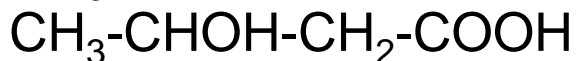


Le métabolisme des corps cétoniques (la cétonogénèse)

- Le métabolisme des corps cétoniques (**acétoacétate**, **β -hydroxybutyrate**, **acétone**) a une importance petite dans les conditions physiologiques normales.
- Dans **la famine**, **l'hypoglycémie pathologique**, le métabolisme des corps cétoniques devient une voie métabolique plus intense avec une amplitude croissante.
- Dans ces conditions, les corps cétoniques en grandes quantités **sont utilisés comme de substitut de glucose dans la plupart des tissus, y compris le système nerveux central.**



- acide acétoacétique (acétoacétate)



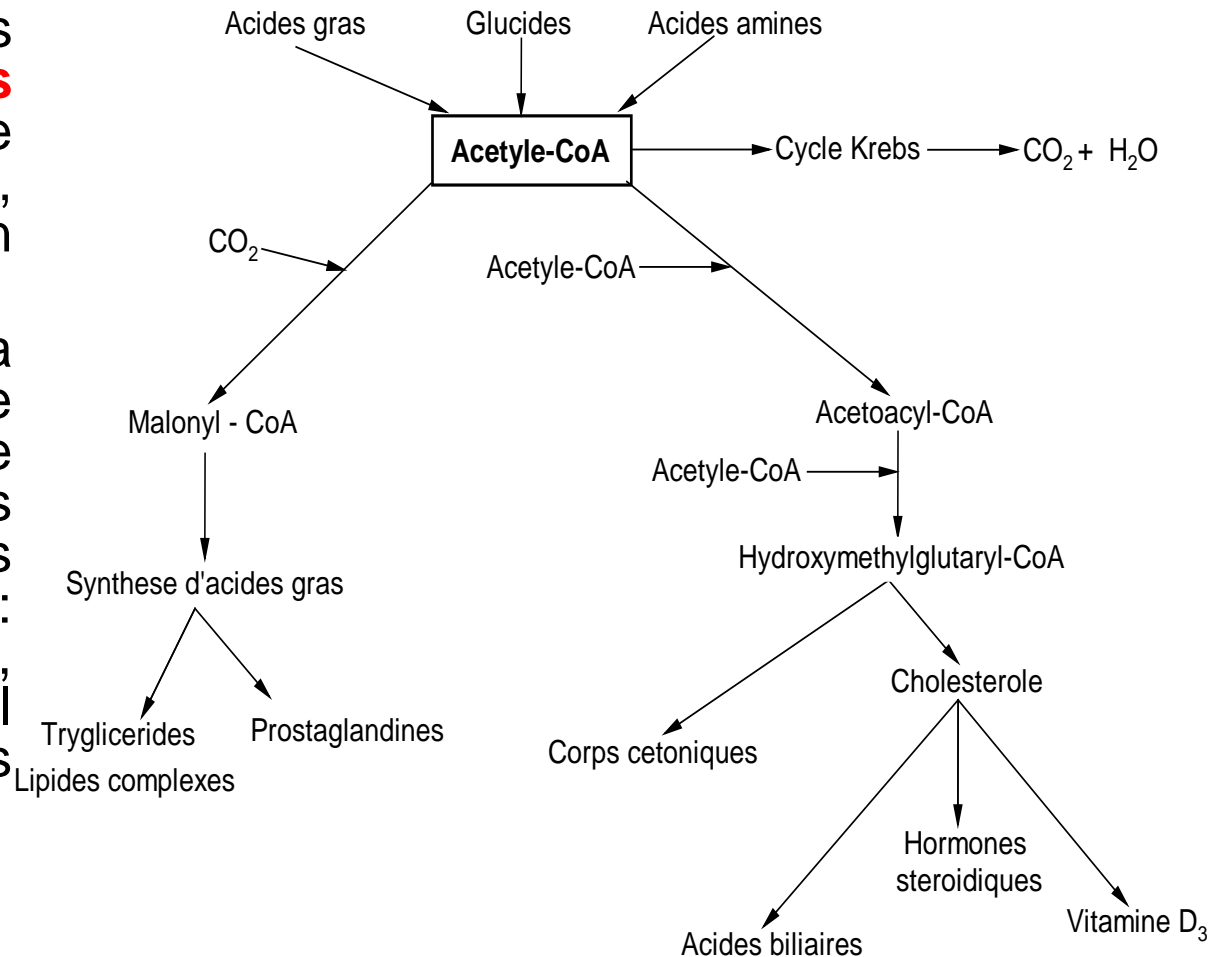
- acide β -hydroxybutirique (β -hydroxybutirate)



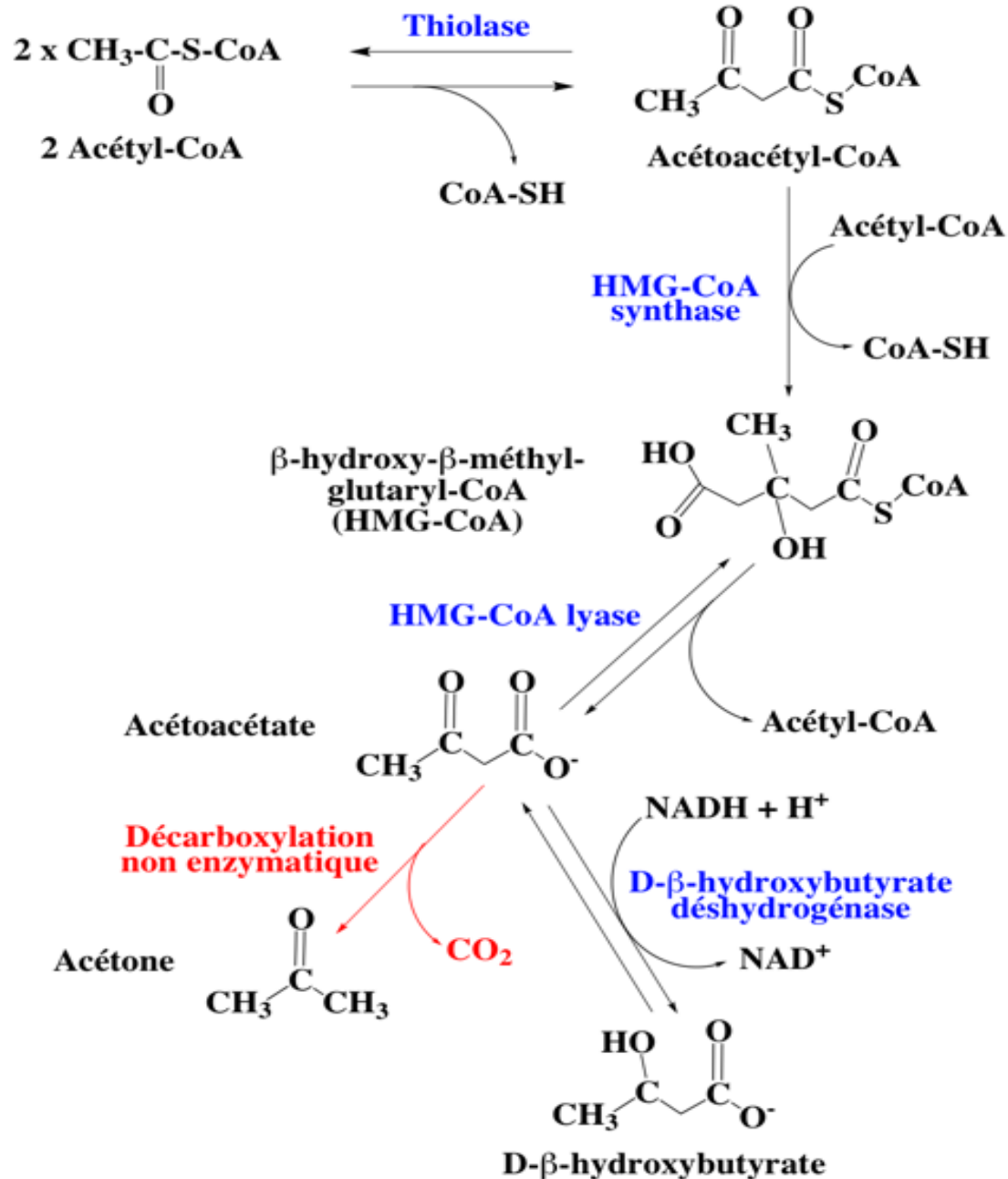
- acétone

La cétogenèse

- synthèse exclusive dans les **mitochondries hépatiques** à partir de **l'acétyl-CoA en excès**, qui provient de l'oxydation des acides gras en excès.
- La condition de base de la cétogenèse est l'existence de l'acétyl-CoA disponible en excès, qui ne peut pas être utilisé sur des voies métaboliques prioritaires: la synthèse d'acides gras, la synthèse du cholestérol ou la synthèse des triglycérides.

