma by On-Line Two Dimensional Liquid Chromatography. *Journal of Liquid Chromatography & Related Technologies* . 30(13): 1879 – 1894.
- PEREZ-MORGA D.; VANHOLLEBEKE B.; PATURIAUX-HANOCQ F.; NOLAN D. P.; LINS L.; HOMBLE F.; VANHAMME L.; TEBABI P.; PAYS A.; POELVOORDE P.; JACQUET A.; BRASSEUR R. and PAYS E. (2005).** Apolipoprotein L-I promotes trypanosome lysis by forming pores in lysosomal membranes. *Science*. 309:469-472.
- PERRET B.; MABILE L.; MARTINEZ L.; TERCE F.; BARBARAS R. and COLLET X. (2002).** Hepatic lipase: structure/function relationship, synthesis, and regulation. *J. Lipid Res* . 43: 1163-1169.
- PERROS F. ; DORFMÜLLER P.; SOUZA R.; DURAND-GASSELIN I.; MUSSOT S.; MAZMANIAN P. HERVÉ M.; EMILIE D.; SIMONNEAU G. and HUMBERT M. (2007).** Dendritic cell recruitment in lesions of human and experimental pulmonary hypertension. *Eur. Respir. J.* 29:462-468
- PERSKI A.; OLSSON G.; LANDOU C.; DE FAIRE U.; THERORELL T. and HAMSTEN A. (1992).** Minimum heart rate and coronary atherosclerosis : independent relation to global severity and rate of progression of angiographic lesions in men with myocardial infarction at young age . *Am. Heart. J.* 123 (3): 609-616.
- PHILLIPS J. C.; WRIGGERS W.; Li Z.; JONAS A. and SCHULTEN K. (1997).** Predicting the structure of apolipoprotein A-I in reconstituted high-density lipoprotein disks. *Biophys. J.* 73: 2337-2346.
- PINSON K. I.; BRENNAN J.; MONKLEY S.; AVERY B. J. and SKARNES W. C. (2000).** An LDL-receptor related protein mediates Wnt signalling in mice. *Nature* 407: 535-538.

- PITAS R. E.; BOYLES J. K.; LEE S. H.; HUI D. and WEISGRABER K. H. (1987).** Lipoproteins and their receptors in the central nervous system. Characterization of the lipoproteins in cerebrospinal fluid and identification of apolipoprotein B,E(LDL) receptors in the brain. *J.Biol. Chem* . 262: 14352-14360.
- PLUMP A. S.; SMITH J. D.; HAYEK T.; AALTO-SETALA K.; WALSH A.; VERSTUYFT J. G.; RUBIN E. M. and BRESLOW J. L. (1992).** Severe hypercholesterolemia and atherosclerosis in apolipoprotein E-deficient mice created by homologous recombination in ES cells. *Cell* . 71: 343-353.
- POELVOORDE P.; VANHAMME L.; VAN DEN ABBEELE J.; SWITZER W. M. and PAYS E. (2004).** Distribution of apolipoprotein L-I and trypanosome lytic activity among primate sera. *Mol. Biochem. Parasitol* . 134: 155-157.
- POIRIER J. (2000).** Apolipoprotein E and Alzheimer's disease. A role in amyloid catabolism. *Ann. N Y. Acad. Sci* . 924: 81-90.
- POIRIER P. (2009). Cardiologists and abdominal obesity: lost in translation? *Heart*. 95(13):1033-1035.
- POIRIER P.; ALPERT M. A.; FLEISHER L. A.; THOMPSON P. D.; SUGERMAN H. J.; BURKE L. E.; MARCEAU P.; FRANKLIN B. A. and ON BEHALF OF THE AMERICAN HEART ASSOCIATION OBESIT. (2009). Cardiovascular Evaluation and Management of Severely Obese Patients Undergoing Surgery: A Science Advisory From the American Heart Association. *Circulation*. 120(1): 86 - 95.
- POTI F.; PEDRILLI M.; COSTA S.; STOMEIO G.; BERNINI F. and ZANOTTI I. (2008).** IMPACT OF APOLIPOPROTEIN E (apoE) DEFICIENCY ON REVERSE CHOLESTEROL TRANSPORT IN VIVO. *Nutrition Metabolism and Cardiovascular Disease* . 18(1): S55-S56.
- POWELL K. and LESLIE M. (2006).** Lipid raft idea is floated. *JBC* . 172: 166-167.
- POWELL L. M.; WALLIS S. C.; PEASE R. J.; EDWARDS Y. H.; KNOTT T. J.; and SCOTT J. (1987).** A novel form of tissue-specific RNA processing produces apolipoprotein-B48 in intestine. *Cell*. 50: 831-840.
- PULINILKUNNIL T. and RODRIGUES B. (2006).** Cardiac lipoprotein lipase: metabolic basis for diabetic heart disease. *Cardiovasc. Res* . 69: 329-340.
- PURCELL H. and FOX K. (2006).** Striking at the very heart of the cardiovascular disease continuum: AGE inhibition. *Medicographia* . 28(4): 313-317.
- PURRELLO M.; BETTUZZI S.; DI PIETRO C.; MIRABILE E.; DI BLASI M.; RIMINI R.; GRZESCHIK K. H.; INGLETTI C.; CORTI A. and SICHEL G. (1991).** The gene for SP-40,40, human homolog of rat sulfated glycoprotein 2, rat clusterin, and rat testosterone-repressed prostate message 2, maps to chromosome 8. *Genomics* 10: 151-156.
- PURVIS J.E .; CHATTERJEE M.S .; BRASS L.F . and DIAMOND S.L .(2008).** A molecular signaling model of platelet phosphoinositide and calcium regulation during homeostasis and P2Y1 activation. *Blood* . 112(10):4069-4079.
- RADER D. J. and JAYE M. (2000).** Endothelial lipase: a new member of the triglyceride lipase gene family. *Curr. Opin. Lipidol*. 11: 141-147.

- RADER D. J. (2009). Lecithin: Cholesterol Acyltransferase and Atherosclerosis: Another High-Density Lipoprotein Story That Doesn't Quite Follow the Script . *Circulation*. 120(7): 549 - 552.
- RADER D.J. and JAYE M. (2000). Endothelial lipase: a new member of the triglyceride lipase gene family. *Curr. Opin. Lipidol*. 11: 141-147.
- RAFAT M.; SATTTLER A.M.; HACKLER R.; SOUFI M.; STEINMETZ A.; MAISCH B. and SCHAEFER J.R. (2004). Apolipoprotein A-IV in the Fed and Fasting States. *Clinical Chemistry*. 50:1270-1271.
- RAHMOUNI K.; CORREIA M.L.G.; HAYNES W.G. and MARK A.L. (2005). Obesity-Associated Hypertension: New Insights Into Mechanisms. *Hypertension*. 45: 9 - 14.
- RAISON J. (1992)**. Conséquences cardiovasculaires de l'obésité associée à l'hypertension artérielle. *La presse Médicale* . 21(32): 1522-1525.
- RAMARAJ R. and SORRELL V. L. (2009)**. Peripartum cardiomyopathy: Causes, diagnosis, and treatment . *Cleveland Clinic Journal of Medicine* 76(5): 289 - 296.
- RAMIREZ-TORTOSA C.; URBANO G.; JURADO M.L. and NESTARES T. (1999)**. Extra-virgin olive oil increases the resistance of LDL to oxidation more than refined olive oil free-living men with peripheral vascular disease. *J. Nutr* . 129: 2177-2183.
- RANDALL O.S.; VAN DEN BOS G.C. and WESTERHOF N. (1984)**. Systemic compliance does it play a role in the genesis of essential hypertension. *Cardiovasc. Res* . 18(8): 455-62.
- RASSART E.; BEDIRIAN A.; DO CARMO S.; GUINARD O.; SIROIS J.; TERRISSE L., and MILNE R. (2000)**.Apolipoprotein D. *Biochim. Biophys. Acta* . 1482, 185-198.
- REAVEN E. ; NOMOTO A.; CORTEZ A. and AZHAR S . (2006)**. Consequences of over-expression of rat Scavenger Receptor, SR-BI, in an adrenal cell model. *Nutrition & Metabolism* . 3:43.
- REAVEN G.M. (1991)**. Insulin resistance and compensatory hyperinsulinemia : role in hypertension, dyslipidemia and coronary heart disease. *Am. Heart J* . 121(4 part 2): 1283-1288.
- REAVEN G.M. (2005)**. Insulin resistance, the insulin resistance syndrome, and cardiovascular disease. *Panminerva Med* . 47(4):201-10.
- REDDY C.V.K.; SREERAMULU D. and RAGHUNATH M. (2010)**. Antioxidant activity of fresh and dry fruits commonly consumed in India. *Food Research International* . 43(1): 285-288.
- REDGRAVE T. G. (2004)**. Chylomicron metabolism. *Biochem* . Soc. Trans. 32: 79-82.
- REDGRAVE T.G.; ROBERTS D.C.K. and WEST C.E. (1975)**. Separation of plasma lipoproteins by density gradient ultracentrifugation. *Anal. Biochem* . 65: 42-49.
- REINHART K.M .; TALATI R .; WHITE C.M . and COLEMAN C.I . (2009)**. The impact of garlic on lipid parameters: a systematic review and meta-analysis. *Nutr. Res. Rev* . 22(1):39-48.
- REISIN E. and JACK A.V. (2009)**. Obesity and Hypertension: Mechanisms, Cardio-Renal Consequences, and Therapeutic Approaches. *The Medical clinics of North America* . 93(3): 733-751.

