

MAG/574.88 - 25/01

**UNIVERSITE DE TLEMCEN ABOUBAKR BELKAID
FACULTE DES SCIENCES
DEPARTEMENT DE BIOLOGIE
MEMOIRE DE MAGISTER**



En vue de l'obtention du diplôme de magister
en Biologie Moléculaire et Cellulaire

Présenté par
Mr. KAHOULA KHALED

M 53/02

THEME

Aspect qualitatif et quantitatif des sous fractions lipoprotéiques
HDL₂ et HDL₃ et l'activité de l'enzyme Lécithine Cholestérol
Acyl Transférase (LCAT) chez les diabétiques de type I et type II
de la région de Tlemcen

Soutenu le 30/09/2002 devant la commission d'examen

Président:	Mr. MEGUENNI. K	Professeur
Rapporteur:	Mme MERZOUK. H	Maître de conférences
Examineurs:	Mr. CHABAN SARI. D	Professeur
	Melle. GAOUAR.O	Maître de conférences

**UNIVERSITE DE TLEMCCEN ABOUBAKR BELKAID
FACULTE DES SCIENCES
DEPARTEMENT DE BIOLOGIE
MEMOIRE DE MAGISTER**

En vue de l'obtention du diplôme de magister
en Biologie moléculaire et Cellulaire

Présenté par
Mr. KAHLOULA KHALED

THEME

Aspect qualitatif et quantitatif des sous fractions lipoprotéiques
HDL₂ et HDL₃ et l'activité de l'enzyme Lécithine Cholestérol
Acyl Transférase (LCAT) chez les diabétiques de type I et type II
de la région de Tlemcen

Soutenu le 30/09/2002 devant la commission d'examen

Président:	Mr. MEGUENNI. K	Professeur
Rapporteur:	Mme MERZOUK. H	Maître de conférences
Examineurs:	Mr. CHARBAN SARI. D	Professeur
	Melle. GAOUAR.O	Maître de conférences

Au nom de dieu celui qui fait miséricordes le miséricordieux

«IL NE VOUS A ETE DONNE QUE PEU DE SCIENCES»
Sourate el issraa-85-

REMERCIEMENTS

Mes remerciements sont adressés à :

Monsieur, **MEGUENNI. K** Professeur à la faculté de médecine (Université de Tlemcen), de m'avoir fait l'honneur de présider ce jury .Qu'il soit assuré de ma sincère reconnaissance.

Madame, **MERZOUK. H** Maître de conférences à la faculté des sciences (Université de Tlemcen) qui a guidé judicieusement ces recherches, elle trouve ici le témoignage de ma profonde reconnaissance pour ces conseils bienveillants, son infatigable dévouement, ces encouragements et son soutien moral.

Monsieur, **CHARBAN SARI. D** Professeur à la faculté des sciences (Université de Tlemcen), de l'intérêt qui a bien voulu porter à ce travail en acceptant de le juger et faire partie de ce jury.

Mademoiselle, **GAOUAR. W** Maître de conférences à la faculté des sciences (Université de Tlemcen), qui a bien voulu s'intéresser à ce travail et le juger. Qu'elle trouve ici l'expression de ma respectueuse gratitude.

Monsieur, **LAHFA. F** Chargé de cours à la faculté des sciences (Université de Tlemcen) pour l'honneur qu'il ma fait d'accepter de prendre connaissance et de juger ce travail.

Monsieur, **KHAN. N** Professeur à la faculté des sciences de Dijon et Mademoiselle, **MADANI. S** Maître de conférences à la faculté des sciences de Dijon pour leur disponibilité et leur aide technique.

A tous ceux qui me sont chères...

Listes des abréviations

ACAT : Acyl Cholestérol Acyl Transférase,
AGL : Acide Gras Libre.
Apo : Apoprotéine.
CE : Cholestérol Estérifié.
CETP : Cholestérol Ester Transfert Protéine.
Chylo : Chylomicrons.
CL : Cholestérol Libre.
CT : Cholestérol Total.
DID : Diabète Insulino Dépendant.
DNID : Diabète Non- Insulino Dépendant.
EC : Ester de Cholestérol.
HDL : High Density Lipoprotein.
HTGL: Hépatique Triglycérides Lipase.
IDL : Intermediar Density Lipoprotein.
LCAT : Lécithine Cholestérol Acyl Transférase.
LDL : Low Density Lipoprotein.
LH: Lipase Hépatique.
LPL : Lipoprotéine Lipase.
PL : Phospholipides.
PLTP : Phospholipides transfert protéines
PT: Protéines Totales.
TG : Triglycérides.

Liste des tableaux

Tableau I : Caractéristiques des lipoprotéines

Tableau II : Composition des sous classes des HDL

Tableau III : Propriétés et fonctions des apoprotéines des HDL

Tableau IV : Caractéristiques des populations étudiées (Témoins, DID, DNID)

ANNEXES

Tableau V : Teneurs sériques en lipides chez les témoins et les diabétiques

Tableau VI: Teneurs sériques en lipides chez les témoins et les diabétiques en fonction du sexe.

Tableau VII : Teneurs en protéines totales et en lipides des HDL₂ chez les témoins et les diabétiques insulino-dépendants.

Tableau VIII : Teneurs s en protéines totales et en lipides des HDL₃ chez les témoins et les diabétiques insulino- dépendants

Tableau IX : Teneurs en apo A-I chez les témoins et les diabétiques insulino-dépendants (DID)

Tableau X : Activité LCAT et teneurs en cholestérol des HDL₂ et HDL₃ chez les témoins et les diabétiques insulino- dépendants

Tableau XI : Teneur en protéines totales et en lipides des HDL₂ chez les témoins et les diabétiques non insulino-dépendants.

Tableau XII: Teneurs en protéines totales et en lipides des HDL₃ chez les témoins et les diabétiques non insulino-dépendants (DNID)

Tableau XIII : Teneurs en apo A-I chez les témoins et les diabétiques non insulino-dépendants (DNID).

Tableau IVX : Activité LCAT et teneurs en cholestérol des HDL₂ et HDL₃ chez les témoins et les diabétiques non insulino-dépendants (DNID)

Tableau XV: Corrélations entre activité LCAT et les différents composants HDL sériques.

Liste des figures

- Fig 1 :** Métabolisme des lipides alimentaires
- Fig 2 :** Schéma général du métabolisme des lipoprotéines
- Fig 3 :** Métabolisme des lipoprotéines impliquées dans l'épuration en cholestérol des tissus périphériques
- Fig 4 :** Origine des HDL
- Fig 5 :** Dynamisme intravasculaire des phospholipides des HDL
- Fig 6 :** Dynamisme intravasculaire du cholestérol libre des HDL
- Fig 7 :** Dynamisme intravasculaire des esters de cholestérol et des triglycérides des HDL
- Fig 8 :** Réaction d'estérification de la LCAT
- Fig 9 :** Dynamisme intravasculaire des apoprotéines des HDL
- Fig 10 :** Interconversion des HDL₃ en HDL₂
- Fig 11 :** Conversion des HDL₂ en HDL₃
- Fig 12 :** Teneurs en lipides sériques chez les témoins et les DID
- Fig 13 :** Teneurs en lipides sériques chez les témoins et les DID en fonction du sexe.
- Fig 14 :** Teneurs en lipides sériques chez les témoins et les DNID
- Fig 15 :** Teneurs en lipides sériques chez les témoins et les DNID en fonction du sexe.
- Fig 16 :** Teneurs en protéines totales et en lipides des HDL₂ chez les témoins et les DID.
- Fig 17 :** Teneurs en protéines totales et en lipides des HDL₃ chez les témoins et les DID.
- Fig 18 :** La masse des HDL₂ et des HDL₃ chez les témoins et les DID.
- Fig 19 :** Teneurs en apo A-I chez les témoins et les DID
- Fig 20 :** Activité LCAT et teneurs en cholestérol des HDL₂ et HDL₃ chez les témoins et les DID.
- Fig 21 :** Teneurs en protéines totales et en lipides des HDL₂ chez les témoins et les DNID.

Fig 22 : Teneurs en protéines totales et en lipides des HDL3 chez les témoins et les DNID.

Fig 23 : La masse des HDL2 et des HDL3 chez les témoins et les DNID.

Fig 24 : Teneurs en apo A-I chez les témoins et les DNID.

Fig 25 : Activité LCAT et teneurs en cholestérol des HDL2 et HDL3 chez les témoins et les DNID.