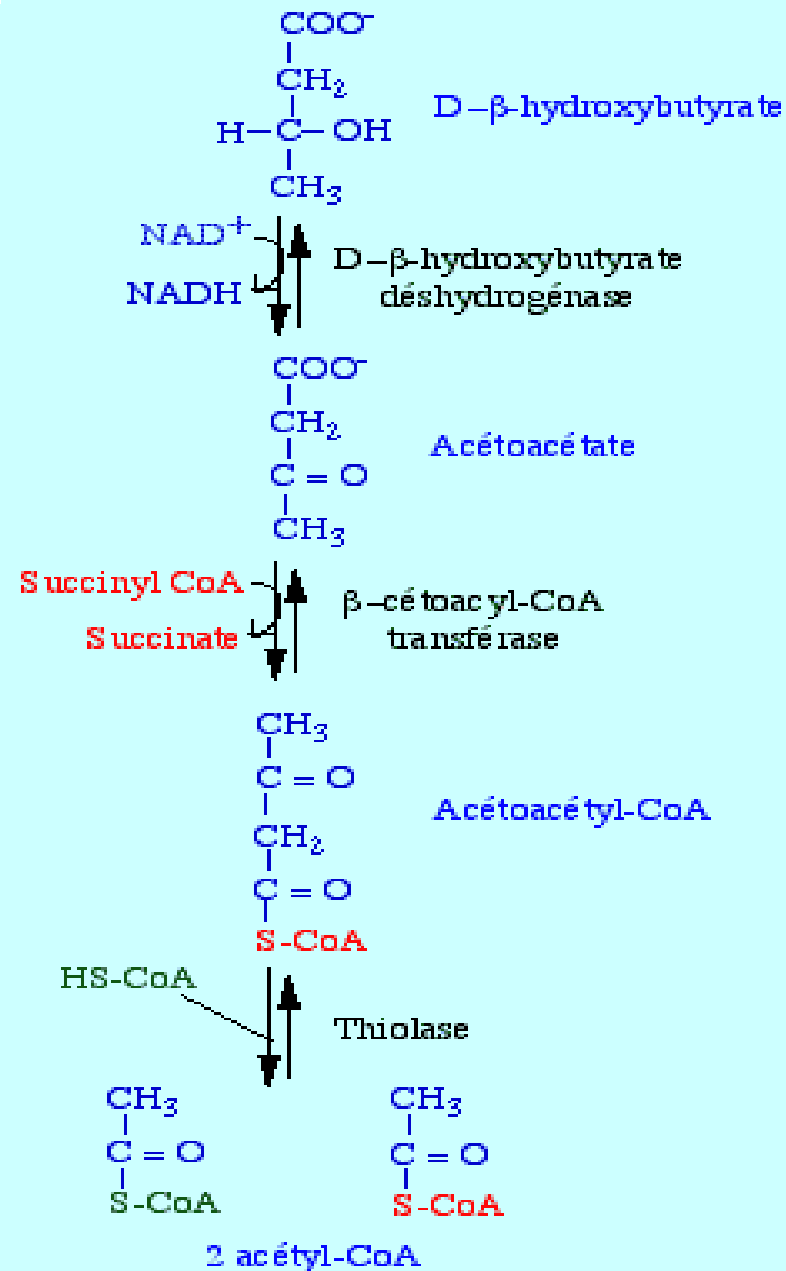


La cétogénèse comprend les étapes suivantes:



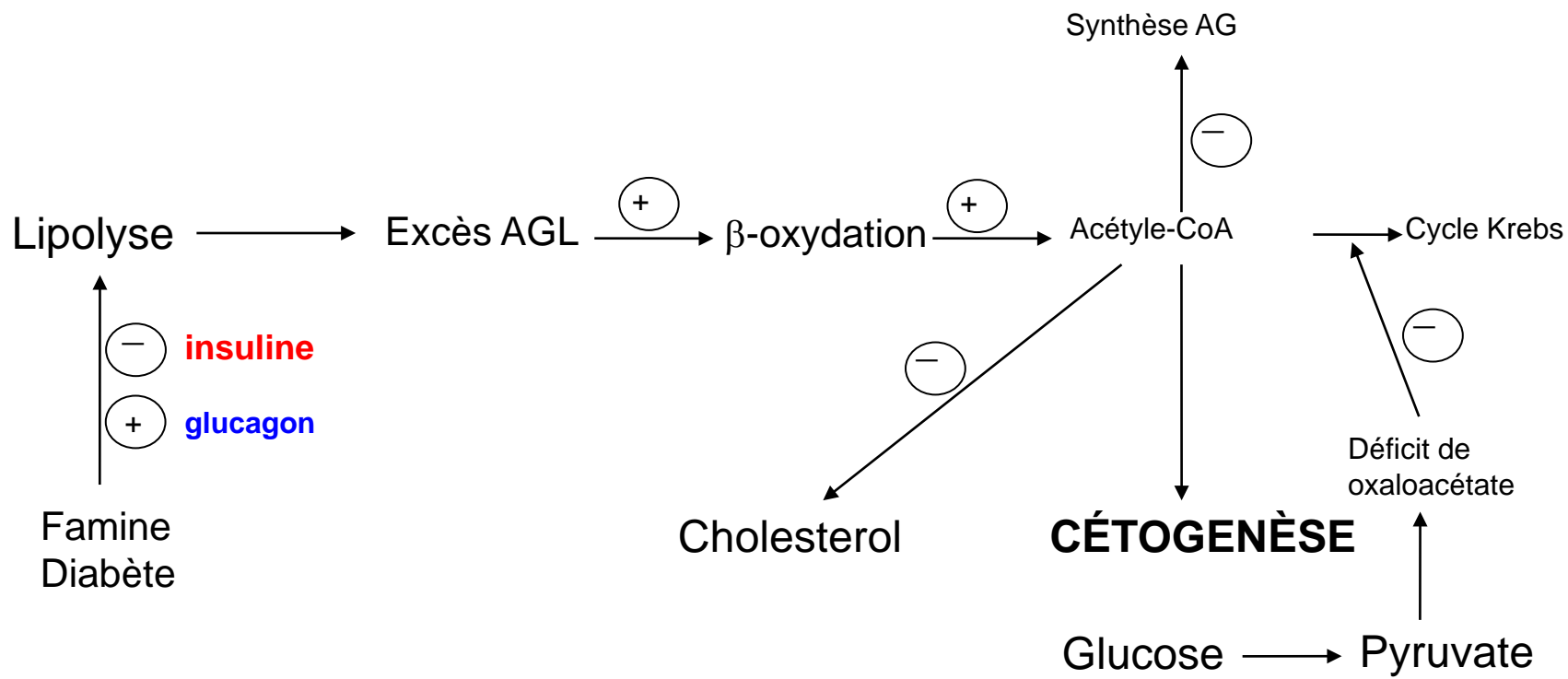
Le catabolisme des corps cétoniques (Cétolyse):

- se produit dans les **mitochondries de tous les tissus**, **sauf le foie**.
 - L'acétyl-CoA obtenu est utilisé dans le cycle du Krebs pour obtenir de l'énergie.
 - La cétolyse comprend les étapes suivantes:
- L'acide acétoacétique \longrightarrow 2 Acétyl-CoA**
 - L'acide β -hydroxybutirique \longrightarrow acide acétoacétique \rightarrow 2Acétyl-CoA**
 - Acétone:** est une substance volatile qui **s'élimine par la respiration** (la respiration des diabétiques avancés a une odeur d'acétone). Secondairement, l'acétone peut se transformer **en pyruvate ou lactate**.