- REMALEY A. T.; STONIK J. A.; DEMOSKY S. J.; NEUFELD E. B.; BOCHAROV A.V.; VISHNYAKOVA T.G.; EGGEMAN T. L.; PATTERSON A. P.; DUVERGER N. J.; SANTAMARINA-FOJO S. and BREWER H. B., Jr. (2001). Apolipoprotein specificity for lipid efflux by the human ABCA1 transporter. *Biochem. Biophys. Res. Commun* 280: 8 18-823.
- RENAUD S.; De LORGERIL M.; DELAYE J. and GUIDOLLET J. (1995). Cretan mediterranean diet for prevention of coronary heart disease. *Am.J.Clin.Nutr* . 61 (suppl): 1360S-7S.
- RESCHLY E. J.; SORCI-THOMAS M. G.; DAVIDSON W. S.; MEREDITH S. C.; REARDON C.A. and GETZ G.S. (2002). Apolipoprotein A-I alpha -helices 7 and 8 modulate high density lipoprotein subclass distribution. *J.Biol. Chem.* 277: 9645-9654.
- RICCIONI G .; BUCCIARELLI T .; MANCINI B ; DI ILIO C .; CAPRA V . and D'ORAZIO N . (2007). The role of the antioxidant vitamin supplementation in the prevention of cardiovascular diseases. *Expert Opin. Investig. Drugs.* 16(1):25-32.
- RICHARD P.; BEUCLER I.; PASCUAL DE ZULUETA M.; BITEAU N.; DE GENNES J. L. and IRON A. (1997). Compound heterozygote for both rare apolipoprotein E1 (Gly127-->Asp, Arg1 58-->Cys) and E3(Cys1 12-->Arg, Arg251-->Gly) alleles in a multigeneration pedigree with hyperlipoproteinaemia. *Clin. Sci* . (Lond) 93: 89-95.
- RICHARDSON P. E.; MANCHEKAR M.; DASHTI N.; JONES M. K.; BEIGNEUX A.; YOUNG S. G.; HARVEY S. C. and SEGREST J. P. (2005). Assembly of lipoprotein particles containing apolipoprotein-B: structural model for the nascent lipoprotein particle. *Biophys. J* . 88: 2789-2800.
- RICHTER S.; SHIH D. Q.; PEARSON E. R.; WOLFRUM C.; FAJANS S. S.; HATTERSLEY A. T. and STOFFEL M. (2003). Regulation of apolipoprotein M gene expression by MODY3 gene hepatocyte nuclear factor1alpha: haploinsufficiency is associated with reduced serum apolipoprotein M levels. *Diabetes* 52: 2989-2995.
- RIDDELL D. R.; GRAHAM A. and OWEN J. S. (1997). Apolipoprotein E inhibits platelet aggregation through the L-arginine:nitric oxide pathway. Implications for vascular disease. *J.Biol. Chem.* 272: 89-95.
- RIEMERSMA R.A.; CARRTHERS K.F.; ELTON R.A. and FOX K.A.A. (2000). Vitamin C and the risk of acute myocardial infarction. *Am.J.Clin.Nutr* . 71: 1181-6.
- RIEMERSMA R.A.; WOOD D.A.; MACINTYRE C.C.A. and ELTON R.A. (1991). Risk of angina pectoris and plasma concentrations of vitamins A, C and E. *Lancet* . 373: 1-5.
- RIENHOFF H. Y. Jr.; HUANG J. H.; LI X. X. and LIAO W. S. (1990). Molecular and cellular biology of serum amyloid A. *Mol. Biol. Med* . 7: 287-298.
- RIMM E.B.; ASCHERIO A. and GIOVANNUCCI E. (1996). Vegetable, fruit, and cereal fiber intake and risk of coronary heart disease among men. *JAMA* . 275: 447-51.
- RIMM E.B.; STAMPFER M.J.; ASCHERIO A.; GIOVANNUCCI E. COLDITZ G.A. and WILLETT W.C. (1993). Vitamin E consumption and the risk of coronary heart disease in men. *N.Eng.J.Med* . 328: 1450-6.

- RIZZO M. and BERNEIS K. (2006). Low-density lipoprotein size and cardiovascular risk assessment. *QJM* . 99(1):1-14.
- ROBERTS L.J; TRABER M.G. and FREI B. (2009). Vitamins E and C in the prevention of cardiovascular disease and cancer in men. *Free Radical Biology and Medicine* . 46(11): 1558.
- ROCHE D.; MIGUERES M.L.; LEQUANG N.T.; BURSTEIN M.; EKINDJIAN O.G. and GIRARD-GLOBA A. (1991). Concentrations of high-density lipoprotein subfraction HDL2 and lipoprotein A-I in a random population of healthy subjects . *Clin. Chem.* 37: 2111 - 2113.
- ROCHE H. M. and GIBNEY M. J. (1999). Long-chain n-3 polyunsaturated fatty acids and triacylglycerol metabolism in the postprandial state . *Lipids.* 34: Suppl S259-265.
- RODRIGUES T.C.; CANANI L.H. and GROSS J. L. (2010). Metabolic syndrome, insulin resistance and cardiovascular disease in type-1 diabetes mellitus. *Arq. Bras. Cardiol* . 94(1): 134-139.
- ROSS R. and GLOMSET J.A. (1976). The pathogenesis of atherosclerosis. *New Engl. J. Med* . 295, 369-377.
- ROTHBLAT G. H.; DE LA LLERA-MOYA M.; ATGER V.; KELLNER-WEIBEL G.; WILLIAMS D. L. and PHILLIPS M. C. (1999). Cell cholesterol efflux: integration of old and new observations provides new insights. *J.Lipid. Res* . 40: 781-796.
- ROTHBLAT, G. H., BAMBERGER, M., and PHILLIPS, M. C. (1986) Reverse cholesterol transport. *Methods Enzymol* . 129, 628-644.
- ROTLAN N.; RIBAS V.; CALPE-BERDIEL L.; MARTIN-CAMPOS J.M.; BLANCO-VACA F. and ESCOLA-GIL J.G. (2005). Overexpression of Human Apolipoprotein A-II in Transgenic Mice Does not impair Macrophages- Specific Reverse Cholesterol Transport In Vivo. *Arteriosclerosis Thrombosis and Vascular Biology* . 25: e128-e132.
- ROUFFY J.; CHANU B.; BAKIR R.; GOY-LOEPER J. and MIRO I. (1983). Lipids, lipoproteins, apoproteins and clinical arteriopathic manifestations . *Pathol. Biol* . (Paris) 31: 261-270.
- [ROUSSET X](#) .; [VAISMAN B](#) .; [AMAR M](#) .; [SETHI A.A](#) . and [REMALEY A.T](#) . (2009). Lecithin: cholesterol acyltransferase--from biochemistry to role in cardiovascular disease. [Curr. Opin. Endocrinol. Diabetes Obes](#) . 16(2):163-71.
- [ROZEK A](#) .; [SPARROW J.T](#) .; [WEISGRABER K.H](#) . and [CUSHLEY R.J](#) . (1999). Conformation of human apolipoprotein C-I in a lipid-mimetic environment determined by CD and NMR spectroscopy . [Biochemistry.](#) 38(44):14475-84.
- ROZEK A.; BUCHKO G. W. and CUSHLEY R. J. (1995). Conformation of two peptides corresponding to human apolipoprotein C-I residues 7-24 and 35-53 in the presence of sodium dodecyl sulfate by CD and NMR spectroscopy. *Biochemistry.* 34: 7401-7408.
- [RUDD J. H](#) .; [MYERS K. S](#) .; [BANSILAL S](#) .; [MACHAC J](#) .; [WOODWARD M](#) .; [FUSTER V](#) .; [FARKOUH M. E](#) . and [FAYAD Z.](#)
-

- A . (2009)**. Relationships among regional arterial inflammation, calcification, risk factors, and biomarkers: a prospective fluorodeoxyglucose positron-emission tomography/computed tomography imaging study. *Circ. Cardiovasc. Imaging* . 2(2):107-15.
- RUDEL L. L.; LEE R. G. and COCKMAN T. L. (2001)**. Acyl coenzyme A: cholesterol acyltransferase types 1 and 2: structure and function in atherosclerosis. *Curr. Opin. Lipidol.* 12: 121-127.
- RUSSELL D. W. and SETCHELL K. D. (1992)** Bile acid biosynthesis. *Biochemistry.* 31: 4737-4749.
- RYAN P.L. and YOUNG J.A.T. (2007)**. Evidence against a Human Cell-Specific Role for LRP6 in Anthrax Toxin Entry. *PLoS ONE* . 3(3): e1817.
- SAAVDRA A.; MOHAMED A.; MA V.; KAR S. and DeCHAVES E.P. (2007)** Internalization of - Amyloid Peptide by Primary Neurons in the Absence of Apolipoprotein E. *J.Biol.Chem* . 282: 35722-35732.
- SABATE J. (1999)**. Nut consumption, vegetarian diets ischemic heart disease risk, and all cause mortality lipoproteins. *Am.J.Clin.Nutr* . 70: 500S-503S.
- SABESIN S. M. and FRASE S. (1977)**. Electron microscopic studies of the assembly, intracellular transport, and secretion of chylomicrons by rat intestine. *J.Lipid Res* . 18: 496-511.
- SACCO S. H. BLANTON; SLIFER S. A.; BEECHAM K.; GLOVER H.; GARDENER L.; WANG E.; SABALA S.-H. H.J. and RUNDEK T. (2009)**. Heritability and Linkage Analysis for Carotid Intima-Media Thickness: The Family Study of Stroke Risk and Carotid Atherosclerosis. *Stroke.* 40(7): 2307 - 2312.
- SACKS F. M. and CAMPOS H. (2003)**. Low-Density Lipoprotein Size and Cardiovascular Disease: A Reappraisal. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 88(10): 4525 - 4532.
- SAELY C. H.; MARTE T.; DREXEL H.; KOVESDY C. P.; ARIYO A. A. and TRACY R. P., THACH C.(2004)**. [Lp\(a\) Lipoprotein, Vascular Disease, and Mortality in the Elderly](#) . *N. Engl. J. Med* . 350:1150-1152.
- SAFAR J. G.; WILLE H.; GESCHWIND M. D.; DEERING C.; LATAWIEC D.; SERBAN A.; KING D. J.; LEGNAME G.; WEI-SGRABER K. H.; MAHLEY R. W.; MILLER B. L.; DEARMOND S. J. and PRUSINER S. B. (2006)**. Human prions and plasma lipoproteins. *Proc.Natl.Acad.Sci* . USA 103: 11312-11317.
- SAITO H.; LUND-KATZ; S. and PHILLIPS M. C. (2004)**. Contributions of domain structure and lipid interaction to the functionality of exchangeable human apolipoproteins. *Prog. Lipid Res* . 43: 350-380.
- SAITO H .; DHANASEKARAN P .; NGUYEN D .; HOLVOET P .; LUND-KATZ S . and PHILLIPS M.C . (2003)**. Domain structure and lipid interaction in human apolipoproteins A-I and E, a general model. *J. Biol. Chem* . 278(26):23227-32.
- SALAS-SALVADÓ J.; BULLÓ M.; PÉREZ-HERAS A. and ROS E. (2006)**. Dietary fibre, nuts and cardiovascular diseases. *British Journal of Nutrition* . 96:S45-S51.