SOMMAIRE

Avant propos.....	1
Revue bibliographique	
I) Diabète	5
I.1) Définition du diabète	5
I.2) Classification du diabète.....	5
I.2.1) Diabète de type I	6
I.2.2) Diabète de type II	7
II) Lipides et lipoprotéines chez l'homme normal.....	8
II.1) Classification des lipoprotéines en fonction des critères physico-chimiques.....	9
II.2) Les apoprotéines.....	11
II.3) Métabolisme des lipoprotéines	11
II.4) Métabolisme des HDL	16
II.4.1) Sous classes des HDL	18
II.4.2) Origine des HDL.....	19
II.4.3) Dynamisme intra vasculaire des HDL.....	22
II.4.3.1) Phospholipides des HDL	22
II.4.3.2) Cholestérol libre des HDL	25
II.4.3.3) Les esters de cholestérol et les triglycérides des HDL	25
II.4.3.4) Les apoprotéines des HDL.....	28
II.5) Lécithine Cholestérol Acyl Transférase	31
II.5.1) Activation et mécanismes d'action	31
II.5.2) Conversion des HDL ₃ en HDL ₂	34
II.5.3) Conversion des HDL ₂ en HDL ₃	35
III) Récepteurs des HDL	36
IV) Métabolisme des HDL et diabète.....	37

Matériel et Méthodes

I) Population étudiée.....	40
I.1) Patients diabétiques.....	40
I.2) Sujets témoins.....	40
II) Préparation des échantillons	40
III) Séparation des lipoprotéines sériques par Ultracentrifugation.....	42
IV) Dosage et analyse lipidique et protéique des HDL ₂ et HDL ₃	43
IV.1) Paramètres lipidiques.....	43
IV.1.1) Dosage du cholestérol total	43
IV.1.2) Dosage du cholestérol libre	43
IV.1.3) Dosage des triglycérides.....	44
IV.1.4) Dosage des phospholipides.....	44
IV.2) Paramètres protéiques.....	44
IV.2.1) Dosage des protéines totales.....	44
IV.2.2) Dosage de l'apo A-I	45
IV.3) Détermination de l'activité de la Lécithine Cholestérol Acyl Transférase sérique.....	45
V) Analyse statistique	46
Résultats et interprétations	
I) Teneurs sériques en lipides chez les diabétiques et les témoins.....	47
II) Métabolisme des HDL au cours du diabète insulino- dépendants (type I).....	47
II.1) Estimation quantitative et qualitative des lipoprotéines HDL 2.....	47
II.2) Estimation qualitative et quantitative des lipoprotéines HDL 3.....	54
II.3) Teneurs en apo A-I.....	54
II.4) Activité LCAT et les teneurs en cholestérol des HDL 2 et HDL 3.....	58
III) Métabolisme des HDL au cours du diabète non insulino- dépendant (type II).....	60
III.1) Estimation qualitative et quantitative des lipoprotéines HDL 2.....	60
III.2) Estimation qualitative et quantitative des lipoprotéines HDL3.....	60

III.3) Teneurs en apo A-I.....	65
III.4) Activité LCAT et les teneurs en cholestérol des HDL2 et HDL3.....	65
IV) Corrélation entre l'activité LCAT et les différents composants des HDL sériques.....	68
IV.1) Corrélation entre l'activité LCAT et les différents composants des HDL sériques chez les témoins (1) âgés entre (20-40 ans).....	68
IV.2) Corrélation entre l'activité LCAT et les différents composants des HDL sériques chez les témoins (2) âgés entre (40-60 ans).....	68
IV.3) Corrélation entre l'activité LCAT et les différents composants des HDL chez les DID.....	69
IV.4) Corrélation entre l'activité LCAT et les différents composants des HDL chez les DNID.....	69
Discussion.....	70
Conclusion.....	79
Références bibliographiques.....	81
Annexes.....	93

Avant propos

Le diabète est défini selon l'organisation mondiale de la santé (O.M.S), par la présence d'une hyperglycémie chronique à jeûn supérieure ou égale à 1,26 g/l (7 mmol/l) et/ou égale à 2 g/l (11,1 mmol/l) et cela 2 heures après l'ingestion de 75g de glucose ; due à une insuffisance de la sécrétion et/ou de l'action de l'insuline et pouvant entraîner à long terme des complications métaboliques (*American Diabetes Association, 1997*).

A la lumière des progrès dans le domaine de biologie moléculaire, l'organisation mondiale de la santé (O.M.S) et American Diabetes Association (A.D.A) ont proposé une classification du diabète distinguant à la fois l'étiologie et la pathologie du diabète type I et type II (*Denys, 1999*).

Le diabète type I appelé aussi diabète insulino-dépendant ou diabète juvénile, est lié à une destruction des îlots de Langerhans qui conduit à une insulino-pénie. Cette destruction est auto-immune et survient chez les sujets prédisposés génétiquement. En revanche, le diabète de type II appelé aussi diabète de la maturité, gras est caractérisé par une insuffisance de la capacité pancréatique à faire face à un état d'insulinorésistance (*Slama et al., 1990*).

Cette maladie ne touche pas uniquement le métabolisme glucidique mais aussi entraîne des perturbations du métabolisme lipidique ainsi que protéique. De plus, le diabète est considéré comme un facteur de risque des maladies cardiovasculaires responsables de 75% de mortalité dans la population diabétique.

Les anomalies lipidiques jouent un rôle important dans le développement de l'athérosclérose au cours du diabète et en particulier les anomalies qualitatives et quantitatives des lipoprotéines qui peuvent être générées par la susceptibilité à l'insulino-pénie ou l'insulinorésistance (*Haffner et al., 1990*).

Actuellement, il est parfaitement démontré que la dyslipoprotéïnémie est le facteur majeur du développement de l'athérosclérose durant le diabète. Ce risque est diminué par la présence des HDL qui ont un caractère anti-athérogène (*Barkia et al., 1991*).

Sur la base d'une corrélation inverse entre les concentrations plasmatiques des HDL et l'incidence de l'athérosclérose, les HDL, lipoprotéines de haute densité, jouent un rôle central dans le métabolisme des lipoprotéines et cela à cause de leur hétérogénéité.

Les HDL sont considérées comme étant les transporteurs du cholestérol à partir des cellules périphériques jusqu'au foie où a lieu sa dégradation puis son excrétion. Néanmoins, les différentes fractions de HDL semblent assurer des fonctions distinctes (*Dobiasova et Frohlich, 1994 ; Brazg et Bierman, 1993*).

En effet, alors que l'exposition des cellules aux HDL₃ conduit à une augmentation des niveaux des stérols synthétisés et à une inhibition de l'estérification du cholestérol et un accroissement du nombre des récepteurs LDL ; la présence des HDL₂ bloque l'ensemble de ces effets des HDL₃ (*Dobiasova et Frohlich, 1994 ; Brazg et Bierman, 1993*).

Les HDL sont le site d'estérification du cholestérol plasmatique. La Lécithine Cholestérol Acyl Transférase (LCAT), enzyme responsable de cette estérification est plus abondante dans les HDL₃ que dans les HDL₂. Cette enzyme joue un rôle central dans le transport reverse du cholestérol, action combinée à d'autres protéines qui permettent le transfert des constituants lipidiques (CETP, PLTP).

L'hétérogénéité fonctionnelle des HDL paraît importante dans le processus du transport reverse du cholestérol. Les HDL₃ induisent l'efflux du cholestérol à partir des cellules périphériques ; en revanche, les HDL₂ sont responsables de la

distribution des esters de cholestérol (EC) aux restes des lipoprotéines après son estérification médiée par la LCAT (*Schmitz et Williamson, 1991*).

En général, au cours du diabète, le transport reverse du cholestérol est perturbé, ce qui reflète l'altération des subfractions des HDL aussi bien qualitative que quantitative. Une augmentation du HDL-CL chez les diabétiques types I est attribuée principalement à l'élévation des particules HDL₂ et augmentation du rapport CL/ lécithine qui est l'indice du risque cardiovasculaire (*Taskinen, 1992 ; Birman, 1992*).

D'autres anomalies qualitatives touchent les HDL chez les diabétiques de type I et type II.

Par ailleurs, au cours du diabète type II, la diminution du HDL touche surtout les HDL₂ et s'accompagne d'une diminution du rapport HDL₂/HDL₃ associé à un enrichissement en triglycérides, il peut également exister une augmentation en HDL- CL (*Bagdade et Subbaih ,1989*).

Une partie des perturbations du transport reverse du cholestérol chez les diabétiques peut être attribuée à l'altération fonctionnelle de la LCAT, traduite par diminution de son activité et par conséquence une augmentation du cholestérol libre au niveau plasmatique (*Testa et al., 1988*).

C'est pourquoi l'objectif de ce travail est de déterminer les troubles du métabolisme des HDL chez une population diabétique de la région de Tlemcen (type I, type II) comparée à une population témoin.

L'étude porte sur l'aspect qualitatif et quantitatif des sous fractions HDL₂, HDL₃ ainsi sur la détermination de l'activité de l'enzyme Lécithine Cholestérol Acyl Transférase (LCAT) chez les deux populations sélectionnées (diabétiques et témoins).

Ce travail nous permettra d'approfondir nos connaissances sur le métabolisme des HDL associé au diabète. Avant de présenter les différents résultats, une revue bibliographique succincte est réalisée sur le diabète, le métabolisme des HDL et enfin la relation entre le diabète et les sous fractions HDL₂, HDL₃ et la LCAT.