La régulation du métabolisme des corps cétoniques

- Dans des conditions normales, la production de corps cétoniques est faible, la concentration sanguine normale est de 1 mg%, et l'élimination urinaire d'environ 10 mg par jour.
- La régulation métabolique dépend du métabolisme normal des lipides, la cétogenèse étant favorisée par l'augmentation d'acétyl-CoA dans les mitochondries.
- Les deux processus sont associés à l'état catabolique du corps, caractérisé par la lipolyse renforcée et la diminution des processus anaboliques que la synthèse d'acide gras et la synthèse du cholestérol.
- La lipolyse génère de grandes quantités d'acides gras libres (AGL), qui inhibe la lipogenèse en stimulant la β -oxydation d'AGL à l'acétyl-CoA.
- L'utilisation de l'acétyl-CoA dans le cycle citrique est entravée par la pénurie de l'oxaloacétate (formé par la relation glucose \rightarrow pyruvate \rightarrow oxaloacétate), de sorte que, compensateur, la synthèse de corps cétoniques sera accrue.



La cétonogenèse pathologique

- L'état chronique de la faim (la famine) ou l'état pathologique de diabète avancé, sans compensation, ont comme caractéristiques communes:
 - l'absence de sécrétion d'insuline,
 - un excès d'hormones hyperglycémiantes,
 - déficit cellulaire du glucose et de l'oxaloacétate,
 - lipolyse accentuée.
- ⇒ exacerbe la cétonogenèse, la concentration de corps cétoniques surpassant 100 mg% et **les corps cétoniques devient une source d'énergie de base, même le cerveau s'assurant 75% des besoins énergétiques en utilisant des corps cétoniques.**
- La cétonogenèse pathologique est un processus évolutif qui produit successivement:

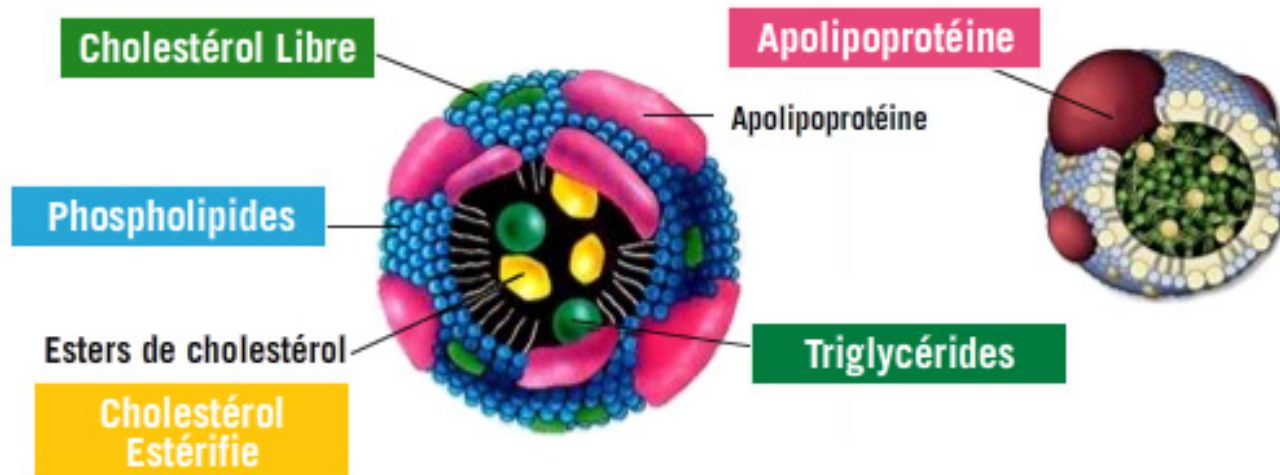
**Hypercétonémie → cétonurie → cétose → acidose et polyurie →
→ coma diabétique**

L'état de cétose est caractérisé par synthèse et élimination massive d'acétone, perte massive des sels alcalins, des événements qui favorisent la transition vers l'acidose.

Les lipoprotéines plasmatiques

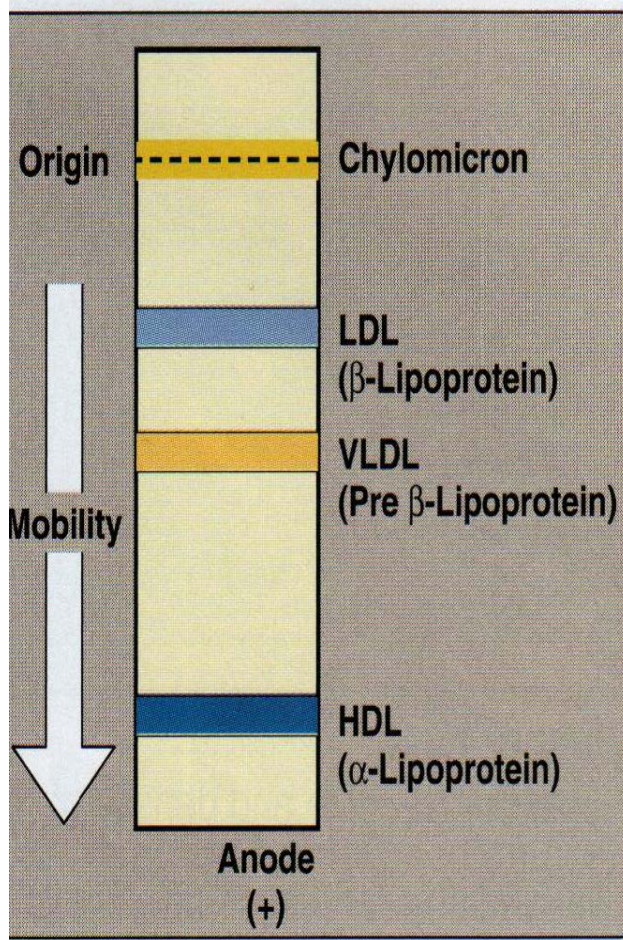
- L'analyse chimique des lipides dans le plasma donne la répartition suivante:
 - Lipides totaux 400 - 800 mg%
 - **Triglycérides 40 - 300 mg%**
 - **Cholestérol total 120 - 280 mg% (<200 mg%)**
 - Esters de cholestérol 90 - 200 mg%
 - Phospholipides 150 – 380 mg% (lécithines 66%, sphingomyéline 22%, lysolécithine 9%, céphaline 3%)
 - Acides gras libres 5 - 20 mg%
- Les concentrations plasmatiques de lipides peuvent avoir de grandes variations en fonction de l'état nutritionnel et de la structure de l'individu.
- **Les acides gras libres sont transportés en se liant à l'albumine** de sérum par des liaisons non-covalente.
- **Les triglycérides, les phospholipides et le cholestérol forment des agrégats avec des protéines, appelées lipoprotéines plasmatiques.**

- Les lipoprotéines plasmatiques représentent les systèmes lipidiques pour maintenir l'équilibre lipidique dans le corps.
- Les lipoprotéines plasmatiques transportent les différentes classes de lipides entre les principaux organes impliqués dans le métabolisme des lipides et le reste de tissus.



D'un point de vue structurel, la lipoprotéine comporte un noyau lipidique composé de triacylglycérols et d'esters de cholestérol, entouré par une monocouche de phospholipides amphipatiques et de cholestérol ayant les groupes polaires tournées vers le milieu aqueux extérieur.

- Les composants protéiques, appelés apolipoprotéines, peuvent être:
 - **intégrées** (ne peuvent pas être transférées d'une lipoprotéine à l'autre) : apo A dans les HDL, apo B 48 dans les chylomicrons, apo B 100 dans les VLDL et LDL
 - **périphériques ou transférables** (peuvent être transférées d'une lipoprotéine à l'autre): apo C et apo E.
- Les apoprotéines jouent des **rôles multiples** dans les lipoprotéines:
 - **la solubilisation et le transport des fractions lipidiques,**
 - **des marqueurs pour les récepteurs cellulaires spécifiques,**
 - **des cofacteurs d'enzymes.**



Les lipoprotéines plasmatiques ont été identifiés et caractérisés à l'aide d'ultracentrifugation et la méthode d'électrophorèse.

Ultracentrifugation: séparés en fonction de la différence de densité:

- HDL (lipoprotéines de haute densité),
- LDL (lipoprotéines de basse densité),
- VLDL (lipoprotéines de très basse densité)
- chylomicrons (Chy).

La densité est inversement proportionnelle à la teneur en matières grasses.