- SALMERON J.; ASCHERIO A.; RIMM E.B.; COLDITZ G.A.; SPIEGELMAN D.; JENKINS D.J.; STAMPFER M.J.; WING A.L. and WILLETT W.C.(1997). Dietary fiber, glycemic load and risk of NIDDM in men. *Diabetes care* . 20: 545-50.
- SALMERON J.; MANSON J.E.; STAMPFER M.J. GODITZ J.A.; WING A.L. and WILLETT W.C. (1997). Dietary fiber, glycemic load and risk of non insulin dependent diabetes mellitus in women. *JAMA* . 277: 472-7.
- SANKALA M.; BRANNSTROM A.; SCHULTHESS T.; BERGMANN U.; MORGUNOVA E.; ENGEL J.; TRYGGVASON K. and PIKKARAINEN T. (2002). Characterization of recombinant soluble macrophage scavenger receptor MARCO. *J.Biol. Chem.* 277: 33378-33385.
- SANTAMARINA-FOJO S.; GONZALEZ-NAVARRO H.; FREEMAN L.; WAGNER E. and NONG Z. (2004). Hepatic Lipase, Lipoprotein Metabolism, and Atherogenesis. *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* 24(10): 1750 - 1754.
- SANTOS R. D.; SCHAEFER E. J.; ASZTALOS B. F.; POLISECKI E.; WANG J.; HEGELE R. A.; MARTINEZ L. R. C; MINAME M. H.; ROCHITTE C. E. and DA LUZ P. L.(2008). Characterization of high density lipoprotein particles in familial apolipoprotein A-I deficiency. *J. Lipid Res.* 49(2): 349 - 357.
- SARERI A. and ARORA R. (2009). The utility of omega -3 fatty acids in cardiovascular disease. *Am.J.Ther.* 16(5):421-436.
- SARWAR N.; DANESH J.; EIRIKSDOTTIR G.; SIGURDSSON G.; WAREHAM N.; BINGHAM S.; BOEKHOLDT S. M.; KHAW K.-T. and GUDNASON V. (2007). Triglycerides and the Risk of Coronary Heart Disease: 10158 Incident Cases Among 262525 Participants in 29 Western Prospective Studies. *Circulation.* 115(4):450-8.
- [SATO H](#) .; [KATO R](#) .; [ISOGAI Y](#) .; [SAKA G](#) .; [OHTSUKI M](#) .; [TAKETOMI Y](#) .; [YAMAMOTO K](#) .; [TSUTSUMI K](#) .; [YAMADA J](#) .; [MASUDA S](#) .; [ISHIKAWA Y](#) .; [ISHII T](#) .; [KOBAYASHI T](#) .; [IKEDA K](#) .; [TAGUCHI R](#) .; [HATAKEYAMA S](#) .; [HARA S](#) .; [KUDO I](#) .; [ITABE H](#) . and [MURAKAMI M](#) .(2008). Analyses of group III secreted phospholipase A2 transgenic mice reveal potential participation of this enzyme in plasma lipoprotein modification, macrophage foam cell formation, and atherosclerosis. *J.Biol.Chem* . 283(48): 33483-97.
- SAXENA U. (2009).Lipid metabolism and Alzheimer's disease: pathways and possibilities. *Expert Opinion on Therapeutic Targets* .13(3): 331-338.
- SCHAAP F. G.; RENSEN P. C.; VOSHOL P. J.; VRINS C.; VAN DER VLIET H. N.; CHAMULEAU R.A.; HAVEKES L. M.; GROEN A. K. and VAN DIJK K. W. (2004). ApoAV reduces plasma triglycerides by inhibiting very low density lipoprotein-triglyceride (VLDL-TG) production and stimulating lipoprotein lipasemediated VLDL-TG hydrolysis. *J.Biol. Chem.* 279: 27941-27947.
- SCHACHTER F.; FAURE-DELANEF L.; GUENOT F.; ROUGER H.; FROGUEL P.; LESUEUR-GINOT L. and COHEN D. (1994). Genetic associations with human longevity at the APOE and ACE loci. *Nat. Genet.* 6: 29-32.
- SCHACHTER M. (2005). Cardiac valvulopathy. *Hosp. Med* . 66: 228

- SCHINDLER P. A.; SETTINERI C. A.; COLLET X.; FIELDING C. J. and BURLINGAME A. L. (1995).** Site-specific detection and structural characterization of the glycosylation of human plasma proteins lecithin:cholesterol acyltransferase and apolipoprotein D using HPLC/electrospray mass spectrometry and sequential glycosidase digestion. *Protein Sci.* 4: 791-803.
- SCHLIENGER J.-L.; PERRIN A.-E.; VINZIO S. and SIMON C. (2003).** Syndrome plurimétabolique = Dietary treatment of hypertriglyceridemic. *Cahiers de nutrition et de diététique.* 38(2):130-134.
- SCHONFELDG. (2003). Familial hypobetalipoproteinemia: a review. *J. Lipid Res.* 44(5): 878 - 883.
- SCHOUTEN M.; WIERSINGA W.J.; LEVI M. and VAN DER POEL T.(2008).** Inflammation, endothelium, and coagulation in sepsis. *Journal of Leukocyte Biology* . 83:536-545.
- SCHUMAKER V. N.; PHILLIPS M. L. and CHATTERTON J. E. (1994).** Apolipoprotein B and low-density lipoprotein structure: implications for biosynthesis of triglyceride-rich lipoproteins. *Adv. Protein. Chem* . 45: 205-248.
- SCOTT H. L. (2002).** Modeling the lipid component of membranes. *Curr. Opin. Struct. Biol* . 12: 495-502.
- SEGASOTHY M. and PHILLIPS P.H. (1999).** Vegetarian diet: panacea for modern lifestyle diseases . *Q.J.Med* . 92: 531-44.
- SEGREST J. P.; JONES M. K.; DE LOOF H.; BROUILLETTE C. G.; VENKATACHALAPATHI Y. V. and ANANTHARAMAIAH G. M. (1992).** The amphipathic helix in the exchangeable apolipoproteins: a review of secondary structure and function. *J.Lipid Res.* 33:141-166.
- <http://www.jimmunol.org/>SEKI H.; FUKUNAGA K.; ARITA M.; ARAI H.; NAKANISHI H.; TAGUCHI R.; MIYASHO T.; TAKAMIYA R.; ASANO K. and ISHIZAKA A.(2010). The Anti-Inflammatory and Proresolving Mediator Resolvin E1 Protects Mice from Bacterial Pneumonia and Acute Lung Injury. *J. Immunol.* 184(2): 836 - 843.
- SEO D. and GOLDSCHMIDT-CLERMONT P. (2009).**The paraoxonase gene family and atherosclerosis. *Currents Atherosclerosis Reports.* 11(3): 182-187.
- SEO D.; WANG T.; DRESSMAN H.; HERDERICCK E.E.; IVERSEN E.S.; DONG C.; VATA K.; MILANO C.A.; RIGAT F.; PITTMAN J.; NEVINS J.R.; WEST M. and GOLDSCHMIDT-CLERMONT P.J. (2004).** Gene expression phenotypes of atherosclerosis. *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol* . 24 : 1922 -1927.
- SEROUGNE C.; FEURGARD C.; HAJRI T.; CHAMPARNAUD G.; FERZOU J.; MATHE D. and LUTTON C. (1999)**Catabolism of HDL1 cholesteryl ester in the rat. *Effect of ethinyl estradiol treatment.* *C. R. Acad. Sci* . III . 322: 591-596.
- SETTE L. (2004).** The role of scavenger receptor class B type I (SR-BI) in lipid trafficking defining the rules for lipid traders. *Int. J.Biochem. Cell. Biol* . 36: 3 9-77.
- SHACHTER N.S . (2001).** Apolipoproteins C-I and C-III as important modulators of lipoprotein metabolism. *Curr. Opin. Lipidol* . 12(3):297-304.
- SHARRETT A. R.; BALLANTYNE C. M.; COADY S. A.; HEISS G.; SORLIE P. D.; CATELLIER D. and PATSCH W. (2001). Coronary Heart Disease Prediction From

Lipoprotein Cholesterol Levels, Triglycerides, Lipoprotein(a), Apolipoproteins A-I and B, and HDL Density Subfractions: The Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) Study. *Circulation*. 104: 1108 - 1113.

