

ANNEXE XXIII LE MÉTABOLISME DU CHOLESTÉROL

Le cholestérol* est un composé essentiel des cellules eucaryotes, car il est un élément constitutif de leurs membranes. Chez les mammifères, il est transporté dans le sang, ce qui crée des problèmes, car il peut provoquer l'athérosclérose*, qui est une cause majeure de mortalité chez les êtres humains.

XXIII.A. STRUCTURE ET FONCTIONS

Le cholestérol appartient à la famille des lipides. Il doit cette attribution à son caractère fortement hydrophobe, bien que sa structure diffère totalement de celle des lipides les plus courants, que sont par exemple les huiles et les graisses alimentaires. Son unique groupement hydroxyle (-OH) peut être estérifié par le groupement carboxyle (-COOH) d'un acide gras. C'est sous cette forme que la majeure partie du cholestérol est transportée dans le plasma sanguin.

Le cholestérol est présent dans les deux couches lipidiques des membranes. C'est un régulateur de la fluidité des films membranaires parce qu'il s'intercale entre les chaînes d'acides gras des phospholipides et des glycolipides et gêne leurs interactions. Le cholestérol sert aussi de précurseur pour la synthèse de toute une série d'hormones, telles que l'ecdysone** chez les insectes, la cortisone, la testostérone, l'oestradiol et la progestérone chez les mammifères. Son squelette se retrouve aussi dans la vitamine D. Le foie le dégrade en acides biliaires, qui sont évacués dans l'intestin.

XXIII.B. SYNTHÈSE ET TRANSPORT

Les cellules du foie synthétisent le cholestérol à partir d'acétyl-coenzyme A, qui fournit tous les atomes de carbone (27) du lipide.

Le cholestérol néoformé ne couvre pas totalement les besoins de l'organisme. La nourriture fournit les quantités qui manquent. Le cholestérol et les esters de cholestérols sont trop peu solubles pour être distribués tels quels dans le sang. Ils doivent être inclus dans des transporteurs hydrophiles, dénommés lipoprotéines. Ces transporteurs comportent en général une couche superficielle de protéines et de phospholipides entourant un cœur de lipides neutres, c'est-à-dire dépourvus de charges positives ou négatives. Les protéines de l'enveloppe sont appelées apolipoprotéines*. Il en existe sept variétés principales, réparties en quatre classes : A, B, C et E.

Les particules transportant les lipides se rangent en cinq catégories : les chylomicrons, qui se chargent de la distribution des triglycérides d'origine alimentaire à partir de l'intestin, et quatre types de lipoprotéines caractérisées par leur densité plus ou moins forte, en raison de la proportion de lipides qu'elles contiennent : les LDL**, les HDL**, les VLDL⁺ et les IDL⁺. Les LDL et les HDL sont celles qui nous intéressent le plus, parce que la proportion de cholestérol transporté par les unes et les autres accroît ou diminue le risque de souffrir d'une maladie cardiovasculaire : un taux élevé de LDL

augmente le risque. Pour cette raison, le cholestérol inclus dans les HDL est qualifié de « bon », tandis que le cholestérol inclus dans les LDL est considéré comme « mauvais ».

Les LDL comportent un cœur d'environ 1700 molécules d'esters de cholestérol recouvert par une monocouche de cholestérol et de phospholipides, associée à une seule copie de l'apolipoprotéine* APOB100**. Les HDL sont plus petites et plus hétérogènes que les LDL. Leurs constituants principaux sont les apolipoprotéines APOA1** et APOA2.

Les différentes formes de lipoprotéines sont interconvertibles. Ainsi, les VLDL peuvent être convertis dans le plasma sanguin en IDL, puis en LDL. Chez l'homme, le cholestérol est transféré des HDL à d'autres lipoprotéines, et en particulier aux LDL, par la protéine CETP**. Il existe également des protéines d'assemblage, telles que la MTP**, qui facilitent l'insertion des lipides dans les lipoprotéines.

XXIII.C. RÔLE DES LDL

Les LDL circulantes sont reconnues par des récepteurs appelés LDR^+ ou LRP^+ , que l'on trouve principalement à la surface des hépatocytes, mais aussi des neurones. Il s'agit de protéines transmembranaires dont la partie extérieure se lie à l'enveloppe des particules. Le complexe LDL-récepteur pénètre dans le cytoplasme et finit par aboutir dans les lysosomes, qui libèrent le lipide dans le cytosol (*Fig. XIII.A*).

