

**CHOLESTEROL ALIMENTAIRE
CHOLESTEROLEMIE
CHOLESTEROPHOBIE
" Le point début 93 "**

T H E S E

POUR LE

**DIPLOME D'ETAT
DE DOCTEUR EN PHARMACIE**

présentée et soutenue publiquement le 15 Février 1993

par

Nathalie PIOFFRET

née le 24 Août 1968 à Magnac-Laval (Haute-Vienne)

EXAMINATEURS de la THESE

Monsieur BENEYTOUT, *Professeur* PRESIDENT
Madame DESMAISON, *Maître de Conférences* JUGE
Monsieur PAILLER, *Pharmacien à Bellac* JUGE

UNIVERSITE DE LIMOGES

FACULTE DE PHARMACIE

- DOYEN DE LA FACULTE : Monsieur le Professeur **RABY**
- ASSESSEURS : Monsieur le Professeur **GHESTEM** (1er assesseur)
Monsieur **DREYFUSS**, Maître de Conférences
(2ème assesseur)

PERSONNEL ENSEIGNANT

* PROFESSEUR DES UNIVERSITES

BENEYTOUT Jean-Louis	Biochimie
BERNARD Michel	Physique-Biophysique
BOSGIRAUD Claudine	Microbiologie
BROSSARD Claude	Pharmacotechnie
BUXERAUD Jacques	Chimie organique, Chimie Thérapeutique
CHULIA Albert	Pharmacognosie
CHULIA Dominique	Pharmacotechnie
DELAGE Christiane	Chimie Générale et Minérale
GALEN François Xavier	Physiologie
GHESTEM Axel	Botanique et Cryptogamie
GUICHARD Claude	Toxicologie
HABRIOUX Gérard	Biochimie
LEFORT DES YLOUSES Daniel	Pharmacie galénique
NICOLAS Jean Albert	Bactériologie et Virologie, Parasitologie
LOUDART Nicole	Pharmacodynamie
PENICAUT Bernard	Chimie Analytique et Bromatologie
RABY Claude	Pharmacie Chimique et Chimie Organique
TIXIER Marie	Biochimie

SECRETAIRE GENERAL DE LA FACULTE – CHEF DES SERVICES ADMINISTRATIFS

POMMARET Maryse

A mes parents,

A mes frères et soeurs,

Vous avez su me soutenir et m'encourager tout au long de mes études.

Je vous dédie cette thèse, qu'elle soit le témoignage de ma profonde reconnaissance et de tout mon amour.

A la mémoire de ceux que j'ai tant aimés,

A ma famille,

A mes amis,

Avec toute mon affection.

A Monsieur Jean-Louis BENEYTOU
Professeur des Universités de Biochimie

Je vous remercie de l'honneur que vous me faites en acceptant la présidence de ce jury.

Veillez trouver ici le témoignage de ma sincère reconnaissance pour l'enseignement dispensé au cours de mes études.

A Madame Anne-Marie DESMAISON

Maître de Conférences de Biochimie

Qui m'a donné l'idée de faire ce travail.

Que cette thèse représente un gage de ma reconnaissance pour toute votre gentillesse, votre disponibilité et tous vos précieux conseils.

A Monsieur Jean PAILLER

Pharmacien à BELLAC

Je vous remercie d'avoir accepté de faire partie des membres de ce jury.

Que ce travail soit l'occasion de vous manifester ma sincère gratitude et de vous renouveler toute mon amitié.

PLAN

INTRODUCTION

PREMIERE PARTIE : Le cholestérol : aspects dynamiques et métaboliques

Chapitre 1 – Propriétés physico-chimiques du cholestérol

Chapitre 2 – Digestion et absorption du cholestérol

2-1 – Les différentes origines du cholestérol

2-2 – Mécanisme d'absorption du cholestérol

2-3 – Excrétion fécale du cholestérol

Chapitre 3 – Prise en charge du cholestérol par les lipoprotéines plasmatiques (Lp)

3-1 – Définition, structure, classification, nomenclature des lipoprotéines plasmatiques

3-2 – Métabolisme et rôle physiologique

Chapitre 4 – Biosynthèse du cholestérol

4-1 – Importance quantitative

4-2 – Principales étapes de la biosynthèse

Chapitre 5 – Les différentes fonctions du cholestérol

5-1 – Le cholestérol : précurseur des acides biliaires

5-2 – Le cholestérol : constituant membranaire

5-3 – Le cholestérol : précurseur des hormones stéroïdiennes

SECONDE PARTIE : Les différents facteurs affectant le métabolisme du cholestérol

Chapitre 1 – Le cholestérol alimentaire

- 1-1 – Paramètres modifiant l'absorption du cholestérol alimentaire
- 1-2 – Impact du cholestérol alimentaire sur les
constituants lipidiques sériques
- 1-3 – Réponses métaboliques à l'augmentation de
consommation du cholestérol

Chapitre 2 : Les acides gras

- 2-1 – Généralités
- 2-2 – Impact des acides gras sur le métabolisme du
cholestérol et des lipoprotéines plasmatiques

Chapitre 3 – Les fibres

Chapitre 4 – Les protéines

Chapitre 5 – Le café

Chapitre 6 – Les hormones sexuelles femelles

Chapitre 7 – Le patrimoine génétique

TROISIEME PARTIE : Cholestérol alimentaire et athérosclérose

Chapitre 1 – Mécanismes de l'athérosclérose

Chapitre 2 – Les facteurs de risque de l'athérosclérose

Chapitre 3 – Cholestérol alimentaire et athérosclérose

CONCLUSION

REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

TABLEAUX – FIGURES

ABREVIATIONS

TABLE DES MATIERES

INTRODUCTION

Les cardiopathies ischémiques par athérosclérose coronarienne et leurs complications essentielles que sont angine de poitrine, infarctus du myocarde, mort subite, constituent un des très grands problèmes de santé publique dans les pays industrialisés.

En FRANCE, on constate effectivement que 32 % des causes de mortalité sont d'origine cardiovasculaire soit près du double des cancers qui arrivent en seconde position (36).

Pourtant, très tôt, les chercheurs, conscients de l'existence d'un véritable fléau, ont mené de nombreuses enquêtes épidémiologiques afin de mieux comprendre cette pathologie et de proposer des mesures de prévention efficaces.

Toutes ces études, depuis la célèbre "FRAMINGHAM STUDY" débutée aux ETATS-UNIS en 1948 (35) ont confirmé une notion bien connue des cliniciens selon laquelle l'augmentation du cholestérol sérique est une cause importante des maladies par athérosclérose.

C'est en 1952, à la suite de travaux expérimentaux sur des mammifères non humains, notamment des lapins, que les chercheurs remarquent qu'un régime riche en cholestérol provoque chez ces animaux des lésions artérielles de type athéromateux, et constatent de plus que ces mêmes lésions régressent lorsque le cholestérol est supprimé du régime (36).

Cette observation chez un certain nombre d'animaux est alors rapidement extrapolée à l'homme et les anglo-saxons proposent "the diet heart hypothesis" c'est-à-dire l'hypothèse selon laquelle une diminution de la consommation de cholestérol réduirait l'incidence des cardiopathies ischémiques chez l'homme (68).

Depuis, les études internationales foisonnent et convergent pour prouver que notre alimentation a une répercussion évidente sur la genèse de multiples facteurs de morbidité.

Malgré les nombreuses controverses et vigoureuses polémiques générées par une telle hypothèse, une véritable **cholestérophobie** s'est développée au sein des populations occidentales et outre-atlantique.

Conscients de ce phénomène, les scientifiques se livrent désormais à de multiples expériences visant à réduire le cholestérol des aliments. C'est ainsi, qu'une équipe de chercheurs américains (15) a réussi à faire produire à des poules recevant de la lovastatine, des oeufs appauvris en cholestérol (- 20 %).

D'autres équipes s'emploient également à la mise au point de techniques de "décholestérolisation" d'aliments tels que le lait, le beurre....

De leur côté, les industriels de l'agro-alimentaire, face au succès de la "mode light" n'hésitent pas à substituer des matières premières au sein des aliments (produits animaux par des produits végétaux) pour pouvoir afficher sur leurs produits, les mentions : "sans cholestérol" ou "allégé en cholestérol".

Ainsi, quarante ans après la proposition de l'hypothèse nutritionnelle, il paraît intéressant de faire le point sur l'incidence effective du cholestérol alimentaire sur le taux de cholestérol sérique et la survenue des maladies cardio-vasculaires, et d'évaluer la responsabilité de ce seul facteur par rapport aux autres tant diététiques que génétiques.

Ainsi, nous serons en mesure de juger si ces produits dits "allégés en cholestérol" correspondent à une nouvelle astuce de marketing sans fondement biologique sérieux ou à un réel souci scientifique de répondre aux besoins alimentaires physiologiques des populations saines.

PREMIERE PARTIE

**Le cholestérol : aspects dynamiques et
métaboliques**

Chapitre 1

Propriétés physico-chimiques du cholestérol

Le cholestérol est de loin le stérol le plus abondant dans les tissus des vertébrés, on le trouve chez la plupart des mammifères à une concentration de 1 à 2 mg/g de tissu.

Depuis sa découverte par Poulletier de la Salle au XVIII^{ème} siècle dans la bile, d'où son nom (en grec Kohle : bile, stéros : solide), il a fait l'objet d'un nombre considérable de travaux, ce qui permet non seulement d'en connaître la structure et les propriétés physico-chimiques mais surtout son métabolisme et son rôle dans l'organisme.

C'est un alcool polycyclique identifié chimiquement sous le nom de 3-hydroxy-5-6 cholestène.

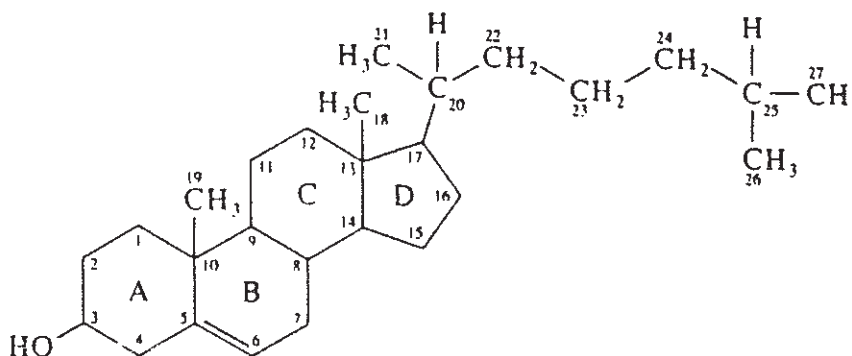


Figure 1.1: Présentation de la structure du cholestérol (66)

Cette molécule est constituée presque exclusivement de carbone et d'hydrogène, on ne trouve en effet qu'un seul atome d'oxygène dans un groupement hydroxyle (-OH) lequel confère au cholestérol la propriété de former des esters avec les acides gras. C'est essentiellement sous forme estérifiée qu'il se trouve dans les tissus et plus particulièrement au niveau du foie, des surrénales, de la peau et surtout du système nerveux (20 mg/g de tissu) (53).

Le cholestérol est très peu soluble dans l'eau, ce qui est à la base de ses nombreuses fonctions physiologiques vitales (constituant des membranes cellulaires et des gaines de myéline).

Toutefois, son insolubilité pose le problème de son transport dans les différents compartiments de l'organisme principalement aqueux et le prédispose à former des dépôts pathogènes tels que des calculs dans la vésicule biliaire ou des plaques athéromateuses dans les artères (7).

Chapitre 2

Digestion et absorption du cholestérol

2.1 Les différentes origines du cholestérol

Le cholestérol présent dans la lumière intestinale provient de 3 sources : alimentaire, biliaire et intestinale.

2.1.1 Alimentaire

L'apport en cholestérol alimentaire, varie considérablement dans le monde, mais dans les pays industrialisés on estime que l'alimentation fournit une quantité moyenne de 300 à 750 mg de cholestérol par jour dont 85-90 % sous forme libre.

Aux Etats-Unis, le ministère de l'agriculture indique une consommation quotidienne moyenne de 304 mg chez les femmes et 435 mg chez les hommes (9).

Il provient essentiellement de la viande, des oeufs, des abats et des produits laitiers (cf tableau suivant).

Table 2.1: Teneur en cholestérol de quelques aliments (mg/100 g) d'après (46) et (51)

<u>ABATS</u>		<u>FROMAGES</u>	
Cervelle	1800 à 3100	Gruyère	100
Rognon	375 à 500	Parmesan	90
Foie de veau	330 à 460	Roquefort	90
Ris de veau	280 à 400	Camembert	70 à 90
Coeur de boeuf	230		
Langue de boeuf	140		
<u>OEUFS</u>		<u>LAIT ET LAITAGES</u>	
Oeuf entier	548	Yaourt nature	7
Blanc d'oeuf	0	Lait entier	10 à 14
Jaune d'oeuf	1602	Lait demi-écrémé	9
		Lait écrémé	3
<u>MAYONNAISE</u>	260	<u>CORPS GRAS LAITIERS</u>	
<u>CHARCUTERIE</u>		Beurre	250
Pâté de foie	420	Crème fraîche	
Saucisson	100	(30 %)	100
Boudin	100	Crème fraîche	
Rillettes	90 à 100	(20 %)	70
Lard	95		
Jambon cuit	90	<u>CRUSTACES</u>	
Jambon cru	60	Homard-Langouste	200-250
		Crevette	125-150
<u>LAPIN</u>	90	Crabe	125
<u>VIANDES</u>		<u>COQUILLAGES</u>	
Boeuf	70 à 90	Coquilles St Jacques	70
Agneau-mouton	80	Moules	50
Veau	90	Huîtres	50
cheval	80		
Porc	60 à 70	<u>POISSONS</u>	
<u>VOLAILLES</u>		Oeufs de poisson	300 à 350
Poulet	60 à 110	Sardine à l'huile	120
Canard	110	Thon blanc	55 à 130
Dinde	60 à 90	Maquereau	80
		Truite	60-80
		Saumon cru	60-70
		Rouget	70
		Anchois	65
		Flétan-merlan	55-60
		Morue-sole	50
		Cabillaud	45-50

2.1.2 Biliaire

Dans les conditions physiologiques normales, la bile apporte environ 700 à 1250 mg/24 h de cholestérol dans l'intestin mais ce débit peut être modifié par différents facteurs notamment la quantité de cholestérol alimentaire absorbé (cf. les mécanismes de compensation).

80 % du cholestérol biliaire provient du catabolisme des lipoprotéines plasmatiques, le reste est directement sécrété par le foie.

Il est déversé dans la partie haute de l'intestin grêle sous forme de micelles mixtes, facilement absorbables (53).

2.1.3 Intestinale

Comme toutes les cellules de l'organisme, excepté les cellules nerveuses et les hématies, celles de la muqueuse intestinale sont capables de synthétiser le cholestérol à partir de l'acétate (cf la synthèse du cholestérol).

Ainsi, connaissant son intense renouvellement, on estime que sa desquamation continue représente la source majeure d'excrétion de cholestérol endogène dans l'intestin.

2.2 Mécanisme d'absorption du cholestérol

La très faible quantité de cholestérol estérifié est hydrolysée par une cholestérol-estérase pancréatique. Le cholestérol libre insoluble dans l'eau, subit une solubilisation micellaire, franchit la phase aqueuse et diffuse passivement dans les cellules mucosales au niveau du jéjunum.

Les acides biliaires jouent un rôle fondamental dans cette étape de solubilisation et leur action est renforcée par la présence de lipides polaires tels que la lécithine. Ce phénomène explique l'augmentation du taux d'absorption du cholestérol lors d'un régime riche en graisses.

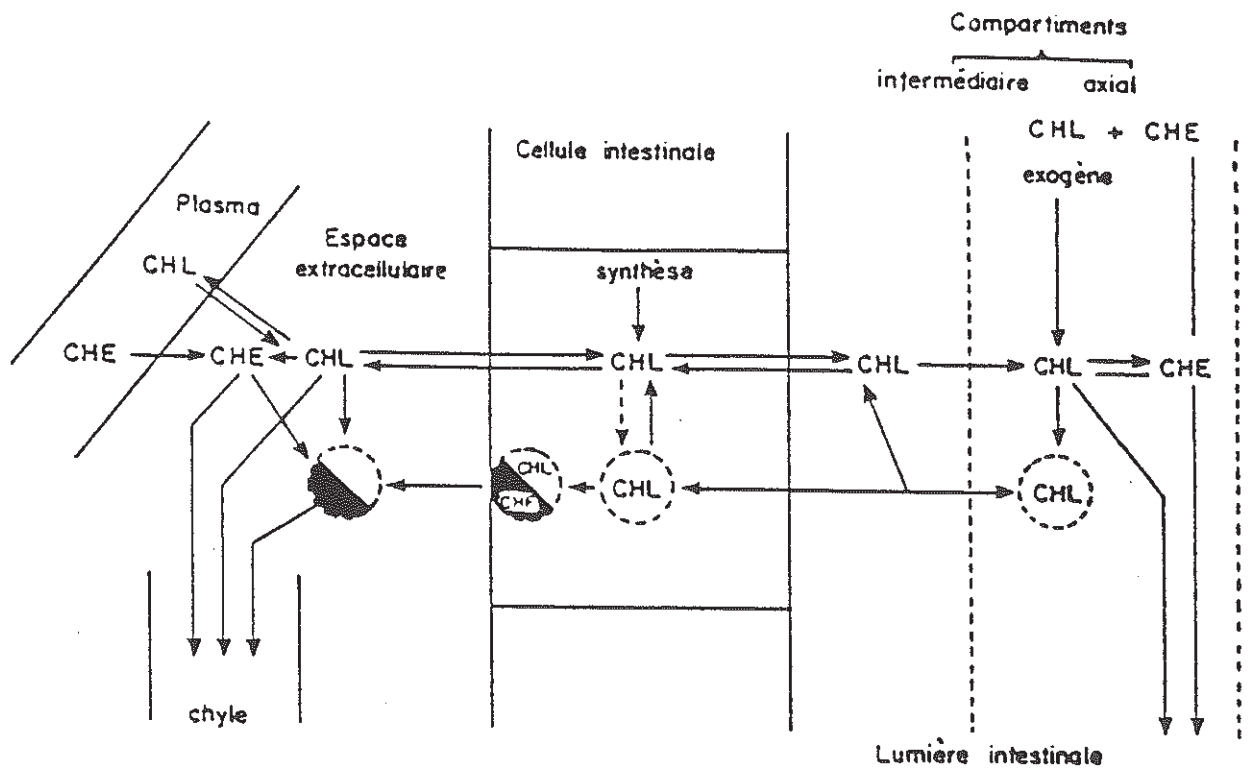
Dans l'entérocyte s'effectue un certain nombre d'échanges de cholestérol libre provenant du lumen, des membranes intra-cellulaires et de la synthèse intracellulaire.

80 % du cholestérol est ensuite réestérifié sous forme essentiellement d'esters d'acides oléique et linoléique, grâce à l'action de l'acyl-cholestérol-acyl-transférase (ACAT).

A ce niveau, l'efficacité d'action de cette enzyme constitue un facteur de contrôle de l'absorption du cholestérol.

Enfin, une fraction du cholestérol estérifié s'associe à des phospholipides, des triglycérides et apoprotéines pour synthétiser un complexe lipido-protéique, précurseur des chylomicrons et des VLDL (very low density lipoprotein).

Ces lipoprotéines naissantes, après passage dans l'espace extracellulaire, pénètrent dans les canaux chylifères et gagnent la circulation générale via le canal thoracique (cf figure suivante).



CHL : cholestérol libre – CHE : cholestérol estérifié

Figure 2.1: Principales étapes de l'absorption intestinale du cholestérol (53)

2.3 Excrétion fécale du cholestérol

Bien que passive, l'absorption du cholestérol luminal (d'origine alimentaire et endogène) n'est pas totale et d'intensité très variable, aussi une partie se retrouve excrétée dans les fécès.

Au cours de son transit dans le caecum et le colon, il subit l'action de la flore microbienne et se trouve transformé en stéroïdes neutres (essentiellement sous forme de coprostanol) (49).

Chapitre 3

Prise en charge du cholestérol par les lipoprotéines plasmatiques (Lp)

3.1 Définition, structure, classification, nomenclature des lipoprotéines plasmatiques

Dans la lymphe et le plasma des mammifères, le cholestérol et la plupart des autres lipides (les acides gras libres étant transportés par l'albumine) circulent, associés à des protéines spécifiques (les apoprotéines) sous forme d'édifices macromoléculaires appelés **lipoprotéines**.

Les lipoprotéines sont synthétisées dans le foie, l'intestin ou formées dans le plasma par transformation d'autres lipoprotéines.

Elles constituent une famille de particules sphériques, hétérogènes mais dont la structure générale semble obéir au modèle pseudo-micellaire (63) dans lequel on décrit deux zones concentriques :

– un noyau central lipidique, hydrophobe où sont stockés les lipides très apolaires (esters de cholestérol et triacylglycérols),

– une couche périphérique amphipathique (c'est-à-dire constituée de molécules ayant un pôle hydrophile et un pôle hydrophobe) contenant des apoprotéines associées à des phospholipides et du cholestérol libre (cf. figure).

Les lipoprotéines peuvent être classées selon leur mobilité électrophorétique, leur taille, leur composition en apoprotéine ou plus généralement par leur densité hydratée.

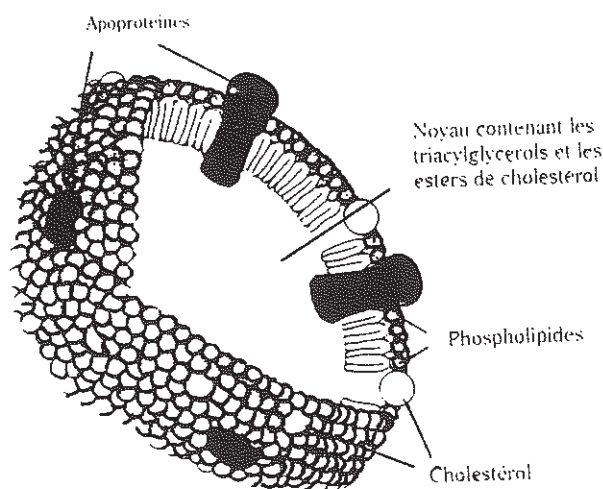


Figure 3.1: Structure d'une lipoprotéine (66)

L'ultracentrifugation a permis d'isoler cinq classes de lipoprotéines. Dans l'ordre de densité croissante, on distingue :

- les chylomicrons
- les VLDL
- les IDL
- les LDL
- Les HDL séparées en HDL₂ et HDL₃.

Leurs caractéristiques principales sont résumées dans le tableau suivant.

Sur le plan de la taille, on remarque une différence notable entre les lipoprotéines riches en triglycérides (chylomicrons et VLDL) et les LDL et HDL. Ainsi, on peut supposer que les premières resteront dans l'espace

intravasculaire alors que les secondes pourront diffuser même intactes, à travers la barrière endothéliale (63).

Table 3.1: Caractères structuraux et composition moléculaire des différentes lipoprotéines (63)

	<i>Chylomicrons</i>	<i>VLDL</i>	<i>LDL</i>	<i>HDL2</i>	<i>HDL3</i>
Densité (g/ml)	< 0,94	0,94-1,006	1,006-1,019 (LDL1) 1,019-1,063 (LDL2)	1,063-1,125	1,125-1,210
Mobilité électrique	Origine	pré-β	β	α	α
Poids moléculaire (d × 10 ⁻⁶)	100-5 000	7,5-12,5	3-4(LDL1) 1,8-2,5(LDL2)	0,36-0,40	0,18-0,20
Diamètre moyen (nm)	120	43	22	10	8
Volume moyen (mm ³ × 10 ⁻³)	905	41,60	5,60	0,52	0,27
Composition moléculaire					
Apo-A1	10			4-5	3
Apo-A2	5			1-2	1
Apo-B48	2				
Apo-B100		1	1		
Apo-C1	29	5		} 1	} 1
C2	37	13	0-1		
C3	86	37	0-1		
Apo-E	2	6	0-1	0-1	
Phospholipides	9 000	3 210	800	129	62
Cholestérol libre	7 600	2 180	640	39	11
Cholestérol estérifié	7 600	1 980	1 468	126	60
Triglycérides	98 000	7 000	130	+/-	+/-

Chez l'homme, au moins 12 apoprotéines différentes ont été identifiées au sein des lipoprotéines.

Elles sont synthétisées au niveau du réticulum endoplasmique granuleux des cellules impliquées dans la sécrétion des lipoprotéines et sont en quelque sorte "la partie intelligente" de ces lipoprotéines.

En effet, outre leur rôle structural, elles sont indispensables à la solubilisation des lipides dans le plasma et certaines interviennent comme co-facteurs des enzymes et/ou comme ligands des récepteurs participant au métabolisme des lipoprotéines (cf. tableau suivant).

Table 3.2: Principales apoprotéines ==> participation aux Lp et rôles métaboliques (63)

Apoprotéines	Poids moléculaire ($\times 10^{-3}$ d)	Lieu de synthèse et sécrétion	Devenir intra-plasmatique	Participations aux lipoprotéines Mole %	Fonctions métaboliques
A1	28	Intestin (foie) CM	Echangée des CM - HDL	HDL : 45 CM : 5	Activateur de la LCAT (+ + +) Captation récepteur-dépendante des HDL (foie, cortex surrénal)
A2	17 (dimère)	Intestin (foie)	?	HDL : 22 CM : 3	Modulateur de la lipase hépatique (?) Compétition avec apo-A1 à la surface des HDL
B48	264	Intestin CM	Passé des CM aux remnants de CM	CM : 1-2	Transport des TG, CE, CL d'origine alimentaire Reconnaissance des particules par les récepteurs cellulaires
B100	560	Foie VLDL	Passé des VLDL IDL -> LDL	VLDL : 2 LDL : 73	Transport des TG, CE et CL synthétisés par le foie Captation récepteur-dépendante des LDL par les tissus
C1	6.33	Foie (intestin)	Echangées des HDL aux VLDL et retransférées	CM : 18 VLDL : 8 HDL : 17	Activateur LCAT (+)
C2	8.84	HDL	aux HDL durant la lipolyse	CM : 22 VLDL : 20 HDL : 2	Activateur LPL (+ + +)
C3	8.77			CM : 50 VLDL : 60 HDL : 7	Inhibition de la LPL (\pm) Inhibition du récepteur hépatique à l'apo-E
E	33	Foie HDL	Echangés des HDL aux VLDL	CM 1 VLDL 9 LDL 3 HDL 1	Participation à la reconnaissance des LDL (récepteur apo-B-E) HDL1 remnants de CM (récepteur apo-E pur)

Abréviations :

CM : chylomicrons -

VLDL : very low-density lipoprotein -

LDL : low density lipoprotein -

HDL : high density lipoprotein -

LPL : lipoprotein lipase -

LCAT : lecithin cholesterol acyl transferase - TG : triglycérides CE : cholestérol estérifié -

CL : cholestérol libre.

3.2 Métabolisme et rôle physiologique des lipoprotéines

3.2.1 Les chylomicrons

Ce sont les lipoprotéines les plus grosses. Elles n'apparaissent qu'en période post-prandiale précoce.

Les "chylomicrons naissants" synthétisés dans l'entérocyte sont constitués de triglycérides, de cholestérol libre et estérifié, d'apoprotéine A et B₄₈. Cette dernière apoprotéine est indispensable à la synthèse des chylomicrons, les sujets incapables de la synthétiser souffrent d'un défaut d'absorption des lipides alimentaires (46).