- SHEKELLE R.B.; SHRYOCK A.M. and PAUL O. (1981).** Diet, serum cholesterol, and death from coronary heart disease. *N.Eng.J.Med* . 312: 811-818.
- SHELNESS G. S. and SELLERS J. A. (2001).** Very-low-density lipoprotein assembly and secretion. *Curr. Opin. Lipidol*. 12: 151-157.
- SHELNESS G. S. and LEDFORD A. S. (2005).** Evolution and mechanism of apolipoprotein B-containing lipoprotein assembly. *Curr. Opin. Lipidol* . 16: 325-332.
- SHENG Y.; HERZOG H. and KRILIS S. A. (1997).** Cloning and characterization of the gene encoding the mouse beta 2-glycoprotein I. *Genomics* 41: 128-130.
- SHI T.; IVERSON G. M.; QI J. C.; COCKERILL K. A.; LINNIK M. D.; KONECNY P.; and KRILIS S. A. (2004).** Beta 2-Glycoprotein I binds factor XI and inhibits its activation by thrombin and factor XIIa: loss of inhibition by clipped beta 2-glycoprotein I. *Proc. Natl. Acad. Sci* . 101: 3939-3944.
- SHIBATA N. and GLASS C.K. (2009).** Regulation of macrophage function in inflammation and atherosclerosis. *J.Lipid Res*. 50: S277- S281.
- SHIH D.M . and LUSIS A.J .(2009).** The roles of PON1 and PON2 in cardiovascular disease and innate immunity. *Curr. Opin. Lipidol*. 20(4):288-92.
- SHIMABUKURO T.; SUNAGAWA M. and OHTA T. (2004).** Low-Density Lipoprotein Particle Size and Its Regulatory Factors in School Children. *J. Clin. Endocrinol. Metab*. 89(6): 2923 - 2927.
- SHIOJI K.; MANNAMI T.; KOKUBO Y.; GOTO Y.; NONOGI H. and IWAI N. (2004).** An association analysis between ApoA1 polymorphisms and the high-density lipoprotein (HDL) cholesterol level and myocardial infarction (MI) in Japanese. *Journal of Human Genetics*. 49: 433-439.
- SHOULDERS C. C.; STEPHENS D. J. and JONES B. (2004).** The intracellular transport of chylomicrons requires the small GTPase, Sar1b. *Curr. Opin. Lipidol* . 15: 191-197.
- SHUFELT C.L. and MERZ C.N.B. (2009).** Contraceptive Hormone Use and Cardiovascular Disease. *J.Am.College of Cardiology*. 53(3): 221-231.
- SILVER D. L. and TALL A. R. (2001).** The cellular biology of scavenger receptor class B type I. *Curr. Opin. Lipidol* . 12: 497-504.
- Bas du formulaire
- SIMON A. et LEVENSON J. (1986).** La compliance artérielle joue-elle un rôle dans la physiopathologie de l'HTA? *La presse médicale* . 15(15): 2243-2246.
- SIMON J.A.; FONG J. and BROWNIER W.S. (1995).** Serum fatty acids and the risk of stroke. *Stroke* . 26: 778-82.
- SIMON J.A.; HUDES E.S. and BROWNER W.S. (1998).** Serum acid ascorbic and cardiovascular disease. Prevalence in US adults. *Epidemiology* . 9: 316:21.
- SIPE J. D.; JOHNS M. A.; GHEZZI P. and KNAPSCHAEFER G. (1988).** Modulation of serum amyloid A gene expression by cytokines and bacterial cell wall components. *Adv. Exp. Med. Bio* . 1243: 193-201.

- SIRI-TARINO P. W.; SUN Q.; HU F. B. and KRAUSS R. M. (2010).** Meta-analysis of prospective cohort studies evaluating the association of saturated fat with cardiovascular disease. *Am. J. Clinical Nutrition.* **91(3): 535 - 546.**
- SIRI-TARINO P. W.; SUN Q.; HU F. B. and KRAUSS R. M. (2010).** Saturated fat, carbohydrate, and cardiovascular disease. *Am. J. Clinical Nutrition.* **91(3): 502 - 509.**
- SISCOVICK D.S.; RAGHUNATHAN T.E.; KING I. and WEINMANN S. (1995).** Dietary intake and cell membrane levels of long chain n-3 polyunsaturated fatty acids and the risk of primary cardiac arrest. *JAMA* . 274: 1363-7.
- SIVASHANMUGAM A .; YANG Y .; MURRAY V .; McCULLOUGH C .; CHEN B .; REN X .; LI Q . and WANG J . (2008).** Structural basis of human high-density lipoprotein formation and assembly at sub nanometer resolution. *Methods Cell. Biol.* 90:327-64.
- SLIMANE M. N.; HAMMAMI M.; ABID M. ; ABID N. ; KADOUR N. ; JARRAYA A. ; BEN FARHAT M. and GAMBERT P. (1992).** Influence des modes alimentaires sur le profil lipidique et le risque athérogène chez les Tunisiens = Influence of dietary habits on the lipids profile and atherogenic risk in Tunisian populations. *Revue française des corps gras* . 39(9-10): 265-268.
- SMITH J.D. (2010).** Dysfunctional HDL as a Diagnostic and Therapeutic Target. Arteriosclerosis, *Thrombosis, and Vascular Biology* . 30:151.
- SNEHLATA S.D. and SRIVASTAVA L.M. (1997).** Binding and degradation of native and acetylated low density lipoproteins by monocyte derived macrophages of normal and hypercholesterolemic rabbits. *Indian Journal of Biochemistry* . **12(1): 59-62.**
- SOCIETE FRANCAISE DE SANTE PUBLIQUE. (2000).** Santé et nutrition humaine : éléments pour une action européenne. *Collection Santé et Société* n°10. République Française, Nancy, 52p.
- SÖDERLUND S.; SORO-PAAVONEN A.; EHNHOLM C., JAUHAINEN M. and TASKINEN M-R. (2005).** Hypertriglyceridemia is associated with pre β -HDL concentrations in subjects with familial low HDL. *J. Lipid Res.* **46: 1643 - 1651.**
- SODIN-SEMRL S. and ROZMAN B. (2007).** #2-Glycoprotein I and its clinical significance: From gene sequence to protein levels . *Autoimmunity Reviews* .6(8): 547-552.
- SOLANO M.D. and GOLDBERG P.B. (2005).** Management of Diabetic Dyslipidemia . *Endocrinology & Metabolism Clinics of North America* . 34(1): 1-25.
- SOLTESZ P.; DER H.; VERES K.; LACZIK R.; SIPKA S.; SZEGEDI G.; SZODORAY P. (2008).** Immunological features of primary anti-phospholipid syndrome in connection with endothelial dysfunction. *Rheumatology (Oxford)*.47:1628-1634.
- SONMEZ H.; SUER S.; ULUTIN T.; KOKOGLU E. and UCISIK N. (1998).**The Relationship of Various Factors in the Pathogenesis of Atherosclerosis. *Clinical and Applied Thrombosis/Hemostasis.* 4(2): 105 – 110.
- STAMPFER M.T.; HU F.B.; MANSON J.E.; RIMM E.B. and WILLETT W.C. (2000).** Primary prevention of coronary heart disease in women through diet and lifestyle. *N.Eng.J.Med* . 343: 16-22.