Revue Bibliographique

I) Diabète :

I.1) Définition du diabète :

Le diabète sucré est une maladie chronique affectant le métabolisme énergétique. Il est dû à une insuffisance ou absence de la sécrétion de l'insuline par les îlots de Langerhans. Il en résulte des troubles non seulement du métabolisme glucidique mais aussi du métabolisme lipidique et protéique.

Le diabète se définit par une hyperglycémie chronique supérieure ou égale à 1,26 g/l (7 mmol/l) à deux reprises (*American Diabetes Association, 1997*).

Les symptômes de cette maladie sont souvent caractéristiques et ils se traduisent principalement par :

-polyphagie, polyurie, polydipsie (*Slama et al., 1990*).

I.2) Classification du diabète :

La classification du diabète traditionnelle a été fondée en 1979 par le National Diabetes DATA Group (NDDG) et American Diabetes Association (ADA). Cette classification repose essentiellement sur des données cliniques et des critères thérapeutiques, en individualisant deux entités :

-Diabète insulino-dépendant (DID).

-Diabète non insulino-dépendant (DNID).

En 1997, une nouvelle nomenclature a été établie par l'organisation mondiale de la santé (OMS) et American Diabetes Association (ADA). Elle repose sur l'étiologie ; et les termes diabète insulino et non insulino-dépendant qui reposent essentiellement sur des considérations thérapeutiques sont remplacés par :

-Diabète de type I.

-Diabète de type II (*American Diabetes Association, 1997*).

I.2.1) Diabète de type I :

Ce diabète est également appelé diabète juvénile, caractérisé par la présence des stigmates d'immunité témoin de la destruction des cellules λ (Béta) des îlots de Langerhans qui conduit à une insulino-pénie absolue et l'hyperglycémie apparaît lorsqu'il ne reste plus que 10 à 20% de cellules λ fonctionnelles. Cette destruction auto-immune survient chez les sujets génétiquement prédisposés et on connaît maintenant le génotype DR qui confère le risque accru d'apparition du diabète de type I.

-Il s'agit d'une susceptibilité plurigénique :

Le premier est le principal se situe sur le chromosome 6 au niveau du système HLA classe I avec un risque relatif de 3 à 5% lorsqu'il existe un antigène HLA DR₃ ou DR₄. Le risque atteint 20 à 40% lorsque les deux antigènes DR₃ et DR₄ sont associés. Ce qui veut dire que l'association DR₃ - DR₄ est fréquente dans la population diabétique, alors qu'elle est exceptionnelle dans la population non diabétique (*Slama et al., 1990*).

Le deuxième gène repéré se situe dans une région du gène de l'insuline mais d'autres régions du génome peuvent être impliquées. Par ailleurs, des facteurs d'environnement sont probablement à l'origine du déclenchement du processus auto-immunitaire. De plus, le rôle des virus dans la pathogénie du diabète de type I est suspecté mais non démontré. Certains virus pourraient présenter un antigène commun avec des protéines de cellules λ (cytomégalovirus). L'infection virale pourrait entraîner une sécrétion d'interféron favorisant par différents mécanismes le développement d'une réaction auto-immune au niveau pancréatique (*Perlermuter, 1994*).

1.2.2) Diabète de type II :

Appelé aussi diabète de la maturité, diabète gras, il s'agit d'une affection dix fois plus fréquente que la précédente.

Le diabète de type II associe des perturbations de l'insulinosensibilité (insulinorésistance). La sensibilité à l'insuline et la sécrétion insulinaire sont influencées par de multiples facteurs génétiques en grande majorité méconnus, et le diabète de type II associe certainement une accumulation des altérations génétiques.

L'importance de l'environnement (sédentarité, obésité et alimentation) dépend probablement aussi du type et du nombre de gènes impliqués chez les individus (*Granner et O'brien, 1992 ; O'rahilly et al., 1994*).

Tous ces éléments expliquent la grande hétérogénéité du diabète de type II. Pour certains auteurs, l'insulinorésistance semble être le facteur initial prédominant alors que des troubles de l'insulinosécrétion n'apparaîtront qu'ultérieurement dans l'histoire de la maladie (*Lilliojo et al., 1993; Ferreira et al., 1998 ; Polonsky et al., 1996*).

Pour d'autres, une anomalie primitive de l'insulinosécrétion pourrait constituer l'anomalie initiale du diabète (*Matsumoto et al., 1997*).

De plus, si le diabète de type II est associé dans 80% des cas à une obésité, l'état de la résistance à l'insuline reste spécifique à l'état du diabétique.

L'insulinorésistance se définit comme une moindre sensibilité à l'insuline des tissus qui en sont les cibles métaboliques (foie, muscle, tissu adipeux). De ce fait, le message insulinaire est défectueux et conduit à une altération des différentes voies métaboliques (*Hollenbeck et al., 1984*).

II) Lipides et lipoprotéines chez l'homme normal :

Les lipides alimentaires ont cinq fonctions physiologiques importantes :

- 1) Ils constituent une source énergétique importante.
- 2) Ils interviennent dans la structure cellulaire et les fonctions de la membrane cellulaire.
- 3) Ils représentent une source d'acides gras essentielle pour la synthèse des prostaglandines et leucotriènes.
- 4) Ils jouent le rôle de véhicules pour les vitamines liposolubles A, D, E, K.
- 5) Ils agissent sur les concentrations, la composition et les propriétés biologiques des lipoprotéines plasmatiques.

Les lipoprotéines sont des particules qui permettent le transport des lipides dans le sang. En générale les lipoprotéines ont une structure commune, elles sont constituées d'un noyau de triglycérides (TG) et esters de cholestérol (EC), entouré d'une mince couche de protéines, de cholestérol libre (CL) et de phospholipides (PL).

Ces phospholipides sont arrangés de façon à avoir la portion polaire en contact avec le plasma et la portion non polaire en contact avec l'intérieur (TG et EC). Les constituants protéiques des lipoprotéines appelés « apoprotéines » sont généralement arrangés avec la portion polaire vers l'extérieur et celle non polaire vers l'intérieur.

Il existe 4 classes majeures de lipoprotéines :

- Chylomicrons.
- VLDL (lipoprotéines de très faible densité).
- LDL (lipoprotéines de faible densité).
- HDL (lipoprotéines de haute densité) (*Ginsberg et Goldberg, 1998*).

II.1) Classification des lipoprotéines en fonction des critères physico-chimiques :

La première classification des lipoprotéines fut basée sur leur comportement dans un champ électrophorétique, l'électrophorèse de zone a permis d'identifier :

- Des lipoprotéines qui ne migrent pas.
- Des $\alpha 1$ lipoprotéines ayant une mobilité électrophorétique comparable à celle des $\alpha 1$ globulines.
- Des $\alpha 2$ ou pré- β ayant une mobilité électrophorétique comparable à celle des $\alpha 2$ globulines.
- Des β lipoprotéines ayant une mobilité électrophorétique comparable à celle des β globulines (*Luc et al., 1991*) (*Tableau I*).

La deuxième classification est basée sur le comportement des lipoprotéines dans le champ gravitationnel (*Luc et al., 1991*).

Tableau I : Caractéristiques des lipoprotéines (Luc et al., 1991)

Lipoprotéine	Densité	mobilité électro- phorétique	Masse (10 ⁶ Da)	Taille (n.m)	apoprotéines principales	Composition (%masse) PT/PL/CL/CE/TG
Chylomicrons	<0,95	Origine	> 150	100-1000	B48 ,C,E	2/5/1/2/90
VLDL	0,95-1,006	Pré-béta	5-130	30-70	B100,C,E	10/16/7/13/54
IDL	1,006 -1,019	Pré-béta, Béta	4	25	B100,C,E	17/20/9/34/20
LDL	1,019 -1,063	Béta	3	20	B100	23/21/11/41/4
HDL ₂	1,063-1,125	Alpha	0,4	10	A-I, A-II	42/35/5/13/5
HDL ₃	1,125-1,21	Alpha	0,2	8	A-I	72/20/2/5/1

PT: protéine, **PL:** phospholipides, **CL:** cholestérol libre, **CE:** cholestérol estérifié
TG : triglycérides

II.2) Les apoprotéines :

Primitivement, deux protéines ont été individualisées dans les lipoprotéines apo A et apo B. De nombreux travaux mirent ensuite en évidence une hétérogénéité de la composition protéique dans les principales classes de lipoprotéines (*Esterbauer, 1995*).

Plusieurs autres apoprotéines sont actuellement connues (A-I, A-II, A-IV, B, C-I, C-II, C-III, D, E, F). Elles diffèrent entre elles par la structure conformationnelle mais aussi par leur rôle biologique. Certaines semblent être uniquement nécessaires au transport des lipides, tandis que d'autres sont connues pour être les effecteurs des enzymes impliquées dans le métabolisme des lipoprotéines ou pour intervenir dans la reconnaissance des lipoprotéines par leur récepteur.

En plus, du rôle structural et métabolique, les concentrations plasmatiques des apoprotéines sont actuellement utilisées comme un moyen de caractérisation des processus de transport des lipides dans le plasma à l'état normal et pathologique (*Havel et Kane, 1995*).