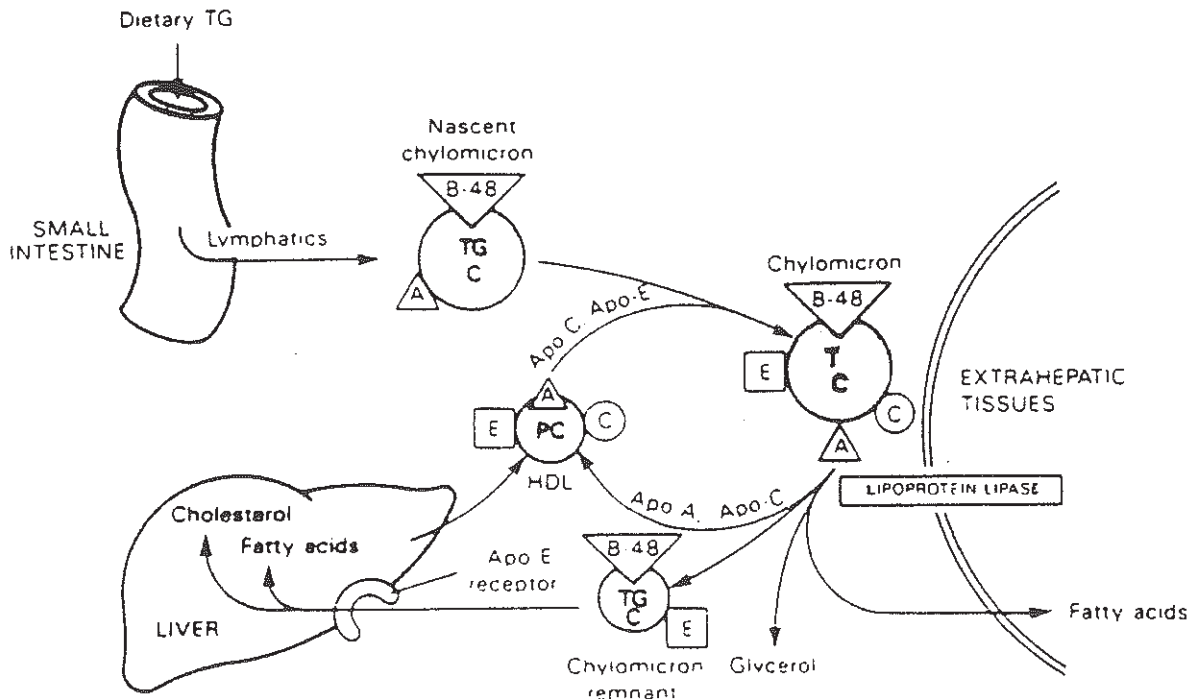
Ils acquièrent ensuite d'autres apoprotéines notamment C et E à partir des HDL.

Lorsqu'ils pénètrent dans le plasma, ils deviennent les substrats de la lipoprotéine lipase (LPL) enzyme située à la surface des cellules endothéliales des capillaires sanguins, dont l'activateur est l'apoprotéine C_{II}. La lipoprotéine lipase hydrolyse les triglycérides en mono et diglycérides et en acides gras qui sont soit utilisés pour une production immédiate d'énergie, soit stockés (30).

Parallèlement à la délipidation, les chylomicrons s'enrichissent en cholestérol estérifié provenant des HDL. En échange, les chylomicrons donnent triglycérides, apo A, apo C aux HDL et deviennent de petites particules résiduelles appelées **remnants**, ils sont captés par le foie grâce aux récepteurs apo E.

Selon MYANT (56), cette captation existerait au niveau des tissus périphériques tel le coeur, mais jouerait un rôle mineur dans le catabolisme des chylomicrons.

La clairance par le foie des particules résiduelles est en général rapide, ce qui explique la demi-vie très courte des chylomicrons : 15 à 30 minutes (63),(49), (46), (26).



TG : triglycérides - C : cholestérol libre + estérifié - P : phospholipides - A, B₄₈, C et E sont des apoprotéines.

Figure 3.2: Métabolisme des chylomicrons (49)

3.2.2 Les VLDL

Ces lipoprotéines sont essentiellement synthétisées par les hépatocytes ; elles sont riches en triglycérides, cholestérol, apo B₁₀₀, C et E ; mais elles peuvent également être synthétisées par l'intestin en dehors des périodes post-prandiales, elles renferment alors l'apo B₄₈ et non B₁₀₀ (63), (78).

Comme les chylomicrons, dans le plasma elles subissent l'action de la lipoprotéine lipase, s'enrichissent en cholestérol estérifié provenant des HDL en échange de triglycérides et d'apo C. On obtient alors des particules de taille réduite, les IDL, qui sont pour une partie directement captées par le foie, alors que l'essentiel est transformé en LDL par enrichissement en cholestérol estérifié et perte d'apo C et E.

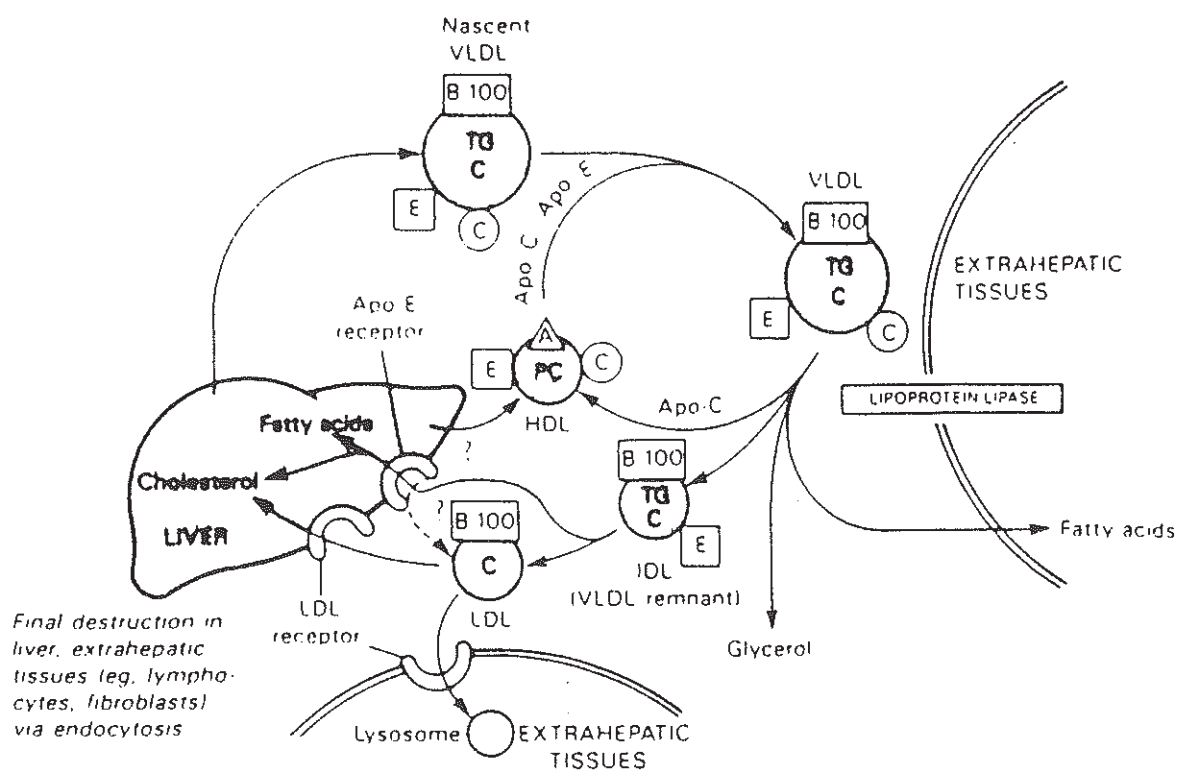


Figure 3.3: Métabolisme des VLDL (49)

3.2.3 Les LDL

Comme nous venons de le voir, elles dérivent d'un enrichissement des IDL en cholestérol estérifié, apo B et d'une perte d'apo C et E. Ainsi, deux facteurs déterminent la vitesse de leur apparition dans le plasma :

- la vitesse de synthèse de l'apo B,
- la vitesse du catabolisme des VLDL en IDL fonction de l'efficacité de la lipoprotéine lipase.

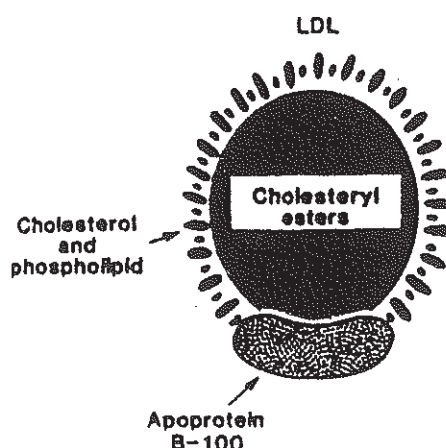


Figure 3.4: Modèle schématique d'une particule LDL (49)

Les mécanismes du catabolisme des LDL ont longtemps été ignorés. Ce n'est qu'en 1985 que BROWN et GOLDSTEIN (prix Nobel) décrivent un récepteur aux LDL (23).

Ce récepteur est un modèle d'interaction spécifique, rencontré dans un grand nombre de cellules comme les fibroblastes, les cellules endothéliales et musculaires lisses. C'est une glycoprotéine de 839 acides aminés qui se lie avec une haute affinité à l'apo B₁₀₀ et l'apo E des LDL.

Après captation des particules LDL par le récepteur, le complexe "récepteur-LDL" est internalisé et subit une dégradation lysosomiale. Le récepteur libéré est recyclé alors que le cholestérol estérifié est hydrolysé par la cholestérol-ester-hydrolase-acid pour être directement utilisé par la cellule. Lorsque les apports deviennent supérieurs aux besoins cellulaires, un système de retro-contrôle se déclenche pour éviter toute surcharge intra-cellulaire. Ainsi, le cholestérol en excès :

- active l'acylCoA-cholestérol-acyl-transférase (ACAT), enzyme indispensable pour le stockage des esters de cholestérol,
- inhibe directement l'HMG CoA réductase, enzyme clé de sa biosynthèse,
- enfin, il réprime la synthèse des récepteurs aux LDL en intervenant au niveau de leur transcription (63), (3) (cf. figure suivante).

Ce système d'épuration du cholestérol par les récepteurs apo B/E existe probablement dans tous les tissus mais le foie constitue l'organe principal puisqu'il capte environ 70 % des LDL circulantes. (45), (36)

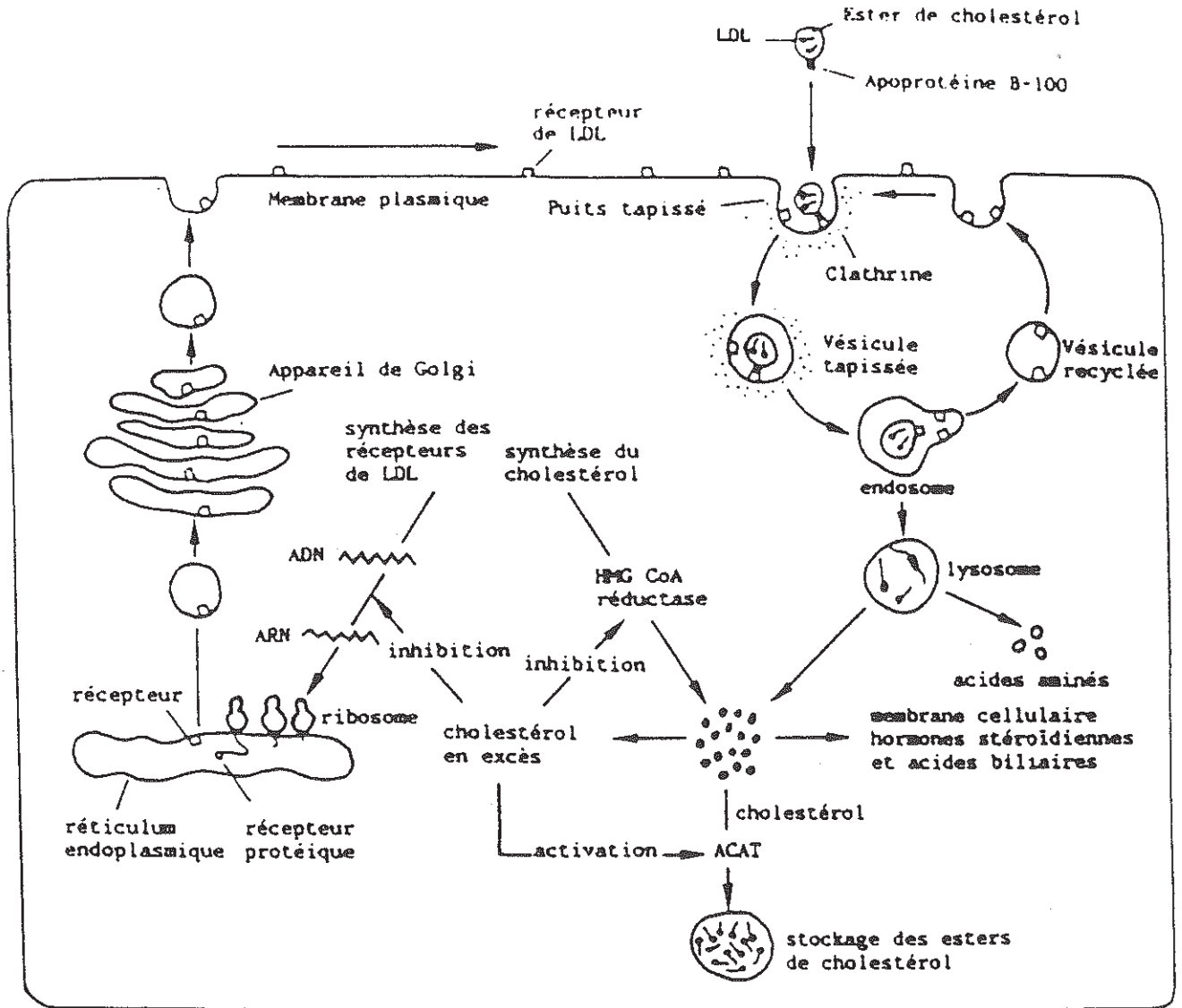


Figure 3.5: Récepteur cellulaire aux LDL et catabolisme des LDL dans la cellule hépatique (45)

A côté de cette voie catabolique classique, il existe un autre mécanisme de dégradation possible des LDL et plus particulièrement des LDL modifiées (oxydées, acétylées). Il s'agit d'une fixation des LDL par des récepteurs situés sur les macrophages, appelés récepteurs "scavenger". Mais cette voie non spécifique concernant le phénomène d'athérosclérose sera décrite dans le chapitre : cholestérol et athérosclérose.

3.2.4 Les HDL

Les HDL constituent un groupe hétérogène de lipoprotéines de petite taille parmi lesquelles on distingue les HDL₂, HDL₃ et accessoirement les HDL₁ ou HDL_C.

Ces dernières, de densité plus faible, n'apparaissent qu'après un repas riche en cholestérol, elles se caractérisent par leur richesse en apo E et en cholestérol (47).

Les HDL ont une double origine :

- tissulaire (hépatique et intestinale)
- plasmatique.

Les particules d'origine hépatique contiennent de fortes proportions d'apo A_{II}, E et C mais aussi des phospholipides et du cholestérol libre alors que celles provenant de l'intestin sont riches en apo A_I et en cholestérol estérifié.

En fait, il ne s'agirait pas d'une synthèse proprement dite mais d'une sécrétion d'apoprotéines isolées qui recevant divers constituants lipidiques, constitueraient des HDL "naissantes" discoloïdales (cf. figure suivante).

Par contre, une origine clairement établie est la formation de HDL à partir des constituants de surface libérés dans le plasma lors de la lipolyse des chylomicrons et des VLDL. D'après NIKKILA (58), une carence en lipoprotéine lipase abaisse de 75 % la concentration de HDL.

Leur rôle est capital. Elles contribuent à l'élimination par le foie, du cholestérol en excès dans les cellules périphériques.

Les HDL se fixent à la surface des cellules grâce aux récepteurs spécifiques capables de reconnaître l'apo A_I, l'apo A_{II} et l'apo A_{IV}.

A partir de cette interaction, le cholestérol libre intra-cellulaire peut être capté par la particule d'HDL par simple diffusion.

Au sein des HDL, il subit alors l'action de la lécithin-cholestérol-acyl-transférase (LCAT). Cette enzyme, en présence de son activateur physiologique l'apo A₁, catalyse le transfert d'un acide gras (issu des phospholipides) sur le cholestérol. Cette étape d'estérification est immédiatement suivie de l'enfouissement de la molécule de cholestérol estérifié dans le centre de la particule, laissant ainsi vacants des sites de surface pour d'autres molécules de cholestérol libre.

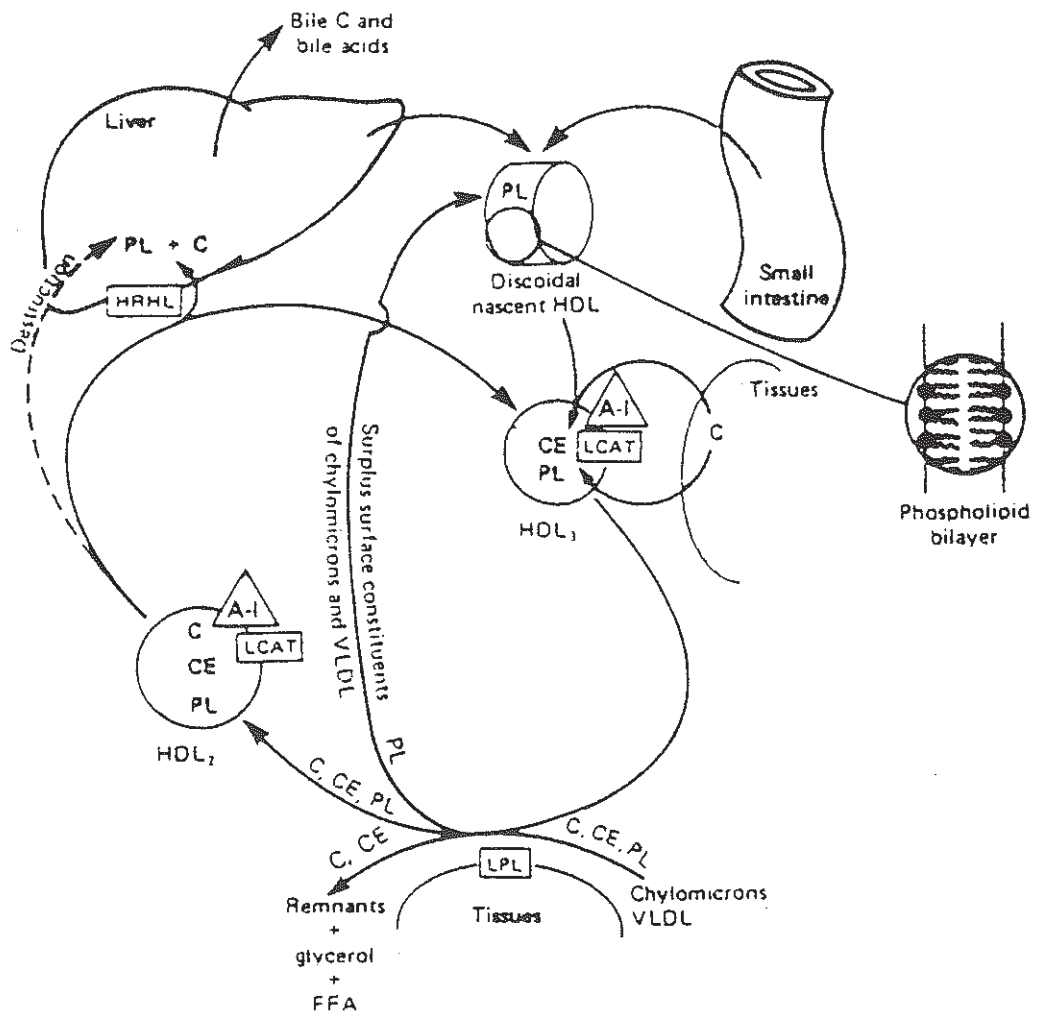
Ces particules arrondies (ou HDL₂) perdent une fraction des molécules de cholestérol estérifié, au profit des VLDL et leurs remnants, et s'enrichissent en retour en triglycérides. Par ce processus, une fraction importante du cholestérol initialement transporté par les HDL, se retrouve finalement dans le noyau des LDL.

Enfin, la captation des molécules de cholestérol estérifié par le foie, constitue l'étape ultime de la voie de retour du cholestérol. Elle comporte deux mécanismes différents :

- le cholestérol estérifié des LDL est capté par le foie grâce à l'internalisation puis la dégradation de ces particules de faible densité,

- le cholestérol estérifié des HDL₂ retourne au foie après hydrolyse de ces dernières, par la lipase hépatique attachée à l'endothélium des capillaires sanguins hépatiques.

Ainsi, grâce à leur fonction primordiale dans la voie de retour du cholestérol, les HDL sont considérées comme les particules protectrices vis à vis du risque athéromateux (64).



C : cholestérol libre
 CE : cholestérol estérifié
 PL : phospholipides,
 FFA : free fatty acids,
 HRHL : heparin-releasable hepatic lipase.

Figure 3.6: Métabolisme des HDL (49)

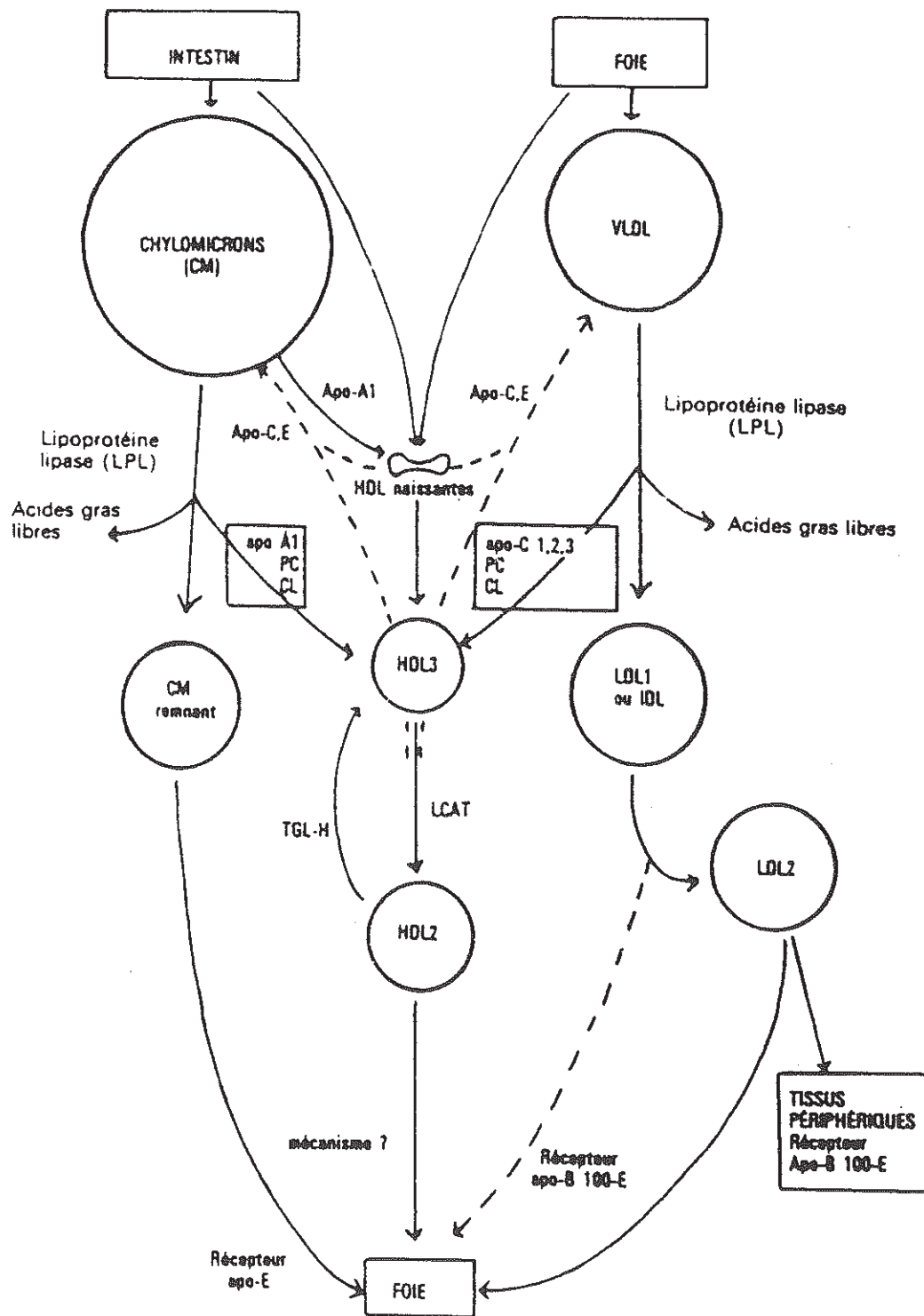


Figure 3.7: Métabolisme des lipoprotéines dans l'organisme (63)

Chapitre 4

Biosynthèse du cholestérol

4.1 Importance quantitative

Avant même l'utilisation de traceurs isotopiques, on savait que l'organisme des mammifères était capable de synthétiser du cholestérol, aujourd'hui, il est possible de le quantifier.

A l'exception des hématies et des cellules nerveuses, la biosynthèse du cholestérol a lieu dans tous les tissus (peau, aorte, cortex surrénalien, testicules...) mais le foie et l'intestin sont les seuls organes qui contribuent quantitativement à la production du cholestérol circulant.

FEREZOU (17) a évalué le débit du cholestérol endogène à 500-1000 mg/jour. Sachant que l'alimentation n'apporte que 0,3 à 0,5 g de cholestérol par jour (6), on en déduit que l'essentiel du cholestérol de l'organisme est d'origine endogène.

4.2 Principales étapes de la biosynthèse

Le mécanisme de synthèse de cette molécule complexe a suscité l'intérêt de nombreux chercheurs si bien qu'aujourd'hui, on connaît l'origine de tous les atomes de la molécule.

4.2.1 De l'acétyl CoA au mévalonate

La synthèse débute par la condensation de deux molécules d'acétyl CoA dans la fraction microsomique de la cellule. Cette étape réversible, aboutit à la formation d'acéto-acétyl CoA, lequel se condense à son tour, avec une autre molécule d'acétyl CoA pour donner le 3-hydroxy-3-méthylglutaryl-CoA.

L'étape suivante, c'est-à-dire la réduction de l'hydroxy-méthylglutaryl CoA en mévalonate, est très importante puisqu'elle est sous la dépendance d'une enzyme clé : l'HMG CoA réductase.

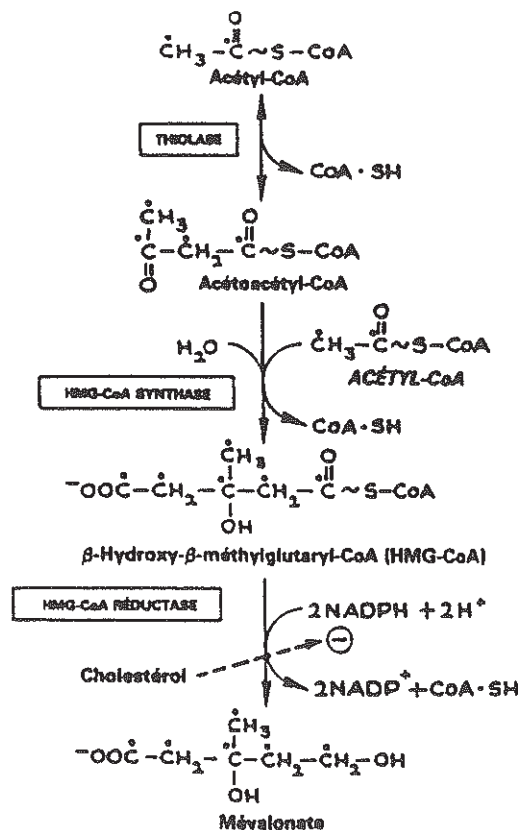


Figure 4.1: Biosynthèse du mévalonate (6)

Ainsi, la quantité de cholestérol synthétisé dépend de cette enzyme, elle-même sous l'influence de nombreux facteurs :

– **les variations circadiennes** : chez les animaux/ les souris, hamster, gerboise (54), comme chez l'homme (61), l'activité de l'HMG-CoA réductase est multipliée par 5 la nuit,

– **la sécrétion d'hormones** surrénaliennes, thyroïdiennes, stimulent l'enzyme.

Mais le facteur déterminant est la concentration de cholestérol libre dans les microsomes de la cellule (21).

Nous verrons par la suite que le cholestérol alimentaire est capable d'intervenir sur l'activité de cette enzyme et donc sur la régulation de la cholestérogénèse.

4.2.2 Du mévalonate au cholestérol

Les intermédiaires entre le mévalonate et le cholestérol sont nombreux. Nous ne citerons que les principaux et sans en détailler la synthèse puisque ces étapes ne dépendent pas de catalyseurs soumis à régulation.

A partir du mévalonate, par perte de CO_2 , on aboutit à la formation d'unités isopréniques ; six d'entre elles se condensent pour donner le squalène. Ce dernier par cyclisation donne naissance à un stérol : le lanostérol. Enfin, après un certain nombre de réactions enzymatiques (douze), on obtient le cholestérol (cf. figure suivante).