- STAMPFER M.J.; HENNEKENS C.H.; MANSON J.E.; GOLDITZ G.A.; ROSNER B. and WILLETT W.C. (1993).** Vitamin E and the risk of coronary disease in women. *N.Eng.J.Med* . 328: 1444-9.
- STANNER S. (2006).** New thinking about diet and cardiovascular disease. *J.Fam. Health Care* 16: 71-74.
- STAUB H.L.; FRANCK M.; RANZOLIN A.; NORMAN G.L.; IVERSON G.M and VON MÜHLEN C.A. (2006).** IgA antibodies to beta2-glycoprotein I and atherosclerosis. *Autoimmun. Rev.*6(2): 104-106.
- STEIN E. A. (2006).** Are Measurements of LDL Particles Ready for Prime Time? *Clin. Chem.* 52(9): 1643 - 1644.
- STEIN O. and STEIN Y. (2005).** Lipid transfer proteins (LTP) and atherosclerosis. *Atherosclerosis.* 178: 2 17-230.
- STEINBERG D. (1997).** Low density lipoprotein oxidation and its pathobiological significance. *J. Biol. Chem* . 272: 20963-20966.
- STEINBERG D . (2006).** Thematic review series: the pathogenesis of atherosclerosis. An interpretive history of the cholesterol controversy, part V: the discovery of the statins and the end of the controversy. *Lipid Res* . 47(7):1339-51.
- STEINMETZ J.; FOURNIER B.; HENNY J.; GATTEAU M.-M.; HERBETH B. and SIEST G. (1998).** Stratégie pour l'ajout d'un dosage de l'apolipoprotéine B dans les bilans réalisés par les centres d'examen de santé : validation dans la cohorte Stanislas. *Annales de Biologie Clinique* . 56(2):189-94.
- STEINMETZ A. and UTER MANN G. (1985).** Activation of lecithin: cholesterol acyltransferase by human apolipoprotein A-IV. *J.Biol. Chem.* 260: 2258-2264.
- STORJOHANN R.; ROZEK A.; SPARROW J. T. and CUSHLEY R. J. (2000).** Structure of a biologically active fragment of human serum apolipoprotein C-II in the presence of sodium dodecyl sulfate and dodecylphosphocholine. *Biochim. Biophys. Acta.* 1486: 253-264.
- STRITTMATTER W. J.; SAUNDERS A. M.; GOEDERT M.; WEISGRABER K. H.; DONG L. M.; JAKES R.; HUANG D. Y.; PERICAK-VANCE M.; SCHMECHEL D. and ROSES A. D. (1994).** Isoform-specific interactions of apolipoprotein E with microtubule-associated protein tau: implications for Alzheimer disease. *Proc. Natl. Acad.Sci* . 91: 11183-11186
- SUBBAIAH P. V.; NORUM R. A. and BAGDADE J. D. (1991).** Effect of apolipoprotein activators on the specificity of lecithin:cholesterol acyltransferase: determination of cholesteryl esters formed in A-I/CIII deficiency. *J. Lipid Res* . 32: 1601-1609.
- SUBBAIAH P.V.; SOWA J.M. and DAVIDSON M.H. (2004).** Evidence for altered positional specificity of LCAT in vivo: studies with docosahexaenoic acid feeding in humans. *J.Lipid Res* . 45: 2245-2251.
- SUPERKO H. R. (2009).**Advanced Lipoprotein Testing and Subfractionation Are Clinically Useful. *Circulation.*119(17): 2383 - 2395.
- SUTER P.M. (1998).** Potassium and hypertension. *Nutr.Rev* . 56: 151-163.
- SUTER P.M. (1999).** The effect of potassium, magnesium, calcium and fiber on risk of stroke. *Nutr.Rev* . 57(3): 84-91.

- [SUVIOLAHTI E](#) .; [LILJA H.E](#) . and [PAJUKANTA P](#) . (2006). Unraveling the complex genetics of familial combined hyperlipidemia. [Ann. Med](#) . 38(5):337-51.
- SYMON J.D.; MULLIK A.E.; ENSUNSA J.L.; MA A.A. and RUTLEDJE J.C. (2002).** Hyperhomocysteinemia evoked by folate depletion. Effects on coronary and carotid arterial function. *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol* . 22 : 772 - 780.
- [TAILLEUX A](#) .; [DURIEZ P](#) .; [FRUCHART J.C](#) . and [CLAVEY V](#) . (2002). Apolipoprotein A-II, HDL metabolism and atherosclerosis. [Atherosclerosis](#) . 164(1):1-13.
- TAKAHASHI O.; GLASZIOU P.; PERERA R.; SHIMBO T.; SUWA J; HIRAMATSU S. and FUKUI T. (2010).** Lipid re-screening: what is the best measure and interval? *Heart* . 96:448-452.
- TAKAHASHI S.; SAKAI J.; FUJINO T.; HATTORI H.; ZENIMARU Y.; SUZUKI J.; MIYAMORI I. and YAMAMOTO T. T. (2004).** The very low-density lipoprotein (VLDL) receptor: characterization and functions as a peripheral lipoprotein receptor. *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol* . 11: 200-208.
- TALL A.R. and WANG N.(2000).** Tangier disease as a test of the reverse cholesterol transport hypothesis. *J. Clin. Invest* . 106(10): 1205-1207.
- TALL A.R. (1998).** An overview of reverse cholesterol transport. *Eur. Heart J* . 19(suppA):31-5.
- TAMAMIZU-KATO S.; COHEN J.K ; DRAKE C.B.; KOSARAJU M.G.; DRURY J. and NARAYANASWAMI V. (2008).**Interaction with Amyloid # Peptide Compromises the Lipid Binding Function of Apolipoprotein E. *Biochemistry* . 47 (18): 5225–5234.
- TANASESCU M.; CHO E.; MANSON J.E. and HU F.B. (2004).** Dietary fat and cholesterol and the risk of cardiovascular disease among women with type 2 diabetes . *Am. J. Clinical Nutrition* . 79(6): 999-1005.
- [TANG C](#) . and [ORAM J.F](#) . (2009). The cell cholesterol exporter ABCA1 as a protector from cardiovascular disease and diabetes. [Biochim. Biophys. Acta](#) . 1791(7):563-72.
- TARDIF J-C. (2009).** Heart rate and atherosclerosis. *Eur. Heart J.* 11(suppl D): D8-D12.
- TASKINEN M.R.; NIKKILÄ E.A. (1981).** *High density lipoprotein subfractions in relation to lipoprotein lipase activity of tissues in man--evidence for reciprocal regulation of HDL₂ and HDL₃ levels by lipoprotein lipase.* *Clin. Chim. Acta.* 112(3):325-32.
- TASKINEN M.R. (1990).** Hyperlipidemia in diabetes. *Baillere's Clinical Endocrinology and Metabolism* . 4(4): 743-745.
- TA#MAN F.; DA#DEVIREN A.; KENDIR B.; ER N. and ATAÇ A. (2000).**Endothelial Cell and Stromal Antigens in Human Periapical Granulation Tissue. *J. Endodontics* . 26(2): 81-84.
- TAZAWA T; TAKAGAKI K.; MATSUYA H.; NAKAMURA T.; SASAKI M. and ENDO M. (1998).** A novel 4-methylumbelliferyl-beta-D-xyloside derivative, sulfate-O-3-xylosylbeta1-(4-methylumbelliferone), isolated from culture medium of human

skin fibroblasts, and its role in methylumbelliferone-initiated glycosaminoglycan biosynthesis. *Glycobiology*. 8: 879 - 884.

TENENBAUM A.; FISMAN E.Z. and ADLER Y. (2008). Optimal management of combined dyslipidemia: what have we behind statin monotherapy? *Adv. Cardiol* . 45: 127-153.

TENTOLOURIS C. ; TOUSOULIS D.; DAVIES G.; TSIOUFIS C.; KALLIKAZAROS K.; MICHAILIDIS A.; TRIKAS A.; TOUTOUZAS P. and STEFANADIS C. (2004). Effects of smoking on nitric oxide synthesis in epicardial normal and atheromatous coronary arteries. *International journal of cardiology* . 95(1): 69-73.

THE EMERGING RISK FACTORS COLLABORATION. (2009). Lipoprotein(a) Concentration and the Risk of Coronary Heart Disease. Stroke and Nonvascular Mortality. *JAMA* . 302: 412-423.

THEL LE D.S.; ARNESEN E. and FORDE O.H. (1983). The Tromso heart study. Does coffee raise serum cholesterol? *N.Eng. J. Med* . 308: 1454-1457.

THOMAS E. and ALAN S. (2009). Waterpipe Tobacco and Cigarette Smoking: Direct Comparison of Toxicant Exposure. *American Journal of Preventive Medicine*. 37(6): 518-523.

THOMPSON G. (2010). Which lipid fraction is the target and how often should this be monitored? *Heart* 2010;96:413-414.

TIROSH A.; RUDICH A.; SHOCHAT T.; TEKES-MANOVA D.; ISRAELI E.; HENKIN Y.; KOCHBA I. and SHAI I. (2007). Changes in Triglyceride Levels and Risk for Coronary Heart Disease in Young Men. *Ann. Intern. Med* . 147(6): 377 - 385.

TOHIDI M .; HATAMI M .; HADAEGH F .; SAFARKHANI M .; HARATI H . and AZIZI F . (2010). Lipid measures for prediction of incident cardiovascular disease in diabetic and non-diabetic adults: results of the 8.6 years follow-up of a population based cohort study. *Lipids Health Dis* . 23(9):6.

TOMODA H . and DOI T . (2008). Discovery and combinatorial synthesis of fungal metabolites beauveriolides, novel antiatherosclerotic agents. *Acc. Chem. Res* . 41(1):32-39.

TOMOKO N.; QING Q.; JAAKKO T.; BEVERLEY B.; NAKO T; GANG H. and KNUT B-J. (2006). Screen-detected diabetes, hypertension and hypercholesterolemia as predictors of cardiovascular mortality in five populations of Asian origin: the DECODA study. *European Journal of Cardiovascular Prevention & Rehabilitation* . 13(4): 555-561

TREMOLIERE J.; SERVILLE Y.; JACOTOT R. et DUPIN H. (1984). Les bases de l'alimentation. *Tome I. Ed. TSF*. Paris (10^{ème} édition). 554p.

TRIEU V. N. and MCCONATHY W. J. (1995). Apoc-III-beta-galactosidase hybrid distinguishes between VLDL and LDL phospholipids. *Biochem Biophys Res Commun* 211: 754-760.

TRIGATTI B.; COVEY S. and RIZVI A. (2004). Scavenger receptor class B type I in high-density lipoprotein metabolism, atherosclerosis and heart disease: lessons from gene-targeted mice. *Biochem. Soc. Trans* . 32: 116-120.