Électrophorèse: séparées sur la base de la différence de charge électrique:

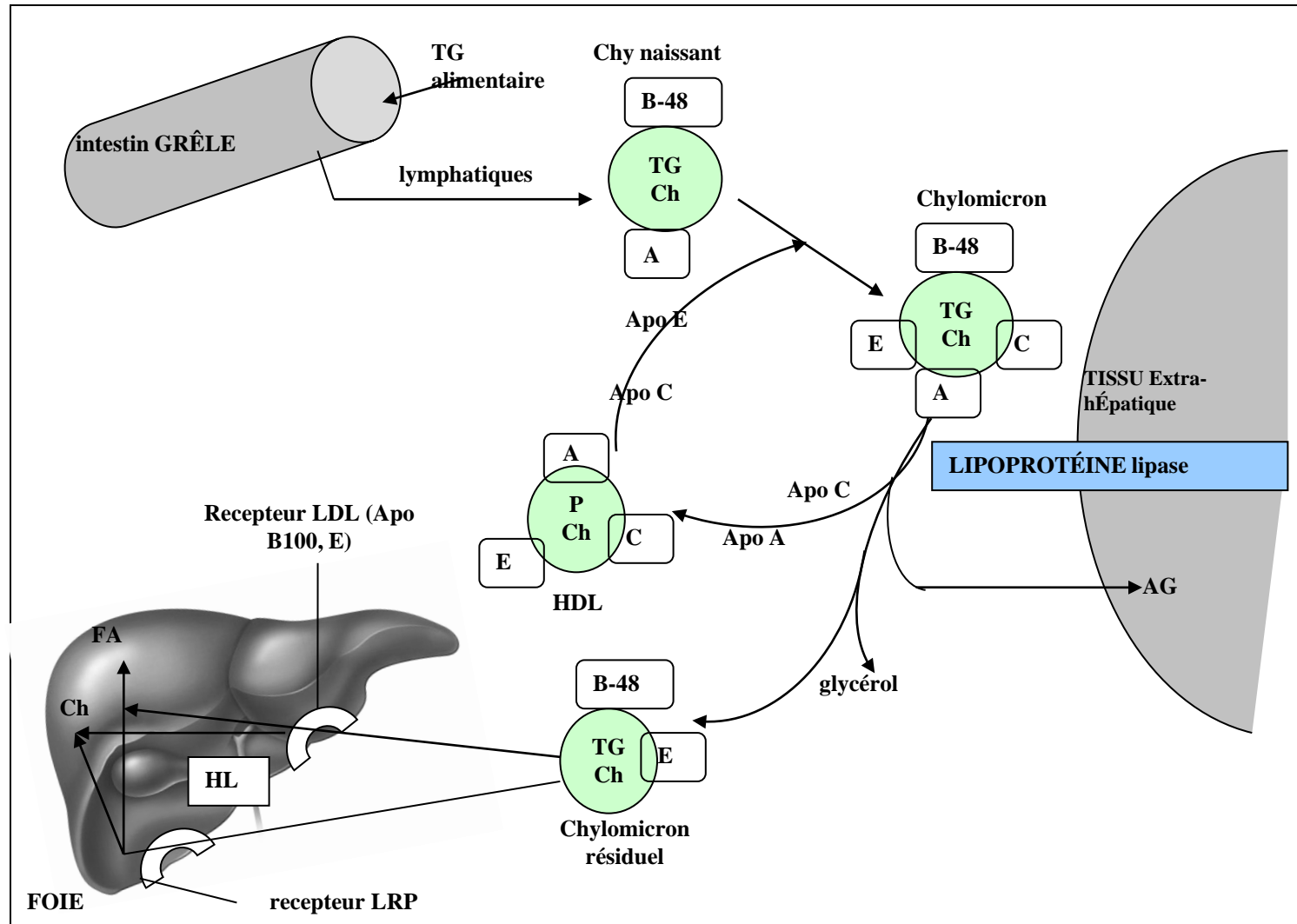
- Chy,
- β- lipoprotéines,
- pré-β-lipoprotéines,
- α-lipoprotéines.

Composition des fractions de lipoprotéines plasmatiques

Fraction lipoprotéique	ϕ nm	ρ g/ml	Composition %						T _{1/2}	Origine	Apo-lipoprotéines	Rôle
			Protéines	Lipides								
				Totale	PL	CL		TG				
L	E											
Chy	75-1200	< 0,96	1-2	98-99	8	1	3	86	8 minutes	externe	A, B48, C,E	Transport TG exogènes au tissus
VLDL	30-80	0,96-1,006	9	90-93	20	8	15	56	4 heures	Foie, intestin	B 100,E	Transport TG endogènes du foie au tissues
LDL	20-40	1,006-1,063	11	89	26	9	34	29	2 jours	VLDL et Chy	B 100, E	Transport de cholestérol du foie au tissus
HDL	7-20	1,063 HDL1 1,125 HDL2 1,210 HDL3	33-57	43-67	43-46	6-10	29-31	13 - 16	4 jours	Foie, intestin, VLDL et Chy	A I, A II, A III	Transport de cholestérol des tissus au foie
AGL-albumine		1,28	99	1	-	-	-	-	-	Tissu adipeux	-	Substrat énergétique

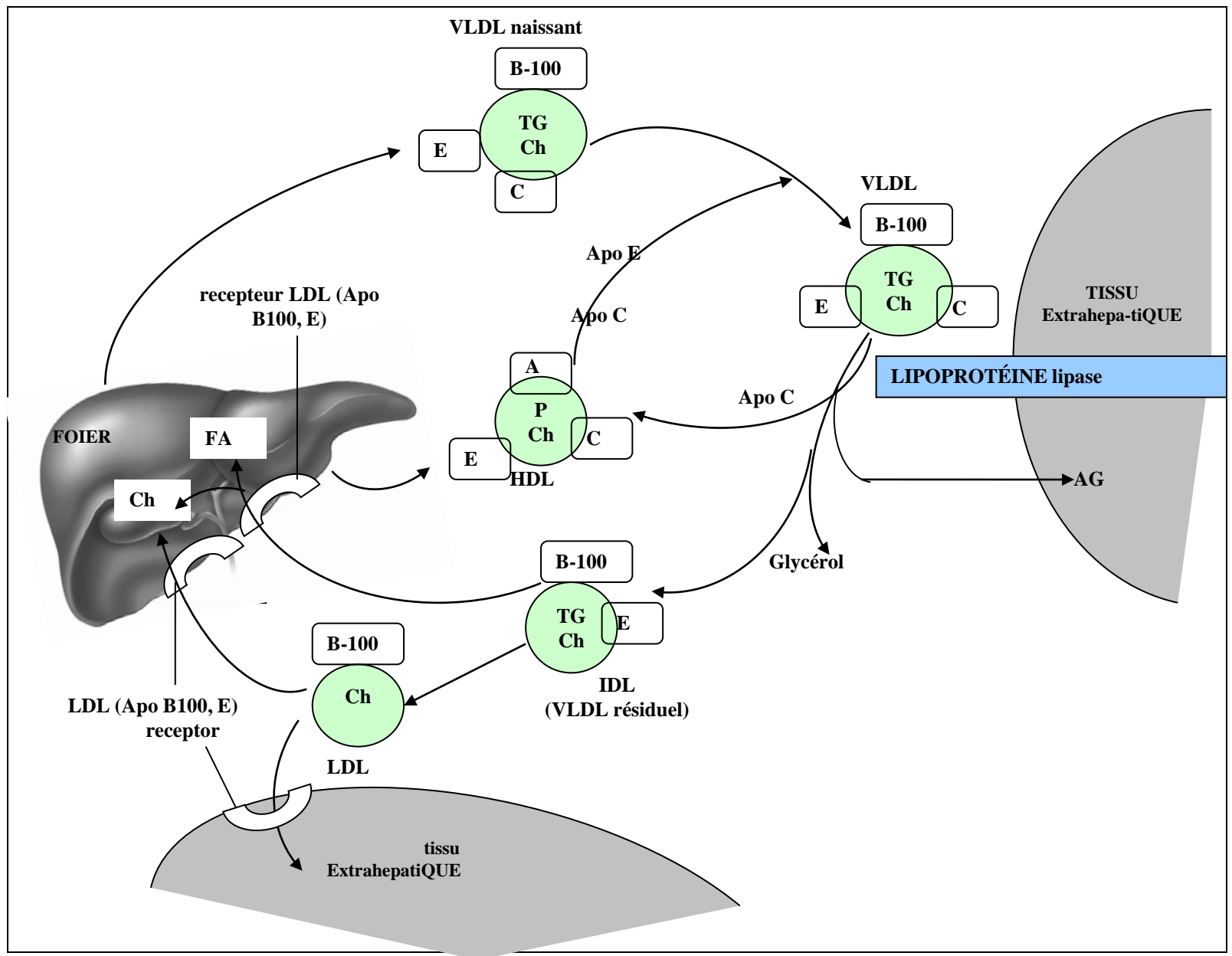
Chylomicrons

- sont **formés dans les entérocytes** à partir des lipides exogènes et apoB48 produite à ce niveau (Chy 1);
- Ils circulent par la **voie lymphatique**, et au niveau de la veine sous-clavière gauche passe dans **le sang** où ils interagissent avec la fraction **HDL1 de qui ils acquièrent l'apo C et apo E**, en se transformant en chylomicrons circulantes ou Chy 2.
- Ils atteignent les capillaires de tissu, où, sous l'action de la **lipoprotéine lipase et d'apoC, leur composant triacylglycérol est hydrolysé à acides gras qui entrent dans le tissu et glycérol qui est transporté vers le foie**.
- Lorsque le contenu en TG de Chy 2 tombe en dessous de 20%, ils sont transformés en **chylomicrons résiduels** ou Chy 3.
- Chy 3 sont **captés par le foie** par fixation aux récepteurs spécifiques pour l'apoE, ensuite ils sont internalisés et dégradés.
- **Le rôle principal des chylomicrons est de transporter des lipides exogènes de l'intestin vers les tissus: triglycérides vers la plupart des tissus et des phospholipides et du cholestérol vers le foie.**