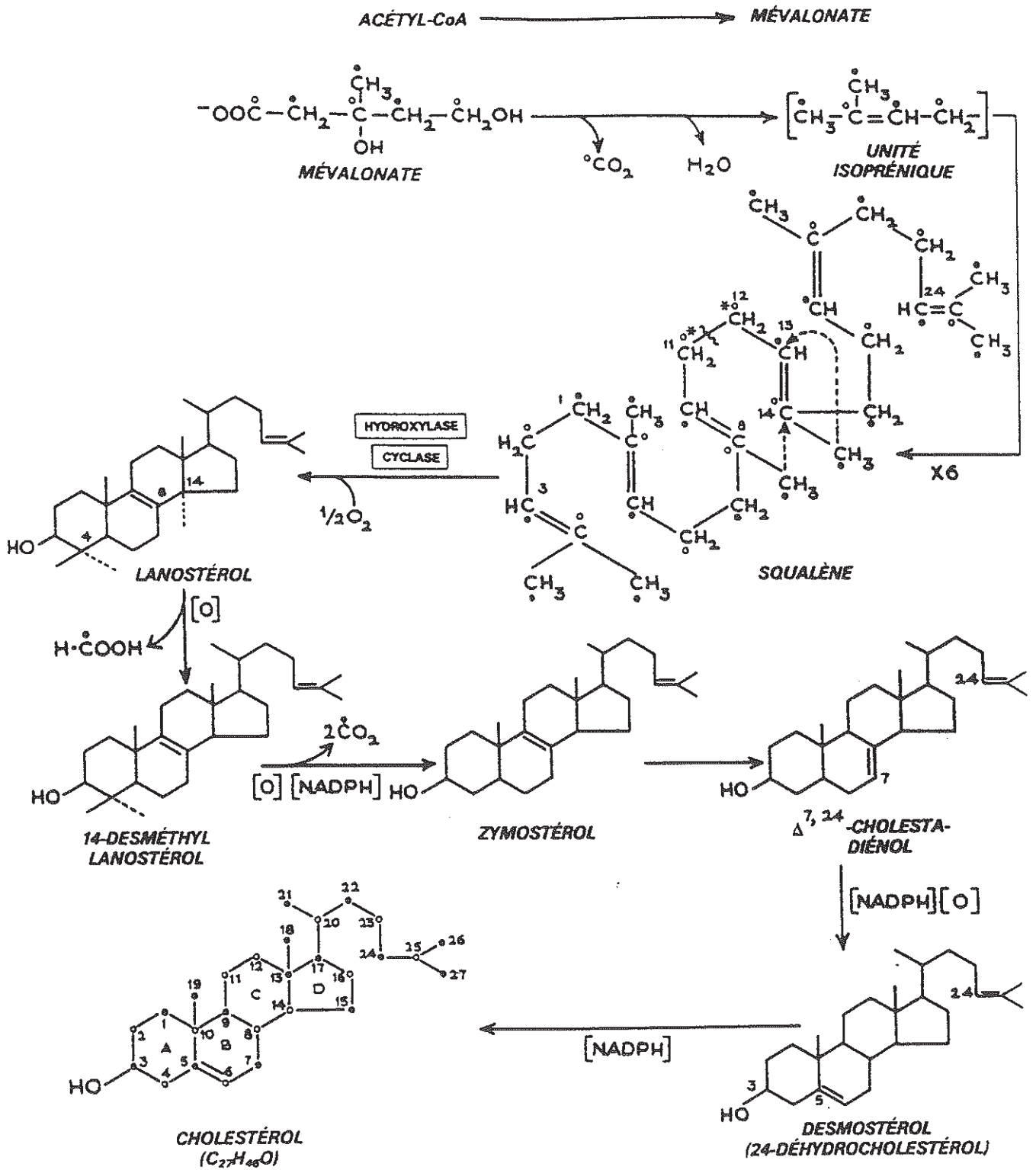


Figure 4.2: Biosynthèse du cholestérol (6)

Chapitre 5

Les différentes fonctions du cholestérol

5.1 Le cholestérol : précurseur des acides biliaires

Les acides biliaires sont synthétisés dans le foie à partir du cholestérol fabriqué in situ et à un moindre degré du cholestérol des HDL.

Cette voie catabolique constitue la voie majeure d'élimination du cholestérol de l'organisme.

La première étape catalysée par la 7α -hydroxylase conduit à la formation des acides biliaires primaires : l'acide cholique et l'acide chénodésoxycholique.

Après conjugaison avec la taurine, la glycine ou des ions sulfates, ils sont sécrétés dans la bile et déversés dans la lumière intestinale selon un débit de 20 à 30 g/jour. Lors de leur séjour dans le tractus digestif, ils sont transformés par les bactéries intestinales (déconjugaison, 7α -déshydroxylation) en acides biliaires secondaires : l'acide désoxycholique et l'acide lithocholique (cf figure suivante).

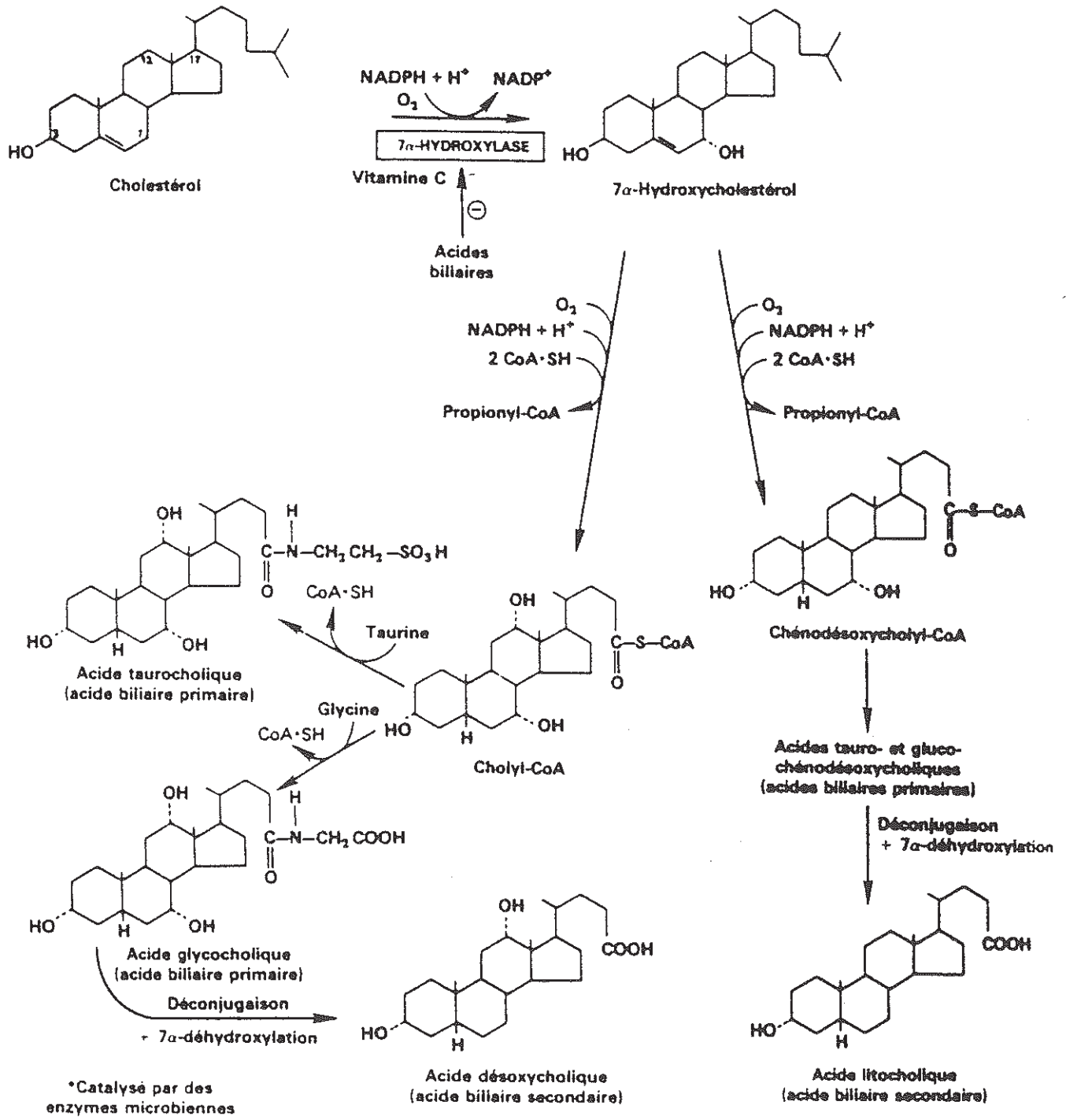


Figure 5.1: Biosynthèse et dégradation des acides biliaires (6)

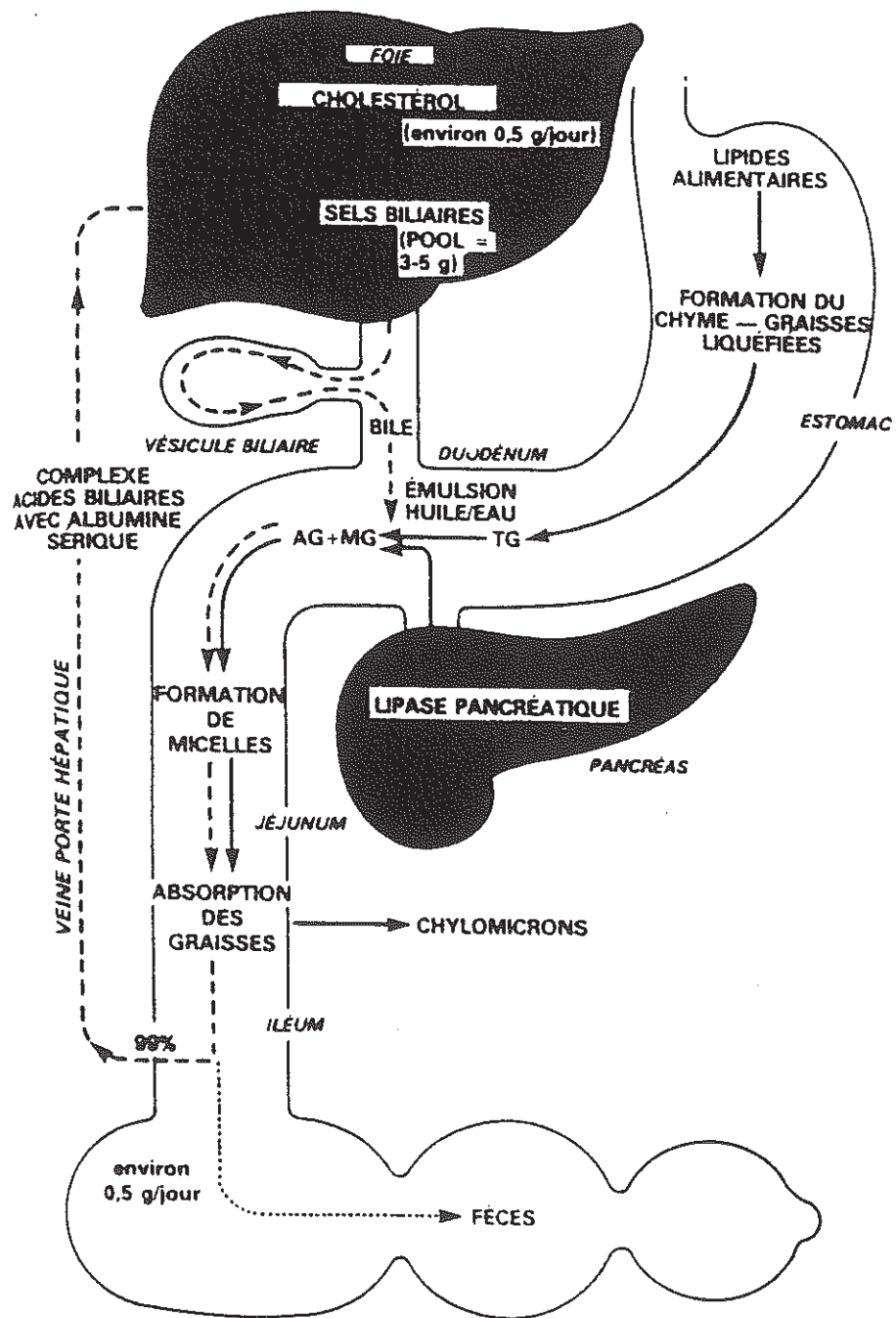
Après avoir participé à la solubilisation du cholestérol non transformé, à l'hydrolyse et à l'absorption des lipides, plus de 90 % des acides biliaires (excepté l'acide lithocholique) sont réabsorbés au niveau de l'iléon. Après absorption passive et transport actif spécifique, ils retournent au foie par la veine porte (cf figure suivante).

Cette circulation entéro-hépatique est si efficace que chaque jour le pool d'acides biliaires traverse l'intestin 6 à 10 fois.

Dans les conditions physiologiques normales la perte fécale est faible, environ 500 mg/jour, elle est compensée par une synthèse hépatique équivalente. Ce contrôle par rétro-inhibition a été clairement mis en évidence chez des rats ayant subi une résection de l'iléon distal. Dans cette expérience, la circulation entéro-hépatique étant interrompue, on a constaté un accroissement de la conversion du cholestérol en acides biliaires par stimulation de la 7 α hydroxylase.

Parallèlement, pour répondre à cette demande accrue en cholestérol, on observe une stimulation de l'HMG-CoA réductase et une augmentation de l'expression des récepteurs aux LDL au niveau hépatique. Il en résulte donc une baisse du cholestérol plasmatique par augmentation de son catabolisme périphérique (20).

Nous le verrons dans la suite de notre exposé, certaines fibres alimentaires interfèrent avec le métabolisme des lipides en séquestrant les acides biliaires dans l'intestin et sont donc du fait de ce mode d'action vivement conseillées pour lutter contre l'hypercholestérolémie.



Les tirés (- - -) indiquent la circulation entéro-hépatique des sels biliaires.

TG : triacylglycérol – MG : monoacylglycérol

AG : acides gras à longue chaîne.

Figure 5.2: Circulation entéro-hépatique des sels biliaires et digestion des lipides (50)

5.2 Le cholestérol : constituant membranaire

Le cholestérol est une molécule compacte et rigide qui peut s'insérer entre les molécules de phospholipides et de glycolipides et donc diminuer la fluidité des membranes et augmenter leur cohésion mécanique.

Il joue également un rôle irremplaçable dans la composition des gaines de myéline (46).

5.3 Le cholestérol : précurseur des hormones stéroïdiennes

Au niveau du cortex surrénalien et des gonades, le cholestérol est converti en hormones stéroïdiennes : progestérone, androgènes, estrogènes, gluco et minéralo-corticoïdes. Enfin, il est le précurseur du 7-déshydrocholestérol, lequel sous l'action des ultra-violets est transformé en vitamine D₃, vitamine essentielle dans le métabolisme calcique.

Comme nous venons de le voir, le cholestérol est une molécule indispensable à la vie car elle assure plusieurs fonctions biologiques capitales, pourtant, il perd de plus en plus sa bonne réputation de molécule vitale pour se métamorphoser en ennemi public, principal coupable des ravages provoqués par l'athérosclérose.

SECONDE PARTIE

**Les différents facteurs affectant le métabolisme
du cholestérol**

Les grandes étapes du métabolisme du cholestérol ayant été décrites, nous allons maintenant nous intéresser aux différents facteurs diététiques et génétiques susceptibles de perturber l'homéostasie du cholestérol.

Ainsi, nous pourrions apprécier l'importance de l'impact du cholestérol alimentaire sur le cholestérol total.

Chapitre 1

Le cholestérol alimentaire

Au cours des dernières décennies, les chercheurs en s'inspirant de l'hypothèse lipidique, ont entrepris de nombreuses investigations pour tenter d'établir une corrélation positive entre la consommation de cholestérol et son taux dans le sang. Les premiers essais réalisés sur des animaux ont montré une corrélation significative entre ces deux paramètres mais aujourd'hui, il est clairement établi que notre organisme se comporte vis à vis du cholestérol alimentaire d'une façon bien différente de celle de la plupart des espèces animales, et du lapin en particulier. Par conséquent, les résultats d'expériences effectuées sur des animaux ne peuvent être extrapolés à l'homme.

Aussi, nous nous limiterons dans ce travail, aux études effectuées chez l'être humain.

1.1 Paramètres modifiant l'absorption du cholestérol alimentaire

1.1.1 Méthode de mesure

La plupart des auteurs évaluent la proportion de cholestérol alimentaire absorbé en utilisant des traceurs isotopiques comme le [¹⁴C] cholestérol.

Une technique consiste à mesurer la radioactivité plasmatique après une administration orale connue de cholestérol marqué.

L'autre, à déterminer la quantité de cholestérol marqué excrété dans les fèces.

Les valeurs obtenues d'un auteur à l'autre varient considérablement, elles sont comprises entre 20 et 85 % (75).

Deux hypothèses peuvent alors être évoquées :

- d'une part la technique permettant de mesurer la quantité de cholestérol absorbé doit s'avérer difficilement reproductible,
- et d'autre part, on peut soupçonner l'existence de facteurs inhérents à l'absorption du cholestérol qui seraient responsables de la disparité des résultats.

Nous allons donc maintenant nous intéresser aux différents paramètres susceptibles de modifier l'absorption du cholestérol au niveau de l'intestin grêle.

1.1.2 Richesse de l'alimentation en cholestérol

Il est clairement établi que le pourcentage d'absorption du cholestérol diminue lorsque les apports en cholestérol augmentent, mais la quantité absorbée en valeur absolue augmente néanmoins (46)(36).

L'expérience de Fred KERN (38) illustre d'ailleurs parfaitement ce phénomène.

Il mesure la quantité moyenne de cholestérol absorbé par jour, chez onze volontaires au cours de deux périodes de 15 jours.

Pendant les deux premières semaines, les sujets continuent à manger normalement. Les quinze jours suivants, on ajoute à leur alimentation quotidienne 5 oeufs soit environ 1000 mg de cholestérol.

Cette même année, KERN découvre qu'un homme de 88 ans, souffrant de troubles mentaux assez avancés (maladie d'Alzheimer) consomme chaque jour environ 25 à 30 oeufs. Sans s'en rendre compte, il ingère donc 5 grammes de cholestérol par jour.

Intéressé par ce cas unique, KERN décide donc de l'intégrer dans son expérience.

Les résultats résumés dans le tableau ci-dessous sont illustrés par la figure 1.1.

Table 1.1: Résultats expérimentaux (38)

	1ère période	2nde période	Patient de 88 ans
QM de chol. consommé en mg par jour	219	1156	5003
QM de chol. absorbé en mg par jour	116	537	900
Coefficient d'absorption	54,6 %	46,4 %	18 %

Abréviations : QM : quantité moyenne - Chol : cholestérol

La réduction du coefficient d'absorption à 18 % chez un sujet consommant une quantité anormalement élevée de cholestérol, témoigne de l'importance du rôle de la muqueuse intestinale dans le maintien de l'homéostasie du cholestérol.

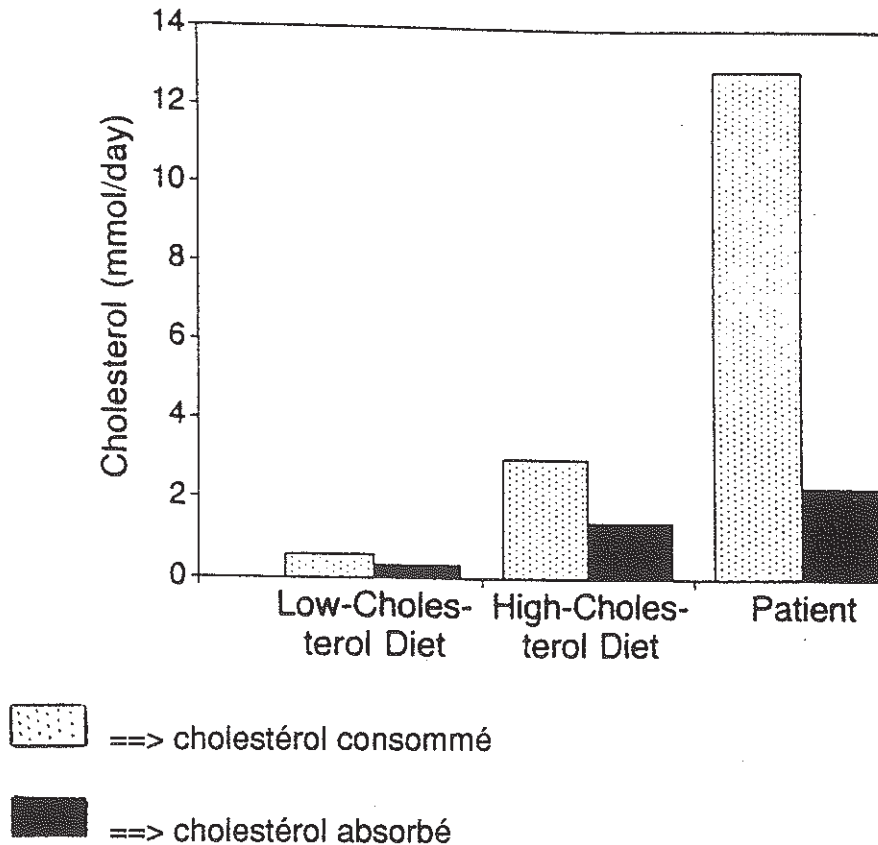


Figure 1.1: Taux de cholestérol consommé et absorbé chez des sujets sains recevant une alimentation plus ou moins riche en cholestérol (38)

1.1.3 Richesse de l'alimentation en graisses

Comme nous l'avons rappelé dans la première partie, le cholestérol libre ne peut être absorbé tel quel par la muqueuse ; il doit auparavant s'associer à des phospholipides et des acides gras pour former des micelles mixtes facilement absorbables.

Ainsi, plus l'alimentation est riche en graisses plus le taux d'absorption du cholestérol s'élève (27).

1.1.4 Richesse de l'alimentation en fibres

Les fibres constituent un groupe hétérogène de polysaccharides (cellulose, hémicellulose, pectine, mucilage) et de polymères du phénylpropane : la lignine.

Ces résidus indigestibles contenus dans les céréales, fruits et légumes, se différencient par leurs propriétés physiques et notamment leur pouvoir hygroscopique.

Ce pouvoir est nul pour la lignine, notable pour la cellulose et les hémicelluloses et très important pour les pectines et les mucilages.

Pectines et mucilages sont de plus capables de former un gel en milieu aqueux.

Au cours d'anciens travaux, des auteurs ont constaté qu'un enrichissement de la ration en fibres, entraînait des modifications au niveau de l'absorption des lipides et du cholestérol en particulier.

Les résultats d'études récentes (39), (74) permettent d'en connaître les mécanismes d'action.

La plupart des auteurs se sont intéressés à l'impact des pectines sur le métabolisme du cholestérol car ce sont elles qui semblent avoir le maximum d'effet.

Comme nous l'avons vu précédemment, les pectines sont des composés végétaux hydrophiles à **pouvoir hygroscopique élevé** et ayant la propriété de former **un gel plus ou moins visqueux** en milieu aqueux.

Cette viscosité est à l'origine d'un ralentissement de la vidange gastrique et d'une perturbation de la diffusion des nutriments au sein de la lumière intestinale.

On assiste donc à un retard voire à une diminution de la digestion des aliments et à une plus lente et plus faible absorption des glucides, des acides gras, du cholestérol...

Une deuxième propriété physique des pectines est d'agir comme des **agents séquestrants**.

Ce pouvoir s'exerce notamment vis à vis des acides biliaires, des phospholipides et des acides gras. Or, nous l'avons vu dans la première partie, ceux-ci sont directement impliqués dans les mécanismes de digestion et d'absorption du cholestérol, leur séquestration par les pectines entraîne donc des perturbations à ce niveau.

Nous venons de voir l'effet hypocholestérolémiant des pectines en rapport à une diminution de l'absorption intestinale des graisses et du cholestérol. Nous verrons ultérieurement l'impact de ces mêmes fibres sur le métabolisme du cholestérol proprement dit.

1.1.5 Autres facteurs

*** Le pool d'acides biliaires**

Tout phénomène capable de modifier la synthèse des acides biliaires, leur excrétion par la bile et ou leur disponibilité dans l'intestin, est responsable d'une perturbation de l'absorption du cholestérol et des autres lipides.

*** La présence de certaines enzymes**

Le cholestérol estérifié n'étant pas absorbable, une carence en lipase pancréatique, limite l'absorption du cholestérol.

De même, toute déficience de l'activité de l'acyl-cholestérol-acyl-transférase (ACAT) présente dans les entérocytes réduit le coefficient d'absorption du cholestérol par défaut d'estérification intra-cellulaire.

* Le phénotype de l'apoprotéine E

D'après une étude menée par SAVOLAINEN et Coll. (69) les sujets ayant le phénotype $E_{4/4}$ de l'apo E ont une capacité élevée d'absorption du cholestérol, alors que ceux qui possèdent le phénotype $E_{2/2}$ ont une faible capacité d'absorption.

1.2 Impact du cholestérol alimentaire sur les constituants lipidiques sériques

Les enquêtes épidémiologiques réalisées dans le but de prouver l'existence d'une corrélation positive entre les lipides alimentaires et le cholestérol sérique foisonnent, mais celles où seul l'effet du cholestérol alimentaire est apprécié sont rares et largement controversées.

1.2.1 Cholestérol alimentaire et cholestérolémie

1.2.1.1 Corrélation négative

Dès 1956, le Professeur KEYS et ses collaborateurs publient les résultats de deux études effectuées auprès de groupes d'individus vivants dans des conditions très différentes (40).

* La première expérience est réalisée chez des hommes d'affaires vivant au Minnesota. Parmi les 286 sujets suivis annuellement depuis 1947, 33 hommes volontairement ou persuadés par leur médecin de famille, ont réduit leur consommation de cholestérol à moins de 600 mg/jour, alors que 35 de leurs camarades avec ou sans intention délibérée ont augmenté leur consommation de cholestérol à plus de 850 mg/jour.

Les taux de cholestérol sérique de ces deux groupes d'individus sont régulièrement contrôlés.

Les résultats sont résumés dans le tableau ci-dessous.

Table 1.2: Résultats de l'expérience de KEYS (40)

nombre de sujets	Quantité moyenne de cholestérol consommé par jour	Cholestérolémie moyenne en mg/dl
33	401 mg	248,9 ± 41,4
35	1010 mg	256,2 ± 42,9

KEYS et ses collaborateurs en concluent qu'une augmentation de consommation de cholestérol de 150 % n'a pas d'effet réel sur la cholestérolémie.

Mais dans ce type d'enquête où chaque sujet est libre de choisir son mode de vie, il est difficile d'apprécier avec exactitude l'apport quotidien en cholestérol, mais aussi en graisses, protéines, fibres...

Par conséquent, les résultats obtenus sont très critiquables.

* La deuxième expérience a été conduite chez des sujets schizophréniques vivant à l'hôpital d'Hastings en Angleterre. Dans cette étude, les 27 sujets sélectionnés ont un mode de vie standardisé, tous les apports nutritionnels sont rigoureusement contrôlés, seule la variable "cholestérol alimentaire" est modifiée dans le but de rechercher une corrélation entre ce seul paramètre et la cholestérolémie.

Pendant 4 semaines, 13 d'entre eux consomment 374 mg de cholestérol par jour, puis 1369 mg/jour les 4 semaines suivantes.

Les autres sujets effectuent le même régime mais dans l'ordre inverse.

Au terme des 8 semaines, KEYS et ses collaborateurs observent que la quantité de cholestérol alimentaire n'a pas eu d'importance statistiquement significative sur le taux de cholestérol sérique.

Confortés par d'autres expériences du même type, KEYS en vient à la conclusion suivante :

“Chez l'homme adulte la concentration du cholestérol dans le sang est essentiellement indépendante de la prise alimentaire de cholestérol”.

Vingt ans plus tard, NICHOLS et Coll. publient les résultats d'une enquête épidémiologique prospective conduite à TECUMSEH (51).

Pendant 2 ans, plus de 4000 personnes de cette petite communauté située au sud-est du Michigan, sont régulièrement contrôlées tant au niveau de leur consommation de cholestérol que de leur cholestérolémie.

Ces participants sont divisés en trois groupes selon leur taux de cholestérol sérique : faible, moyen et élevé.

Pour chaque groupe, l'ingestion moyenne de cholestérol a été calculée et s'est avérée sensiblement uniforme. Les auteurs en concluent alors que pour une même consommation de cholestérol, on note des variations considérables de cholestérolémie entre individus, ce qui suggère en d'autres termes que le cholestérol alimentaire n'est pas l'élément principal qui règle la concentration dans le sang pour la population en général.

A deux ans d'intervalle, en 1975 puis 1977, FLYNN et Coll. (19) effectuent deux expériences de 6 mois chez 116 hommes volontaires âgés en moyenne de 46 ans.