- TRIGATTI B. L. (2005).** Hepatic high-density lipoprotein receptors: roles in lipoprotein metabolism and potential for therapeutic modulation. *Curr. Atheroscler. Rep* . 7: 344-350.
- TROUGAKOS I.P. and GONOS E.S. (2006).** Regulation of clusterin/apolipoprotein J, a functional homologue to the small heat shock proteins, by oxidative stress in ageing and age-related diseases. *J. Drug Targeting* . 40(12): 1324-1334.
- TROUGAKOS J.P.; PAWELEC G.; TZAVELAS C.; NTOUROUPI T. and GONOS E.S. (2006).** Clusterin/Apolipoprotein J up-regulation after zinc exposure, replicative senescence of differentiation of human hematopoietic cells. *Biogerontology* . 4(5-6): 375-382.
- TRUNINGER K .; SCHMID P.A .; HOFFMANN M.M .; BERTSCHINGER P . and AMMANN R.W . (2006).** Recurrent acute and chronic pancreatitis in two brothers with familial chylomicronemia syndrome. *Pancreas* . 32(2):215-9.
- TSO P. and BALINT J. A. (1986).** Formation and transport of chylomicrons by enterocytes to the lymphatics. *Am. J.Physiol* . 250: G715-726.
- TSO P. and LIU M. (2004);** Ingested fat and satiety. *Physiology & Behavior* . 81(2): 275-287.
- TSO P.; LIU M.; KALOGERIS T. J. and THOMSON A. B. (2001).** The role of apolipoprotein A-IV in the regulation of food intake. *Annu. Rev. Nutr* . 21: 231-254.
- TSUANG W .; NAVANEETHAN U .; RUIZ L .; PALASCAK J.B . and GELRUD A .(2009).**Hypertriglyceridemic pancreatitis: presentation and management. *Am .J. Gastroenterol* . 104(4):984-91.
- TSUMURA M.; KINOUCHI T.; ONO S.; NAKAJIMA T. and KOMODA T. (2001).** Serum lipid metabolism abnormalities and change in lipoprotein contents in patients with advanced-stage renal disease . *Clinica Chimica Acta* .314(1-2): 27-37.
- TSUTSUMI K .(2003).** Lipoprotein lipase and atherosclerosis. *Curr. Vasc. Pharmacol* . 1(1):11-7.
- TUBB M.R.; SILVA R.A.G.D.; FANG J.; TSO P. and DAVIDSON W.S. (2008).** A Three-dimensional Homology Model of Lipid-free Apolipoprotein A-IV Using Cross-linking and Mass Spectrometry. *J Biol Chem* . 2008 June 20; 283(25): 17314–17323.
- TUKHOVSKAYA E.A.; YUKIN A.Y.; KHOKHLOVA O.N.; MURASHEV A.N. and VITEK M.P. (2009).** COG1410, a novel apolipoprotein-E mimetic, improves functional and morphological recovery in a rat model of focal brain ischemia. *J.Neurosci. Research*. 87(3): 677-682.
- TURNBUL F.; WOODWARD M.; NEAL N.; BARZI F.; NINOMIYA T.; CHALMERS J.; PERKOVIC V.; LI N.; MACMAHON S. and THE BLOOD PRESSURE LOWERING TREATMENT TRIALISTS' COLLABORATION. (2008).** Do men and women respond differently to blood pressure-lowering treatment? Results of prospectively designed overviews of randomized trials. *Eur. Heart J*. 29: 2669 - 2680.

- TURPIN G. and BRUCKERT E. (1994)** [Iatrogenic hypertriglyceridemia]. *Presse Med* . 23: 1132-1135.
- TURPIN G. (1989)**. Hypercholestérolémie. Du dépistage à la prise en charge. *Le concours medical*. 111 (41): 3723-3725.
- UHLAR C. M. and WHITEHEAD A. S. (1999)**. Serum amyloid A, the major vertebrate acute-phase reactant. *Eur.J.Biochem* . 265: 501-523.
- UMESAWA M.; ISO H.; ISHIHARA J.; SAITO I.; KOKUBO Y.; INOUE M.; TSUGANE S. and for the JPHC Study Group. (2008)**. Dietary Calcium Intake and Risks of Stroke, Its Subtypes, and Coronary Heart Disease in Japanese: The JPHC Study Cohort I. *Stroke*. **39(9): 2449 - 2456**.
- UPMEIER E.; LAVONIUS S.; LEHTONEN A.; VIITANEN M.; ISOAHO H. and ARVE S. (2009)**. Serum lipids and their association with mortality in the elderly: a prospective cohort study. *Aging. Clin. Exp. Res.* **21(6):424-30**.
- VADIVELOO P. K.; ALLAN C. M.; MURRAY B. J. and FIDGE N. H. (1993)**. Interaction of apolipoprotein AII with the putative high-density lipoprotein receptor. *Biochemistry* 32: 9480-9485.
- VAN DE VEN R.; OERLEMANS R.; VAN DER HEIJDEN J. W.; SCHEFFER G. L.; DE GRUIJL, G. JANSEN T. D. and SCHEPER R. J. (2009)**. ABC drug transporters and immunity: novel therapeutic targets in autoimmunity and cancer. *J. Leukoc. Biol.* **86(5): 1075 - 1087**.
- VAN DER GRAAF A.; HUTTEN B. A.; KASTELEIN J. J. and VISSERS M. N. (2006)**. Premature cardiovascular disease in young women with heterozygous familial hypercholesterolemia. *Expert. Rev. Cardiovasc. Ther* . 4: 345-351.
- VAN DER HAM R. L.M.; DEHNAVI R. A.; BERBEE J. F.P.; PUTTER H.; DE ROOS A.; ROMIJN J. A.; RENSEN P. C.N. and TAMSMA J.T.(2009)**. Plasma Apolipoprotein CII and CIII Levels Are Associated With Increased Plasma Triglyceride Levels and Decreased Fat Mass in Men With the Metabolic Syndrome. *Diabetes Care*. 32(1):184-186.
- VAN DER STEEG W.A.; BOEKHOLDT S.M.; STEIN E.A.; EL-HARCHAOUI K.; STROES E.S.; SANDHU M.S.; WAREHAM N.J.; JUKEMA J.W.; LUBEN R.; ZWINDERMAN A.H.; KASTELEIN J.J. and KHAW K.T. (2007)**. Role of the apolipoprotein B-apolipoprotein A-I ratio in cardiovascular risk assessment: a case-control analysis in EPIC-Norfolk. *Ann. Intern. Med.* 146(9):640-8.
- VAN DER VLIET H. N.; SAMMELS M. G.; LEEGWATER A. C.; LEVELS J. H.; REITSMA P.H.; BOERS W. and CHAMULEAU R. A. (2001)**. Apolipoprotein A-V: a novel apolipoprotein associated with an early phase of liver regeneration. *J.Biol. Chem* . 276: 44512-44520.
- VAN DER VLIET H. N.; SCHAAP F. G.; LEVELS J. H.; OTTENHOFF R.; LOOIJE N.; WESSELING J.G.; GROEN A. K. and CHAMULEAU R. A. (2002)**. Adenoviral overexpression of apolipoprotein A-V reduces serum levels of triglycerides and cholesterol in mice. *Biochem. Biophys. Res. Commun* 295: 1156-1159.
- VAN DER VLIET H. N.; SAMMELS M. G.; LEEGWATER A. C.; LEVELS J. H.; REITSMA P.H.; BOERS W. and CHAMULEAU R. A. (2001)**. Apolipoprotein A-V:

a novel apolipoprotein associated with an early phase of liver regeneration. *J.Biol. Chem.* 276:44512-44520.

- VAN HAPEREN R .;** **SAMYN H .;** **MOERLAND M .;** **VAN GENT T .;** **PEETERS M .;** **GROSVELD F .;** **VAN TOL A .** and **DE CROM R .** (2008). Elevated expression of phospholipid transfer protein in bone marrow derived cells causes atherosclerosis. *PLoS One.* 3(5):e2255.
- VAN STRATEN A. H.M.;** **BRAMER S.;** **SOLIMAN HAMAD M. A.;** **VAN ZUNDERT A. A.J.;** **MARTENS E. J.;** **SCHONBERGER J. P.A.M.** and **DE WOLF J. P.A.M.** (2010). Effect of body mass index on early and late mortality after coronary artery bypass grafting. *Ann. Thorac. Surg.* 89(1): 30 - 37.
- VAN TOL A. (2002). Phospholipid transfer protein. *Curr. Opin. Lipidol.* 13: 135-139.
- VANDERLAAN P. A.; REARDON C. A.; THISTED R. A. and GETZ G. S. (2009). VLDL best predicts aortic root atherosclerosis in LDL receptor deficient mice. *J. Lipid Res.* 50(3): 376 - 385.
- VANHOLLEBEKE B. and PAYS E. (2006). The function of apolipoprotein L. *Cellular and Molecular Life Sciences.* 63(17): 1937-1944.
- VASAN R. S. (2006). Biomarkers of Cardiovascular Disease: Molecular Basis and Practical Considerations. *Circulation.* 113(19): 2335 - 2362.
- VASSILIOU G. and MCPHERSON R. (2004). Role of cholesteryl ester transfer protein in selective uptake of high density lipoprotein cholesteryl esters by adipocytes. *J. Lipid Res.* 45: 1683 - 1693.
- VENIANT M. M.;** **NIELSEN L. B.;** **BOREN J.** and **YOUNG S. G. (1999).** Lipoproteins containing apolipoprotein B-100 are secreted by the heart. *Trends. Cardiovasc. Med.* 9: 103-107.
- <http://humupd.oxfordjournals.org/> **VENTECLEF N. ;** **HARONITI A.;** **TOUSAINT J.-J.;** **TALIANIDIS I.** and **DELERIVE P.**(2008). Regulation of Anti-atherogenic Apolipoprotein M Gene Expression by the Orphan Nuclear Receptor LXR-1. *J. Biol. Chem.* 283(7): 3694 - 3701.
- VERDECCHIA P .** and **TRIMARCO B .** (2008). [Obesity and hypertension] *G. Ital. Cardiol. (Rome)* 9(4 Suppl 1):54S-59S.
- VERGES B. (1998).** Traitement des hyperlipoprotéïnémies au cours du diabète = Treatment of hyperlipidemia in diabetes mellitus. *Sang thrombose vaisseaux.* 10(3).151-157.
- VERHAAR M.C. ;** **STROE E.;** **RABELINK T.J. (2002).** Foliates and cardiovascular disease. *Arteriosc. Thromb. Vasc. Biol. Vasc.* 26 : 6 - 13.
- VERROUST P.J. and KOZYRAKI R. (2003).** Cubiline: role physiopathologique et relations avec la mégaline. *médecine sciences* 19(3): 337-343.
- VERSARI D.;** **DAGHINI E.;** **VIRDIS A.;** **GHIADONI L.** and **TADDEI S. (2009).** The ageing endothelium, cardiovascular risk and disease in man. *Exp. Physiol.* 94(3): 317 - 321.
- VISAVADIYA N.P.;** **BADRISH S.** and **DALWADI N. (2009).** Evaluation of antioxidant and anti-atherogenic properties of Glycyrrhiza glabra root using in vitro model. *International Journal of Food Sciences and Nutrition* 60(S2): 135-149.