II.3) Métabolisme des lipoprotéines :

L'absorption des graisses alimentaires concerne avant tout les triglycérides (TG) (98%), peu de cholestérol (CL) et des phospholipides (PL) (2%).

L'action des enzymes digestives conduit à la libération au niveau intestinal du cholestérol libre, acides gras, mono et diglycérides (*Fig. 1*).

Les TG alimentaires seront resynthétisés et combinés au cholestérol et phospholipides puis associées à l'apo B48 et apo A-I au niveau de l'entérocyte pour former des particules appelées « chylomicrons ». Une fois dans la circulation sanguine, l'apo C et l'apo E s'y additionnent.

Les chylomicrons sont catabolisés par la lipoprotéine lipase (LPL) qui hydrolyse les TG du noyau des chylomicrons et les AG libérés traversent l'endothélium pour entrer dans les cellules musculaires ou les cellules adipeuses sous-jacentes ; ils sont soit estérifiés à nouveau ou oxydés pour produire de l'énergie (*Bettridge, 1996*).

Ce processus tend à réduire la taille des chylomicrons et provoque le transfert de leurs constituants de surface (PL, CL, apo C, apo A) vers les HDL.

Parallèlement, les chylomicrons s'enrichissent en cholestérol estérifié transporté par une protéine de transfert (CETP) en provenance des HDL et donnent des triglycérides (TG) aux HDL. La particule résiduelle est donc captée par le foie grâce à la présence de l'apo E et l'apo B48 par le biais d'un récepteur spécifique E/B48. Une fois, à l'intérieur de l'hépatocyte, le résidu est digéré dans les lysozymes et les esters de cholestérol (EC) sont scindés pour libérer du cholestérol libre qui peut être utilisé pour la synthèse des membranes, excrété dans la bile après conversion en acides biliaires ou bien utilisé pour former les lipoprotéines endogènes (*Eisenberg, 1991*).

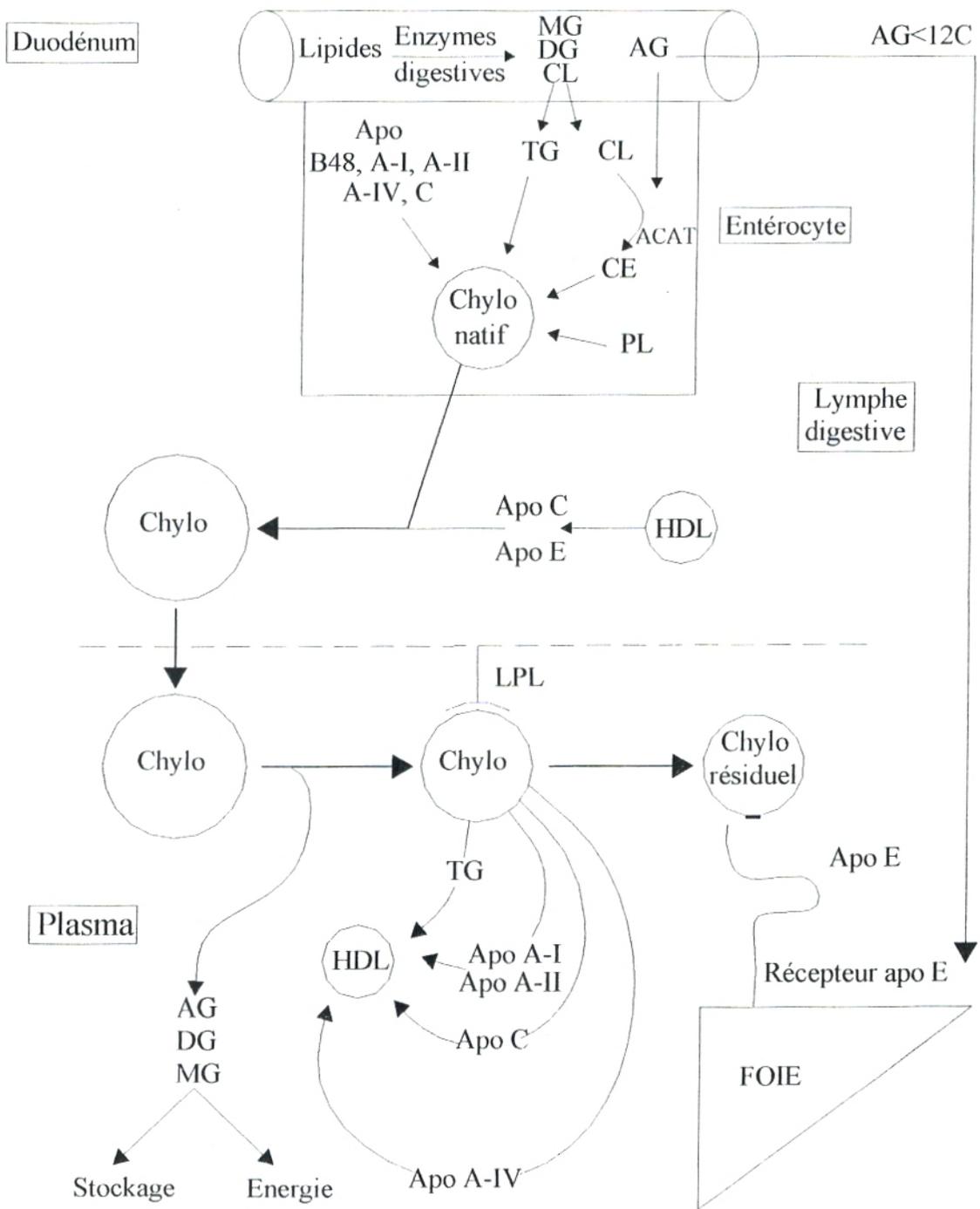


Fig. 1 : Métabolismes des lipides alimentaires (Luc et al., 1991).

Chylo : chylomicrons, **MG** : monoglycérides, **DG** : diglycérides, **CL** : cholestérol libre
CE : cholestérol estérifié, **TG** : triglycérides, **AG** : acide gras, **LPL** : lipoprotéine lipase
ACAT : acyl cholestérol acyl transférase, **CETP** : cholestérol ester transfert protéine

Les VLDL sont chargées du transport des lipides néosynthétisés ou recyclés. Elles sont riches en TG d'origine endogène. Elles contiennent aussi une partie du cholestérol apporté par les remnants. Après leur sécrétion par le foie, les VLDL s'enrichissent en apo C et apo E des HDL. Par ailleurs, les VLDL subissent l'action de la LPL et s'appauvrissent progressivement en TG. Ces lipoprotéines s'enrichissent en esters de cholestérol (EC) acquis par échange avec les HDL (*Fig.2*). Tandis qu'elles transfèrent leur apo C et perdent les triglycérides (TG), elles acquièrent progressivement une densité des IDL qui sont rapidement retirées de la circulation par des récepteurs hépatiques E/B100 (*Westhuyzen Van Der et al., 1990*).

Environ la moitié des IDL ne sont pas éliminées rapidement par le foie, elles restent en circulation. La densité des particules augmente ainsi jusqu'à ce qu'elles deviennent des LDL (riches en cholestérol) (*Brown et al., 1990*).

Il est important de noter que les LDL sont des lipoprotéines principalement responsables du transport du cholestérol aux tissus périphériques (de même le foie). L'internalisation des LDL se fait par l'intermédiaire des récepteurs cellulaires E/B100 (*Brown et Goldstein, 1991*).

Une fois à l'intérieur de la cellule, il y aura une dégradation des LDL qui libère du cholestérol qui déclenche trois mécanismes régulateurs conçus pour stabiliser les niveaux cellulaires du cholestérol.

- 1) Le retrait de LDL est diminué par une baisse de production de récepteurs LDL.
- 2) La synthèse de cholestérol est supprimée par une inhibition de l'enzyme hydroxyméthylglutaryl- coenzyme A réductase (HMG-CoA).
- 3) Le stockage du cholestérol est augmenté par l'activation de l'Acétyl-CoA Cholestérol Acyl Transférase (ACAT). Cette enzyme catalyse l'estérification intracellulaire du cholestérol permettant son stockage (*Brown et Goldstein, 1987*).