Pendant les trois premiers mois, la moitié des sujets ajoutent deux oeufs à leur alimentation quotidienne habituelle (soit 500 mg de cholestérol) alors que

l'autre moitié continue à manger normalement. Durant les trois mois suivants, les régimes sont inversés.

Les résultats de ces expériences figurant dans le tableau ci-après montrent qu'ajouter ou retrancher deux oeufs par jour, c'est-à-dire 500 mg de cholestérol à l'alimentation normale n'a aucune influence sur la teneur en cholestérol du sérum.

Table 1.3: Tableau récapitulatif des résultats obtenus au cours des deux études de FLYNN et Coll. (19) (n= nombre de sujets)

Groupe	Période	Régime	poids	Cholestérolémie
<u>1975</u>				
groupe I n = 55	Initialement		<u>kg</u>	mg/dl
	1ère période	+ 1 oeuf/jour	75 ± 11	223 ± 15
	2ème période	sans oeuf		226 ± 20
				220 ± 21
<u>1977</u>				
groupe II n = 56	Initialement		<u>Kg</u>	mg/dl
	1ère période	sans oeuf	74 ± 9	226 ± 15
	2ème période	+ 1 oeuf/jour		225 ± 15
				226 ± 15
groupe I n = 56	Initialement		<u>kg</u>	mg/dl
	1ère période	+ 2 oeufs/jour	75 ± 10	214 ± 35
	2ème période	sans oeuf		213 ± 30
				194 ± 31
groupe II n = 60	Initialement		<u>kg</u>	mg/dl
	1ère période	sans oeuf	74 ± 10	203 ± 39
	2ème période	+ 2 oeufs/jour		198 ± 36
				198 ± 40

Récemment, VORSTER (75) étudie l'impact sérique d'une consommation variable d'oeufs chez 70 jeunes hommes sains ayant l'habitude de manger relativement gras.

Pendant 2 mois, les participants doivent manger trois oeufs par semaine. A partir du 3ème mois, les sujets sont répartis en trois groupes par tirage au sort.

Au cours des cinq mois suivants, les trois groupes doivent respectivement manger trois, sept et quatorze oeufs par semaine.

Mise à part cette quantité d'oeufs à respecter, rien d'autre dans leur mode de vie n'a été changé.

Leur cholestérolémie régulièrement contrôlée est reportée dans le tableau ci-dessous.

Table 1.4: Modification de la cholestérolémie dans les 3 groupes pendant 7 mois (75)

	Run-in phase		Experimental phase		
	Month 0	Month 2	Month 3	Month 5	Month 7
Total cholesterol (mmol/L)					
Group 1	4.44 ± 0.56	4.42 ± 0.77	4.35 ± 0.67	4.66 ± 0.82	4.26 ± 0.67
Group 2	4.47 ± 0.52	4.36 ± 0.58	4.72 ± 0.70	4.77 ± 0.54	4.42 ± 0.54
Group 3	4.32 ± 0.64	4.10 ± 0.54	4.33 ± 0.56	4.60 ± 0.61	4.33 ± 0.70

Cette étude démontre que l'addition de 3, 7 ou 14 oeufs par semaine à un régime typiquement occidental (c'est-à-dire riche en énergie et en graisses et pauvre en hydrates de carbone et en fibres) n'a aucune incidence sur le taux de cholestérol sérique.

A partir de ces résultats, deux remarques peuvent être faites :

– pendant 7 mois, les sujets du premier groupe consomment la même quantité d'oeufs pourtant leur cholestérolémie moyenne varie de 4,26 à 4,66 mmol/l. Ceci suggère que d'autres facteurs sont capables de modifier le taux de cholestérol sérique,

– pour les groupes 2 et 3, on note une augmentation de leur cholestérolémie du 2ème au 5ème mois suivie d'un retour à leur valeur initiale au bout du 7ème mois.

Devant ce phénomène on peut supposer l'existence d'un mécanisme capable d'adapter l'organisme à recevoir des quantités variables de cholestérol alimentaire sans en modifier la cholestérolémie.

VORSTER et Coll. concluent alors qu'une réduction de la consommation d'oeufs n'est pas nécessaire puisque sans effet bénéfique sur la cholestéromie et non souhaitable car l'oeuf n'est pas un aliment malsain mais une excellente source de protéines de haute qualité, de vitamines, de minéraux.

Nous venons de citer les expériences de certains auteurs qui n'ayant pas réussi à mettre clairement en évidence une relation entre la consommation de cholestérol et la cholestérolémie, déclarent qu'il n'y a aucun intérêt à réduire sa consommation de cholestérol.

Nous allons nous intéresser maintenant à ceux qui ne partagent pas cette opinion.

1.2.1.2 Corrélation positive : les équations de prédiction

Au cours de la décennie 60, GRANDE et Coll. (25) convaincus par l'hypothèse nutritionnelle établissent une équation de prédiction du cholestérol sérique en fonction de la quantité de cholestérol alimentaire consommé, à partir des résultats d'une expérience menée auprès d'une vingtaine de sujets recevant soit une alimentation riche soit pauvre en cholestérol et des quantités variables de graisse plus ou moins saturées.

Cette équation est la suivante :

$$\Delta \text{chol} = 1,5 (Z_2 - Z_1)$$

Δ chol représente la variation de cholestérol sérique attendue en mg/dl .
 Z_2 et Z_1 sont respectivement la racine carrée de la quantité de cholestérol contenue dans la ration expérimentale et habituelle, exprimée en mg/1000 kcal.

Dans les années 80, d'autres chercheurs, conscients de l'interaction d'autres facteurs que le cholestérol alimentaire mettent au point une nouvelle équation :

$$\Delta\text{chol} = 1,26 (2 S - P) + 1,5 \sqrt{100 C/E}$$

S et P représente le pourcentage de l'apport énergétique dû respectivement aux acides gras saturés et polyinsaturés.

C : le cholestérol alimentaire en mg/1000 kcal

E : l'apport énergétique total en K calories.

A partir de telles équations, HEGSTED et KEYS [d'après (24)] ont estimé qu'une augmentation de 100 mg de cholestérol alimentaire engendrait une élévation de la cholestérolémie respectivement de 9,6 et 6,8 mg/dl soit 0,25 et 0,18 mmol/l.

Récemment, Mc NAMARA après avoir examiné les résultats de 68 études cliniques publiées pendant les 30 dernières années, déclare qu'en moyenne une addition de 100 mg de cholestérol alimentaire, n'accroît la cholestérolémie que de 2,3 mg/dl soit 0,06 mmol/l (57).

Aujourd'hui, HEGSTED [d'après (32)] fait le point sur cette relation tant recherchée entre le cholestérol alimentaire et la cholestérolémie.

Après une analyse très complète d'un certain nombre d'enquêtes publiées de 1960 à 1990 (cf. tableaux ci-après), il constate qu'en fait une telle corrélation existe mais qu'elle n'évolue pas linéairement comme l'avait prédit tant d'auteurs mais **exponentiellement**.

Table 1.5: Effets du cholestérol alimentaire sur la cholestérolémie dans des études où les apports nutritionnels sont contrôlés (32)

Study, year (reference)	Number of subjects	Dietary cholesterol		Δ Serum total cholesterol	Percent calories from fat	P:St	
		Baseline	Added				
		mg/a	mg/d	mmol/L	%		
Studies with defined diets							
Bevendge et al. 1960 (3)	6	13	81	0.06 ± 0.47‡	30	0.08	
	9	13	140	0.10 ± 0.50	30	0.08	
	9	13	280	0.17 ± 0.51	30	0.08	
	9	13	621	0.43 ± 0.52	30	0.08	
	6	13	1282	0.59 ± 0.36	30	0.08	
	10	13	2481	1.20 ± 0.65	30	0.08	
Connor et al. 1961 (4)	9	13	4490	0.87 ± 0.42	30	0.08	
	2	0	475	1.71 ± 0.48	40	0.76	
	2	0	950	1.64 ± 0.02	40	0.76	
Connor et al. 1961 (5)	2	0	1425	1.99 ± 0.04	40	0.76	
	3	0	2400	1.47 ± 0.94	40	0.88	
	1	0	1650	2.43 —	40	0.88	
Wells and Bronte-Stewart. 1963 (6)	1	0	1900	2.97 —	40	0.88	
	1	0	4800	2.53 —	40	0.88	
	3	0	17	0.44 —	15	—	
	3	0	42	0.56 —	15	—	
	3	0	67	0.66 —	15	—	
	3	0	88	0.80 —	15	—	
	3	0	142	0.96 —	15	—	
Connor et al. 1964 (7)	3	0	267	1.03 —	15	—	
	3	0	517	1.18 —	15	—	
	3	0	1017	1.09 —	15	—	
	3	0	1517	1.29 —	15	—	
	3	0	3017	1.23 —	15	—	
	6	0	729	1.03 ± 0.49	40	0.25	
	5	0	725	0.74 ± 0.39	40	1.7	
	Steiner et al. 1962 (8)	6	0	3000	1.30 ± 0.58	40	0.68
	Erickson et al. 1964 (9)	6	0	742	0.61 —	41	1.6
		6	0	742	0.69 —	41	1.6
Hegsted et al. 1965 (10)	10	116	570	0.75 —	39	5.4	
	10	306	380	0.29 —	39	0.05	
	10	116	570	0.70 —	39	0.68	
Keys et al. 1965 (11)	22	50	470	0.36 —	40	—	
	22	50	1410	0.70 —	40	—	
	22	50	330	0.41 —	40	—	
	22	50	1400	0.80 ± 0.69	40	1.3	
	22	50	1410	0.75 ± 0.62	40	0.08	
Diet-Heart Study. 1968 (12)	81	126	495	0.12 ± 0.29	30	2.31	
	81	126	495	0.27 ± 0.33	39	0.5	
	57	401	495	0.32 ± 0.60	40	0.08	
	57	154	495	0.18 ± 0.33	40	0.96	
Quintão et al. 1971 (13)	4	43	2441	0.96 ± 0.17	40	0.93	
	1	43	499	0.88 —	40	0.93	
	1	44	197	-0.80 —	40	0.93	
	2	53.5	4002	0.13 ± 0.66	40	0.93	
Mattson et al. 1972 (14)	14	0	297	0.34 ± 0.31	39	0.31	
	14	0	594	0.61 ± 0.23	39	0.31	
	14	0	888	1.05 ± 0.29	39	0.31	
Anderson et al. 1976 (15)	12	3	291	0.23 ± 0.19	35	0.26	
	12	3	291	0.21 ± 0.14	35	4.7	
Nestel and Poyser. 1976 (16)	4	210	500	1.56 ± 1.98	40	1.9	
	2	257	500	0.25 ± 0.05	40	1.9	
	2	334	532	0.76 ± 0.64	40	1.9	
	1	103	439	0.67 —	40	1.9	
Quintão et al. 1977 (17)	6	0	3250	0.74 ± 1.06	40	0.93	

(suite tableau)

Study, year (reference)	Number of subjects*	Dietary cholesterol		Δ Serum total cholesterol	Percent calories from fat	P:St
		Baseline	Added			
		mg/d	mg/d	mmol/L	%	
Studies with defined diets (continued)						
Bronsgeste-Schoute et al. 1979 (18, 19)	20	98	567	0.32 ± 0.30	44	2
	21	98	567	0.25 ± 0.25	44	2
	9	124	607	0.70 ± 0.53	34	0.2
	9	124	607	0.66 ± 0.52	34	0.2
Lin and Connor, 1980 (20)	2	45	1081	2.45 ± 1.90	40	0.8
McMurry et al. 1981 (21)	12	0	600	0.93 ± 0.31	40	0.8
Schonfeld et al. 1982 (22)	11	300	750	0.47 ± 0.39	40	0.32
	9	300	1500	0.72 ± 0.50	40	0.32
	6	300	750	0.13 ± 0.35	40	0.8
	6	300	1500	0.70 ± 0.58	40	0.8
	6	300	750	0.05 —	40	2.5
	6	300	1500	0.26 —	40	2.5
McMurry et al. 1982 (23)	8	0	905	0.88 —	20	0.7
Nestel et al. 1982 (24)	6	200	1500	0.42 ± 0.44	31	1
Maranhão et al. 1983 (25)	13	40	1350	1.19 ± 1.77	40	0.93
Applebaum-Bowden et al. 1984 (26)	9	137	897	0.28 ± 0.48	40	0.82
Beynen and Katan, 1985 (27)	6	114	526	0.25 ± 0.43	42	0.46
Katan et al. 1985 (28)	94	110	500	0.50 ± 0.39	42	0.16
Zanni et al. 1987 (29)	9	130	745	0.58 ± 0.22	31	2.1
	9	130	745	0.39 —	31	0.64
Johnson and Greenland, 1990 (30)	10	200	400	0.26 ± 0.11	30	1.5
Studies with self-selected basal diets (basal cholesterol intakes estimated)						
Slater et al. 1976 (31)	25	314	482	-0.09 ± 0.24	—	—
Kummerow et al. 1977 (32)	21	250	470	0.05 —	40	—
Porter et al. 1977 (33)	55	301	235	0.16 —	38	—
	59	301	235	0.03 —	38	—
Flynn et al. 1977 (34)	56	260	540	0.49 —	38	—
	60	260	540	0.00 —	38	—
Mistry et al. 1981 (35)	37	522	1500	0.75 —	41	—
	14	480	750	0.62 —	41	—
Roberts et al. 1981 (36)	16	196	532	0.40 ± 0.29	40	—
Packard et al. 1983 (37)	7	180	1290	1.47 ± 0.69	38	0.17
Oh and Miller, 1985 (38)	21	474	654	0.27 —	35	0.62
Beynen and Katan, 1985 (39)	6	207	1596	0.48 ± 0.48	46	0.5
	6	207	1596	0.61 ± 0.43	46	0.5
Edington et al. 1987 (40)	33	120	188	0.13 —	26	0.8
	135	120	188	0.12 —	35	0.6
McNamara et al. 1987 (41)	39	192	628	0.16 —	35	1.45
	16	288	575	0.13 —	35	0.27
Kestin et al. 1989 (42)	10	180	686	-0.02 ± 0.56	41	0.37
	15	204	735	0.04 ± 0.44	36	0.85
Clifton et al. 1990 (43)						
Normocholesterolemic control subjects	11	185	681	0.06 ± 0.47	29	0.6
Hypercholesterolemic diet-insensitive	22	185	681	0.19 ± 0.47	29	0.6
Hypercholesterolemic diet-sensitive	23	185	681	0.36 ± 0.37	29	0.6

P:St†: représente le rapport acides gras polyinsaturés / acides gras saturés dans le régime.

L'équation, incluant chaque enquête est formulée de la façon suivante :

$$y = 1,47 - 1,41 e^{-0,00151 x}$$

où y correspond à la variation de la cholestérolémie attendue exprimée en mmol/l et x la variation de cholestérol alimentaire consommé en mg/dl.

Cette équation traduit alors le phénomène suivant :

- les plus grandes quantités de cholestérol alimentaire consommées ont proportionnellement les plus petits effets sur le cholestérol plasmatique.

En fait, selon HOPKINS, le paramètre le plus important à considérer serait la **quantité basale de cholestérol alimentaire** consommée.

Il constate en effet que de modestes quantités de cholestérol ajoutées à une alimentation sans cholestérol (végétariens) élève de façon très efficace la cholestérolémie alors que de larges quantités de cholestérol ajoutées à un régime déjà riche n'entraînent que des changements sériques difficilement détectables.

La figure ci-dessous illustre parfaitement ce phénomène.

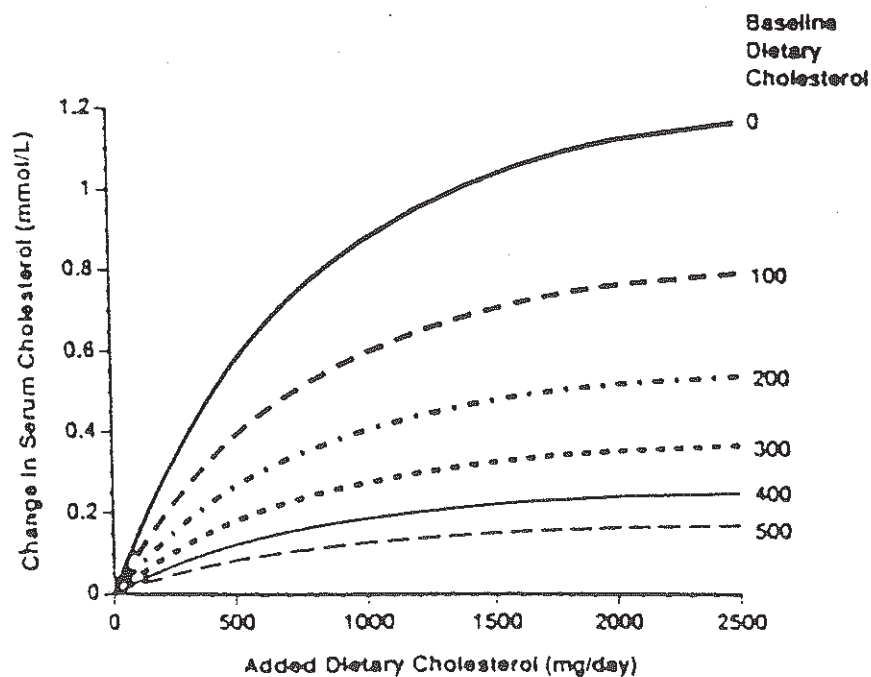


Figure 1.2: Effet de l'addition de cholestérol alimentaire sur le taux de cholestérol sérique en fonction de la quantité basale de cholestérol alimentaire (32)

On estime la quantité basale de cholestérol alimentaire de la majorité des gens comprise entre 300 et 500.

Ainsi, ce n'est qu'au prix d'efforts dracôniens (c'est-à-dire réduire sa consommation de cholestérol à 100 mg/jour) que l'on peut espérer une baisse significative de la cholestérolémie ; par contre, l'ajout de quantités importantes de cholestérol au régime modifiera à peine le taux plasmatique.

Si ceci se vérifie pour la majorité de la population, il existe cependant des individus qui ne réagissent pas de la même façon au cholestérol alimentaire.

* Notion d'hypo et d'hyper-répondeur au cholestérol alimentaire

Lors d'une étude chez des singes, EGGEN D.A. (14) constate qu'au sein du groupe, certains animaux répondent de façon spectaculaire au cholestérol alimentaire alors que d'autres restent totalement indifférents.

De cette observation est né le concept **d'hypo et d'hyper-répondeur** au cholestérol alimentaire.

Dans l'espèce humaine, GOTTO (24) estime qu'un individu sur quatre est sensible au cholestérol alimentaire.

Seules les études portant sur un petit nombre d'individus permettent de mettre en évidence cette variation de sensibilité.

* En 1981, MISTRY P. étudie les modifications de cholestérolémie de 37 sujets, lesquels reçoivent 1500 mg de cholestérol en plus de leur régime habituel (55).

Après 14 jours d'expérience, on note une variation de cholestérolémie comprise entre – 6 et + 75 mg/dl.

Trois d'entre eux ont conservé le même taux plasmatique, deux ont vu leur cholestérolémie diminuée de 6 mg/dl, les 32 restants ont élevé leur taux de cholestérol sérique de 4 à 75 mg/dl.

* En 1982, KATAN (37) soumet 94 sujets à un régime rigoureusement contrôlé. Pendant 14 jours, ceux-ci consomment 120 mg de cholestérol par jour puis 650 mg les 14 jours suivants.

Au terme de ces deux périodes, les multiples dosages de cholestérolémie permettent de sélectionner 15 non-répondeurs et 17 hyper-répondeurs sur l'ensemble des sujets.

Ces deux groupes d'individus participent ensuite à une nouvelle expérience du même type, respectivement 4 et 6 mois plus tard. KATAN constate alors (quoique la réponse individuelle ne soit que partiellement reproductible) que les hyper-répondeurs sélectionnés dans la première expérience présentent à nouveau une élévation de leur cholestérolémie très significative par rapport à l'autre groupe.

S'il est évident que certains individus sont beaucoup plus sensibles au cholestérol alimentaire que d'autres, il paraît moins facile de proposer un moyen fiable et non contraignant de dépistage de ces hyper-répondeurs.

Néanmoins, une voie de recherche paraît intéressante : la génétique. D'après HOPKINS (32), les variations plasmatiques engendrées par la consommation de cholestérol seraient dûes pour 50 % à des facteurs génétiques qui moduleraient l'efficacité des mécanismes de compensation : en particulier l'intensité d'absorption du cholestérol et de synthèse des récepteurs hépatiques des LDL.

1.2.2 Cholestérol alimentaire et lipoprotéines plasmatiques

Lorsque le cholestérol alimentaire élève la cholestérolémie, on observe une augmentation importante du cholestérol-LDL (28) mais également une élévation d'apo B et apo E plasmatiques et du cholestérol-HDL (46).

L'action sur les triglycérides, les VLDL et les IDL est beaucoup moins nette et souvent contestée.

Par contre, ce qui est clairement établie, c'est la formation de particules HDL très riches en ester de cholestérol et en apo E appelées HDL_C.

Les mécanismes supposés de l'augmentation du cholestérol-LDL sont nombreux, les plus probables sont les suivants :

– l'apport accru en cholestérol alimentaire serait à l'origine d'une hypersecrétion hépatique de VLDL riches en cholestérol estérifié et en triglycérides, donc d'une synthèse accrue de LDL,

– les HDL_C auraient une affinité supérieure à celle des LDL pour les récepteurs hépatiques type Apo B/E (65) ce qui diminuerait le catabolisme des LDL par compétition au niveau des récepteurs,

– l'accumulation dans les cellules hépatiques du cholestérol inhibe la synthèse des récepteurs aux LDL et donc réduit le catabolisme des LDL (28).

Par ces différents processus, la concentration plasmatique du cholestérol-LDL s'accroît et ces particules de LDL, du fait de leur plus long séjour dans le lit vasculaire peuvent subir des modifications et être détournées vers une voie catabolique athérogène (fixation et catabolisme des LDL par les récepteurs scavengers (cf les mécanismes de l'athérogénèse).

Enfin, une autre action possible du cholestérol alimentaire plus rarement citée du fait des dosages réalisés le plus souvent à partir de prélèvements sanguins à jeun, est la formation post-prandiale de lipoprotéines VLDL riches en apo B₄₈, Apo E, Apo (a), appelées β -VLDL. Elles présentent une forte affinité pour un ou des récepteurs macrophagiques, lesquels se transforment alors en cellules spumeuses, cellules impliquées dans la formation de la plaque d'athérome (cf. chapitre sur l'athérogénèse).

Ainsi, selon ZILVERSMIT [d'après (51)], le cholestérol en quantité élevée dans l'alimentation peut agir insidieusement dans l'organisme, c'est-à-dire être athérogène sans toutefois affecter la concentration des particules lipidiques du plasma (cf. chapitre : cholestérol alimentaire et athérosclérose).

Nous allons voir maintenant que l'organisme possède différents moyens capables de parer aux éventuels préjudices d'une hyper-consommation de cholestérol.

1.3 Réponses métaboliques à l'augmentation de consommation du cholestérol

Précédemment, nous avons vu le rôle de la muqueuse intestinale au niveau de la régulation de l'absorption du cholestérol. Son efficacité bien que très appréciable n'est cependant pas toujours suffisante et sont alors mis en jeu d'autres mécanismes de compensation.

1.3.1 Inhibition de la synthèse cellulaire endogène du cholestérol

L'inhibition de la biosynthèse du cholestérol par feedback négatif a largement été démontrée chez les animaux de laboratoire et est considérée comme un mécanisme protecteur très important lors d'un régime riche en cholestérol.

De nombreux investigateurs ont mis en évidence ce phénomène dans l'espèce humaine mais il semble moins efficace.

Au niveau des cellules périphériques et hépatiques, toute augmentation de la concentration en cholestérol, entraîne une inhibition de l'hydroxy-méthyl-glutaryl coenzyme A réductase (HMG CoA réductase : enzyme clé de la biosynthèse du cholestérol) donc une plus faible production de cholestérol in situ.

Par mesures radioactives du cholestérol, certains auteurs ont pu quantifier la réduction de synthèse lors d'un apport accru en cholestérol.

Les résultats obtenus par LIN-CONNOR (44), MISTRY (55) et KERN (39) sont résumés dans le tableau ci-dessous.

Table 1.6: Résultats expérimentaux

	Nbre de sujets	Quantité de cholestérol alimentaire ajoutée	Durée de l'expérience	% de réduction de la biosynthèse
LIN CONNOR 1980	1er 2nd	1000 mg/jour 1000 mg/jour	25 semaines	67,7 % 52,1 %
MISTRY 1981	37	1500 mg/jour	14 jours	32 %
KERN 1991	1 11	5000 mg/jour 937 mg/jour	15 ans 18 jours	15 % 16 %

Toutes les expériences de ce type signalent une baisse de la synthèse endogène du cholestérol relative à une consommation accrue en cholestérol mais dans des proportions très variables.

En fait, les auteurs ont constaté que le pourcentage de réduction de la biosynthèse du cholestérol était fonction de l'efficacité des autres mécanismes régulateurs. C'est-à-dire que plus le coefficient d'absorption est faible et la conversion du cholestérol en acides biliaires importante, plus le pourcentage de réduction de la synthèse du cholestérol est faible. L'exemple du patient de KERN "the egg man" est d'ailleurs très représentatif de ce phénomène.

1.3.2 Augmentation de la conversion du cholestérol en acides biliaires

A partir d'études sur des cellules hépatiques, il a été clairement mis en évidence que toute augmentation de concentration du cholestérol intramicrosomial stimule la 7 α hydroxylase (enzyme clé de la synthèse des acides

biliaires à partir du cholestérol). Il s'ensuit donc une accélération de la conversion du cholestérol en acides biliaires.

Chez certaines espèces animales comme le rat et le chien (27), ce mécanisme fonctionne remarquablement et les protège ainsi de l'hypercholestérolémie.

Chez l'homme, l'augmentation de la synthèse des acides biliaires est plus modérée mais peut parfois s'amplifier et jouer un rôle primordial dans le maintien de l'homéostasie du cholestérol.

C'est le cas de Monsieur "egg man" qui double sa synthèse d'acides biliaires par rapport aux sujets contrôlés recevant plus de 1000 mg de cholestérol/jour (38).

Ce processus comporte néanmoins le risque d'engendrer chez certaines personnes la formation de calculs biliaires par saturation de la bile en cholestérol libre.

1.3.3 Augmentation de l'excrétion fécale des stérols neutres

Par simple dosage au niveau des fécès, les auteurs ont pu facilement constater qu'une consommation accrue de cholestérol conduit à une augmentation non négligeable de l'excrétion fécale des stérols neutres.

L'expérience de LIN et CONNOR (44) nous renseigne sur l'ampleur de ce processus.

Pendant près de 6 mois, ils étudient les réponses métaboliques d'un patient de 33 ans, hospitalisé, normocholestérolémique et soumis à un régime tout d'abord très pauvre en cholestérol (environ 50 mg/jour) puis très riche (plus de 1000 mg/jour).

Seuls le pourcentage d'absorption du cholestérol et le taux d'excrétion fécale des stéroïdes neutres sont rapportés dans le tableau ci-dessous mais on peut constater que ces deux mécanismes régulateurs participent largement pour lutter contre une accumulation de cholestérol dans l'organisme.

On note effectivement que l'augmentation de consommation du cholestérol, réduit le pourcentage d'absorption de 47,7 % à 36,6 % et accroît l'excrétion fécale des stéroïdes neutres de 750 mg à 1490 mg par jour.

Table 1.7: Résultats de l'étude de LIN et CONNOR (44)

Dietary Period	Weeks	Cholesterol Intake mg/day	Cholesterol Absorption %	Fecal Steroid Excretion				
				Neutral Steroids			Bile Acids	Total
				Unabsorbed	Endogenous	Total		
				mg/day				
Very low cholesterol	6th	52	47.7 ± 8.9	27	552	579	191	770
	7th	52	47.7 ± 8.9	27	565	592	179	771
	8th	52	47.7 ± 8.9	27	531	558	206	764
	9th	52	47.7 ± 8.9	27	550	577	172	749
	10th	52	47.7 ± 8.9	27	504	531	174	705
Moderately high cholesterol	1st	1142		689	460	1149	167	1316
	2nd	1142	39.7	689	519	1208	199	1407
	3rd	1142		689	688	1377	220	1597
	4th	1142		694	715	1409	239	1648
	5th	1142	39.2	694	314	1008	262	1270
	6th	1142		694	887	1581	184	1765
	7th	1142		707	524	1231	239	1470
	8th	1142	38.1	707	482	1189	194	1383
	9th	1142		707	638	1345	243	1588
	10th	1142		725	608	1333	208	1541
	11th	1142	36.6	725	484	1209	194	1403

1.3.4 Accumulation du cholestérol dans le tissu adipeux

Dans une étude réalisée chez des personnes obèses (8), BRONGEET-SCHOUTE remarque qu'un régime dépourvu de cholestérol ne modifie nullement la cholestérolémie alors que ce même régime chez des sujets non-obèses entraîne une diminution faible mais significative de la cholestérolémie.