- VITA J.A.; KIANEY J.F. and RABY K.E. (1998). Low plasma ascorbic acid independently predicts the presence of unstable coronary syndrome. *J.Am.Coll.Cardio* . 31: 980-6.
- VOET D. and VOET J. G. (2005). Biochimie. *Ed. DEBOEK* . 1583p.
- VOET D.; VOET J.G. and ROUSSEAU V. (2005). Biochimie. *Ed. De Boeck* . (2^{ème} ed.). 1600p.
- VON ECKARDSTEIN A.; NOFER J-R. and ASSMANN G. (2001). High Density Lipoproteins and Arteriosclerosis : Role of Cholesterol Efflux and Reverse Cholesterol Transport . *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol* . 21: 13 – 27.
- VON ECKARDSTEIN A. (2010). Mulling over the odds of CETP inhibition *Eur. Heart J* .31(4): 390 - 393.
- VON ECKARDSTEIN A.; NOFER J.R. and ASSMANN G. (2001). High density lipoproteins and arteriosclerosis . Role of cholesterol efflux and reserve cholesterol transport. *Arterioscler. Thromb. Vasc.Biol* . 21: 13 – 24.
- W.H.O. " World Health Organization". (1998). Obesity: Preventing and managing the global epidemic. *Report of a WHO. Consultation on obesity* . Geneva, 3-5 June 1997. (Who/Nut/NCD/98:1).
- WAHRBURG U.; KRATZ M. and CULLEN P. (2002). Mediterranean diet, olive oil and health. *European journal of lipid science and technology*. 104(9-10): 698-705.
- WALDRON E.; JAEGER S. and PIETRZIK C.U. (2006). Functional Role of the Low-Density Lipoprotein Receptor-Related Protein in Alzheimer's Disease. *Neurodegenerative Diseases* . 3: 4-5.
- WANG T.J.; NAM B-H.; D'AGOSTINO R-B.; WOLF P.A.; LLOYD-JONES D.M.; MACRAE C.A.; WILSON P.W.; POLAK J.F. and O'DONNELL C.J. (2003). Carotid intima-media thickness is associated with premature parental coronary heart disease : The Framingham Heart Study. *Circulation* . 108(5): 572-576.
- WANG H. and ECKEL R.H. (2009). Lipoprotein lipase: from gene to obesity. *Am. J. Physiol. Endocrinol. Metab* . 297(2): E271 - E288.
- [WANG N](#) .; [YVAN-CHARVET L](#) .; [LÜTJOHANN D](#) .; [MULDER M](#) .; [VANMIERLO T](#) .; [KIM T.W](#) . and [TALL A.R](#) . (2008). ATP-binding cassette transporters G1 and G4 mediate cholesterol and desmosterol efflux to HDL and regulate sterol accumulation in the brain. *FASEB J* . 22(4):1073-82.
- WANG Z. V. and SCHERER P. E. (2008). Adiponectin, Cardiovascular Function, and Hypertension. *Hypertension*. 51(1): 8 - 14.
- WANG X .; DRISCOLL D.M and MORTON R.E . (1999).Molecular cloning and expression of lipid transfer inhibitor protein reveals its identity with apolipoprotein F. *J. Biol. Chem* . 274(3):1814-20.
- [WANNAMETHEE S.G](#) .; [LOWE G.D](#) .; [SHAPER A.G](#) .; [RUMLEY A](#) .; [LENNON L](#) . and [WHINCUP P.H](#) . (2005). Associations between cigarette smoking, pipe/cigar smoking, and smoking cessation, and haemostatic and inflammatory markers for cardiovascular disease. *Eur.Heart J* . (17):1765-73.

- WEECH P. K.; PROVOST P.; TREMBLAY N. M.; CAMATO R. N.; MILNE R. W.; MARCEI Y. L. and RASSART E. (1991). Apolipoprotein D--an atypical apolipoprotein. *Prog. Lipid.Res.* 30: 259-266.
- WEERS P. M. and RYAN R. O. (2006). Apolipoprotein III: role model apolipoprotein. *Insect.Biochem. Mol. Biol.* 36:231-240.
- WEHRLI M.; DOUGAN S. T.; CALDWELL K.; O'KEEFE L.; SCHWARTZ S.; VAIZEL-OHAYON D.; SCHEJTER E.; TOMLINSON A. and DINARDO S. (2000). Arrow encodes an LDL-receptor-related protein essential for Wingless signalling. *Nature.* 407: 527-530.
- WEI W.; LU Q.; CHAUDRY G. J.; LEPPLA S. H. and COHEN S. N. (2006). The LDL receptor-related protein LRP6 mediates internalization and lethality of anthrax toxin. *Cell* 124: 1141-1154.
- WEISGRABER K. H.; RALL S. C. Jr.; INNERARITY T. L.; MAHLEY R. W.; KUUSI T. and EHNHOLM C. (1984). A novel electrophoretic variant of human apolipoprotein E. Identification and characterization of apolipoprotein E1. *J. Clin. Invest.* 73: 1024-1033.
- WEISGRABER K. H. (1994) Apolipoprotein E: structure-function relationships. *Adv. Protein Chem.* 45: 249-302.
- WEISSBERG P.L.(2000). ATHEROGENESIS : current understanding of the causes of atheroma. *Heart* . 83(2): 247-52.
- WERGEDAHL H.; GUDBRANDSEN O.A.; RØST T.H. and BERGE R.K. (2009). Combination of fish oil and fish protein hydrolysate reduces the plasma cholesterol level with a concurrent increase in hepatic cholesterol level in high-fat-fed Wistar rats. *Nutrition.* 25(1):98-104.
- WERGEDAHL H.; LIASET B.; GUDBRANDSEN O.A.; LIED E.; ESPE M.; MUNA Z.; MØRK Z. and BERGE R.K. (2004). Fish Protein Hydrolysate Reduces Plasma Total Cholesterol, Increases the Proportion of HDL Cholesterol, and Lowers Acyl-CoA:Cholesterol Acyltransferase Activity in Liver of Zucker Rats. *J. Nutr.*134: 1320 - 1327.
- WERNETTE-HAMMOND M. E.; LAUER S. J.; CORSINI A.; WALKER D.; TAYLOR J. M. and RALL S. C. Jr. (1989). Glycosylation of human apolipoprotein E. The carbohydrate attachment site is threonine 194. *J. Biol. Chem.* 264: 9094-9101.
- WESTERTEP M.; VAN DER HOOFT C.C.; DE HAAN W.; OFFERMAN E.H.; DALLINGA-THIE G.M., JUKEMA J. W., HAVEKES L.M. and RENSEN P.C.N.. (2006). Cholesteryl Ester Transfer Protein Decreases High-Density Lipoprotein and Severely Aggravates Atherosclerosis in APOE*3-Leiden Mice. *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* 26: 2552 - 2559.
- WHITCOMB D.C. and LOWE M.E.(2007). Human Pancreatic Digestive Enzymes. *Digestive Diseases and Sciences* . 52: 1-17.
- WIINBERG N. (2000). Measurement of arterial compliance in vivo. *Stud. Health Technol. Inform.* 71:99-108.
- WIJKMAN M.; LÄNNE T. ; ENGVALL J. ; LINDSTRÖM T. ; STGREN C. J. Ö and NYSTROM F. H. (2009). Masked nocturnal hypertension#a novel marker of risk in type 2 diabetes. *Diabetologia* . 52(7): 1258-1264.