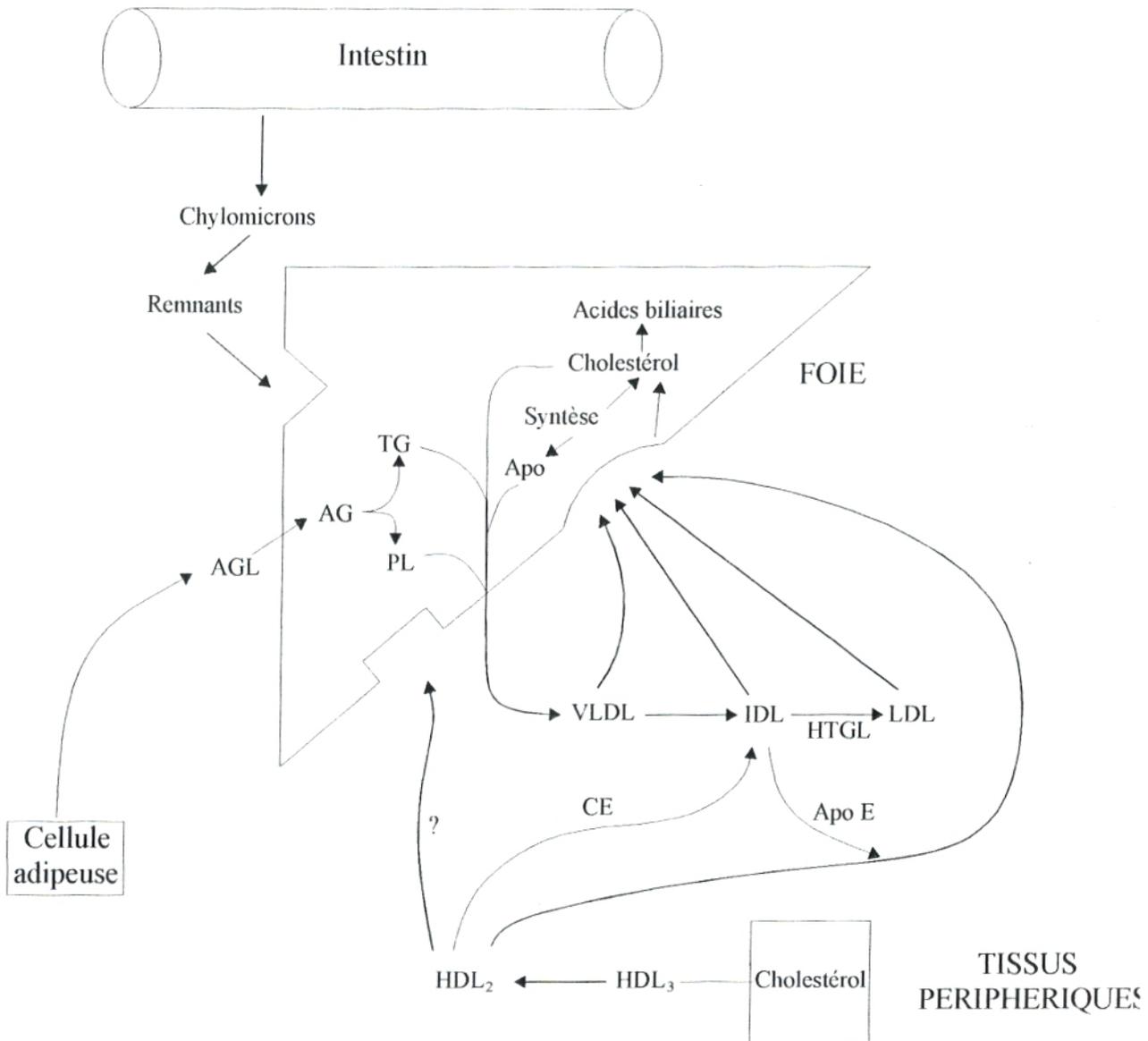


Fig. 2 : Schéma général du métabolisme des lipoprotéines (Luc et al., 1991)

II.4) Métabolisme des HDL :

Les HDL représentent l'une des quatre classes majeures des lipoprotéines dans le plasma, elles représentent approximativement 37% des lipoprotéines totales ; ont une mobilité électrophorétique de type α , leur diamètre est compris entre 75-150 Å et leur densité est entre 1,063 – 1,21.

Par rapport à leur masse, ces lipoprotéines sont constituées d'environ 50% de protéines, 30% de phospholipides (PL), 18% de cholestérol (essentiellement estérifié) et 6% de TG (*Havel et Kane, 1995; Ginsberg et Goldberg, 1998*).

De plus, les HDL sont connues autant qu'un site plasmatique de l'estérification du cholestérol. Une autre fonction potentielle a été attribuée aux HDL, c'est le transport reverse du cholestérol (*Fig.3*), c'est à dire des tissus périphériques au foie qui est l'organe principal de l'utilisation du cholestérol (*Barkia et al., 1991*).

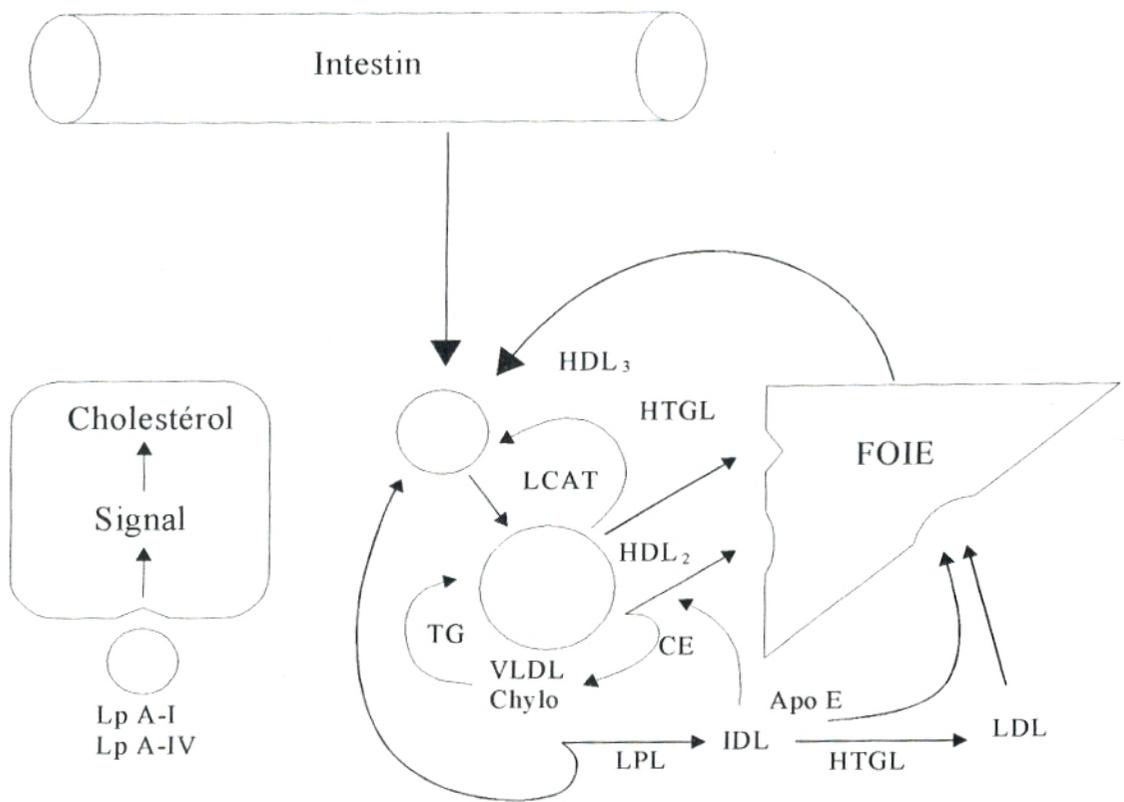


Fig. 3 : Métabolismes des lipoprotéines impliquées dans l'épuration en cholestérol des tissus périphériques (Luc et al., 1991)

II.4.1) Sous classes des HDL :

Actuellement, les HDL ne sont pas considérées comme une entité homogène. De nombreux travaux ont mis en évidence l'hétérogénéité complexe des HDL. Cette hétérogénéité est portée sur l'aspect physique, antigénique et fonctionnel.

Curtiss et Witzum, (1985) ont rapporté à l'aide de l'ultracentrifugation en gradient de densité continu l'existence de 3 sous fractions d'HDL : HDL₁, HDL₂ et HDL₃, mais les HDL₂ et HDL₃ sont souvent les plus présentes au niveau plasmatique (*TabII*). D'autres travaux ont aussi démontré, par l'utilisation de l'ultracentrifugation séquentielle, la présence de deux populations d'HDL: HDL₂ et HDL₃ (*Puchois et al., 1985*).

Par ailleurs d'autres ont rapporté que le noyau lipidique des HDL₂ est plus important que celui des HDL₃ (60 Å³ et 40 Å³) respectivement.

De même, pour les contenus en esters de cholestérol (EC) et triglycérides (TG) 3 à 4 fois plus important que dans les HDL₃. Le rapport apo A-I/ apo A-II indique les nombres des molécules d'EC transportées par les HDL₂. Ce rapport est de deux fois plus important dans les HDL₂ comparés à celui des HDL₃.

Chez les patients présentant une abétalipoprotéïnémie, une autre sous fraction d'HDL qui est plus petite et plus dense que les HDL₃ mais qui a un profil d'apoprotéine différent, cette population est caractérisée par un diamètre de 65 – 70 Å, un aspect sphérique contenant essentiellement l'apo A-I et l'apo A-II : se sont les HDL₄ (*Eisenberg, 1984; Assmann, 1989*).