En soumettant ces obèses à un régime amaigrissant, il observe chez la plupart d'entre eux, une légère mais néanmoins significative augmentation du cholestérol total.

Ces observations le conduisent à suggérer que le tissu adipeux constituerait un tissu d'emmagasinement temporaire de cholestérol, capable de relarguer du cholestérol au pool vasculaire pour compenser une réduction d'apport.

La possibilité que l'organisme puisse stocker le cholestérol dans le tissu adipeux n'ayant apparemment pas suscité l'intérêt des chercheurs laisse cette suggestion à l'état d'hypothèse.

A ce stade de l'exposé, et malgré le peu de publications traitant exclusivement de l'impact du cholestérol alimentaire sur le métabolisme du cholestérol total et des lipoprotéines plasmatiques, deux notions importantes peuvent être dégagées :

* la première et la plus importante est que l'organisme dans des conditions physiologiques normales, se comporte comme une véritable machine très intelligente capable au moindre signal de déclencher un ensemble de mécanismes complémentaires, visant à parer aux éventuels effets indésirables d'un apport excessif de cholestérol alimentaire.

Pour de nombreux auteurs, la réduction du coefficient d'absorption du cholestérol et l'augmentation de la synthèse puis de l'excrétion fécale des acides biliaires et des stéroïdes neutres, constituent les deux processus réellement efficaces pour lutter contre l'accumulation du cholestérol dans l'organisme.

Cependant, il ne faudrait pas pour autant conclure trop hâtivement, que chacun peut consommer à sa guise, autant de cholestérol qu'il souhaite.

En effet, il faut signaler que ces mécanismes régulateurs ne sont pas d'une totale efficacité et qu'ils peuvent parfois se trouver en situation de "saturation".

* La seconde et la plus intrigante est que nous ne sommes "pas tous égaux" face au cholestérol alimentaire.

Des auteurs rapportent en effet qu'il y aurait dans la population un certain nombre de sujets que l'on peut qualifier d'hyper-répondeurs au cholestérol alimentaire.

Selon ces mêmes auteurs, cette hypersensibilité au cholestérol alimentaire serait dûe essentiellement à des facteurs génétiques et de ce fait, il semble difficilement envisageable d'entreprendre un dépistage systématique de ces individus dans la population.

Aussi, il paraît plus que jamais nécessaire, de poursuivre les recherches dans ce domaine afin qu'un jour, l'on puisse proposer un moyen simple, fiable et non contraignant pour sélectionner les sujets à risque.

Chapitre 2

Les acides gras

Le rôle des acides gras dans l'organisme est primordial tant sur le plan structural que métabolique mais aujourd'hui les scientifiques semblent s'intéresser davantage à leur rôle en pathologie cardio-vasculaire.

Après quelques rappels généraux sur ces lipides, nous aborderons leur impact sur le métabolisme du cholestérol et des lipoprotéines plasmatiques.

2.1 Généralités

2.1.1 Structure chimique

Les acides gras sont les principaux composés des huiles et des graisses alimentaires ainsi que des graisses de dépôts chez l'homme et les animaux.

Ce sont des acides organiques formés de Carbone, d'Oxygène et d'hydrogène. Ils possèdent une seule fonction acide organique (carboxyle) par molécule, comme le montre la figure suivante.

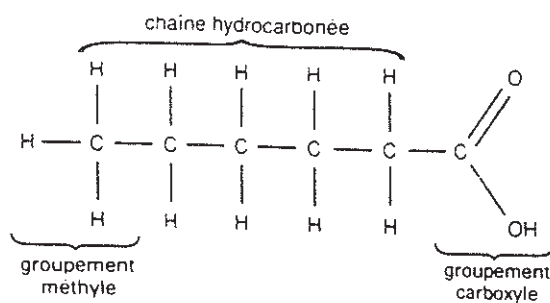


Figure 2.1: Représentation schématique d'un corps gras (46)

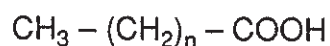
Les acides gras se différencient sur le plan chimique par :

- la longueur de la chaîne,
- l'insaturation de la chaîne hydrocarbonée.

Les atomes de carbone sont reliés les uns aux autres pour former une chaîne dont la longueur varie de 4 à 26 atomes de Carbone. Cette longueur détermine des processus de digestion et d'absorption différente (cf. chapitre sur l'absorption des acides gras).

Le degré d'insaturation d'un acide gras est fonction du nombre de doubles liaisons entre deux atomes de carbone de la chaîne hydrocarbonée.

* Si toutes les positions autour des carbones de la chaîne sont occupées par un hydrogène, il s'agit d'un **acide gras saturé** répondant à la formule générale :



La grande majorité des acides gras saturés des mammifères contiennent un nombre pair d'atome de Carbone.

Les deux plus abondants sont l'**acide palmitique** en C_{16} et l'**acide stéarique** en C_{18} .



Figure 2.2: Représentation schématique de l'acide palmitique (46)

* Lorsqu'un atome d'hydrogène manque sur deux carbones adjacents, il se forme une double liaison et l'**acide gras** est dit **monoinsaturé**.

Les deux principaux acides gras monoinsaturés sont l'**acide palmitoléique** en C₁₆ et l'**acide oléique** en C₁₈, extrait de l'huile d'olive.

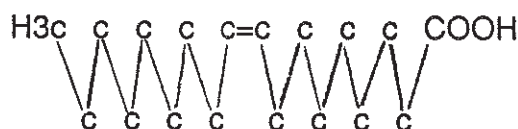


Figure 2.3: Représentation schématique de l'acide oléique (46)

* Enfin, l'**acide gras** devient **polyinsaturé** si sur la chaîne carbonée on trouve au moins deux doubles liaisons. Les deux plus importants sont l'**acide linoléique** et l'**acide α-linoléique** en C₁₈ avec respectivement 2 et 3 doubles liaisons. Dans la chair de poisson, on rencontre deux acides gras polyinsaturés en C₂₀ : l'**acide eicosapentaénoïque** (EPA) et **docosahexaénoïque** (DHA).

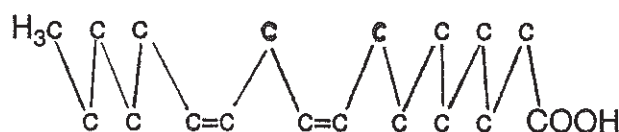


Figure 2.4: Représentation schématique de l'acide linoléique (46)

2.1.2 Nomenclature des acides gras

La nomenclature des acides gras est complexe et non uniforme d'un auteur à l'autre. Elle devient d'autant plus complexe que l'on veut dans un seul symbole indiquer les nombreuses caractéristiques de ces composés :

- la longueur de la chaîne,
- le degré de saturation ou d'insaturation,
- la position de la ou des double(s) liaison(s).

Le tableau suivant montre la façon la plus courante de désigner les principaux acides gras.

Table 2.1: Dénomination et nomenclature abrégée des principaux acides gras (7)

Désignation usuelle	Nombre de carbones	Nombre de doubles liaisons	Nomenclature abrégée
Butyrique	4	0	C ₄ : 0
Caproïque	6	0	C ₆ : 0
Caprylique	8	0	C ₈ : 0
Caprique	10	0	C ₁₀ : 0
Laurique	12	0	C ₁₂ : 0
Myristique	14	0	C ₁₄ : 0
Palmitique	16	0	C ₁₆ : 0
Palmitoléique	16	1	C ₁₆ : 1,n-7
Stéarique	18	0	C ₁₈ : 0
Oléique	18	1	C ₁₈ : 1,n-9
Linoléique	18	2	C ₁₈ : 2,n-6
linoléinique	18	3	C ₁₈ : 3,n-6
linoléinique	18	3	C ₁₈ : 3,n-3
Arachidique	20	0	C ₂₀ : 0
Gadoléique	20	1	C ₂₀ : 1,n-9
Dihomo - linoléique	20	3	C ₂₀ : 3,n-6
Eicosatriénoïque	20	3	C ₂₀ : 3,n-9
Arachidonique	20	4	C ₂₀ : 4,n-6
Eicosapentaénoïque (EPA)	20	5	C ₂₀ : 5,n-3
Béhénique	22	0	C ₂₂ : 0
Erucique	22	1	C ₂₂ : 1,n-9
Docosatétraoénoïque	22	4	C ₂₂ : 4,n-6
Docosapentaénoïque	22	5	C ₂₂ : 5,n-6
Docosahexaoénoïque (DHA)	22	6	C ₂₂ : 6,n-3
Lignocérique	24	0	C ₂₄ : 0
Nervonique	24	1	C ₂₄ : 1,n-9

La lettre "n" donne la position du premier atome de carbone où se trouve un point d'insaturation à partir du groupement méthyle.

La place de la seconde double liaison se déduit implicitement car les doubles liaisons se succèdent tous les 3 carbones.

Remarque : On rencontre parfois le symbole " ω " à la place de la lettre "n"

Exemple : $C_{20} : 5, n-3$ ou $c_{20} : 5, \omega_3$

2.1.3 Les sources alimentaires d'acides gras

Les lipides alimentaires ont deux origines : animale et végétale.

Les lipides animaux sont souvent désignés sous le nom de "graisses" et les lipides végétaux représentés par les huiles.

Les tableaux suivants rappellent la répartition des acides gras dans certains aliments.

Table 2.2: Répartition des acides gras dans quelques aliments d'origine animale (46)

Type d'acide gras exprimé en % Aliments	Acides gras saturés	Acides gras mono-insaturés	Acides gras poly-insaturés
Entrecôte de boeuf	50	46	4
Escalope de veau	28	65	7
Gigot d'agneau	51	46	3
Poulet	40	44	16
Porc maigre	34	49	17
Foie de boeuf	73	3	23
Rognon de porc	44	35	21
Pâté	47	44	9
Saucisse	41	48	11
Oeuf entier	36	45	19
Lait entier	61	28	2
Camembert	61	37	2
Gruyère	58	38	6
Crevettes	24	21	55
Moules	30	26	44
Maquereau	27	18	55
Saumon	17	12	71
Thon	19	41	37

Ainsi, on constate facilement que les produits d'origine animale sont plus riches en acides gras saturés qu'insaturés, à l'exception des poissons et crustacés qui sont au contraire plus riches en acides gras polyinsaturés (notamment en acide eicosapentaénoïque).

Table 2.3: Répartition des acides gras dans les huiles (exprimé en g d'acides gras pour 100 g d'huile) [d'après (67)]

Les huiles	AGS		AGMI		AGPI	
	Acide Palmitique	Acide stéarique	Acide palmitoléique	Acide Oléique	Acide linoléique	Acide linoléinique
Arachide	10	3	0,2	<u>47</u>	27	0,1
Olive	10	3	1	<u>70</u>	9	0,6
Palme	<u>43</u>	5	0,2	<u>35</u>	9	0,3
Colza	5	1,5	0,3	<u>54</u>	21	<u>8</u>
Soja	10	4	0,3	22	<u>50</u>	<u>6,4</u>
Maïs	10	1,5	0,2	22	<u>61</u>	1,1
Tournesol	5,2	3,3	0,6	19	<u>62</u>	0,1
Pépin de raisins	6,3	3,9	0,4	16	<u>65</u>	0,3
Noix	7	2	-	16	<u>58</u>	<u>7</u>
Sésame	9	5	-	<u>39</u>	<u>40</u>	1,3
Carthame	6	2,5	-	12	<u>73</u>	1

AGS : acide gras saturé – AGMI : acide gras monoinsaturé

AGPI : acide gras polyinsaturé

D'après ces données, on constate que les huiles sont riches essentiellement en acides gras insaturés (exceptée l'huile de palme) mais peuvent être divisées en deux groupes :

- celles riches en acide oléique / l'huile d'olive, d'arachide, de colza, de palme,
- et celles riches en acide linoléique (acide gras essentiel) / l'huile de soja, de maïs, de tournesol, de pépins de raisin, de carthame, de noix, de sésame.

2.1.4 Digestion et absorption des acides gras

D'un point de vue nutritionnel, les lipides ingérés sont représentés par les triglycérides dont la structure fondamentale correspond à la combinaison d'une molécule de glycérol avec trois acides gras (similaires ou non).

Selon la longueur de la chaîne d'acides gras, on distingue :

- les triglycérides à chaîne courte et moyenne (moins de 12 atomes de carbone),
- les triglycérides à chaîne longue.

Ces deux types de triglycérides ont une physiologie différente.

2.1.4.1 Les triglycérides à chaîne longue

Dans l'estomac par des phénomènes mécaniques puis dans le duodénum sous l'effet des acides biliaires, les triglycérides sont émulsionnés en fins globules permettant leur attaque par la lipase pancréatique.

L'hydrolyse conduit à la formation d'acides gras et de monoglycérides rapidement incorporés dans des micelles mixtes solubles, grâce aux sels biliaires en présence de phospholipides et de lysolécithine.

Après un contact étroit avec la membrane des microvillosités, les micelles sont absorbés passivement au niveau proximal de l'intestin grêle.

La traversée de l'épithélium intestinal s'accompagne d'une resynthèse des triglycérides. Ces derniers se recouvrent alors d'une fraction protidique

(notamment d'apo B₄₈), s'enrichissent en phospholipides et en cholestérol pour donner des chylomicrons, excrétés activement dans la lymphe avant de rejoindre la circulation sanguine et subir l'action de la lipoprotéine lipase. (cf. le métabolisme des chylomicrons).

2.1.4.2 Les triglycérides à chaîne courte

Ils sont hydrolysés successivement et très rapidement par les lipases gastrique, intestinale et pancréatique (6). Etant très solubles dans l'eau, ils peuvent directement se répartir le long de la muqueuse sans subir l'action des acides biliaires.

Puis ils pénètrent dans l'entérocyte, traversent la cellule par simple diffusion, sans ré-estérification et rejoignent la voie porte.

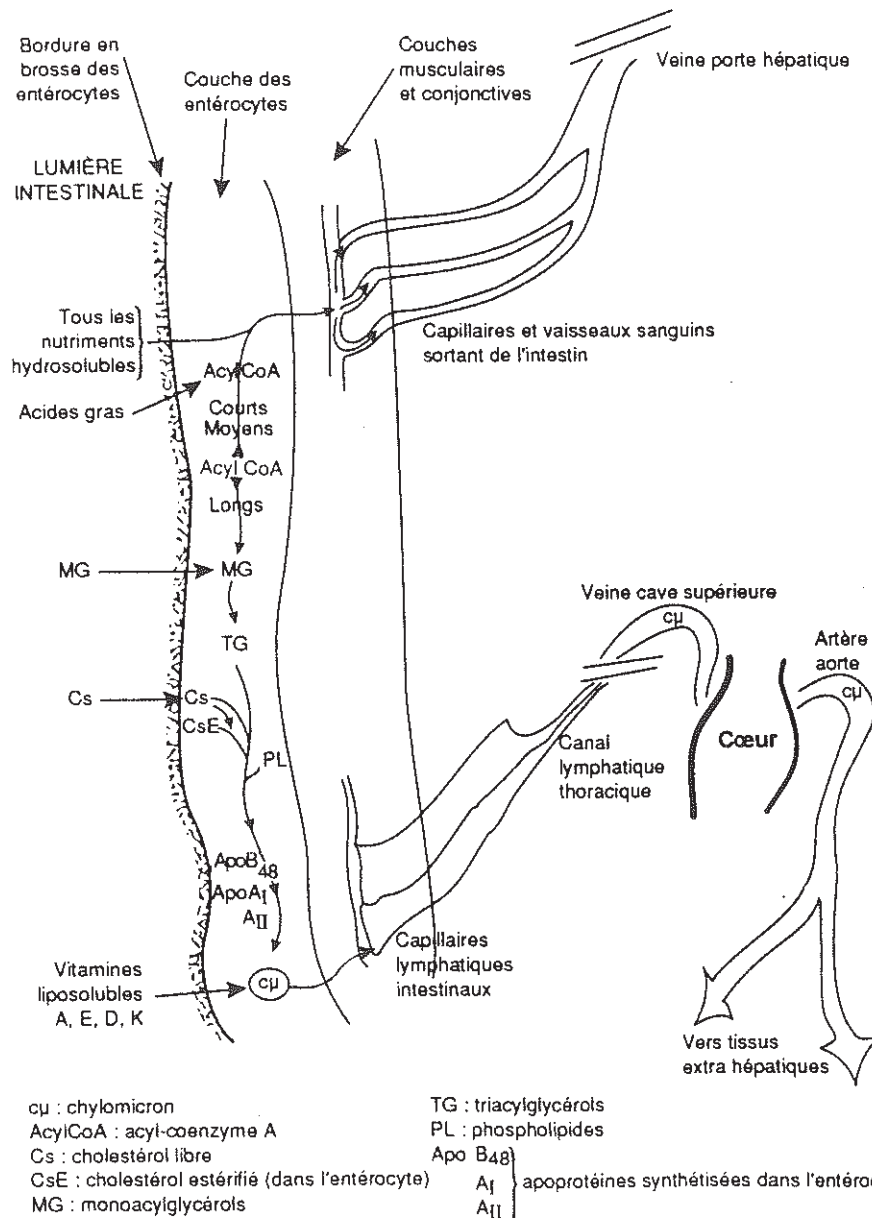


Figure 2.5: Digestion et absorption des nutriments (12)

2.1.5 Rôles des acides gras

Les acides gras ont des effets biologiques variés et importants.

* Lors de leur métabolisme oxydatif, ils fournissent 9 calories par gramme. Ils sont mobilisés dans l'effort physique d'intensité moyenne et de durée prolongée.

* Le cerveau est l'organe (après le tissu adipeux) qui présente la plus grande concentration de lipides.

– Les acides gras saturés et mono-insaturés à très longue chaîne entrent dans la composition de la myéline.

– Les acides gras poly-insaturés tels que l'acide arachidonique et l'acide docosahexaénoïque (DHA) fournissent une souplesse satisfaisante aux membranes biologiques.

* L'organisme est incapable de synthétiser l'acide linoléique et l'acide α -linoléique. Ceux-ci, appelés acides **gras indispensables** (anciennement "essentiels") doivent obligatoirement être apportés par l'alimentation.

A partir de l'acide linoléique, l'organisme est capable d'effectuer la synthèse d'autres acides gras poly-insaturés et particulièrement celle de l'acide arachidonique. Cet acide en C₂₀ est le principal précurseur des prostaglandines, composés doués de propriétés régulatrices dans de nombreux processus physiopathologiques.

L'apport en acide linoléique doit être au maximum de 1 % de l'apport énergétique total, soit 3 g/jour chez l'adulte (12). Toute carence entraînerait des anomalies cutanées, des troubles de la régénération tissulaire, une augmentation de la sensibilité aux infections.

L'acide α -linoléique est indispensable pour le développement des cellules nerveuses, surtout au début de la vie.

L'alimentation habituelle assure en général la couverture des besoins.

* Enfin, certaines vitamines telles que la vitamine A, D, K et E sont uniquement liposolubles ; elles nécessitent donc pour être absorbées puis transportées dans l'organisme la présence d'acides gras (46).

A côté de leurs multiples fonctions essentielles, les acides gras semblent cependant jouer un rôle moins bénéfique au niveau du cholestérol total, des lipoprotéines plasmatiques et du processus athéromateux.

2.2 Impact des acides gras sur le métabolisme du cholestérol et des lipoprotéines plasmatiques

Les variations des lipides plasmatiques sous l'influence des acides gras sont très largement documentées aujourd'hui grâce aux études expérimentales, épidémiologiques et cliniques chez des sujets sains, soumis à des régimes tests.

Contrairement à ce que l'on peut observer avec le cholestérol alimentaire, il semble que l'homme soit plus sensible que l'animal aux acides gras, et plus précisément au type d'acide gras consommé plutôt qu'à la quantité (18) (4).

2.2.1 Influence de l'apport lipidique total

Les études de population ont démontré qu'à la suite d'un apport alimentaire très réduit en lipides (20 % de l'apport énergétique total ou AET), correspond une baisse des taux plasmatiques de cholestérol total, cholestérol-LDL, cholestérol-HDL, d'apoprotéine A₁ et d'une augmentation des triglycérides et des VLDL, consécutive à un accroissement obligatoire de la ration glucidique.

L'expérience de BARR et Coll. (4) est très intéressante car elle permet de comparer l'impact de la quantité par rapport à la qualité d'acides gras consommés, sur le cholestérol total.

Pendant 15 jours, 58 étudiants américains alors qu'ils mangent librement ce qui leur plaît, font contrôler régulièrement leur cholestérolémie.

A partir de la 3ème semaine, ils sont répartis par tirage au sort en trois groupes, et doivent alors rigoureusement suivre 3 régimes tests.

Le tableau ci-dessous résume les caractéristiques de leur régime respectif.

Table 2.4: Répartition des lipides, glucides, protides en % par rapport à l'apport énergétique total (4)

	GRUPE I	GRUPE 2	GRUPE 3
Acides gras totaux	37	30	30
Acides gras saturés	16	9	14
Acides gras mono-insaturés	14	14	9
Acides gras poly-insaturés	7	7	7
Hydrates de Carbone	48	55	55
Protéines	15	15	15
Cholestérol (mg/j)	500	<300	<300

Après 7 semaines d'un tel régime, on note une réduction du cholestérol total de 1,5 % (-0,07 mmol/l) pour le groupe 1, de 7,5 % (-0,36 mmol/l) pour le groupe 2 et de 1,6 % (-0,08 mmol/l) pour le groupe 3.

Ainsi, on constate qu'une réduction de l'apport total des graisses de 7 % ne peut entraîner une diminution significative du cholestérol plasmatique, que

s'il y a **simultanément** une réduction importante d'apport en acides gras **saturés**.

Selon FERNANDEZ (18), la consommation d'acides gras aurait un impact significatif sur les taux de lipides et lipoprotéines plasmatiques, sur la quantité de cholestérol accumulé dans les cellules hépatiques, sur l'activité de l'HMG-CoA réductase (enzyme clé de la cholestérogénèse), sur la composition des particules LDL et enfin sur le nombre de récepteurs hépatiques des LDL, exprimés.

Mais selon le type d'acides gras dominant dans le régime, ces divers paramètres sont affectés de façon bien différente.

Grâce au grand intérêt porté par les chercheurs sur ce phénomène, les connaissances concernant le mode d'action des différents acides gras ne cessent de croître, si bien que d'ores et déjà des mesures diététiques peuvent être proposées pour lutter contre l'hypercholestérolémie.

2.2.2 Variations plasmatiques en fonction du type d'acide gras

De nombreuses études internationales ont montré que la **quantité d'acides gras saturés** de l'alimentation était étroitement liée au taux du cholestérol total du plasma.

D'après LUC (46), toute augmentation de 1 % de l'apport énergétique sous forme d'acides gras saturés, entraîne une élévation de 27 mg/l du cholestérol plasmatique.

A l'inverse, de multiples enquêtes soulignent que les **acides gras polyinsaturés** et plus particulièrement ceux d'origine végétale (de type n-6) ont un effet bénéfique sur la cholestérolémie.

Les conditions expérimentales des études de SCHONFELD [d'après (77)] et de MARINETTI (49) permettent de bien comprendre l'intérêt des acides gras polyinsaturés.

*** Expérience de SCHONFELD**

Huit sujets sains reçoivent pendant 15 jours une alimentation dont le rapport acides gras polyinsaturés sur acides gras saturés (ou P/S) est de 0,25 ; puis les 15 jours suivants, une alimentation où le rapport P/S = 4.

Par ailleurs, le régime comprend 20 % de protides, 40 % de glucides, 40 % de lipides et 300 mg/jour de cholestérol.

SCHONFELD observe qu'avec un régime très riche en acides gras polyinsaturés (P/S = 4), la cholestérolémie a chuté de 23 % par rapport à la 1ère période où le P/S = 0,25, les triglycérides de 14 %, le cholestérol-LDL, VLDL, HDL ont également diminué.

*** Expérience de MARINETTI**

On supplémente l'alimentation de 20 jeunes gens (contenant déjà 300 mg/jour de cholestérol) avec 3 oeufs soit 750 mg de cholestérol pendant 6 semaines puis avec 6 oeufs les 6 semaines suivantes.

Tout au long de l'expérience, l'alimentation assure un rapport P/S = 0,4. On note alors une augmentation du cholestérol de 16 mg/dl lors de l'ajout de 3 oeufs et de 17 mg/dl avec 6 oeufs.

La même expérience est renouvelée quelques temps plus tard mais cette fois avec un régime ayant un P/S de 2,5. Les auteurs constatent alors que la cholestérolémie reste inchangée même avec l'ajout de 6 oeufs/jour.

Ces études nous montrent que les régimes où le rapport P/S est élevé, c'est-à-dire où la proportion d'acides gras polyinsaturés est importante, sont relativement protecteurs vis à vis d'un excès de cholestérol alimentaire.

En FRANCE, les lipides représentent environ 37 % de la ration énergétique totale (46), (12) avec :

- 44,5 % d'acides gras saturés,
- 18,2 % d'acides gras polyinsaturés,
- 37,3 % d'acides gras mono-insaturés.

Le rapport P/S est donc égal à 0,4 ; ce qui signifie que nos habitudes alimentaires doivent être modifiées en particulier la consommation de graisses animales (riches en acides gras saturés) doit être réduite au profit des graisses extraites des graines végétales et des poissons (riches en acides gras polyinsaturés) afin que le rapport P/S soit supérieur ou égal à 1.

Ce rapport P/S ne reflète pas l'apport des **acides gras mono-insaturés**, pourtant ceux-ci longtemps considérés comme "neutres" vis à vis de la cholestérolémie sont aujourd'hui vivement recommandés car non seulement ils diminuent le cholestérol total, le cholestérol-LDL, l'apo B mais ils augmentent le cholestérol-HDL ("le bon cholestérol").

2.2.3 Mécanisme d'action des différents acides gras

2.2.3.1 Les acides gras saturés

L'action majeure des acides gras saturés est d'élever la concentration en cholestérol-LDL, mais dans des proportions variables selon la longueur de la chaîne.

Plusieurs auteurs (9) et (60) rapportent que les acides gras saturés en C₆ et C₁₀ ne modifient pas la cholestérolémie.

Par contre, les acides lauriques (C₁₂) myristique (C₁₄) et palmitique (C₁₆) sont considérés comme les plus hypercholestérolémiants.

L'acide palmitique, principal acide gras saturé rencontré dans les graisses animales, élève la cholestérolémie (60) essentiellement en augmentant la concentration de cholestérol-LDL.

Plusieurs phénomènes concourent à cette augmentation :

– l'apport important de triglycérides, consécutif à la digestion des acides gras, conduit à une apparition accrue de chylomicrons en période post-prandiale et donc à une augmentation de la sécrétion de VLDL puis de cholestérol-LDL,

– l'accumulation du cholestérol dans les cellules hépatiques inhibe la synthèse des récepteurs hépatiques apoB/E d'où le ralentissement de la clairance des particules LDL (4),

– enfin, lors d'un régime riche en acides gras saturés FERNANDEZ constate que les LDL, du fait d'un enrichissement en ester de cholestérol, deviennent plus grosses et donc moins facilement reconnaissables par les récepteurs apo B/E.

D'autre part, il a été démontré (18) que l'activité de l'HMG-CoA réductase est d'autant plus réduite que le degré d'insaturation des acides gras est important. Ainsi, l'acide palmitique, stimule davantage la cholestérogénèse que les acides gras polyinsaturés.

L'acide stéarique est un cas particulier. Contrairement aux autres acides gras saturés, il n'élève ni la cholestérolémie ni le cholestérol-LDL. En fait, l'acide stéarique est très rapidement converti en acide oléique (C₁₈ : 1) et a donc le même effet que cet acide gras mono-insaturé.

Cet acide gras serait donc intéressant si on ne le trouvait pas associé aux autres acides gras saturés dans les aliments tels que le beurre, la viande de boeuf, de porc, de mouton...(cf tableau suivant).