- WILLIAMS D. L.; CONNELLY M. A.; TEMEL R. E.; SWARNAKAR S. PHILLIPS M. C.; DELALIERA-MOYA M. and ROTHBLAT G. H. (1999).** Scavenger receptor BI and cholesterol trafficking. *Curr. Opin. Lipidol* . 10: 329-339.
- WILLIAMS K. J. (2001).** Arterial wall chondroitin sulfate proteoglycans: diverse molecules with distinct roles in lipoprotein retention and atherogenesis. *Curr. Opin. Lipidol*. 12: 477-487.
- WILSON C.; WARDELL M. R.; WEISGRABER K. H.; MAHLEY R. W. and AGARD D. A. (1991).** Three dimensional structure of the LDL receptor-binding domain of human apolipoprotein E. *Science* 252: 1817-1822.
- WITTE D. P.; ARONOW B. J.; STAUDERMAN M. L.; STUART W. D.; CLAY M. A.; GRUPPO R. A.; JENKINS S. H. and HARMONY J. A. (1993).** Platelet activation releases megakaryocyte-synthesized apolipoprotein J, a highly abundant protein in atheromatous lesions. *Am. J.Pathol* . 143: 63-773.
- WOLOZIN B. (2004).** Apolipoprotein E receptor LR1 1: intersections between neurodegeneration and cholesterol metabolism. *Arch. Neurol* . 61: 1178-1180
- WONG H. and SCHOTZ M. C. (2002).** The lipase gene family. *J.Lipid Res* . 43: 993-999.
- WOO K.S.; CHOOK P.; RAITAKARI O.T. and McQUILLAN B. (1999).** Westernisation of chinese adults and increased subclinical atherosclerosis. *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol* . 19: 2487-2493.
- WU G; TIAN H; HAN K; XI Y; YAO Y and MA A. (2006).** Potassium magnesium supplementation for four weeks improves small distal artery compliance and reduces blood pressure in patients with essential hypertension. *Clin. Exp. Hypertens*. 28(5):489-97.
- WU Y.L .; HAUPTMANN G .; VIGUIER M . and YU C.Y . (2009).** Molecular basis of complete complement C4 deficiency in two North-African families with systemic lupus erythematosus. *Genes. Immun.* 10(5): 433-45.
- WYATT A.R. and WILSON M.R. (2010).** Identification of Human Plasma Proteins as Major Clients for the Extracellular Chaperone Clusterin. *J.Bio.Chem* . 285: 3532-3539.
- XENAKI E; HASSOULAS J; APOSTOLAKIS S.; SOURVINOS G. and SPANDIDOS D.A. (2009).** Detection of Cytomegalovirus in Atherosclerotic Plaques and Nonatherosclerotic Arteries. *Angiology* . 60(4):504-508.
- XICOHTENCATL-CORTES J.; CASTILLO R. and MAS-OLIVA J. (2004).** In search of new structural states of exchangeable apolipoproteins. *Biochem. Biophys. Res. Commun* 324: 467-470.
- XU N. and DAHLBACK B. (1999).** A novel human apolipoprotein (apoM). *J. Biol. Chem* . 274: 31286- 3 1290.
- XU N.; NILSSON-EHLE P. and AHREN B. (2004).** Correlation of apolipoprotein M with leptin and cholesterol in normal and obese subjects. *J.Nutr. Biochem* . 15: 579-582.
- XU N.; NILSSON-EHLE P. and AHREN B. (2006).** Suppression of apolipoprotein M expression and secretion in alloxan-diabetic mouse: Partial reversal by insulin. *Biochem. Biophys. Res. Commun* . 342: 1174-1177.

- XU N.; ZHANG X. Y.; DONG X.; EKSTROM U.; YE Q. and NILSSON-EHLE P. (2002). Effects of plateletactivating factor, tumor necrosis factor, and interleukin-1 alpha on the expression of apolipoprotein M in HepG2 cells. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 292: 944-950.
- [YANBAEVA D.G](#) .; [DENTENER M.A](#) .; [CREUTZBERG E.C](#) .; [WESSELING G](#) . and [WOUTERS E.F](#) . (2007). Systemic effects of smoking. *Chest* . 131(5):1557-66.
- YASUKO M. (2001). Characteristics of LDL receptor mutations in Japanese familial hypercholesterolemia. *J.Japan Atheroscler. Society* . 28(4-5): 91-96.
- [YEBOAH J](#) .; [BURKE G.L](#) .; [CROUSE J.R](#) . and [HERRINGTON D.M](#) . (2008). Relationship between brachial flow-mediated dilation and carotid intima-media thickness in an elderly cohort: the Cardiovascular Health Study. *Atherosclerosis* . 197(2):840-5.
- YIN R.; PAN S.; WU J.; LIN W. and YANG D. (2008). Apolipoprotein E Gene Polymorphism and Serum Lipid Levels in the Guangxi Hei Yi Zhuang and Han Populations. *Exp. Biol. Med.* 233(4): 409 - 418.
- YOO S.; NICKLAS T.; BARANOWSKI T.; ZAKERI I.; YANG S.; SRINIVASAN S.R. and BERENSON G.S. (2004). Comparison of dietary intakes associated with metabolic syndrome risk factors in young adults: the Bogalusa Heart Study. *Am. J. Clinical Nutrition.* 80:841-848.
- YOUSEF Z. .R; MARBER M. S. and REDWOOD S. R.(2005). Late opening of the infarct related artery: an open or shut case? *Heart* . 91(5): 561–562.
- YU J.; WANG H.; YANG S.; YUAN J.; CHEN L.; CHEN C. L.; HUANG D. F.; WANG Y.; JU S. Q. and ZHU J. (2010). The Effect of APOC3 Promoter Polymorphisms on the Risk of Hypertriglyceridemia in Chinese Han Population With or Without Type 2 Diabetes Mellitus. *Lab. Med* . 41: 34-39
- YU R.K.; NAKATANI Y. and YANAGISAWA M. (2009). The role of glycosphingolipid metabolism in the developing brain. *Lipid Res.* 50: S440- S445.
- YVAN-CHARVET L.; MATSUURA F.; WANG N.; BAMBERGER M.J.; NGUYEN T.; RINNINGER F.; JIANG X-C.; SHEAR C.L. and TALL A.R. (2007). Inhibition of Cholesteryl Ester Transfer Protein by Torcetrapib Modestly Increases Macrophage Cholesterol Efflux to HDL. *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* 27: 1132 – 1138.
- YVAN-CHARVET L.; WANG N. and TALL A. R. (2010). Role of HDL, ABCA1, and ABCG1 Transporters in Cholesterol Efflux and Immune Responses. *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* 30(2): 139 - 143.
- ZAIYOU M.; ARNOLD K. S.; NEWHOUSE Y. M.; INNERARITY T. L.; WEISGRABER K. H.; SEGALL M. L.; PHILLIPS M. C. and LUND-KATZ S. (2000). Apolipoprotein E; -low density lipoprotein receptor interaction. Influences of basic residue and amphipathic alpha-helix organization in the ligand. *J. Lipid Res.* 41: 1087-1095
- ZAMBON A.; BERTOCCO S.; VITTURI N.; POLENTARUTTI V.; VIANELLO D. and CREPALDI G. (2003). Relevance of hepatic lipase to the metabolism of triacylglycerol-rich lipoproteins. *Biochem. Soc. Trans* . 31: 1070- 1074.

- ZANLUNGO S. and RIGOTTI A. (2010).** Determinants of transhepatic cholesterol flux and their relevance for gallstone formation. *Liver* . 29(3): 323:330.
- ZANNIS V.I.; CHRONI A. and KRIEGER M. (2006).** *Role of apoA-I, ABCA1, LCAT, and SR-BI in the biogenesis of HDL* . [Journal of Molecular Medicine](#) . 84(4): 1432-1440.
- ZAVARONI I.; ARDIGÒ D.; ZUCCARELLI A.; PACETTI E.; PIATTI P.M.; MONTI L.; VALTUEÑA S.; MASSIRONI P. ROSSI P.C. and REAVEN G.M. (2006).** Insulin resistance/compensatory hyperinsulinemia predict carotid intimal medial thickness in patients with essential hypertension.
- ZHANG X. Y.; DONG X.; ZHENG L.; LUO G. H.; LIU Y. H.; EKSTROM U.; NILSSON-EHLE P.; YE Q. and XU N. (2003).** Specific tissue expression and cellular localization of human apolipoprotein M as determined by in situ hybridization. *Acta Histochem.* 105: 67-72.
- ZHANG X. Y.; JIAO G. Q.; HURTIG M.; DONG X.; ZHENG L.; LUO G. H.; NILSSON-EHLE P.; Ye Q. and Xu N. (2004).** Expression pattern of apolipoprotein M during mouse and human embryogenesis. *Acta Histochem.* 106: 123-128.
- ZHANG Y.; ZANOTTI I.; REILLY M.P.; GLICK J.M.; ROTHBLAT G.H. and RADER D.J. (2003).** Overexpression of apolipoprotein A-I promotes reverse transport of cholesterol from macrophages to feces in vivo. *Circulation* . 108(6):661-3.
- ZHAO Y.; ZHOU S. and HENG C-K. (2009).** Celecoxib Inhibits Serum Amyloid A-Induced Matrix Metalloproteinase-10 Expression in Human Endothelial Cells. *J. Vasc. Res* . 46(1): 64-72.
- ZHENG C.; IKEWAKI K.; WALSH B.W. and SACKS F.M. (2006).** Metabolism of apoB lipoproteins of intestinal and hepatic origin during constant feeding of small amounts of fat. *J. Lipid Res.* 47(8): 1771 - 1779.
- ZHONG N . and WEISGRABER K.H . (2009).** Understanding the basis for the association of apoE4 with Alzheimer's disease: opening the door for therapeutic approaches. *Curr. Alzheimer Res* . 6(5):415-8.
- ZHOU X.; PAULSSON G.; STEMME S. and HANSSON G. K. (1998).** Hypercholesterolemia is associated with a T helper (Th) 1/Th2 switch of the autoimmune response in atherosclerotic apo E-knockout mice. *J.Clin.Invest* . 101: 1717-1725.
- ZION A. S.; BOND V.; ADAMS R. G.; WILLIAMS D.; FULLILOVE R. E.; SLOAN R. P.; BARTELS M. N.; DOWNEY J. A. and R. E. DE MEERSMAN. (2003).** Low arterial compliance in young African-American males. *Am. J. Physiol. Heart Circ. Physiol.* 285(2): H457 - H462.

Annexe