Tableau II : Composition des sous classes des HDL (Eisenberg, 1984)

	HDL ₄	HDL ₃	HDL ₂
Poids moléculaire (dalton)	120.000	200.000	400.000
apo A-I (mol/mol LP)	2	3	4
apo A-II (mol/mol LP)	1	1	1
Phospholipides (mol/mol LP)	24	93	189
Cholestérol libre (mol/mol LP)	8	11	52
Esters de cholestérol(mol/mol LP)	29	44	109
Triglycérides (mol/mol LP)	4	9	18

II.4.2) Origine des HDL:

L'origine des HDL est multiple. Certaines sont synthétisées par le foie et l'intestin et d'autres résultent du métabolisme périphérique des particules riches en triglycérides (TG) (*Fielding, Fielding, 1995*).

Les HDL naissantes sont définies comme un complexe discoïdal comportant des phospholipides, du cholestérol et des apoprotéines essentiellement apo E et en moindre quantité apo A-I et apo C (*Hakamata et al., 1994*).

De plus ces particules discoïdales peuvent être transformées en particules sphériques, qui représentent les HDL circulantes et cela par l'action de l'enzyme LCAT (*Asztalos et al., 1993; Tall et al., 1995*). Cependant, trois processus sont considérés comme source de HDL naissantes.

-Premièrement, la sécrétion directe par des particules discoïdales par l'hépatocyte et l'entérocyte.

-Deuxièmement, les lipides et les protéines constituant les HDL dérivent de la lipolyse des lipoprotéines riches en triglycérides (TG). En effet, cette deuxième source est potentielle, car on a démontré que les constituants de surface

des VLDL, éventuellement, phospholipides, cholestérol libre, apo C peuvent être transféré aux fractions des HDL suite à la lipolyse (*Tall, 1993*).

-Troisièmement, la source à partir de laquelle les HDL sont transformées est l'association des phospholipides et des apos. Cette association est la séquence métabolique qui se déroule à l'intérieur de la cellule. Les apoprotéines libres ou néosynthétisées (qui ne dérivent pas des lipoprotéines riches en TG) s'associent aux phospholipides et cette association se fait impérativement après la sécrétion des apoprotéines.

Par la suite, le cholestérol libre s'associe au complexe protéine-phospholipides. Ce nouveau complexe formé contribue au réservoir des HDL naissantes (*Eisenberg, 1984*)(*Fig.4*)

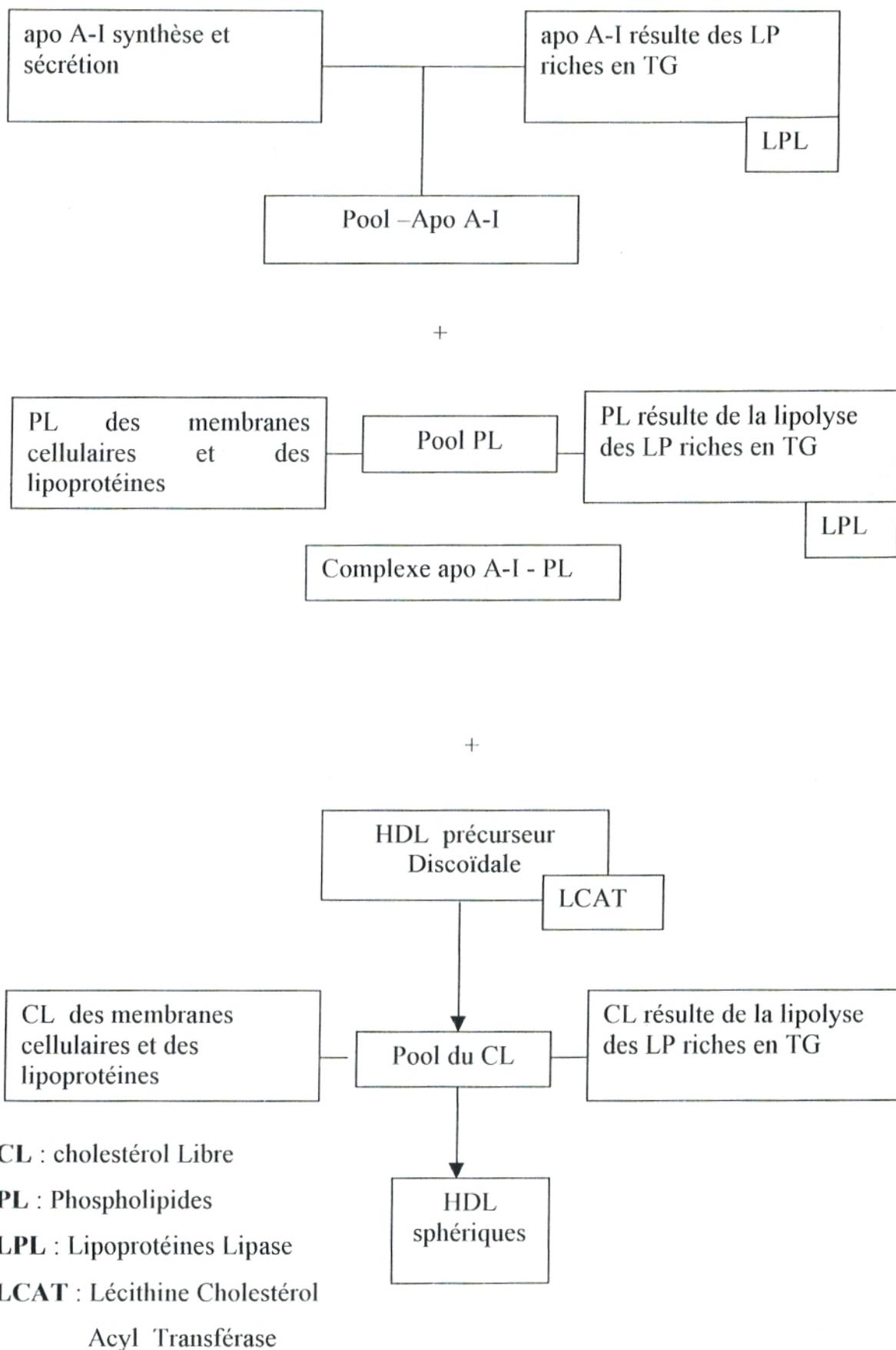


Fig. 4 : Origine des HDL (Eisenberg,1984)

II.4.3) Dynamisme intravasculaire des HDL:

Les HDL au niveau plasmatique, sont considérées comme un véritable réservoir de lipides et d'apoprotéines. Elles semblent interagir avec plusieurs enzymes (lipase hépatique, LCAT) et avec des protéines de transfert (CETP, PLTP) (*Tall et al., 1995*).

II.4.3.1) Phospholipides des HDL :

Actuellement, quatre sources de phospholipides des HDL, en particulier phosphatidylcholine sont connues :

- 1-Chylomicrons.
- 2-HDL naissantes.
- 3-Surface des lipoprotéines riches en triglycérides (TG).
- 4-Membranes cellulaires.

La contribution des phospholipides par les HDL naissantes se produit seulement avec des particules discoïdales d'origine intestinale ou hépatique.

En effet, les chylomicrons néosynthétisées transférant leurs phospholipides (PL) représentent 4 à 5% de la masse totale aux HDL et cela d'une manière rapide (*Albers et al., 1996*).

Cependant, la lipolyse des lipoprotéines riches en triglycérides est apparemment la source majeure des phospholipides des HDL. De même, on suppose que 50 à 80% des phospholipides sont potentiellement transférées des lipoprotéines riches en triglycérides vers les HDL au cours de la lipolyse qui fournit aux HDL 5 à 10 mmol de PL/jour (*Lagroste et al., 1994*).

Par ailleurs, l'interaction des apoprotéines ou bien les lipoprotéines avec la membrane cellulaire est le mécanisme probable par lequel la cellule fournit aux HDL des phospholipides (*Asztalos et al., 1997*).