Table 2.5: Répartition des acides gras dans quelques graisses (en % des acides gras totaux) (28)

Différents acides gras	Acides gras de C ₄ à C ₁₀	Acide laurique C ₁₂ : 0	Acide myristique C ₁₄ : 0	Acide palmitique C ₁₆ : 0	Acide palmitoléique C ₁₆ : 1	Acide stéarique C ₁₈ : 0	Acide oléique C ₁₈ : 1	Acide linoléique C ₁₈ : 2	Divers
Aliments gras									
Graisse de beurre	9,2	3,1	17,7	26,2	1,9	12,5	28,2	2,9	0,5
Huile de palme		0,3	1,1	45,1	0,1	4,7	38,8	9,4	0,5
Huile de Coprah	14,9	48,5	17,6	8,4		2,5	6,5	1,5	0,1
Graisse de boeuf	0,1	0,1	3,3	25,5	3,4	21,6	38,7	2,2	5,2
Graisse de porc	0,1	0,1	1,5	24,8	3,1	12,3	45,1	9,9	4,1
Graisse de poulet		0,2	1,3	23,2	6,5	6,4	41,6	18,9	1,9
Graisse de mouton	0,2	0,3	5,2	23,6	2,5	24,5	33,3	4,0	6,4
Beurre de cacao			0,1	25,8	0,3	34,5	35,3	2,9	1,1

2.2.3.2 Les acides gras mono-insaturés

Après avoir été longtemps considérés comme sans effet sur les lipides plasmatiques, les acides gras mono-insaturés dont le représentant principal est l'**acide oléique** (C₁₈ : 1) intéressent de plus en plus les nutritionnistes.

A partir de l'observation suivante, à savoir que les pays méditerranéens dans lesquels la consommation d'huile d'olive est élevée, ont une mortalité cardio-vasculaire plus faible que celles des pays nordiques où les graisses animales sont prépondérantes dans l'alimentation, les chercheurs ont entrepris de nombreux travaux et aujourd'hui, il est clairement établi que l'acide oléique a un effet bénéfique sur les lipides plasmatiques.

– Il diminue le cholestérol total, l'apo B, le cholestérol-LDL par accroissement de l'activité des récepteurs des LDL. Mais ce qui le rend encore plus intéressant c'est qu'il est capable le plus souvent d'augmenter le cholestérol-HDL indispensable pour éliminer l'excès de cholestérol des cellules périphériques.

– De plus, d'après LUC (46), les HDL provenant des sujets consommant de l'huile d'olive, entraînent un meilleur retour du cholestérol des cellules vers le foie que celles des sujets consommant des acides gras poly-insaturés. Ceci pourrait être en rapport avec une augmentation de fluidité des particules HDL.

Enfin, notons une remarque concernant l'huile d'olive.

Récemment, des chercheurs (33) ont mis en évidence chez des rats que des composants de la **fraction non-glycérique** possédaient un effet hypocholestérolémiant. Ces composants ne sont pas encore identifiés.

Ainsi, on comprend aisément que la consommation d'huile d'olive figure dans les recommandations diététiques de nombreux nutritionnistes et médecins (45).

2.2.3.3 Les acides gras poly-insaturés

Le rôle hypocholestérolémiant d'une alimentation riche en acides gras poly-insaturés et pauvre en acides gras saturés est à l'heure actuelle bien démontré.

D'après LUC (46) toute augmentation de 1 % de l'apport en acides gras poly-insaturés sur l'ensemble de l'apport énergétique total, entraîne une diminution de 135 mg/l du cholestérol plasmatique.

Néanmoins, il faut différencier deux types d'acides gras poly-insaturés :

- les acides gras poly-insaturés de la série n-6 dont le représentant principal est l'acide linoléique,
- les acides gras poly-insaturés de la série n-3 représentés par l'acide eicosapentaénoïque (EPA) et l'acide docosahexaénoïque (DHA).

** L'acide linoléique*

De nombreux travaux indiquent que l'acide linoléique diminue les concentrations plasmatiques du cholestérol total, du cholestérol-LDL, du cholestérol-HDL et des triglycérides.

Plusieurs hypothèses ont été proposées pour expliquer ces effets.

La réduction du taux de cholestérol-LDL résulte de divers mécanismes.

Tout d'abord, un **accroissement de son catabolisme** du fait :

- d'une augmentation d'activité des récepteurs des LDL (52),
- d'une meilleure endocytose engendrée par l'augmentation de la fluidité des membranes cellulaires (49),
- d'une affinité supérieure des LDL aux récepteurs apo B/E suite à un réarrangement spatial des particules lipidiques (46).

Deuxièmement, une **production plus faible de LDL**.

Selon NORUM (60), un régime enrichi en acides gras poly-insaturés (notamment en acide linoléique) réduit de moitié la quantité de chylomicrons produits en période post-prandiale, par rapport à un régime riche en acides gras saturés.

De plus, d'après GRUNDY (28), les acides gras poly-insaturés inhibent au niveau hépatique, la synthèse de l'apoprotéine B des VLDL.

Ainsi, par ces deux phénomènes on aboutit à une sécrétion plus faible de VLDL et donc une production réduite de LDL.

Selon plusieurs auteurs, la réduction du cholestérol-LDL entraînée par la consommation d'acide linoléique est aussi efficace que celle observée avec l'acide oléique.

Dans une étude récente, MATA (52) soumet 78 sujets (46 hommes et 32 femmes) pendant 12 semaines à un régime enrichi en huile de soja (riche en acide linoléique) puis pendant les 16 semaines suivantes à une alimentation contenant une quantité équivalente d'huile d'olive.

Au terme des 4 mois d'expérience, il constate que la réduction du taux de cholestérol-LDL a été identique quelle que soit la supplémentation en acides gras.

L'acide linoléique est également capable de diminuer le pool plasmatique de cholestérol en augmentant l'excrétion du cholestérol biliaire et en stimulant l'oxydation du cholestérol en acides biliaires (50) (49) (60).

Enfin, l'acide linoléique tend à diminuer le taux de cholestérol-HDL en inhibant l'activité de l'enzyme lecithin cholesterol acyl transférase (LCAT) (60).

L'acide linoléique est donc à ce niveau moins intéressant que l'acide oléique.

*** Les acides gras poly-insaturés de type n-3**

On s'est aperçu depuis longtemps que les esquimaux du Groënland, les indiens du Canada avaient moins de complications coronariennes malgré un régime riche en graisses. En fait, leur alimentation diffère de celle des pays industrialisés par leur teneur plus élevée en acide eicosapentaénoïque (EPA) et en acide docosahexaénoïque (DHA).

Dans une étude américaine (70), on ajoute quotidiennement 18 g d'huile de poisson (Max EPA) à l'alimentation typiquement occidentale de 100 jeunes gens âgés en moyenne de 30 ans. Cette expérience dure 6 semaines. Les prises de sang effectuées avant la supplémentation, au terme des 6 semaines puis 10 semaines après l'arrêt de la supplémentation permettent d'évaluer l'incidence de l'EPA sur les différents lipides et lipoprotéines plasmatiques.

Table 2.6: Plasma cholesterol, triglyceride, VLDL-C, HDL-C, LDL-C. Concentrations in Ten Normolipidemic Male, Taking MaxEPA Fish Oil (FO) Supplements (70)

	Baseline	After 6 Weeks of FO	10 Weeks After Cessation of FO
Cholesterol	4.14 ± 0.54	4.40 ± 0.49	4.17 ± 0.54
Triglyceride	0.91 ± 1.37	0.66 ± 0.36	1.03 ± 0.70
VLDL-C	0.41 ± 0.29	0.31 ± 0.16	0.47 ± 0.34
HDL-C	1.19 ± 0.18	1.32 ± 0.18	1.22 ± 0.18
LDL-C	2.54 ± 0.44	2.79 ± 0.47	2.48 ± 0.49

On constate alors une faible mais significative augmentation du cholestérol total, du cholestérol-LDL, ainsi que du cholestérol-HDL après 6 semaines de supplémentation puis un retour à la valeur basale après 10 semaines d'arrêt.

A l'inverse, les triglycérides et le cholestérol-LDL ont diminué significativement après 6 semaines d'expérience mais sont remontés à un taux supérieur à celui du départ après 10 semaines d'arrêt.

Une étude Suédoise (29) rapporte des résultats différents.

Pendant 4 semaines, 7 sujets de moyenne d'âge 49 ans reçoivent chaque jour 30 ml d'une huile de poisson contenant 25 % d'acides gras saturés, 15 % d'acides gras mono-insaturés, 55 % d'acides gras poly-insaturés. 35 % des acides gras totaux sont de type n-3 (avec 18 % d'EPA et 12 % de DHA).

Simultanément, un autre groupe de 7 sujets de moyenne d'âge 54 ans reçoit 30 ml d'une préparation de même composition mais hautement purifiée.

Au terme des 4 semaines, on observe une réduction modérée du cholestérol total et des lipoprotéines, une chute des triglycérides et une augmentation significative du cholestérol-HDL.

On remarque de plus que l'étape de purification diminue les effets bénéfiques de l'huile de poisson.

Table 2.7: Effects of administration of semipurified fish oil (SPFO) and highly purified fish oil (HPFO) (29)

	Triglycerides (mmol l ⁻¹)	Cholesterol (mmol l ⁻¹)	HDL cholesterol (mmol l ⁻¹)	Lipoprotein(a) (mg/ml)
Before SPFO	2.0 ± 1.9	5.5 ± 1.0	1.2 ± 0.4	123 ± 118
After SPFO (30 ml/day)	1.1 ± 0.7 (-45%)	5.1 ± 0.9 (-6%)	1.4 ± 0.5 (+17%)	100 ± 90 (-19%)
Before HPFO	3.0 ± 1.9	5.5 ± 1.2	1.0 ± 0.3	100 ± 124
After HPFO (30 ml/day)	1.7 ± 0.9 (-43%)	5.3 ± 1.1 (-3%)	1.1 ± 0.3 (+4%)	95 ± 99 (-4%)

Les résultats divergents de ces 2 enquêtes témoignent de la complexité de l'effet des acides gras EPA et DHA sur les lipides plasmatiques.

Ce qui est clairement établi aujourd'hui c'est leur effet hypotriglycéridémiant, dose dépendant. Il est dû à une diminution de la production hépatique des VLDL consécutive à une réduction de la lipolyse périphérique (60).

Cependant, l'intérêt d'une consommation accrue en acides gras EPA et DHA n'est pas affirmé actuellement.

Au contraire, certains auteurs [d'après (46)] ont observé qu'un apport excessif pouvait être une source d'effets indésirables voire toxiques.

L'apport total en acides EPA et DHA conseillé est de 100 mg/jour.

En conclusion de ce chapitre, on peut rappeler quelques points importants.

* Les acides gras sont certes indispensables à notre organisme (source d'énergie importante, constituant de la myéline, des membranes biologiques, véhicule des vitamines liposolubles...) mais peuvent lors d'apport excédentaire lui porter préjudice.

* Dans les pays dits "industrialisés", on constate une consommation trop élevée de lipides et tout particulièrement d'acides gras saturés. Or, nous venons de voir que ce type d'acide gras est capable d'élever notablement le taux de cholestérol total et notamment sa fraction LDL c'est-à-dire "le mauvais cholestérol".

* Aussi, si l'on souhaite diminuer sa cholestérolémie, il faut respecter les trois recommandations suivantes :

– tout d'abord réduire sa consommation totale de lipides à 35 voire 30 % de l'apport énergétique total,

– diminuer l'apport en graisses animales très riches en acides gras saturés,

– préférer les huiles végétales (carthame, tournesol, soja, maïs) riches en acide linoléique ou mieux encore les huiles d'olive, colza, sésame, arachide, riches en acide oléique capable de faire baisser le mauvais cholestérol (cholestérol-LDL) et faire monter le bon cholestérol (cholestérol-HDL),

– enfin, le poisson étant d'une part plus maigre que toute autre viande animale et d'autre part riche en acides EPA et DHA (hypotriglycéridémiant et légèrement hypocholestérolémiant) doit faire l'objet d'une consommation accrue.

Cependant, bien que les acides gras jouent un rôle important au niveau du métabolisme du cholestérol, d'autres facteurs diététiques et génétiques peuvent interférer. Voyons donc maintenant dans quelle proportion ils interviennent.

Chapitre 3

Les fibres

De nombreuses études expérimentales effectuées tant chez l'homme que chez les animaux de laboratoire, ont montré que l'enrichissement régulier de l'alimentation en fibres pouvait modifier favorablement certains paramètres lipidiques sanguins.

Après quelques généralités sur les fibres, nous allons décrire les mécanismes responsables de l'effet hypocholestérolémiant de certains d'entre elles.

3.1 Les sources

Les fibres constituent un groupe hétérogène quant à leur origine et leur composition biochimique. Exceptée la lignine, ce sont toutes des composés polysaccharidiques.

Elles sont issues des parois cellulaires des diverses parties du végétal : tiges, feuilles, racines et fruits.

Les produits céréaliers, beaucoup moins hydratés que les fruits et légumes, contiennent à poids égal, plus de fibres. Celles-ci sont riches en hémi-cellulose.

Les légumes constituent l'autre source importante de fibres alimentaires. Elles sont surtout riches en cellulose (30 à 60 % de la fibre), en hémi-cellulose (20 %) et en substances peptiques (20 %).

Les fruits ont des fibres de composition multiple : cellulose, lignine, hémi-cellulose et substances peptiques.

3.2 Les apports alimentaires

Les fibres céréalières constituent la principale source de fibres alimentaires dans le monde. Les apports alimentaires en fibres sont difficiles à apprécier et très variables. Actuellement, la ration en fibres est importante dans les populations rurales et au contraire très pauvre en milieu urbain.

La consommation des fibres alimentaires a été étudiée dans 38 pays. Elle varie de 22 g par jour et par habitant en Australie, Pays-Bas et Suède, à 150 g/jour/habitant dans certains pays d'Afrique.

En FRANCE, la consommation moyenne avoisine 25 à 30 g/jour (12).

3.3 Devenir intestinal des fibres alimentaires et conséquences sur la digestion et l'absorption

Nous avons décrit dans un chapitre précédent que les fibres selon leur composition avaient des propriétés physiques différentes.

Les fibres dites “visqueuses” c’est-à-dire les pectines, gommés et mucilages, apparaissant comme les plus efficaces sur les taux plasmatiques des lipides, retiendront notre attention.

Dans l’estomac et l’intestin, elles absorbent une quantité importante d’eau et forment un gel visqueux à l’origine d’un ralentissement de la vidange gastrique et d’une perturbation de la digestion des nutriments.

Par ailleurs, ces fibres sont capables de séquestrer un certain nombre de substances : acides gras, phospholipides, acides biliaires, cholestérol, enzymes pancréatiques...

Ces substances étant piégées ne peuvent être absorbées par l’entérocyte, elles sont donc éliminées dans les fécès.

Au niveau du caecum et du colon proximal, les fibres glucidiques sont partiellement digérées par les enzymes bactériennes et leur dégradation aboutit à la production d’eau, de gaz colique (CO_2 , H_2 , CH_4) et d’acides organiques à courte chaîne : acétate (C_2), propionate (C_3) et butyrate (C_4) (74).

Ces acides à courte chaîne ou SCFA (short chain fatty acid) sont rapidement absorbés et transportés vers les tissus périphériques.

3.4 Impact des fibres solubles sur le métabolisme du cholestérol

Actuellement les mécanismes par lesquels les fibres solubles exercent leur effet hypocholestérolémiant ne sont pas clairement élucidés. Toutefois, plusieurs suggestions ont été proposées.

Afin de mettre en évidence l'impact des fibres "visqueuses" en l'occurrence le psyllium sur le métabolisme du cholestérol, EVERSON (16) a effectué une expérience en double aveugle (psyllium contre placebo).

Les résultats obtenus figurent dans le tableau suivant.

EVERSON explique la réduction du taux de cholestérol plasmatique et de sa fraction LDL dans le groupe des sujets recevant du psyllium, de la façon suivante :

– le psyllium en augmentant l'excrétion fécale des acides biliaires réduit d'autant leur flux hépatique (via la veine porte) ; par rétro-contrôle, il s'ensuit une stimulation de la biosynthèse des acides biliaires et donc un accroissement du catabolisme du cholestérol (conversion du cholestérol en acides biliaires).

Par ailleurs, la diminution du coefficient d'absorption du cholestérol, consécutive à sa séquestration par les fibres et à une carence en acides biliaires, conduit à une déplétion hépatique en cholestérol. Celle-ci déclenche alors simultanément :

– une augmentation de la biosynthèse hépatique du cholestérol et une stimulation de l'activité des récepteurs hépatiques des LDL, contribuant à la réduction du taux de cholestérol-LDL.

Par ces mécanismes, la consommation régulière de psyllium réduirait chez l'homme le cholestérol total de 5 à 20 % et le cholestérol-LDL de 8 à 20 % (16).

La consommation de pectines par des rats diminue leur cholestérolémie de 30 % (59).

LUC (46) estime que cette diminution n'est que de 10 à 15 % chez l'homme.

Table 3.1: Effects of fiber treatment on plasma lipids, intestinal cholesterol absorption, and cholesterol synthesis by peripheral blood mononuclear cells (16)

	Basal	Psyllium	Placebo	B vs Ps	B vs Pl	Ps vs Pl
Plasma lipids (mg/dl)						
Total CH	265 ± 17	251 ± 32	260 ± 24	<0,03	NS	NS(0,18)
HDL	48 ± 15	49 ± 15	48 ± 14	NS	NS	NS
LDL	184 ± 15	169 ± 26	179 ± 19	<0,004	NS	<0,02
Triglycéride	166 ± 57	175 ± 81	166 ± 61	NS	NS	NS
Cholesterol absorption and synthesis						
Absorption (%)	51 ± 15	45 ± 10	49 ± 12	<0,01	NS	<0,03
Synthesis ₇ (pmol/10 ⁷ cell/h)	46 ± 16	48 ± 11	48 ± 11	NS	NS	NS

Total CH : total serum cholesterol

HDL : high density lipoprotein

LDL : low density lipoprotein

B : basal – Ps : psyllium – Pl : placebo

Pour d'autres auteurs, les SCFA issus de la dégradation bactérienne des fibres auraient un effet sur les enzymes clés de la biosynthèse du cholestérol et des acides biliaires.

Le propionate est identifié comme le médiateur potentiel le plus efficace.

Certaines études ont montré que l'addition de propionate dans la ration des rats ou dans des hépatocytes isolés de rats, inhibait l'HMG CoA réductase et donc diminuait la biosynthèse du cholestérol.

A l'inverse, d'autres auteurs ont démontré qu'à des concentrations physiologiques, le propionate n'avait aucun effet inhibiteur sur la synthèse hépatique du cholestérol (16) (2).

Les résultats étant encore très contradictoires, il est indispensable que les recherches se poursuivent dans ce domaine.

Cependant, quel qu'en soit le mécanisme d'action, les pectines, gommes et mucilages sont reconnues comme capables de prévenir l'excès de cholestérol dans le foie (2), d'abaisser la cholestérolémie et notamment sa fraction LDL. Il a même été montré (2) que la baisse du cholestérol-LDL est plus importante chez les patients ayant une hyperlipidémie que chez ceux dont les taux plasmatiques des lipides sont normaux.

D'autre part, sachant qu'un enrichissement du régime en fibres conduit le plus souvent à un appauvrissement de l'alimentation en lipides et en cholestérol, il est tout à fait souhaitable de suivre les recommandations diététiques d'un certain nombre de médecins à savoir : augmenter notre consommation de fibres (actuellement de 25 g/jour) à 35 voire 40 g/jour.

Chapitre 4

Les protéines

La quantité des protéines consommées ne semble pas avoir d'effet sur les lipoprotéines ou les apolipoprotéines.

Par contre, la nature des protéines peut affecter le taux du cholestérol plasmatique à la fois chez les animaux de laboratoire et chez l'homme.

Les protéines animales telles que la caséine tendent à faire augmenter la cholestérolémie alors que leur substitution par les protéines de soja (protéines végétales) abaisse la concentration plasmatique du cholestérol.

Cependant, de nombreuses études ont montré que l'effet hypocholestérolémiant des protéines de soja n'était évident que lorsque le régime était riche en cholestérol (> 500 mg) et/ou que les sujets étaient hypercholestérolémiques (46) (73).

Dans une étude chez des hamsters dont la ration est enrichie soit en protéines de soja soit en caséine (avec puis sans cholestérol), TERPSTRA (73) obtient des résultats très significatifs. (cf. tableau suivant)

Table 4.1: Body weights and plasma lipid concentrations in Golden Syrian hamsters (73)

	Diet	
	Soybean protein	Casein
Cholesterol-free diet		
Triglycerides, mmol/L	2.07 ± 0.45	2.99 ± 0.96
Cholesterol, mmol/L		
Total	3.20 ± 0.36	4.42 ± 0.67
VLDL + LDL	0.90 ± 0.13	1.47 ± 0.35
HDL	2.30 ± 0.28	2.95 ± 0.41
Initial body weight, g	83 ± 8	91 ± 6
Final body weight, g	119 ± 11	126 ± 13
Cholesterol-enriched diet		
Triglycerides, mmol/L	4.25 ± 2.52	8.30 ± 6.99
Cholesterol, mmol/L		
Total	5.90 ± 1.27	10.47 ± 6.99
VLDL + LDL	2.75 ± 1.58	6.54 ± 4.60
HDL	3.15 ± 0.54	3.93 ± 0.36
Final body weight, g	136 ± 11	148 ± 17

Lors du régime sans cholestérol, on observe que le groupe des animaux nourris avec des protéines animales présente par rapport à l'autre groupe une cholestérolémie supérieure de 38 %, une concentration plasmatique en triglycérides supérieure de 44 %, en cholestérol-HDL de 28 % et en cholestérol-(VLDL + LDL) supérieure de 63 %.

L'ajout de cholestérol (0,1 % du poids) à leur alimentation, accroît considérablement les taux de lipides plasmatiques dans les deux groupes et tout particulièrement chez les animaux nourris avec la caséine, mais selon les auteurs, du fait d'une grande sensibilité de ces animaux au cholestérol alimentaire et d'une importante variabilité inter-individuelle, ces résultats ne sont pas statistiquement significatifs.

Pour expliquer l'effet hypocholestérolémiant des protéines de soja plusieurs mécanismes sont évoqués.

Les protéines végétales en général et de soja en particulier ont un effet indirect lié au fait qu'elles sont présentes dans des aliments pauvres en lipides

et notamment en acides gras saturés, en cholestérol, et riches en fibres. Mais elles ont aussi un rôle propre.

L'impact différent de ces deux types de protéines sur les lipides plasmatiques serait dû à leur composition différente en acides aminés.

L'arginine contenue dans les protéines de soja inhiberait l'HMG CoA réductase et augmenterait l'activité des récepteurs des LDL (46).

TERPSTRA évoque également la possibilité d'une action des protéines de soja sur l'excrétion fécale des stéroïdes neutres.

Cet effet bénéfique des protéines de soja a été rapidement mis à profit par l'industrie agro-alimentaire si bien qu'aujourd'hui il est tout à fait possible de consommer des plats où les protéines animales sont substituées par des protéines de soja.

Chapitre 5

Le café

De très nombreux auteurs ont analysé l'effet du café sur les lipides plasmatiques. Leurs études indiquent qu'un composant du café autre que la caféine est responsable d'une augmentation du cholestérol-LDL et de la concentration d'apolipoprotéine B, de modification inconstante du cholestérol-HDL, de l'apoprotéine A₁ et des triglycérides.

Dans une étude récente, SUPERKO (72) analyse l'effet du café décaféiné chez 181 sujets. Pendant deux mois, l'ensemble des individus consomme environ 4 à 6 tasses de café (caféiné) par jour. Les deux mois suivants, ils sont répartis en trois groupes. Le premier poursuit sa consommation habituelle de café caféiné, le second ne boit plus de café, le troisième consomme 4 à 6 tasses de café décaféiné.

Au terme des 4 mois, SUPERKO constate que les sujets qui sont passés au café décaféiné présentent une augmentation de la concentration en cholestérol-LDL de 3,2 %, d'apolipoprotéine B de 5,2 % et aucun changement concernant les autres paramètres lipidiques excepté une réduction significative de l'activité de la lipoprotéine lipase plasmatique et une stimulation de la lipoprotéine lipase hépatique.

D'après ZOCK (79), ces modifications lipidiques observées avec du café bouilli ou instantané mais pas avec du café filtré, seraient dues à des composants encore inconnus, de la partie insaponifiable du café.

Chapitre 6

Les hormones sexuelles femelles

Actuellement la majorité des femmes reçoivent un traitement hormonal, dans un but contraceptif ou palliatif (post-ménopause).

Il paraît donc intéressant d'exposer l'impact de ces hormones (estrogènes et progestatifs) sur le métabolisme des lipoprotéines plasmatiques.

6.1 Effets des estrogènes

Les effets des estrogènes sur le métabolisme des lipides sont multiples et doses dépendants.

Tout d'abord, ils provoquent une augmentation des triglycérides, de 20 à 130 % pour un apport de 20 à 100 mg/jour (46).

Cette augmentation est due à une forte production de particules VLDL très riches en triglycérides (42).

A côté de cet effet, plutôt indésirable des estrogènes, on note un phénomène intéressant, l'augmentation du cholestérol-HDL.

Dans une expérience [d'après (1)], des femmes dont on a enrichi l'alimentation en cholestérol (995 mg/jour) et en éthinyl-estradiol (1 µg/kg de poids corporel) ont vu leur concentration de cholestérol-LDL diminuer de 25 % (par rapport à la période sans supplémentation en estrogènes), et augmenter le cholestérol-HDL (le bon cholestérol) de 20 %.

L'augmentation du cholestérol-HDL est proportionnelle à la dose d'estrogène. Le cholestérol-LDL diminue par stimulation des récepteurs aux LDL.

6.2 Effets des progestatifs

Les progestatifs nouvellement synthétisés semblent avoir peu d'effet sur les lipoprotéines.

Par contre, les dérivés de la 19-nortestostérone diminuent les concentrations plasmatiques du cholestérol-HDL, des VLDL et des triglycérides mais augmentent le taux de cholestérol-LDL, "le mauvais cholestérol" (46) (42).

Avant la ménopause, les ovaires sécrétant les deux types d'hormones, un équilibre s'établit avec néanmoins une légère prédominance de l'effet des estrogènes (soit un taux satisfaisant de cholestérol-HDL) ce qui permet aux femmes non ménopausées de bénéficier d'une meilleure protection que les hommes du même âge, vis à vis du risque athéromateux.

A la ménopause, la sécrétion d'estrogène étant stoppée, il s'avère indispensable d'instaurer un traitement palliatif afin de ne pas exposer ces femmes à un risque athéromateux important.

Chapitre 7

Le patrimoine génétique

Depuis longtemps, les chercheurs ont constaté qu'au sein d'un groupe d'individus ayant un mode de vie standardisé, certains présentent des concentrations lipidiques plasmatiques très différentes.

Des facteurs génétiques ont donc été mis en cause.

7.1 Le phénotype de l'apoprotéine E

L'apoprotéine E est une protéine de 299 acides aminés, présente à la surface des lipoprotéines riches en triglycérides et des HDL.

Différentes formes d'apoprotéine E ont été reconnues, trois formes courantes sont retrouvées : l'apo E₂, E₃, E₄ entraînant ainsi la présence dans la population de 6 phénotypes différents, le plus fréquent étant le E_{3/3}.

Plusieurs équipes ont noté que les sujets ayant le phénotype E_{2/2} possèdent un nombre de récepteurs hépatiques des LDL plus important que les sujets ayant le phénotype E_{3/3} et plus encore que ceux au phénotype E_{4/4} (45).

Le phénotype E_4 de l'apo E est associé à une absorption plus efficace du cholestérol que le phénotype E_3 et plus encore que le phénotype E_2 (46).

Ainsi, comme le constate SAVOLAINEN, les sujets les moins sensibles aux modifications diététiques, seront ceux qui possèdent le phénotype $E_{2/2}$ et $E_{2/3}$, les hyper-répondeurs ont le phénotype $E_{4/4}$ et $E_{4/3}$.

Les sujets ayant le phénotype $E_{3/3}$, ce qui concerne la majorité de la population, ne réagissent que modérément aux changements alimentaires.

7.2 Les anomalies des lipoprotéines plasmatiques

Dans la population, quelques individus présentent des défauts héréditaires au niveau de leurs lipoprotéines plasmatiques, défauts qui constituent la condition première de l'hypercholestérolémie.

L'élévation du taux de cholestérol-LDL consécutive à un ralentissement anormal du catabolisme des LDL, constitue l'une des affections les plus redoutées car très athérogène.

Pour expliquer cette hypercholestérolémie deux mécanismes sont définis.

7.2.1 Hypercholestérolémie due à un déficit en récepteurs des LDL

Ce mécanisme correspond à l'**hypercholestérolémie familiale**.