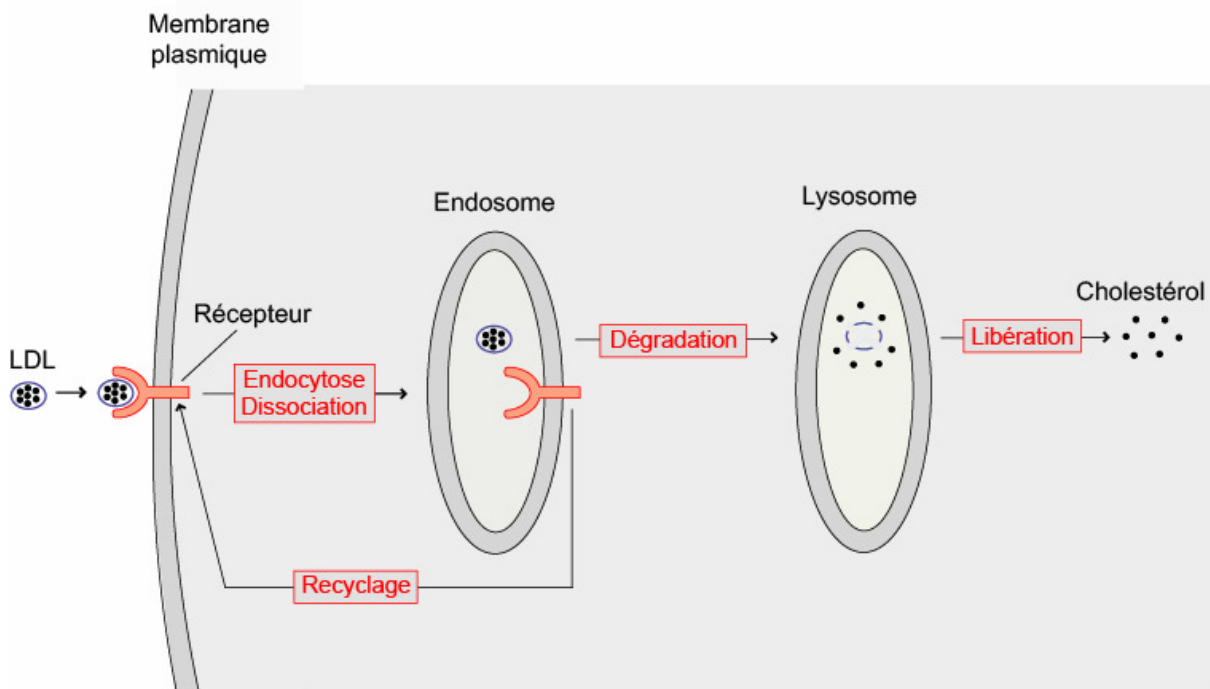


Fig. XXIII.A. Pénétration du cholestérol dans les hépatocytes.

Les cellules du foie se procurent une partie du cholestérol dont elles ont besoin à partir des LDL véhiculées par le plasma sanguin. Les LDL se lient à des récepteurs inclus dans la membrane plasmique, puis sont transférées avec eux dans les endosomes*, dont le contenu acide entraîne la dissociation des complexes. Les récepteurs regagnent la membrane, où ils peuvent servir à capturer d'autres LDL.

Ces derniers sont finalement inclus dans les lysosomes, qui éliminent l'enveloppe protéique des LDL (l'apolipoprotéine APOB100**) et libèrent le cholestérol dans le cytosol.

XXIII.D. RÔLE DES HDL

Les HDL** servent à transporter le cholestérol d'un organe à l'autre, et notamment des cellules des tissus périphériques, tels que les parois des artères, vers le foie ou les organes qui sécrètent des hormones stéroïdes, comme les glandes génitales et le cortex surrénalien. Ce mode de transport est appelé rétrograde.

L'exportation du cholestérol est assurée principalement par un récepteur appelé **ABCA1⁺**. Le cholestérol est pris en charge par des HDL pauvres en lipides, où il est estérifié. Les HDL cèdent aux hépatocytes le cholestérol qu'elles transportent par l'intermédiaire d'un autre récepteur, appelé **SRBI⁺**. Contrairement à ce qui se passe pour les LDL (*fig. XXIII.A*), les HDL introduisent leur contenu dans les cellules réceptrices sans y pénétrer et sans que les protéines de leur enveloppe soient détruites (*fig. XXIII.B*).