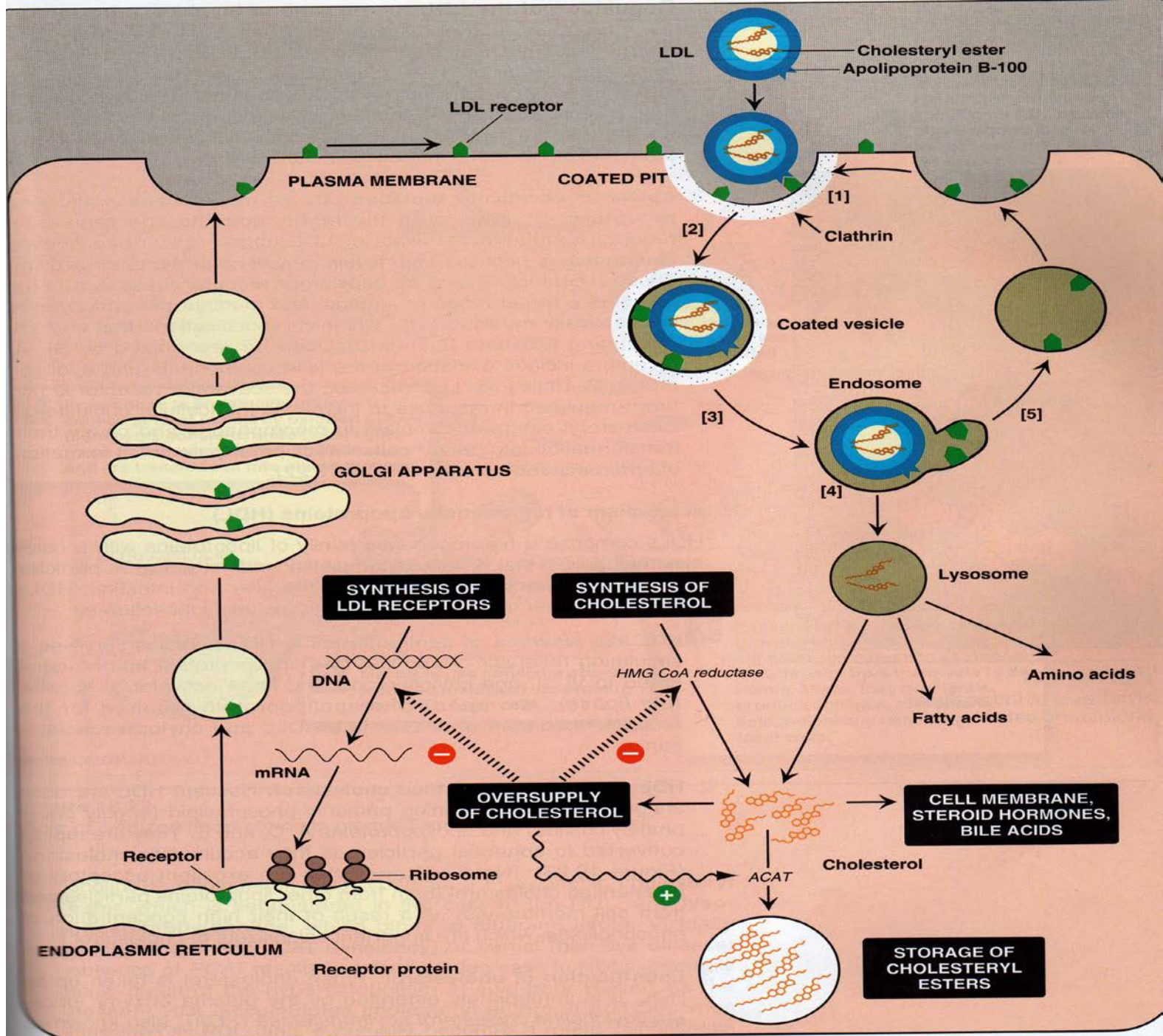
VLDL

- sont **formés dans le foie** par encapsulation des lipides endogènes, hépatiques, avec l'apolipoprotéine majoritaire B100 et secondairement l'apoC et apoE.
- Les particules atteignent, par la circulation sanguine, l'endothélium capillaire, où ils **sont dégradés dans la même manière que Chy 2, en perdant le composant triglycéridique** (est hydrolysé à acides gras qui entrent dans le tissu et glycérol qui est transporté vers le foie).
- Les particules résiduelles, appelées **IDL** (lipoprotéines de densité intermédiaire) **retournent dans le foie**, où, au niveau des capillaires, perdent l'apoE et C, en se **transformant dans la fraction LDL**.
- **Le rôle principal des VLDL est de transporter les triglycérides endogènes vers les tissus.**



LDL

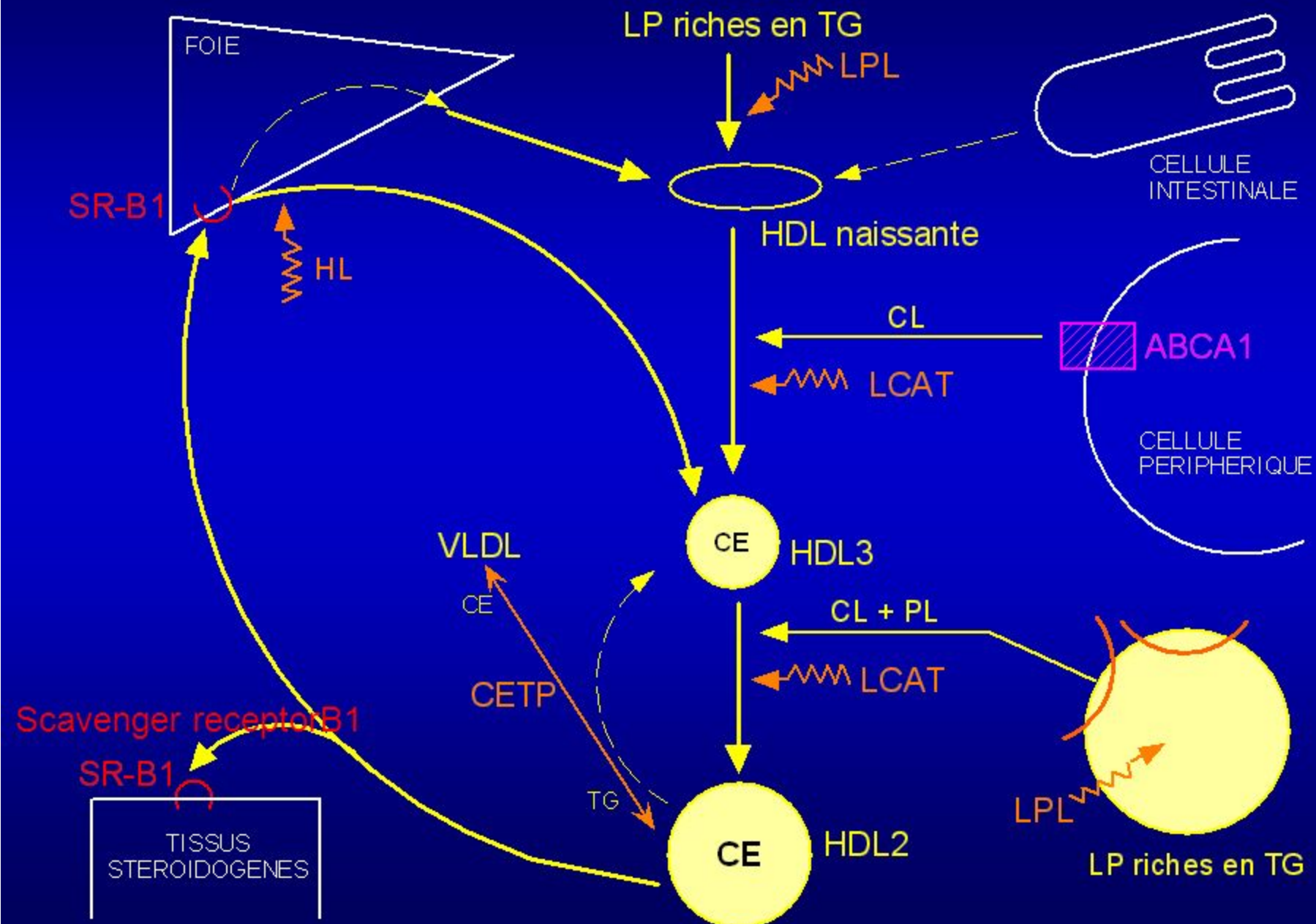
- sont formés dans le foie de VLDL résiduelles (IDL).
- LDL (riches en cholestérol) atteignant les cellules périphériques se lient à des récepteurs spécifiques, sont internalisées et se décomposent dans les lysosomes.
- **Le cholestérol apporté par LDL inhibe la synthèse locale de cholestérol (HMG-réductase), active l'enzyme ACAT (acyl-cholestérol acyl transférase) et réduit le numéro de récepteurs membranaires pour LDL.**
- Ce processus de transfert du cholestérol de LDL dans les cellules est appelé la voie des β -lipoprotéines et constitue **un mécanisme de régulation de la collecte, le stockage et la synthèse du cholestérol, évitant la surcharge de cholestérol dans le foie.**
- Du cholestérol total transporté, 65% est absorbé par les cellules périphériques, et le reste par les macrophages – la voie scavenger (charognard).
- **Le rôle principal des LDL est de transporter le cholestérol endogène du foie vers les tissus.**