Il s'agit d'une maladie monogénique autosomique dominante fréquente puisqu'elle affecte 1/500 à 1/400 naissances. La gravité de cette maladie provient de la fréquence de la symptomatologie coronarienne, 50 % des sujets en souffrent avant 50 ans, et 90 % avant l'âge de 65 ans. Deux formes d'hypercholestérolémie familiale existent :

– **la forme hétérozygote** caractérisée par des dépôts lipidiques tendineux, une cholestérolémie comprise entre 3 et 5 g/l, une maladie coronarienne précoce (dès l'âge de 30 ans),

– **la forme homozygote** caractérisée par des dépôts lipidiques cutanés, un taux de cholestérol plasmatique supérieur à 6 g/l, une atteinte coronarienne débutant entre 10 et 20 ans.

La cause primitive de l'élévation importante des LDL retrouvée dans cette affection est une diminution du nombre des récepteurs des LDL. De ce fait, on assiste à une augmentation du temps de séjour des LDL dans le plasma. La demi-vie des LDL est de 2,1 jours chez les sujets normaux, 3,75 jours chez les hétérozygotes et 5,2 jours chez les homozygotes (45) (46).

Ce déficit est dû à une mutation du gène codant pour le récepteur des LDL.

Diverses mutations ont été découvertes, toutes engendrent une réduction du nombre de récepteurs mais selon quatre type de mécanismes :

- absence de synthèse du précurseur des récepteurs,
- anomalie du transport du récepteur des LDL du réticulum endoplasmique à l'appareil de Golgi,
- anomalie de liaison des particules LDL au récepteur,
- défaut d'internalisation du complexe "LDL-récepteur".

7.2.2 Hypercholestérolémie par mutation de l'apo B100

Le catabolisme des LDL est assuré par la liaison spécifique de l'apo B₁₀₀ au récepteur des LDL. Toute mutation du gène de l'apo B₁₀₀ (comme le changement du 3500ème acide aminé) altère l'affinité des LDL pour leur récepteur, les LDL sont alors dégradées plus lentement entraînant une hypercholestérolémie.

La fréquence de cette anomalie est similaire à celle de l'hypercholestérolémie par déficit en récepteur des LDL.

Les études métaboliques montrent que les sujets atteints de l'une ou l'autre de ces affections catabolisent plus de LDL que les sujets normolipidémiques mais ce catabolisme se fait par d'autres voies que celle du récepteur des LDL, lesquelles sont considérées comme athérogènes (cf le chapitre sur l'athérogénèse).

Ainsi, dans ces deux types d'hypercholestérolémie d'origine génétique, la réduction du cholestérol alimentaire et des graisses saturées fait partie intégrante du traitement de ces affections.

A ce stade de l'exposé, nous pouvons dire que le cholestérol alimentaire participe pour une très faible part aux modifications du cholestérol total pour la population en général.

Cette conclusion tient au fait d'une part que l'organisme de la majorité des individus est capable de s'adapter aux variations d'apport en cholestérol alimentaire, en déclenchant un ensemble de mécanismes compensateurs efficaces, et d'autre part qu'il existe un certain nombre de facteurs reconnus pour leur impact important sur le métabolisme du cholestérol.

Si pour l'instant, les anomalies du patrimoine génétique de certains individus ne peuvent être réparées, les "mauvaises habitudes" alimentaires de l'ensemble de la population doivent être corrigées.

C'est en réintroduisant les fibres dans notre alimentation, et les produits végétaux en général, que nous arriverons simultanément à réduire notre ration en lipides et dans ces conditions, la quantité de cholestérol consommé importe nullement.

TROISIEME PARTIE

Cholestérol alimentaire et athérosclérose

Si nous nous sommes largement intéressés à l'impact des facteurs alimentaires et génétiques sur le taux de cholestérol plasmatique, c'est qu'il est aujourd'hui clairement établi qu'il existe une relation étroite entre la cholestérolémie et le risque d'athérosclérose.

Les nombreuses enquêtes prospectives permettent d'affirmer que cette relation augmente de façon exponentielle sans qu'aucun seuil n'apparaisse.

Si le risque est faible aux valeurs basses du cholestérol plasmatique (< 1,60 g/l) et augmente relativement peu lorsque la cholestérolémie s'élève de 1,60 à 2 g/l, il s'accroît rapidement lorsque la cholestérolémie s'élève au-delà de 2 g/l. (il est multiplié par 2 lorsque la cholestérolémie passe de 2 à 2,4 g/l et par 4 quand elle croît de 2 à 3 g/l) (46).

Ainsi, tout facteur susceptible d'élever le cholestérol plasmatique peut être considéré comme athérogène.

A ce titre, le cholestérol alimentaire a suscité l'intérêt d'un très grand nombre de chercheurs.

Aussi, après avoir rappelé les mécanismes de l'athérosclérose, nous tenterons d'expliquer dans quelle mesure le cholestérol alimentaire est impliqué dans le développement de ce phénomène et donc dans la survenue des maladies cardio-vasculaires.

Chapitre 1

Mécanismes de l'athérosclérose

1.1 Définition de l'athérosclérose

Le terme d'athérosclérose, créé par MARCHAND en 1904, est défini par l'Organisation Mondiale de la Santé en 1957 comme une affection caractérisée par "l'association en proportions variables de remaniements de l'intima des grosses et moyennes artères, consistant en une accumulation focale de lipides, de glucides complexes, de sang et de produits sanguins, de tissus fibreux et de dépôts calcaires, le tout accompagné de modifications de la média" (10).

Cette conception est cependant incomplète, la paroi artérielle jouant un rôle actif dans la constitution de ces dépôts.

1.2 Physiopathologie de l'athérosclérose

Ces dernières décennies ont été marquées par un profond bouleversement de nos connaissances sur la génèse du processus athéromateux.

Les différentes théories, loin de s'exclure entre elles, mettent en jeu des mécanismes qui peuvent inter-agir et aggraver les lésions pré-existantes.

Les théories pathogéniques de l'athérosclérose sont très nombreuses : biochimique, thrombogénique, immunologique, monoclonale, cellulaire (13) ; la théorie lipidique et plaquettaire étant admises de tous, retiendront notre attention.

1.2.1 L'hypothèse de l'infiltration lipidique

A la naissance, les artères peuvent être comparées à des tuyaux dont la lumière est parfaitement régulière et lisse. Chez certaines populations humaines telles que les Japonais au Japon ou les populations des pays en voie de développement, cette structure artérielle idéale demeure ainsi la majorité de la vie. Par contre, dans les pays industrialisés de l'Ouest, entre 10 et 20 ans apparaissent déjà les premières lésions visibles, en forme de monticules jaunâtres appelés stries lipidiques (32).

Une corrélation positive existe entre la concentration plasmatique du cholestérol-LDL et l'importance des stries lipidiques. Lors d'une élévation du taux de LDL circulantes, on observe une infiltration (endocytose) de la paroi artérielle par les LDL.

La présence de ces particules dans l'intima (tunique interne de la paroi artérielle) déclenche la prolifération des cellules musculaires lisses de la média (couche moyenne de la paroi) et leur migration vers l'intima en vue de l'élimination de ces composés "étrangers" par phagocytose.

Des études récentes ont prouvé d'abord de manière histochimique puis par microscopie électronique que ce sont surtout les cellules spumeuses (macrophages chargés d'esters de cholestérol) qui sont impliquées dans la formation des foyers athéromateux (13).

Les monocytes-macrophages encore appelés “scavengers cells” n’ont que peu de récepteurs aux LDL, mais les LDL peuvent être transformées au contact des cellules endothéliales (par oxydation, acétylation, liaison avec des molécules contenues dans l’intima telle l’élastine ou les protéoglycanes) et peuvent pénétrer dans le macrophage qui a été attiré dans la paroi artérielle. Ces LDL modifiées ou liées à certaines molécules empêchent la migration de la cellule macrophagique qui reste alors dans l’intima.

Cette voie catabolique des LDL par les récepteurs “scavengers” court-circuite la voie spécifique des récepteurs type apo B/E :

- d’une part non seulement elle est capable de reconnaître les LDL “natives” comme les récepteurs apo B/E mais elle reconnaît également les LDL modifiées,

- d’autre part, elle n’est pas rétro-régulée par le cholestérol exogène.

Ainsi, l’absence de répression des récepteurs et l’induction de l’activité de l’ACAT par le cholestérol exogène, aboutissent à une surcharge du macrophage en esters de cholestérol.

Si dans l’environnement péricellulaire du scavenger circule une quantité suffisante de HDL alors les esters de cholestérol du macrophage sont captés par ces lipoprotéines de haute densité et retournent au foie pour y être catabolisés.

En revanche, si la concentration de HDL plasmatique est trop faible alors le macrophage devient une cellule spumeuse (13) (46).

On admet actuellement qu’il s’agit là d’un des mécanismes fondamentaux de la formation et de l’évolution des lésions athéromateuses.

1.2.2 L'hypothèse de l'agression endothéliale

Différents types d'agression peuvent entraîner la lésion de la cellule endothéliale :

- agression chimique :
 - . de l'hypercholestérolémie prolongée,
 - . du monoxyde de Carbone (tabac),
- agression mécanique de l'hypertension artérielle,
- agression immunologique lors de greffes d'organes.

Les sites où le tissu conjonctif sous endothélial est exposé à la lumière vasculaire sont rapidement couverts par un "tapis" de plaquettes dégranulées. L'agrégation plaquettaire provoque une véritable "cascade" d'événements.

Le facteur de croissance PDGF (platelet derived growth factor) libéré lors de la lyse des plaquettes, provoque la migration et la prolifération de cellules musculaires lisses de la média dans l'intima, puis l'élaboration de matériaux glycoprotéiques et par conséquent la formation d'une plaque fibreuse (62).

Il s'ensuit une augmentation importante de la perméabilité de l'intima ce qui favorise l'accumulation des lipides et des lipoprotéines plasmatiques (46).

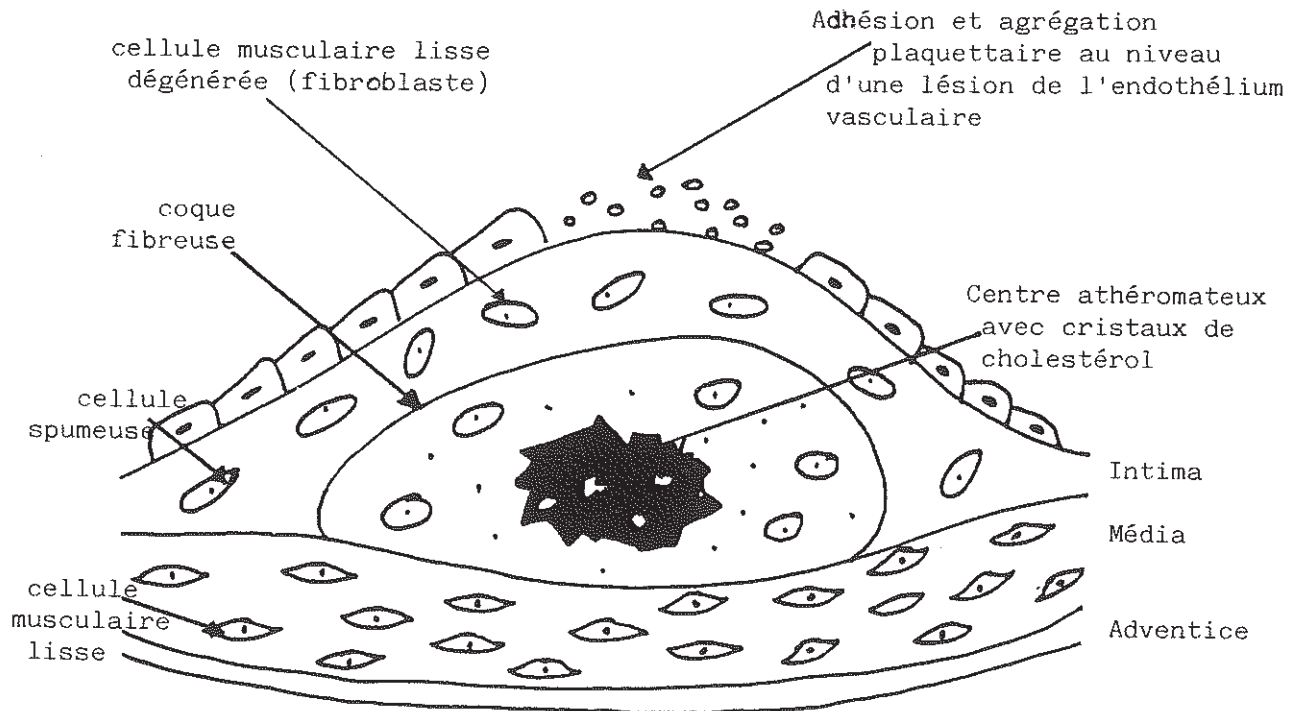


Figure 1.1: Schéma d'une artère athéromateuse d'après (62) et (46)

1.2.3 Evolution et complications

L'évolution naturelle des plaques d'athérome est une calcification de la coque fibreuse et à un moindre degré du centre athéromateux.

A ce stade, un phénomène est à craindre, l'ulcération de la plaque. Elle est caractérisée par une rupture de l'endothélium et de la coque fibreuse, avec ouverture dans la lumière vasculaire de son centre nécrotique riche en débris cellulaires et en cristaux de cholestérol pouvant être à l'origine d'embolies. De plus, lors de cette rupture, il apparaît un contact entre le sang circulant et le sous-endothélium provoquant l'adhésion des plaquettes et la thrombose.

Dans les vaisseaux de petits calibres, ce thrombus peut être oblitérant ; dans les grosses artères, il est souvent mobile mais source d'embolies. Quoiqu'il en soit, la saillie de la plaque d'athérome avec ou sans thrombus, finit par rétrécir la lumière vasculaire et créer une ischémie d'aval.

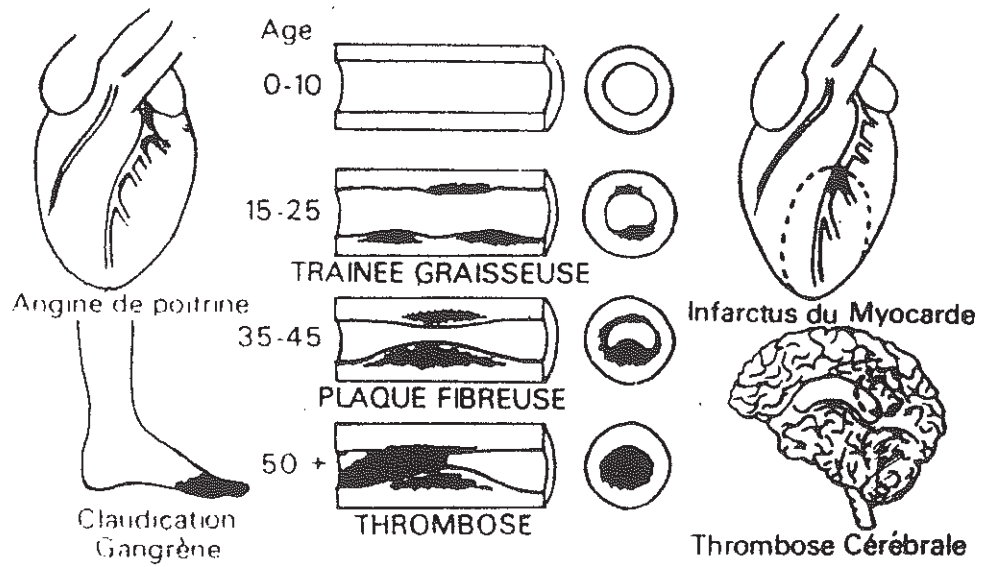


Figure 1.2: Complications de l'athérosclérose (31)

Longtemps et souvent, la maladie est insidieuse, inapparente et sournoise. Le Dr LECERF parle même de "Silent killer", c'est-à-dire le tueur silencieux (43).

Chapitre 2

Les facteurs de risque de l'athérosclérose

L'athérosclérose est une maladie plurifactorielle.

Toutes les grandes études épidémiologiques humaines d'abord rétrospectives puis prospectives effectuées dans les trente dernières années en Europe Occidentale et aux USA ont permis d'affirmer et de préciser le concept de "facteurs de risque artériel".

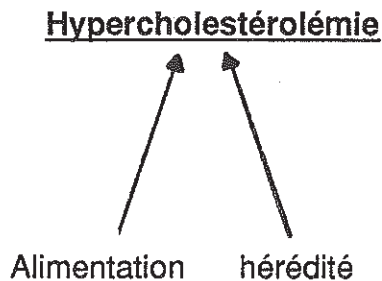
Ces facteurs isolés ou combinés sont des variables significativement et étroitement corrélées au risque de survenue de la maladie athéromateuse clinique.

Parmi les facteurs de risque artériel reconnus avec certitude outre l'hypercholestérolémie et tout particulièrement l'élévation du taux de cholestérol-LDL qui occupe une place privilégiée, on peut citer l'hypertension artérielle, le tabagisme, le diabète, l'obésité, la sédentarité, le stress.

L'évaluation de la triglycéridémie comme facteur de risque est restée en retard par rapport à celle de la cholestérolémie du fait de la nécessité d'obtenir un échantillon de plasma à jeun, vu l'importance des fluctuations post-alimentaires de la triglycéridémie.

Les études s'intéressant aux triglycérides sont encore trop discordantes pour pouvoir affirmer que la triglycéridémie soit un facteur de risque majeur indépendant des autres.

Les mécanismes d'action probables des facteurs de risque d'athérosclérose sont les suivants : (d'après 62, 46, 43)



Hypertension

Artérielle

- * Augmentation des LDL circulantes et des β VLDL
- * Agression de l'endothélium et apport de cholestérol à la paroi artérielle
- * Accumulation de cholestérol estérifié à l'intérieur des cellules musculaires lisses
- * Liaison du cholestérol estérifié aux glycoprotéines extracellulaires

- * Agression de l'endothélium vasculaire par des forces de cisaillement au niveau des zones de turbulence
- * Augmentation de la perméabilité vasculaire aux LDL du fait de la libération d'angiotensine et de catécholamines

Tabac

- * Réduction du taux de HDL
- * Agression des cellules endothéliales par le monoxyde de carbone
- * Augmentation de 20 à 60 % de l'agrégabilité plaquettaire
- * Altération de la perméabilité endothéliale par la nicotine.

Diabète

- * Synthèse accrue de protéoglycanes fixant les LDL
- * Accumulation lipidique dans la paroi artérielle
- * Prolifération des cellules musculaires lisses du fait d'une hypersecrétion d'insuline.

En résumé, on peut donc dire que le processus d'athérogénèse est très complexe.

Il résulte en effet d'un grand nombre d'interactions entre les constituants plasmatiques et les cellules, interactions bien évidemment modulées par le patrimoine génétique de chacun.

Chapitre 3

Cholestérol alimentaire et athérosclérose

Le rôle du cholestérol alimentaire dans le développement de l'athérosclérose a été mis en évidence très tôt dans certaines espèces animales (lapin, porc, poulet, singe).

Dès lors que l'on soumet ces animaux à un régime enrichi en cholestérol, ils développent rapidement des lésions semblables à celles observées chez les humains atteints d'hypercholestérolémie familiale ; et dès l'arrêt du régime on peut noter une régression de ces mêmes lésions (36).

Ces observations ont alors incité les investigateurs à rechercher l'existence d'une telle relation entre le cholestérol alimentaire et l'athérosclérose chez l'homme.

Contrairement aux expériences réalisées chez les lapins dont l'organisme n'est pas adapté à recevoir une alimentation contenant du cholestérol, les expériences réalisées chez l'homme n'ont pu pendant longtemps, mettre clairement en évidence l'existence d'une relation directe entre la consommation de cholestérol et la génèse de plaques athéromateuses .

Mais aujourd'hui, la meilleure connaissance du processus athéromateux et en particulier la découverte de l'effet préjudiciable des LDL sur les artères, a conduit les auteurs à évoquer la théorie suivante :

Le cholestérol alimentaire étant capable d'inhiber la synthèse des récepteurs hépatiques aux LDL, du fait de l'augmentation de la concentration du cholestérol intra-cellulaire, accroît par conséquent le taux de LDL circulantes et donc la possibilité d'un détournement de leur catabolisme vers les récepteurs "scavengers".

Mais, nous avons décrit précédemment que l'organisme de la plupart des individus était capable d'éviter une accumulation de cholestérol intra-cellulaire en déclenchant un ensemble de mécanismes compensateurs. Aussi, dans ces conditions, il ne semble pas très raisonnable de considérer le cholestérol alimentaire comme un facteur athérogène, à supprimer à tout prix de notre alimentation, dans le but d'améliorer la santé publique.

Bien entendu, cette réflexion ne s'adresse pas aux sujets atteints d'hypercholestérolémie familiale ni à ceux particulièrement sensibles au cholestérol alimentaire.

Cependant, depuis plus d'une dizaine d'années, ZILVERSMIT s'acharne à montrer que le cholestérol alimentaire peut agir insidieusement dans l'organisme c'est-à-dire être athérogène sans pour autant modifier le cholestérol plasmatique.

Contrairement aux autres chercheurs, il analyse de très près les phénomènes post-prandiaux.

Le fait que les chylomicrons soient les principaux transporteurs du cholestérol alimentaire dans le plasma et que la première étape de leur dégradation s'effectue au contact de l'endothélium vasculaire, l'ont conduit à

examiner la possibilité que ces lipoprotéines pouvaient être impliquées dans le processus d'athérosclérose.

Après plusieurs années d'études expérimentales chez le lapin, ciblées sur les phénomènes post-prandiaux, il en arrive à la conclusion suivante :

Lors du contact des chylomicrons avec l'endothélium vasculaire pour permettre l'hydrolyse des triglycérides par la lipoprotéine lipase, il peut se produire une internalisation des remnants de chylomicrons (riches en cholestérol) au sein des cellules musculaires lisses de la paroi artérielle.

Ainsi étant donné que le cholestérol contenu dans les chylomicrons augmente conjointement avec l'augmentation du cholestérol dans l'alimentation, il conviendrait donc de limiter l'apport de cholestérol afin de réduire son éventuel dépôt dans les parois artérielles.

Depuis l'énoncé de cette hypothèse, plutôt inquiétante, d'autres chercheurs se sont alors intéressés à l'impact de ces lipoprotéines post-prandiales chez l'homme (71) (26).

Dans une étude récente, GROOT et ses collaborateurs (26) ont étudié le métabolisme des lipoprotéines post-prandiales chez des sujets normolipidiques avec et sans maladie coronarienne.

Selon ces auteurs, un ralentissement de la clairance des lipoprotéines post-prandiales (ce qui sous-entend un allongement du temps de présence dans le lit vasculaire) jouerait un rôle dans l'athérogénèse, mais ils ne proposent aucun mécanisme pour expliquer cette suggestion.

Une découverte intéressante vient d'être faite aux Etats-Unis. En effet, le Dr S. GIANTURCO de Birmingham [d'après (34)] a décrit un récepteur présent spécifiquement sur les cellules du système réticulo-endothélial (macrophages et cellules endothéliales) apparemment distinct du récepteur spécifique des LDL.

(type Apo B/E) et du récepteur macrophagique (scavenger) reconnaissant les LDL même modifiées.

Les lipoprotéines reconnues par ce récepteur sont essentiellement les chylomicrons, leurs remnants et des VLDL enrichies en cholestérol (B – VLDL).

Des travaux successifs “in vitro” ont montré que les cellules endothéliales qui captent les lipoprotéines citées précédemment sont alors transformées en cellules “géantes” dont la morphologie est caractéristique des zones athérosclérotiques de l’endothélium et dont la présence entraîne des perturbations très marquées de la fibrinolyse (34).

Ainsi, selon ces auteurs (78) (26) (34), le cholestérol alimentaire pourrait se retrouver piégé dans la paroi artérielle sans que le cholestérol total du plasma s’en trouve modifié.

Toutefois, cette hypothèse peu rassurante ne doit pas nous alarmer car en fait la quantité de cholestérol alimentaire concerné semble bien trop minime pour être prise en considération.

A ce jour, aucun régime appauvri en cholestérol n’ayant apporté la preuve d’un quelconque bénéfice sur le processus d’athérosclérose, il s’avère donc plus utile de s’intéresser aux autres facteurs de risque artériel reconnus de tous comme tels.

CONCLUSION

Notre existence est opulente et nous avons la chance de vivre dans un pays et à une période où l'excès est une habitude. Comme nous disposons d'un vague fond de logique et de responsabilité, nous concevons souvent la maladie comme la punition de l'abus. Aussi, pouvoir désormais acheter et consommer des aliments dits "allégés" constitue un moyen facile pour se libérer de ce sentiment de culpabilité.

Pour le public, et depuis longtemps, le cholestérol (sanguin) évoque immédiatement le risque de maladie cardio-vasculaire et donc à plus ou moins long terme : la mort.

Devant une telle cholestérophobie, les industriels de l'agro-alimentaire ont eu une idée subtile pour répondre à l'attente des populations angoissées :

– fabriquer des aliments appauvris ou totalement dépourvus de cholestérol, en espérant que les consommateurs "peu avertis" associent la réduction du cholestérol des aliments à une diminution de l'incidence des maladies par athérosclérose.

Ces spécialistes du marketing ont vu juste.

Poussés par une foi naïve dans le progrès technique, les individus préoccupés par leur santé, achètent volontiers ces produits qui justement sont réputés être bons pour la santé.

D'après ce que nous venons de voir sur les effets du cholestérol alimentaire dans l'organisme, par rapport aux autres facteurs diététiques et génétiques, il semble logique d'accuser ces industriels d'abus de confiance.

En effet, les scientifiques reconnaissent aujourd'hui que le cholestérol alimentaire ne joue pas, en fait, un rôle majeur sur la cholestérolémie de la population en général puisque comme nous l'avons décrit, il existe une régulation métabolique efficace qui permet de maintenir constante l'homéostasie du cholestérol, malgré des apports variables.

Par contre, il est clairement établi que les acides gras sont capables de perturber notablement cet équilibre. C'est pourquoi, bien plus qu'une réduction du cholestérol alimentaire, les experts en nutrition, recommandent une réduction d'apport lipidique à 30 % de l'apport énergétique total, en respectant les proportions suivantes :

- 1/4 d'acides gras saturés,
- 1/2 d'acides gras mono-insaturés,
- 1/4 d'acides gras poly-insaturés.

La substitution des acides gras saturés par les poly-insaturés (qui comprend les acides gras indispensables) permet d'abaisser le cholestérol total tout en maintenant le cholestérol-HDL à un taux satisfaisant. Dans ces conditions, c'est-à-dire lorsque le rapport P/S tend vers l'unité, la quantité de cholestérol alimentaire consommé importe nullement.

En revanche, si le régime est beaucoup plus riche en acides gras saturés ($P/S < 0,5$) le taux de cholestérol total aura la fâcheuse tendance à augmenter (et tout particulièrement la fraction LDL) et ceci même si la consommation de cholestérol est faible voire nulle.

C'est pourquoi, dans la séance du 9 Octobre 1990, le conseil National de l'alimentation a émis l'avis suivant :

Avis relatif à l'utilisation de toute mention d'une teneur en cholestérol sur l'étiquetage d'un produit alimentaire

Considérant que l'importance, sur le métabolisme du cholestérol, du cholestérol alimentaire est faible au regard de celle des lipides totaux et des acides gras saturés ;

Considérant que l'information fournie au consommateur selon laquelle un produit est "sans" cholestérol alors qu'il est riche en lipides lui donnera une fausse impression de sécurité vis-à-vis des effets de ses apports alimentaires sur le métabolisme de son cholestérol, la section est d'avis que :

1. Toute mention d'une teneur en cholestérol sur l'étiquetage d'un produit alimentaire doit être accompagnée de celle de la teneur en lipides totaux et en acides gras saturés.

2. La mention "à teneur réduite en cholestérol" ne peut être utilisée que pour les produits qui ont aussi subi une réduction significative (50%) de leur teneur en lipides totaux et en acides gras saturés.

3. Les mentions "sans cholestérol" (< 2 mg/100 g de produit) ou "pauvre en cholestérol" (< 20 mg/100 g de produit) doivent être réservées aux produits qui contiennent moins de 20% de lipides totaux sur poids sec et moins de 6% d'acides gras saturés sur poids sec.

L'amélioration de l'étiquetage des aliments allégés en cholestérol part certes d'un bon principe à savoir : renseigner le consommateur sur la composition exacte de l'aliment qu'il achète mais en fait, quel en est l'intérêt si celui-ci ne connaît pas l'impact des acides gras sur le métabolisme du cholestérol!!!