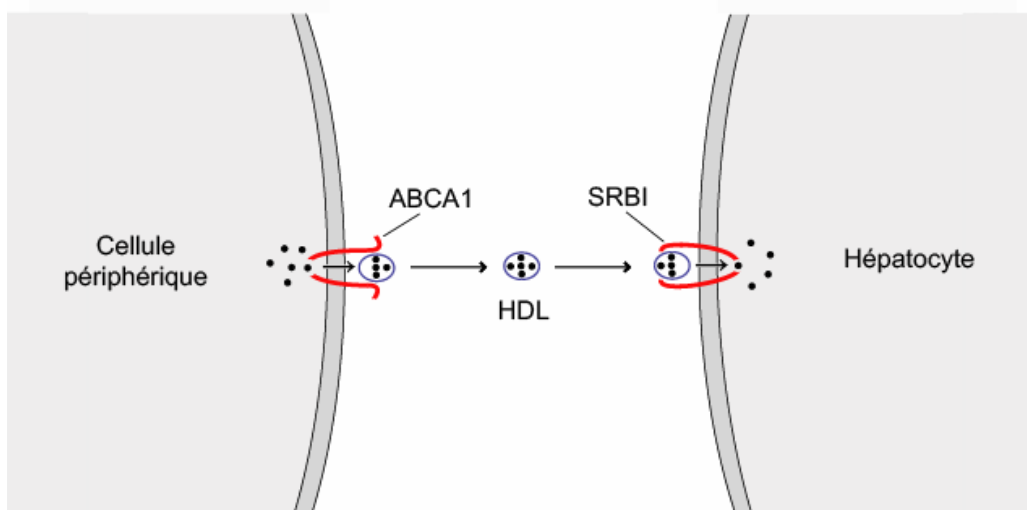
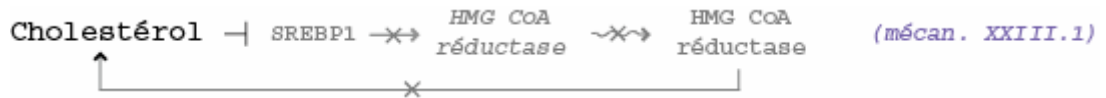


Fig. XXIII.B. Transport rétrograde du cholestérol.

Le récepteur ABCA1 localisé dans la membrane des tissus périphériques exporte le cholestérol contenu dans leur cytoplasme et les incorpore dans les HDL du plasma sanguin. Les hépatocytes extraient le cholestérol des HDL grâce au récepteur SRBI et les sécrètent dans la bile.

XXIII.E. MÉCANISMES DE RÉGULATION

Les hépatocytes ajustent la quantité de cholestérol qu'elles contiennent grâce à des mécanismes de rétroaction complexes, où intervient le facteur de transcription SREBP1**. Le cholestérol inhibe ce facteur, ce qui a au moins deux effets. En premier lieu, il réduit sa propre synthèse en empêchant le facteur SREBP1 d'activer le gène de la HMG-coenzyme A réductase, qui catalyse la troisième étape (limitante) de la voie de biosynthèse des stéroïdes :



En second lieu, le cholestérol évite d'être lui-même incorporé en trop grande quantité par les hépatocytes, parce qu'il leur interdit de synthétiser le récepteur LDR (*fig. XXIII.A*) :



Le cholestérol ralentit également la synthèse des lipides de stockage. Il le fait également par l'intermédiaire du facteur SREBP1, en inhibant une autre de ses fonctions, qui consiste à activer le gène PPARγ**, dont le produit stimule la lipogenèse ainsi que l'adipogenèse (*annexe XXII.F et G*) :



Un mécanisme différent empêche les cellules périphériques d'accumuler des quantités excessives de cholestérol, et en particulier de ses formes oxydées, parce qu'il accélère le transport rétrograde. Le médiateur de cette régulation appartient à la famille des récepteurs nucléaires*. C'est un hétérodimère formé par une sous-unité LXR**, associée à une sous-unité RXR*. Les oxystérols activent le complexe LXR-RXR, qui stimule notamment la transcription des gènes *abca1* et *cetp***, donc la synthèse des protéines correspondantes. Le récepteur ABCA1 incite les cellules périphériques à libérer le cholestérol qu'elles contiennent (*fig. XXIII.B*). La protéine CETP favorise le transfert du lipide des HDL** aux LDL, qui le cèdent à leur tour aux hépatocytes, où il sera éliminé :