HDL

- Sont **formés dans le foie** et l'intestin - **HDL naissantes**
- Dans les **macrophages** des parois artérielles, sous l'action de **cholestérol ester hydrolase** (CEH) les esters de cholestérol (CE) sont hydrolysés en cholestérol libre. Ce cholestérol est sécrété avec des phospholipides dans le plasma où ils seront recueillis par les particules de **HDL naissantes**.
- Sous l'action de l'enzyme **LCAT (lécithine-cholestérol-acyl transférase)** le cholestérol libre à la surface des particules de HDL naissantes est converti en **esters de cholestérol (CE)**. Ils vont migrer vers le noyau des particules, qui se gonfle devenant une particule sphérique de **HDL matures**. **Les particules matures de HDL arriveront via la circulation sanguine au foie** où il y a deux possibilités de transformation:
 - l'interaction des **particules de HDL avec les récepteurs** situés dans la membrane des hépatocytes, qui prennent en hépatocytes les molécules de cholestérol libre et cholestérol estérifié. Dans les hépatocytes, les esters de cholestérol sont convertis en **cholestérol libre**, qui est utilisé soit pour la **synthèse des acides biliaires**, qui seront sécrétés dans la bile, ou le cholestérol est sécrété directement dans la bile.
 - le cholestérol estérifié est transféré des HDL aux lipoprotéines contenant apo B (LDL, VLDL), qui, à leur tour, transfèrent des triglycérides aux particules HDL.
- **Le rôle principal des HDL est de transporter le cholestérol endogène des tissus vers le foie.**

Métabolisme des HDL



- Ils ont constaté que les sujets qui ont des concentrations de **cholestérol élevés et d'apoA dans la fraction HDL, présenteront un risque athérogène réduit.**
-
- Les valeurs normales du cholestérol, 150-250 mg% (<200 mg%), accumulent le cholestérol contenu dans les trois fractions principales: HDL - (40-60% mg chez les femmes et 35-55% mg pour les hommes), LDL 100-170 mg %, VLDL 20-40 mg%.
- Rapport = $\frac{\text{cholesterol total}}{\text{cholesterol HDL}} = 3,5 - 5$
- **En cas d'un rapport plus élevé que 5, il existe un risque accru d'athérosclérose.**

La pathologie du métabolisme des lipoprotéines

I. L'athérosclérose

- est un complexe de changements pathologiques dans l'intima des grandes artères (**maladie coronarienne, l'infarctus du myocarde, la gangrène, les accidents cérébrovasculaires, certains cas de démence sénile**) dont les complications peuvent être mortelles.
- Le nom de l'athérosclérose est due à la présence de **plaques d'athérome** (lésions typiques d'intima artériel) qui sont composées d'un **noyau de cholestérol entouré d'une région fibromatose**.
- La plaque **empêche l'écoulement du sang dans la lumière artérielle, en générant une calcification supplémentaire, hémorragie dans la plaque et la formation de thrombus**.
- **Les facteurs de risque d'athérosclérose sont:**
 - l'âge et le sexe (âge plus avancé et le sexe masculin),
 - le tabagisme,
 - le diabète,
 - hypertension et
 - l'hypercholestérolémie.

II. L'hypercholestérolémie familial (HF), l'incidence 1:500

- Il est dû au **déficit des récepteurs des LDL** dans le foie et les tissus extrahépatiques, causé par des mutations, des délétions dans le gène du récepteur des LDL.
- Il est transmis autosomique dominante. Les hétérozygotes ont seulement 50% des récepteurs des LDL ;
- **LDL s'accumulent dans le plasma et la concentration plasmatiques de cholestérol atteignent 250-500 mg/dl.**
- Éléments de diagnostic:
 - l'augmentation de cholestérol plasmatique > 260 mg%,
 - l'infiltration xanthomateuse du tendon et
 - des antécédents familiaux de maladie coronarienne.
- La maladie peut provoquer l'infarctus du myocarde. Environ 5% de tous les infarctus du myocarde avant 60 ans sont dus à HF.



III. Hyperlipoprotéinemies

- Sont considérés comme les plus courants changements biochimiques pathologiques affectant entre 5-20% de la population.
- Il existe 5 types de hyperlipoprotéinémie I-V. Ces ne sont pas indépendants, mais des complications des maladies chroniques comme le diabète, l'alcoolisme, l'hypothyroïdie. Les hyperlipoprotéinemies dépendent de l'interaction entre la structure des gènes et une alimentation riche en lipides.
- **Type I - hyperchylomicronémie** (incidence 1:10,000), est dû au **déficit de l'hydrolyse des triglycérides dans les chylomicrons**, le niveau de TG dans le sang est supérieur à 1000 mg%. Ce type **n'entraîne pas l'athérosclérose et les maladies coronariennes**. Les patients ont **xanthomes cutanés, des douleurs abdominales et dans les cas extrêmes, le risque de pancréatite**.
- **Type II – hypercholestérolémie** est caractérisé par la **croissance du cholestérol LDL**. Incidence 2-8% de la population. **Augmentation du risque de l'athérosclérose et des maladies coronariennes**.
- **Type III – dysbetalipoprotéinemies** (1% de la population) : **Les chylomicrons résiduels et IDL s'accumulent**, qui sont phagocytés dans les cellules réticulo-endothéliales et **le risque d'athérosclérose et de maladies cardio-vasculaires augmente**.
- **Type IV - augmentation des VLDL** est le plus fréquent. **L'incidence de l'athérosclérose augmente**.
- **Type V – augmentation des chylomicrons et VLDL**. Il est associé avec **le diabète, l'alcoolisme sans compensation, l'obésité et les maladies rénales**.
- **Pour tous les types, un régime alimentaire faible en calories et en lipides, pas d'alcool et de glucides est le principal instrument thérapeutique.**

Changements thérapeutiques des lipoprotéines plasmatiques

- Bien que l'alimentation soit un traitement efficace dans de nombreuses formes de hyperlipoprotéïnémies, de nombreux patients ne peuvent pas gérer cette transition vers un mode de vie différent. Pour eux, surtout en cas d'hypercholestérolémie, on utilise des médicaments:
- **STATINES (Lovastatine, MEVIOLINE)** – inhibiteurs de **l'HMG-CoA réductase**. Le blocage de la synthèse cellulaire va augmenter le nombre de récepteurs des LDL et va diminuer la concentration de LDL dans le sang.
- **CHOLESTYRAMINE** est un échangeur d'ions de type anionite qui lie les sels biliaires dans l'intestin, empêchant leur réabsorption et interrompant ainsi la circulation entéro-hépatique. Les sels biliaires sont éliminés avec les matières fécales, et le foie augmente la conversion du cholestérol en sels biliaires, ce qui diminue sa concentration hépatique et réduit les LDL plasmatique (LDL est formée dans le foie).
- **On recommande une alimentation très riche en fibres**. Ceux-ci augmentent le volume du contenu intestinal, empêchant la réabsorption des sels biliaires.
- **Les vitamines antioxydantes (C, E) empêchent l'oxydation des LDL** et la transformation des macrophages en cellules spumeuses et évite ainsi les dépôts de lipides.