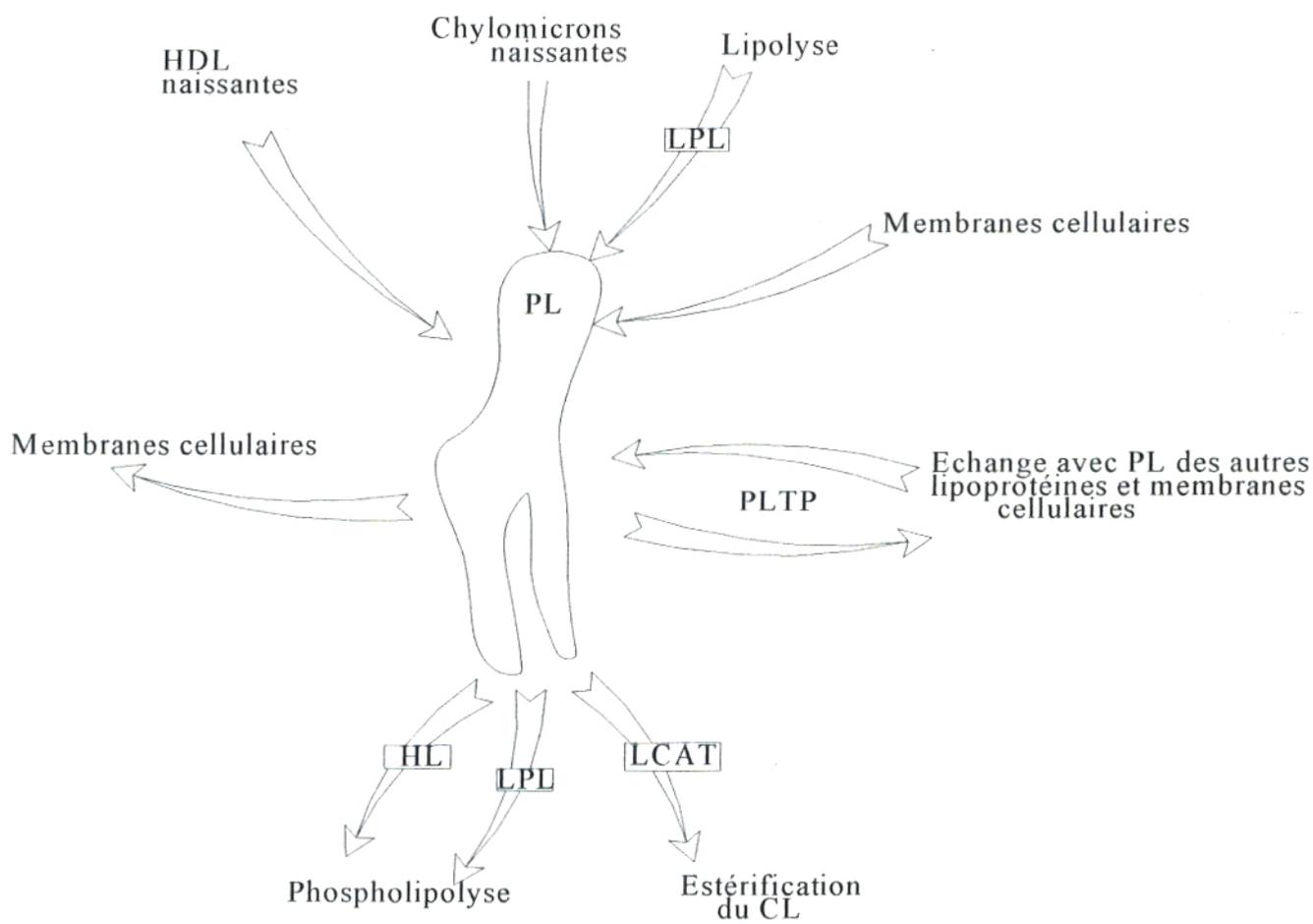


Fig. 5 : Dynamisme intravasculaire des phospholipides des HDL

(Eisenberg, 1984)

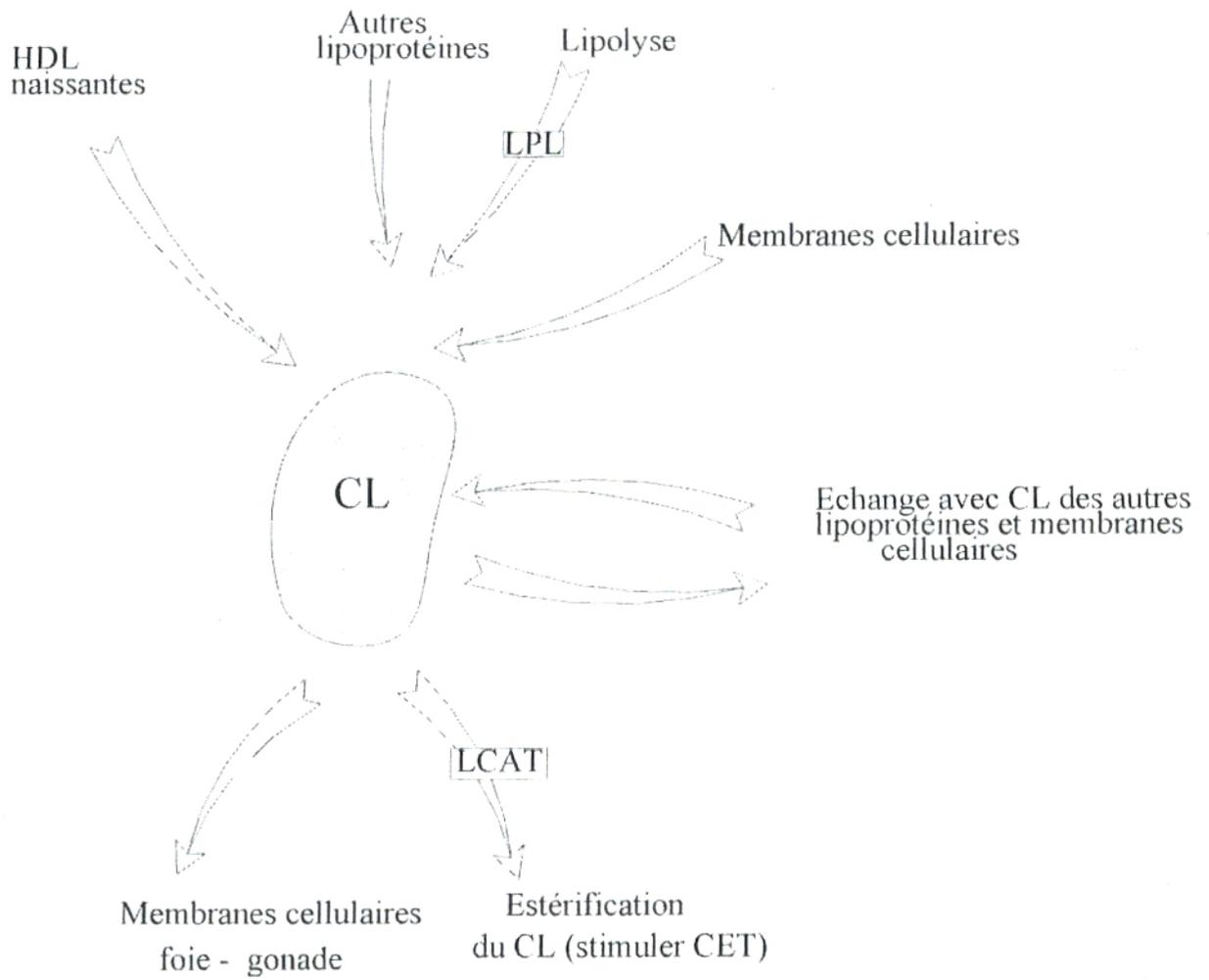


Fig. 6 : Dynamisme intravasculaire du cholestérol libre des HDL
(Eisenberg, 1984)

II.4.3.2) Cholestérol libre des HDL :

Le dynamisme du cholestérol libre (CL) dans les HDL est similaire à celui des phospholipides. De plus, les sources du cholestérol sont les mêmes que celles des phospholipides.

Calvin et Parks, (1999) rapportent que les LDL et les VLDL sont des sources importantes de cholestérol pour les HDL. Une fois le cholestérol transféré aux HDL, il va être utilisé par la LCAT, pour la formation de molécules d'esters de cholestérol (EC). Chaque molécule de cholestérol HDL est remplacée par une nouvelle molécule dans la circulation ($\frac{1}{2}$ vie = 2 à 5 heures). En résumé, les HDL semblent jouer un rôle central dans le métabolisme du cholestérol.

II.4.3.3) Les esters de cholestérol et les triglycérides des HDL :

Le comportement métabolique du noyau lipidique des HDL dépend de trois processus :

L'estérisation du cholestérol par la LCAT, la réaction de transfert des lipides plasmatiques et l'activité des lipases (*Fielding, Fielding, 1995*).

Les triglycérides (TG) sont transférés des VLDL vers les HDL par contre, les esters de cholestérol (EC) sont transférés dans le sens opposé. Ce transfert bidirectionnel est toujours dépendant de la quantité de la protéine de transfert (CETP), du temps de l'exposition entre le donneur et l'accepteur et de la masse relative des deux particules. Cependant, le magnétisme d'échange et du transfert est déterminé par la proportion relative des esters de cholestérol (EC) et des triglycérides (TG) dans les différentes lipoprotéines (*Bruce et al., 1998; Tall et al., 1995 et Tall, 1993*).

De plus, la suppression des esters de cholestérol (EC) des HDL entraîne une accélération de la réaction LCAT et les produits de la réaction LCAT (EC) néoformés sont distribués aux autres lipoprotéines (*Bruce et al., 1995; Cast et al., 1998*).

En outre, les teneurs en triglycérides (TG) des HDL dépendent des réactions de transfert des lipides. Cependant, une quantité minimale peut être présente au niveau des HDL sphériques d'origine intestinale (*Hill et Mcqueen, 1997*).