Il serait donc plus profitable de lancer des campagnes d'information sur les risques potentiels d'une alimentation trop riche en acides gras saturés, plutôt que d'investir des sommes considérables dans la mise au point d'aliments attrayants par l'étiquette, (et de plus en plus par le goût), pour un bénéfice plus que critiquable.

Aux Etats-Unis, le ministère de l'agriculture a estimé que l'application de ce type de label sur les produits incitait les consommateurs à acheter 4 à 8 % de plus (5).

Pour conclure, nous pouvons proposer quelques conseils.

L'ensemble de la population consciente que la santé publique est menacée par un véritable fléau (à savoir les maladies cardiovasculaires par athérosclérose) doit retenir deux points importants :

- premièrement que le **cholestérol est indispensable à la vie**,
- deuxièmement que le **seul problème est celui de son excès dans le sang** et non pas dans les aliments.

De plus sachant que l'excès de cholestérol plasmatique n'explique l'événement coronarien que pour 20 %, il semble beaucoup plus urgent de réduire les autres facteurs de risque artériel plutôt que coûte que coûte vouloir réduite la consommation de cholestérol par l'achat de produits allégés (qualifiés de "gadgets" par le Professeur APFELBAUM).

Cependant, une réserve doit être faite concernant les sujets souffrant d'hypercholestérolémie familiale. En effet, ceux-ci, heureusement en minorité, du fait d'une déficience génétique au niveau de la voie catabolique du cholestérol-LDL, doivent impérativement surveiller leur consommation de cholestérol mais également celle des lipides totaux.

Mais les effets d'un tel régime, aussi bien suivi soit-il , seront toujours insuffisants, si bien que l'utilisation de drogues hypocholestérolémiantes sera indispensable.

Enfin, bien que certains auteurs, signalent l'existence "d'hyper-répondeurs" au cholestérol alimentaire, et d'autres la possibilité que le cholestérol alimentaire puisse agir insidieusement dans l'organisme, la

population soucieuse d'améliorer son état de santé ne doit pas adopter (pour raison de mode) une attitude ridicule c'est-à-dire : réduire sa consommation actuelle de cholestérol (déjà tout à fait raisonnable) au préjudice non seulement de son portefeuille mais surtout de sa santé.

En effet, supprimer de son alimentation oeufs, beurre... c'est priver l'organisme de protéines de haute qualité, de minéraux, de vitamines et compenser inévitablement par l'ingestion de produits le plus souvent hyperlipidiques.

Au total, comme la démonstration indiscutable de l'effet bénéfique d'un régime appauvri en cholestérol n'est pas apportée, il convient de poursuivre les recherches pour compléter les connaissances actuelles.

Dans l'attente des résultats, restons sereins tout en améliorant notre hygiène de vie.

REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

1. APFELBAUM M.
Vivre avec du cholestérol.
Monaco : Editions du Rocher, 1992, 153 p.
2. ARJMANDI B. et coll.
Soluble dietary fiber and cholesterol influence in vivo hepatic and intestinal cholesterol biosynthesis in rats.
J. Nutr., 1992, 122, pp. 1559-1565.
3. AUSSEL C. et DOUSSIN A.
Biochimie fondamentale : régulation de la biosynthèse du cholestérol.
Le Moniteur Internat, 1989, 14, pp. 98-99.
4. BARR S.L. et coll.
Reducing total dietary fat without reducing saturated fatty acids does not significantly lower total plasma cholesterol concentrations in normal males.
Am. J. Clin. Nutr., 1992, 55, pp. 675-681.
5. BEARDSLEY T.
Food for thought : nutritionists earn the right to know.
Scientific American, 1990, 263, n° 6, p. 125.
6. BOREL J.P. et Coll.
Métabolisme des lipides in : Biochimie dynamique.
PARIS : Maloine Decarié Ed., 1987, p. 647.
7. BRISSON G.
Lipides et nutrition humaine : analyse des données récentes sur les corps gras alimentaires.
Québec : les Presses de l'Université Laval, 1982, p. 17-22.
8. BRONGEEST-SCHOUTE D.C. et Coll.
The effect on serum cholesterol of removal of eggs from the diet of the free living habitually egg eating people.
Am. J. Clin. Nutr., 1979, 32, pp. 2193-2197.
9. CARLETON R.A. et Coll.
Report of the expert panel on population strategies for blood cholesterol reduction.
Circulation, 1991, 83, n° 6, pp. 2154-2232.

10. DEBRY G.
Glucides alimentaires et athérosclérose cardiovasculaire in : Part des glucides dans l'équilibre alimentaire.
PARIS : Communications Economiques et Sociales, 1985, p. 71.
11. DUNET I.
Le traitement des hyperlipidémies et le rôle du pharmacien face à cette pathologie – 148 p.
Thèse Pharm., Limoges, 1991, n°314.
12. DUPIN H. et Coll.
Alimentation et nutrition humaine.
PARIS : ESF Ed., 1992, 1533 p.
13. DUPONT P. et DUCOBU J.
Physiologie des lipoprotéines, in : Physiologie et traitement des facteurs de risque cardiovasculaire.
PARIS : Frison-Roche Ed., 1989, 699 p.
14. EGGEN D.A.
Cholesterol metabolism in rhesus monkey.
J. Lipid. Res., 1974, 15, pp. 139-145.
15. ELKIN R.G. et ROGLER J.C.
Reduction of the cholesterol content of eggs by the oral administration of lovastatin to laying hens.
J. Agric. Food Chem., 1990, 38, n° 8, pp. 1635-1641.
16. EVERSON G.T. et Coll.
Effects of psyllium hydrophilic mucilloid on LDL-cholesterol and bile acid synthesis in hypercholesterolemic men.
J. Lipid Res., 1992, 33, pp. 1183-1192.
17. FERZOU J.
Exploration du métabolisme du cholestérol chez l'homme à l'aide de molécules marquées par des isotopes stables.
Innov. Tech. Bio. Med., 1983, 4, pp. 46-56.

18. FERNANDEZ M.L. et NAMARA D.J.
Regulation of cholesterol and lipoprotein metabolism in guinea pigs mediated by dietary fat quality and quantity.
J. Nutr., 1991, 121, pp. 934-943.
19. FLYNN M.A. et Coll.
Effect on dietary egg on human serum cholesterol and triglycerides.
Am. J. Clin. Nutr., 1979, 32, pp. 1051-1057.
20. FRANCESCHINI G. et Coll.
Reverse cholesterol transport : physiology and pharmacology.
Atherosclerosis, 1991, 88, pp. 99-107.
21. GIBBONS G.F. et Coll.
Biochemistry of cholesterol.
Amsterdam, New York, Oxford : Elsevier Biomedical Press, 1982.
22. GILL H.C.
The relationship of dietary cholesterol to serum cholesterol concentration and to atherosclerosis in man.
Am. J. Clin. Nutr., 1979, 32, pp. 2664-2702.
23. GOLDSTEIN J.L. et BROWN M.
Les récepteurs des LDL, le cholestérol et l'athérosclérose.
Pour la science, 1985, 87, pp. 62-71.
24. GOTTO A.M.
Cholesterol intake and serum cholesterol level.
N. Engl. J. Med., 1991, 324, n° 13, pp 912-913.
25. GRANDE F. et Coll.
Effect of dietary cholesterol on man's serum lipids.
J. Nutr., 1965, 87, pp. 52-62.
26. GROOT P.H.E. et Coll.
Postprandial lipoprotein metabolism in normolipidemic men with and without coronary artery disease.
Arteriosclerosis and Thrombosis, 1991, 11, pp. 653-662.
27. GRUNDY S.M.
Absorption and metabolism of dietary cholesterol.
Annu. Rev. Nutr., 1983, 3, pp. 71-96.

28. GRUNDY S.M.
Dietary influences on serum lipids and lipoproteins.
J. Lipid. Res., 1990, 31, pp. 1149-1172.
29. HAGLUND O. et Coll.
Effects of fish oil on triglycerides, cholesterol, lipoproteins, atherogenic index and fibrinogen. Influence of degree of purification of the oil.
Nutr. Research, 1992, 12, pp. 455-468.
30. HAZARD J. et PERLEMUTER L.
Métabolisme des lipides, in : Abrégé d'endocrinologie.
PARIS : Masson Ed., 1990, pp. 492-510.
31. HERCBERG S. et Coll.
Nutrition et Santé publique. Approche épidémiologique et politiques de prévention.
PARIS : Lavoisier Ed., 1985, 709 p.
32. HOPKINS P.N.
Effects of dietary cholesterol on serum cholesterol : a meta-analysis and review.
Am. J. Clin. Nutr., 1992, 55, pp. 1060-1070.
33. HUANG Y.S. et Coll.
Effect of dietary olive oil non-glyceride fraction on plasma cholesterol level and liver phospholipid fatty acid composition.
Nutr. Research, 1991, 11, pp. 439-448.
34. JACOTOT B.
Lipoprotéines post-prandiales et athérosclérose.
Le journal de l'analyse médicale et de la biologie clinique.
Option/Bio, 1992, 80, pp. 1-3.
35. KAGAN A. et Coll.
The FRAMINGHAM Study : a prospective study of coronary heart disease.
Federation proceedings, 1962.
36. KARLESKIND A.
Manuel des corps gras.
PARIS : Lavoisier Ed., 1992, 787 p.

37. KATAN M.B. et BEYNEN A.C.
Hyper-response to dietary cholesterol in man.
LANCET, 1983, 8335, p. 1213.
38. KERN F.
Normal plasma cholesterol in an 88-year old man who eats 25 eggs a day : mechanisms of adaptation.
N. Engl. J. Med., 1991, 314, n° 13, pp. 896-899.
39. KESANIEMI et Coll.
Mixed-fiber diets and cholesterol metabolism in middle-aged men.
Nutr. Rev., 1991, 49, n° 7, pp. 195-204.
40. KEYS A. et Coll.
Diet and serum cholesterol in man : lack of effect of dietary cholesterol.
J. Nutr., 1956, 59, pp. 39-56.
41. KEYS A. et Coll.
Serum cholesterol response to changes in the diet.
Metabolism, 1965, 14, pp. 759-765.
42. KUSHWAHA R.S.
Female sex steroid hormones and lipoprotein metabolism.
Curr. Opin. Lipidol., 1992, 3, pp. 167-172.
43. LECERF J.M.
Maladies cardio-vasculaires et alimentation : des lipides à l'athérosclérose.
Rapport du Docteur LECERF J.M., Médecin nutritionniste à l'Institut Pasteur de LILLE, Service Nutrition, Octobre 1988, 11 p.
44. LIN D.S. et CONNOR W.E.
The long term effects of dietary cholesterol upon the plasma lipids, lipoproteins, cholesterol absorption, and the serol balance in man : the demonstration of feedback inhibition of cholesterol biosynthesis and increased bile acid excretion.
J. Lipid. Res., 1980, 21, pp. 1042-1052.
45. LUC G. et Coll.
Le cholestérol : d'où vient-il, comment circule-t-il, où va-t-il ?
Rev. Prat., 1989, 12, pp. 1010-1052.

46. LUC G. et Coll.
Cholestérol et athérosclérose.
PARIS : Masson Ed., 1991, 246 p.
47. MAHLEY R.W.
Alterations in human HDL with and without increased plasma cholesterol, induced by diets high in cholesterol.
Lancet, 1978, 2, pp. 807-809.
48. MANCINI M. et PARILLO M.
Lipid intake and atherosclérosis.
Ann. Nutr. Metab., 1991, 35 (suppl. 1), pp. 103-108.
49. MARINETTI G.V.
Discorders of lipid metabolism.
New-York and London : Plenum Press., 1990, 226 p.
50. MARTIN D.W. et Coll.
Précis de biochimie de Harper, 6ème Edition Française.
PARIS : Les Presses de l'Université Laval, ESKA Ed., 1985.
51. MASSE P.
Relation entre l'alimentation et les maladies cardio-vasculaires, in : La nutrition : l'alliée de la médecine moderne.
MONTREAL : Gaetan Morin Ed., 1987, pp. 180-217.
52. MATA P. et Coll.
Effect of long term mono-unsaturated vs poly-unsaturated enriched diets on lipoproteins in healthy men and women.
Am. J. Clin. Nutr., 1992, 55, pp. 846-850.
53. MATHE D. et LUTTON C.
Le cholestérol : aspects dynamiques et métaboliques.
Journal de Physiologie, 1984, 79, n° 2, pp. 41-97.
54. MERCER N.J.H. et HOLUB B.J.
Measurment of hepatic sterol synthesis in the mongolian gerbil in vivo using ³H water.
J. Lipid. Res., 1981, 22, pp. 792-799.

55. MISTRY P. et Coll.
Individual variation in the effects of dietary cholesterol on plasma lipoproteins and cellular cholesterol hemostasis in man.
J. Clin. Invest., 1981, 67, pp. 493-502.
56. MYANT N.B.
Cholesterol transport through the plasma.
Clin. Sci., 1982, 62, pp. 261-271.
57. NAMARA D.J.
Relationship between blood and dietary cholesterol.
Advances in Meat Research, 1990, 6, pp. 63-87.
58. NIKKILA E.A.
Familial lipoprotein lipase deficiency and related disorders of chylomicron metabolism, in : The metabolic basis of inherited disease.
Book Company, Mc. GrawHill Ed., 1983, pp. 622-642.
59. NISHINA P.M. et Coll.
Effects of dietary fibers on non fasting plasma lipoprotein and apolipoprotein levels in rats.
J. Nutr., 1991, 121, pp. 431-437.
60. NORUM K.R.
Dietary fat and blood lipids.
Nutr. Rev. , 1992, 50, n° 4, pp. 30-37.
61. PARKER T.S. et Coll.
Mevalonic acid in human plasma : relationship of concentration and circadian rythm to cholesterol synthesis rates in man.
Proc. Natl. Acad. Sc., 1982, 79, pp. 3037-3041.
62. PEGORIER-MAUPAS M.Ch.
Le tri-syndrome métabolique et les facteurs de risque d'athérosclérose : intérêts des conseils hygiéno-diététiques – 125 p.
Thèse Med., Paris-Saint-Antoine, 1986, n° 2128.
63. PERRET B.P. et Coll.
Hyperlipidémies : introduction épidémiologique et physiologie des lipoprotéines, in : Physiopathologie de l'hémostase et de la thrombose.
PARIS : Doin Ed., 1986, pp. 563-606.

64. PONSIN G.
Rôle des lipoprotéines de haute densité dans la voie de retour du cholestérol.
Cah. Nutr. Diet., 1992, 3, pp. 139-143.
65. PYORÄLA K.M.D.
Dietary cholesterol in relation to plasma cholesterol and coronary heart disease.
Am. J. Clin. Nutr., 1987, 45, pp. 1176-1184.
66. RAWN J.D.
Traité de biochimie.
PARIS : Ed. Universitaires, 1990, 1146 p.
67. RENAUD S. et ATTIE M.C.
La composition des aliments, INSERM unité 63,
Nutrition et physiopathologie vasculaire, Bron France, 1986, 83 p.
68. RICHARD J.L.
Lipides alimentaires, cholestérolémie et cardiopathies ischémiques.
Revue épidémiologique et santé publique, 1980, 28, pp. 461-484.
69. SAVOLAINEN M.J. et Coll.
Magnitude of dietary effects on plasma cholesterol concentration : role of sex and apolipoprotein E phenotype.
Atherosclerosis, 1991, 86, pp. 145-152.
70. SHAPIRO A. et Coll.
The effect of fish oil supplementation on plasma α -tocopherol, retinol, lipid, and lipoprotein level in normolipidemic subject.
Nutr. Res., 1991, 11, pp. 539-548.
71. STAMLER J. et SHEKELLE R.B.
Dietary cholesterol and human coronary heart disease : the epidemiologic evidence.
Arch. Pathol. Lab. Med., 1988, 112, pp. 1032-1040.

72. SUPERKO H.R. et Coll.
Caffeinated and decaffeinated coffee effects on plasma lipoprotein cholesterol, apolipoproteins and lipase activity : a controlled, randomized trial.
Am. J. Clin. Nutr., 1991, 54, pp. 599-605.
73. TERPSTRA A.H.M.
The hypocholesterolemic effect of dietary soybean protein versus casein in hamsters fed cholesterol-free or cholesterol-enriched semipurified diets.
J. Nutr., 1991, 121, n° 7, pp. 944-947.
74. TOPPING D.L.
Soluble fiber polysaccharides : effects on plasma cholesterol and colonic fermentation.
Nutr. Rev., 1991, 49, n° 7, pp. 195-204.
75. VORSTER H. et Coll.
Egg intake does not change plasma lipoprotein and coagulation profiles.
Am. J. Clin. Nutr., 1992, 55, pp. 400-410.
76. ZHANG J. et Coll.
Brewer's spent grain, serum lipids and fecal sterol excretion in human subjects with ileostomies.
J. Nutr., 1992, 122, pp. 1559-1565.
77. ZIEGLER O. et Coll.
Traitement diététique des hypercholestérolémies.
Ann. Cardiol. Angéiol., 1989, 38, n° 5, pp. 249-253.
78. ZILVERSMIT D.B.
Atherogenesis : a postprandial phenomenon.
Circulation, 1979, 60, n°3, pp. 473-486.
79. ZOCK P.L. et Coll.
Effect of lipid-rich fraction from boiled coffee on serum cholesterol.
Lancet, 1990, 335, n°8700, pp. 1235-1237.

ABREVIATIONS

ACAT	: acyl-cholesterol-acyl-transferase
Apo	: apoprotéine
CE	: cholestérol estérifié
CL	: cholestérol libre
CM	: chylomicron
HDL	: high density lipoprotein
IDL	: intermediate density lipoprotein
LCAT	: lecithin cholesterol acyl transferase
LDL	: low density lipoprotein
Lp	: lipoprotéine plasmatique
LPL	: lipoprotéine lipase
PDGF	: Platelet-derived-growth factor
P/S	: rapport du taux d'acides gras poly-insaturés sur le taux d'acides gras saturés
SCFA	: Short chain fatty acid
TG	: triglycérides
VLDL	: very low density lipoprotein.

Figures

PREMIERE PARTIE

Figure 1.1: Présentation de la structure du cholestérol (66) . . .	14
Figure 2.1: Principales étapes de l'absorption intestinale du cholestérol (53)	20
Figure 3.1: Structure d'une lipoprotéine (66)	22
Figure 3.2: Métabolisme des chylomicrons (49)	26
Figure 3.3: Métabolisme des VLDL (49)	27
Figure 3.4: Modèle schématique d'une particule LDL (49)	28
Figure 3.5: Récepteur cellulaire aux LDL et catabolisme des LDL dans la cellule hépatique (45)	29
Figure 3.6: Métabolisme des HDL (49)	32
Figure 3.7: Métabolisme des lipoprotéines dans l'organisme (63)	33
Figure 4.1: Biosynthèse du mévalonate (6)	35
Figure 4.2: Biosynthèse du cholestérol (6)	37
Figure 5.1: Biosynthèse et dégradation des acides biliaires (6) .	39
Figure 5.2: Circulation entéro-hépatique des sels biliaires et digestion des lipides (50)	41

Figures

SECONDE PARTIE

Figure 1.1: Taux de cholestérol consommé et absorbé chez des sujets sains recevant une alimentation plus ou moins riche en cholestérol (38)	48
Figure 1.2: Effet de l'addition de cholestérol alimentaire sur le taux de cholestérol sérique en fonction de la quantité basale de cholestérol alimentaire (32)	60
Figure 2.1: Représentation schématique d'un corps gras (46) .	71
Figure 2.2: Représentation schématique de l'acide palmitique (46)	72
Figure 2.3: Représentation schématique de l'acide oléique (46) .	72
Figure 2.4: Représentation schématique de l'acide linoléique (46)	72
Figure 2.5: Digestion et absorption des nutriments (12)	77

Figures

TROISIEME PARTIE

Figure 1.1: Schéma d'une artère athéromateuse d'après (62) et (46)	117
Figure 1.2: Complications de l'athérosclérose (31)	118

Tableaux

PREMIERE PARTIE

Table 2.1: Teneur en cholestérol de quelques aliments (mg/100 g) d'après (46) et (51)	17
Table 3.1: Caractères structuraux et composition moléculaire des différentes lipoprotéines (63)	23
Table 3.2: Principales apoprotéines ==> participation aux Lp et rôles métaboliques (63)	24

Tableaux

SECONDE PARTIE

Table 1.1: Résultats expérimentaux (38)	47
Table 1.2: Résultats de l'expérience de KEYS (40)	52
Table 1.3: Tableau récapitulatif des résultats obtenus au cours des deux études de FLYNN et Coll. (19) (n= nombre de sujets)	54
Table 1.4: Modification de la cholestérolémie dans les 3 groupes pendant 7 mois (75)	55
Table 1.5: Effets du cholestérol alimentaire sur la cholestérolémie dans des études où les apports nutritionnels sont contrôlés (32)	58
Table 1.6: Résultats expérimentaux	65
Table 1.7: Résultats de l'étude de LIN et CONNOR (44)	67
Table 2.1: Dénomination et nomenclature abrégée des principaux acides gras (7)	73

Table 2.2: Répartition des acides gras dans quelques aliments d'origine animale (46)	74
Table 2.3: Répartition des acides gras dans les huiles (exprimé en g d'acides gras pour 100 g d'huile) [d'après (67)] . . .	75
Table 2.4: Répartition des lipides, glucides, protides en % par rapport à l'apport énergétique total (4)	80
Table 2.5: Répartition des acides gras dans quelques graisses (en % des acides gras totaux) (28)	85
Table 2.6: Plasma cholesterol, triglyceride, VLDL-C, HDL-C, LDL- C. Concentrations in Ten Normolipidemic Male. Taking MaxEPA Fish Oil (FO) Supplements (70)	89
Table 2.7: Effects of administration of semipurified fish oil (SPFO) and highly purified fish oil (HPFO) (29)	90
Table 3.1: Effects of fiber treatment on plasma lipids, intestinal cholesterol absorption, and cholesterol synthesis by peripheral blood mononuclear cells (16)	97
Table 4.1: Body weights and plasma lipid concentrations in Golden Syrian hamsters (73)	100

Table des Matières

INTRODUCTION	10
PREMIERE PARTIE : Le cholestérol : aspects dynamiques et métaboliques	13
Chapitre 1 Propriétés physico-chimiques du cholestérol	14
Chapitre 2 Digestion et absorption du cholestérol	16
2.1 Les différentes origines du cholestérol	16
2.1.1 Alimentaire	16
2.1.2 Biliaire	18
2.1.3 Intestinale	18
2.2 Mécanisme d'absorption du cholestérol	18
2.3 Excrétion fécale du cholestérol	20
Chapitre 3 Prise en charge du cholestérol par les lipoprotéines plasmatiques (Lp)	21
3.1 Définition, structure, classification, nomenclature des lipoprotéines plasmatiques	21
3.2 Métabolisme et rôle physiologique des lipoprotéines	25
3.2.1 Les chylomicrons	25
3.2.2 Les VLDL	26
3.2.3 Les LDL	27
3.2.4 Les HDL	29
Chapitre 4 Biosynthèse du cholestérol	34
4.1 Importance quantitative	34
4.2 Principales étapes de la biosynthèse	34
4.2.1 De l'acetyl CoA au mévalonate	35

4.2.2 Du mévalonate au cholestérol	36
Chapitre 5 Les différentes fonctions du cholestérol	38
5.1 Le cholestérol : précurseur des acides biliaires	38
5.2 Le cholestérol : constituant membranaire	42
5.3 Le cholestérol : précurseur des hormones stéroïdiennes	42
Seconde partie : Les différents facteurs affectant le métabolisme du cholestérol	43
Chapitre 1 Le cholestérol alimentaire	45
1.1 Paramètres modifiant l'absorption du cholestérol alimentaire	45
1.1.1 Méthode de mesure	45
1.1.2 Richesse de l'alimentation en cholestérol	46
1.1.3 Richesse de l'alimentation en graisses	48
1.1.4 Richesse de l'alimentation en fibres	48
1.1.5 Autres facteurs	50
1.2 Impact du cholestérol alimentaire sur les constituants lipidiques sériques	51
1.2.1 Cholestérol alimentaire et cholestérolémie	51
1.2.1.1 Corrélation négative	51
1.2.1.2 Corrélation positive : les équations de prédiction	56
1.2.2 Cholestérol alimentaire et lipoprotéines plasmatiques	62
1.3 Réponses métaboliques à l'augmentation de consommation du cholestérol	64
1.3.1 Inhibition de la synthèse cellulaire endogène du cholestérol	64
1.3.2 Augmentation de la conversion du cholestérol en acides biliaires	65
1.3.3 Augmentation de l'excrétion fécale des stérols neutres	66
1.3.4 Accumulation du cholestérol dans le tissu adipeux	68
Chapitre 2 Les acides gras	70
2.1 Généralités	70

2.1.1	Structure chimique	70
2.1.2	Nomenclature des acides gras	72
2.1.3	Les sources alimentaires d'acides gras	74
2.1.4	Digestion et absorption des acides gras	76
2.1.4.1	Les triglycérides à chaîne longue	76
2.1.4.2	Les triglycérides à chaîne courte	77
2.1.5	Rôles des acides gras	78
2.2	Impact des acides gras sur le métabolisme du cholestérol et des lipoprotéines plasmatiques	79
2.2.1	Influence de l'apport lipidique total	79
2.2.2	Variations plasmatiques en fonction du type d'acide gras	81
2.2.3	Mécanisme d'action des différents acides gras	83
2.2.3.1	Les acides gras saturés	83
2.2.3.2	Les acides gras mono-insaturés	86
2.2.3.3	Les acides gras poly-insaturés	86
Chapitre 3. Les fibres		93
3.1	Les sources	93
3.2	Les apports alimentaires	94
3.3	Devenir intestinal des fibres alimentaires et conséquences sur la digestion et l'absorption	94
3.4	Impact des fibres solubles sur le métabolisme du cholestérol	95
Chapitre 4 Les protéines		99
Chapitre 5 Le café		102
Chapitre 6 Les hormones sexuelles femelles		104
6.1	Effets des estrogènes	104
6.2	Effets des progestatifs	105
Chapitre 7 Le patrimoine génétique		106
7.1	Le phénotype de l'apoprotéine E	106
7.2	Les anomalies des lipoprotéines plasmatiques	107
7.2.1	Hypercholestérolémie due à un déficit en récepteurs des LDL	107
7.2.2	Hypercholestérolémie par mutation de l'apo B100	109

TROISIEME PARTIE : Cholestérol alimentaire et athérosclérose	111
Chapitre 1. Mécanismes de l'athérosclérose	113
1.1 Définition de l'athérosclérose	113
1.2 Physiopathologie de l'athérosclérose	113
1.2.1 L'hypothèse de l'infiltration lipidique	114
1.2.2 L'hypothèse de l'agression endothéliale	115
1.2.3 Evolution et complications	117
Chapitre 2 Les facteurs de risque de l'athérosclérose	119
Chapitre 3 Cholestérol alimentaire et athérosclérose	122
CONCLUSION	126
REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES	132

VU et PERMIS D'IMPRIMER

LE PRÉSIDENT DE L'UNIVERSITÉ

BON A IMPRIMER N° 4

LE PRÉSIDENT DE LA THÈSE

Vu, le Doyen de la Faculté

PIOFFRET (Nathalie). — Cholesterol alimentaire. Cholestérolémie. Cholestérophobie. « Le point début 93 ». — 150 f. ; ill. ; tabl. ; 30 cm (Thèse : Pharm. ; Limoges ; 1993).

RESUME :

Depuis la proposition par les Anglo-Saxons de la « diet heart hypothesis » s'est développée une véritable cholestérophobie au sein des populations occidentales et outre-atlantique.

Après l'énoncé de quelques généralités sur le cholestérol (origines, métabolisme, fonctions), cette étude s'attache à évaluer l'incidence effective du cholestérol alimentaire sur la cholestérolémie. De plus, en s'appuyant sur de nombreuses enquêtes épidémiologiques, réalisées essentiellement chez l'homme, cette seconde partie met en évidence l'impact d'autres facteurs diététiques (acides gras, fibres, protéines...) et génétiques sur l'homéostasie du cholestérol.

Enfin, cette étude expose les mécanismes de l'athérogénèse et détermine la responsabilité du cholestérol alimentaire dans le développement du processus athéromateux par rapport aux autres facteurs de risque mondialement reconnus que sont l'hypertension artérielle, les hyperlipidémies, le tabac, le diabète.

MOTS CLES :

- Cholestérol.
 - Alimentation.
 - Acides gras.
 - Lipoprotéines plasmatiques.
 - Athérosclérose.
-

JURY : Président : Monsieur BENEYTOU, Professeur.
Juges : Madame DESMAISON, Maître de Conférences.
Monsieur PAILLER, Pharmacien à Bellac.