La régulation du métabolisme lipidique

- Le métabolisme des lipides est étroitement lié au métabolisme énergétique, les acides gras sont des substances de dépôt dans la production d'énergie dans la cellule.
- **⇒ le métabolisme des lipides est dépendant d'énergogenèse à partir du glucose et donc d'insuline.**

Post-prandial précoce

- Il y a une augmentation des substrats énergétiques dans le sang, résultats de la digestion des aliments.
- Après l'assurance d'énergie, l'excès de glucose et les acides gras sont déposés, par lipogenèse, dans le tissu adipeux comme triacylglycérols.
- **Cette étape est dominée par l'insuline**, l'hormone anabolique qui stimule les moyens de stockage d'énergie, en stimulant la glycogénogenèse et la lipogénèse.
- L'insuline contrôle les récepteurs de glucose et les enzymes clés de voies métaboliques qui stockent l'excès de glucose.

Post-prandiale tardive

- Il s'agit d'une **étape cataboliques** dans laquelle les actions de l'insuline sont réduits et il y a une **augmentation des hormones hyperglycémiques (glucagon, catécholamines, glucocorticoïdes, etc.)**.
- On stimule la lipolyse dans le tissu adipeux qui produit un excès d'acides gras, utilisés comme une source d'énergie et, dans le foie, pour synthétiser les corps cétoniques.
- Dans la famine, **les corps cétoniques qui, contrairement à l'AGL, peuvent traverser la membrane hémato-encéphalique, vont de se substituer au glucose et seront la source d'énergie du cerveau.**

La pathologie du métabolisme des lipides

Défauts dans le métabolisme d'acides gras (AG)

- 1. Déficit de - carnitine (prématurée) ou Carnitine-palmitoyl-transférase I
→ hypoglycémie
- 2. Acidurie dicarboxylique → excrétion d'acides ω -dicarboxylique
→ hypoglycémie
- 3. La maladie Refsum - défaut d' α -oxydation des acides gras
→ l'accumulation d'acide phytanique
- 4. Le syndrome de Zellweger - absence des péroxysomes
→ mortal dans le premières 6 mois

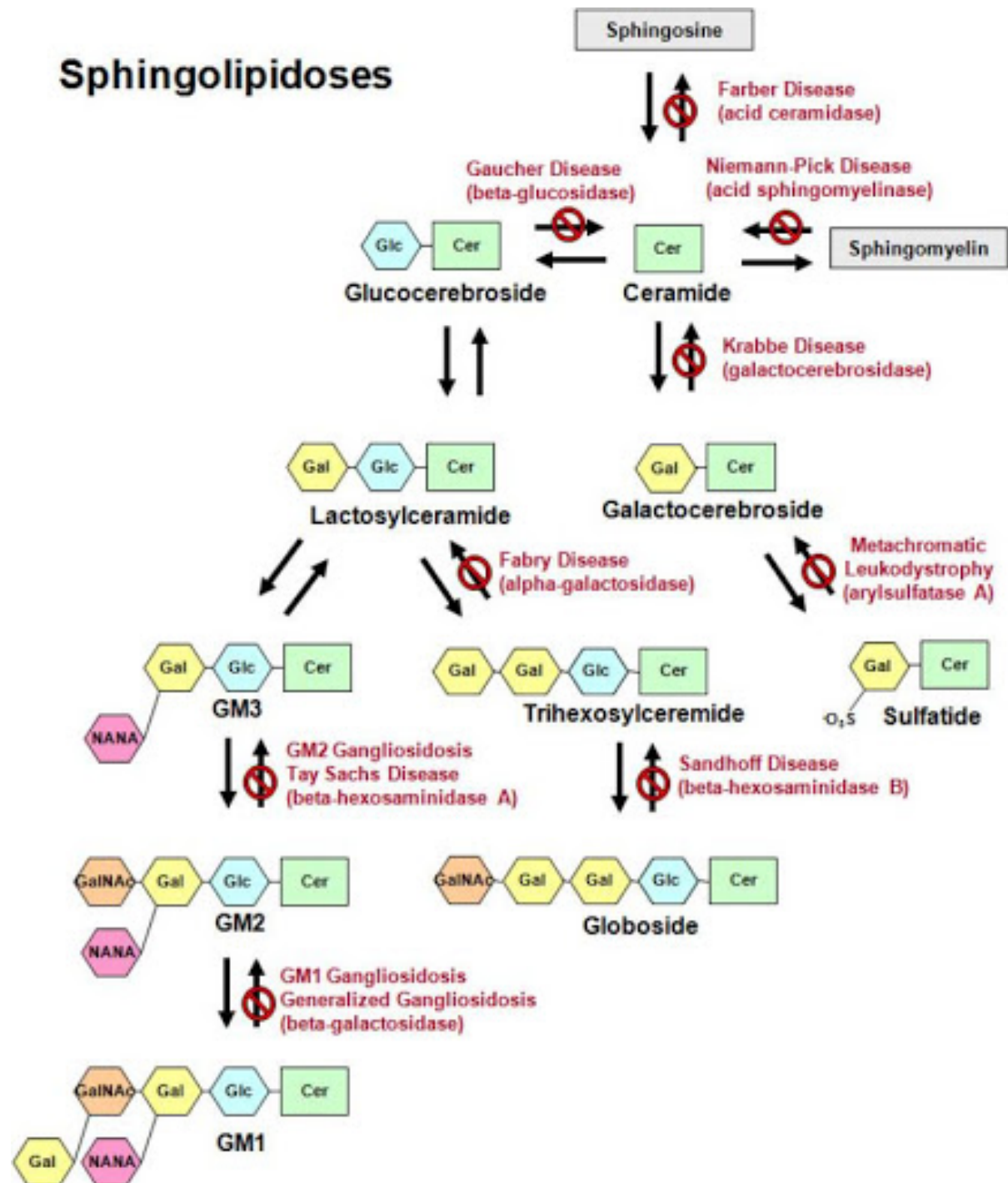
Défauts dans le métabolisme des lipides complexes

- Syndrome de détresse respiratoire (dipalmitolécythine - tensioactif de poumon)
- Sclérose en plaques - perte de phospholipides
- Lipidoses – maladies de thésaurisation lipidique - accumulation de lipides différents en raison de déficiences enzymatiques, comme la maladie de Gaucher - défaut de β -glucosidation \Rightarrow augmentation des cérébrosides
- Leucodystrophie métachromatique – défaut de sulfatases