XXIII.F. PATHOLOGIES

L'athérosclérose est due à la formation de plaques d'athérome dans la paroi des artères. Ces plaques apparaissent lorsque des monocytes s'infiltrent à travers l'endothélium des parois artérielles et se transforment en macrophages, qui incorporent activement les lipoprotéines. Les macrophages encombrés de particules lipoprotéiques sont connus sous le nom de cellules spumeuses (*foam cells*), à cause de l'aspect mousseux de leur cytoplasme. Apparemment, la formation des plaques est favorisée par les signaux inflammatoires émanant de la région où s'accumulent les macrophages. À un stade plus avancé de la lésion, les cellules spumeuses commencent à mourir, ce qui crée un noyau nécrotique. Il semble que la surcharge en cholestérol des macrophages résulte d'un déséquilibre entre l'importation et l'exportation des lipoprotéines. Les HDL** favorisent l'évacuation (*fig. XXIII.B*), ce qui réduit le risque de voir apparaître des plaques d'athérome.

Il existe des prédispositions à souffrir d'athérosclérose dues à la présence de concentrations trop faibles de HDL dans le plasma sanguin. Plusieurs sites polymorphes* provoquant cette anomalie ont repérés dans les chromosomes des populations humaines. Ils affectent notamment les gènes *APOA1***, *ABCA1* et *LCAT**, qui catalyse l'estérification du cholestérol. En revanche, d'autres variations alléliques ont des conséquences favorables (*chapitre 3, section 6.3.2*). Elles concernent les gènes des apolipoprotéines E, A1 et C3, ainsi que le gène *CETP*** (*chapitre 3, section 6.3.2*).

XXIII.G. TRAITEMENTS

De nombreux médicaments sont utilisés ou en passe de l'être afin de diminuer les risques d'infarctus et d'attaque cérébrale provoqués par l'athérosclérose. Les plus efficaces sont les statines, telles que le Tahor®, qui réduit l'hypercholestérolémie. Les statines inhibent la HMG-CoA réductase. Elles restreignent donc la production endogène du lipide par les hépatocytes. Ces derniers réagissent en synthétisant davantage de récepteurs LDR (*mécan. XXIII.2*), ce qui fait décroître la quantité de LDL véhiculée par le plasma sanguin :



Parmi les nombreux médicaments en cours d'essai, plusieurs visent à augmenter la concentration de HDL** dans le plasma. L'une des cibles est la protéine CETP**. En inhibant son action, on devrait empêcher le transfert du cholestérol aux LDL. D'autres médicaments sont censés accroître l'activité du facteur LXR**, ce qui aurait pour conséquence de stimuler le transport rétrograde, donc l'élimination du cholestérol accumulé par les cellules spumeuses présentes dans la paroi des artères. Mais des effets secondaires indésirables empêchent jusqu'à présent l'utilisation des diverses substances testées en vue de juguler l'athérosclérose.

SIGNIFICATION DES SIGLES ET ACRONYMES

***ABCA1**. *ATP-binding Cassette protein A1*.

***LRP**. *Low-density lipoprotein Receptor Protein*.

***IDL**. *Intermediate Density Lipoproteins*.

***RXR**. *Retinoic acid X Receptor*.

***LCAT**. *Lecithin-Cholesterol Acyltransferase gene*.

***SRBI**. *Scavenger Receptor B I*.

***LDR**. *Low-density lipoprotein Receptor*.

***VLDL**. *Very Low Density Lipoprotéins*.

BIBLIOGRAPHIE

Brown MS, Goldstein JL. The SREBP pathway: regulation of cholesterol metabolism by proteolysis of a membrane-bound transcription factor. *Cell* 1997; **89**: 331-40.

Krieger M. Charting the fate of the « good cholesterol »: identification and characterization of the high-density lipoprotein receptor SR-BI. *Ann Rev Biochem* 1999; **68**: 523-58.

Linsel-Nitschke P, Tall AR. HDL as a target in the treatment of atherosclerotic cardiovascular disease. *Nature Rev Drug Discovery* 2005; **4**: 193-205.