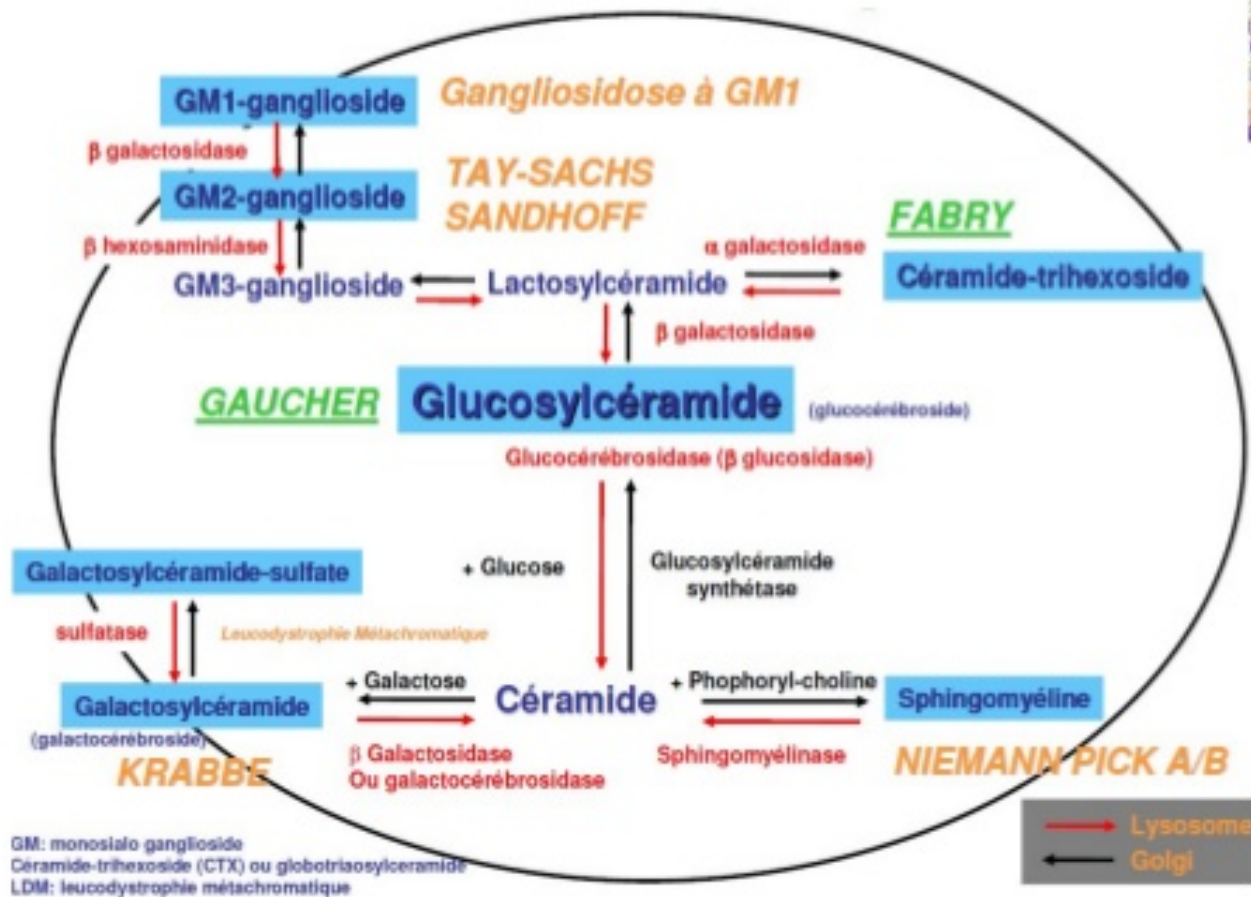
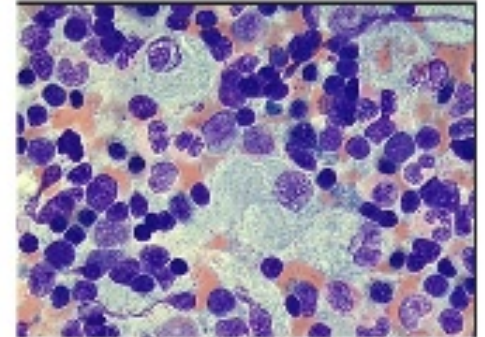
Défauts dans le métabolisme des lipoprotéines

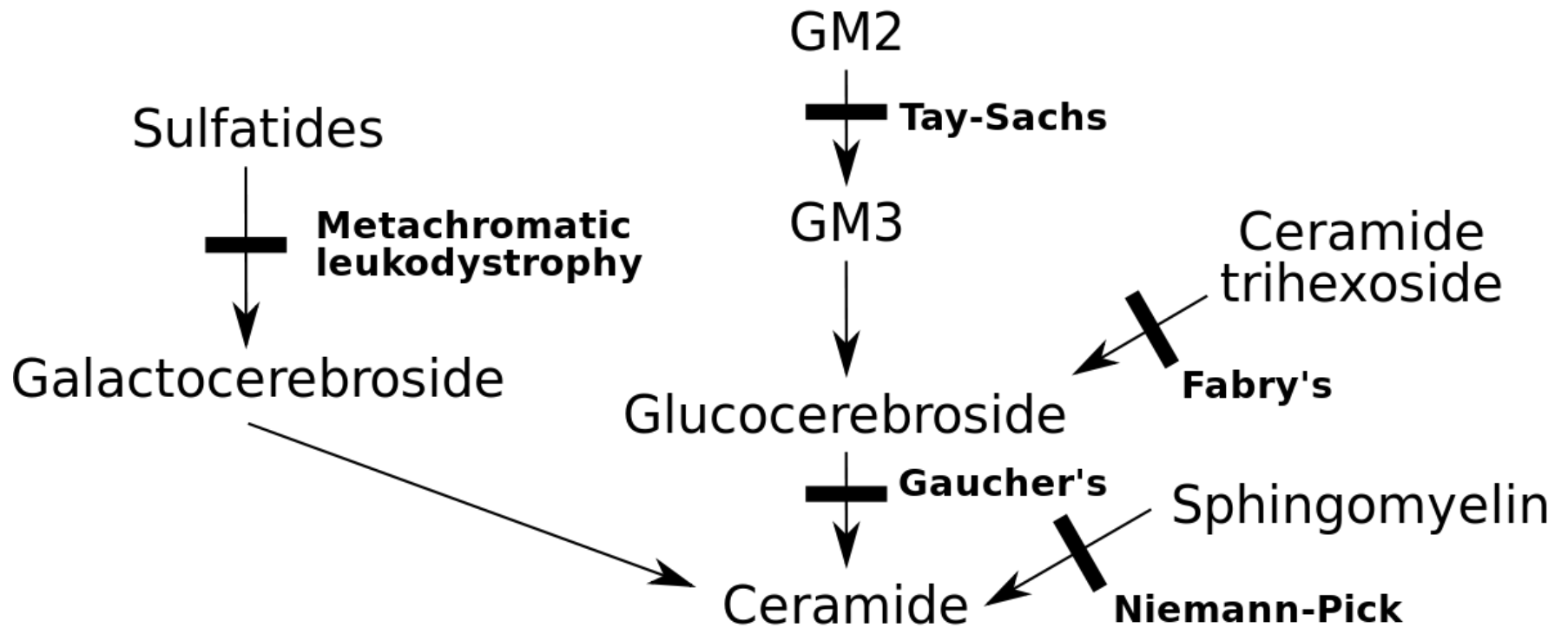
- Hypolipoprotéinémies - rares
- Hyperlipoprotéinémies

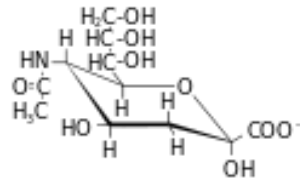
Sphingolipidoses



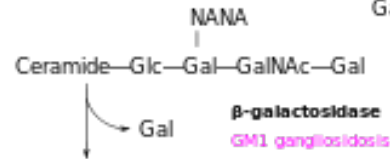
ENZYMOPATHIE DE SURCHARGE



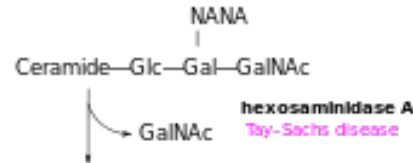




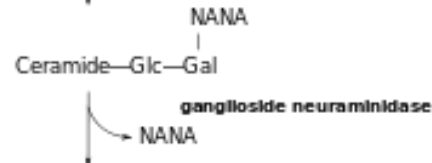
GMI



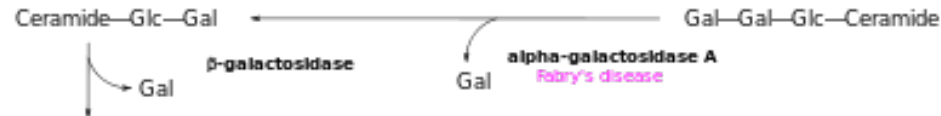
GM2



GM3



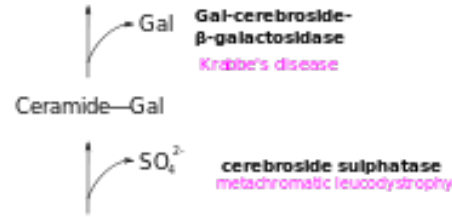
Globoside



Cerebroside



Cerebroside



Sulphatide



$\text{GalNAc-Gal-Gal-Glc-Ceramide}$
 minidase hexosaminidase A + B Globosides
 Sandhoff-Jatzkewitz's disease \downarrow GalNAc

Globosides

Sphingomyelin