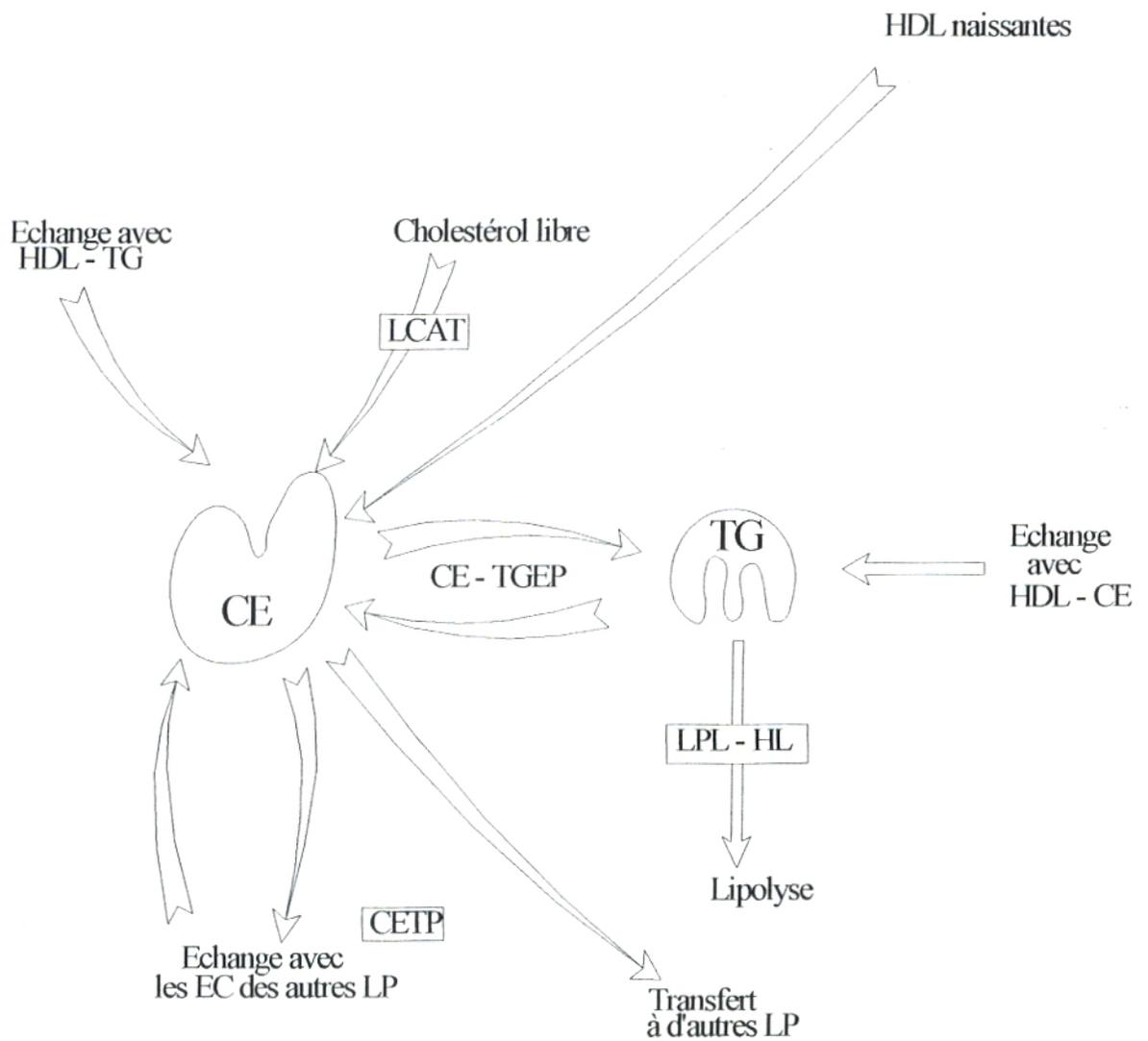


Fig. 7 : Dynamisme intravasculaire des esters de cholestérol et des triglycérides des HDL (Eisenberg, 1984)

II.4.3.4) Les apoprotéines des HDL :

Les HDL contiennent un complexe apoprotéique (A-I, A-II, A-IV, C-I, C-II, C-III, D, E et F) et d'autres protéines comme la LCAT et les protéines de transfert (CETP, PLTP). Le principal constituant protéique des HDL est l'apo A-I qui représente 50% de l'ensemble des apoprotéines (***Lagrost, 1994***)

Le gène codant pour l'apo A-I est localisé au niveau du chromosome 11. De plus, une forte concentration d'ARNm de l'apo A-I se trouve au niveau de l'entérocyte et l'hépatocyte.

L'apo A-I est séparée par électrophorèse en 6 isoprotéines avec le même poids moléculaire mais des points isoélectriques différents. Les principales apo A-I circulante sont apo A-I₄ (79%), apo A-I₆ (19%), apo A-I₂, apo A-I₃ (2%) (***Blanche et al., 1981 ; Cutiss et Edgington, 1985***).

Initialement, l'apo A-I est synthétisée sous forme de pré protéine (l'apo A-I₂) qui va subir un phénomène de maturation suite au clivage d'une séquence d'acides aminés au niveau du réticulum endoplasmique granuleux (R.E.G). Ce clivage est assuré par une peptidase, donnant naissance à une apo A-I active (l'apo A-I₄). Il existe 3 sources d'apo A-I qui vont fournir cette apo d'une manière permanente.

1-HDL naissantes.

2- L'apo A-I plasmatique libre.

3- L'apo A-I qui proviennent de la surface des lipoprotéines riches en triglycérides (TG). Toutefois, l'apo A-I semble être transférée entre les particules d'HDL ou bien remplacée par une molécule qui provient d'une autre particule. Ce phénomène a été étudié principalement au niveau des sous fractions HDL₂, HDL₃ qui s'interchangent l'apo A-I et l'apo A-II (***Puchois et al., 1988***).

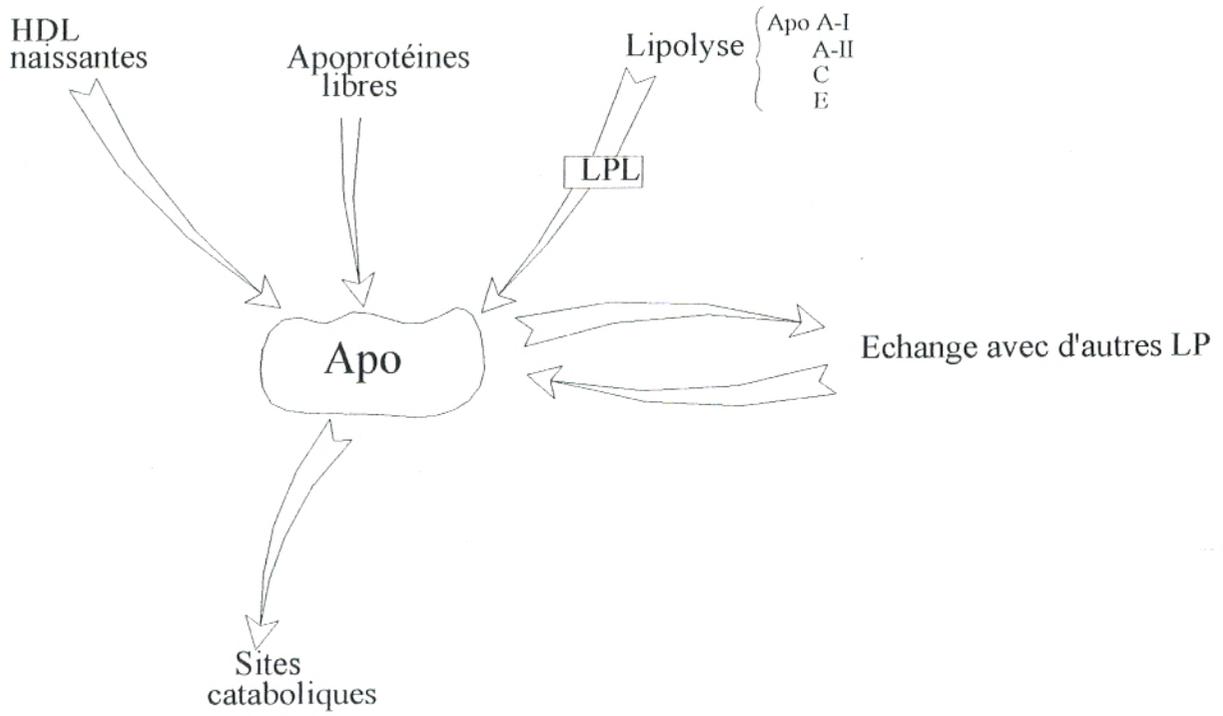


Fig. 8 : Dynamisme intravasculaire des apoprotéines des HDL
(Eisenberg, 1984)

Tableau III : Propriétés et fonctions des apoprotéines des HDL (Barkia et al., 1991)

Apoprotéines	A-I	A-II	A-IV	C-I	C-II	C-III	D	E
Concentration sérique mg/ml	1-1,2	0,3-0,5	0,13-0,37	0,04 -0,06	0,03-0,05	0,12-0,14	0,06-0,07	0,03-0,07
Poids moléculaire (10 ³) dalton	28	17	46	6,6	8,8	8,9	33	34
Nombre d'acides aminés	243	154	376	57	80	80	169	299
Site de synthèse	Foie intestin	Foie intestin	Foie intestin	Foie	Foie intestin	Foie	gonade, rein, foie, placenta, intestin	Foie intestin macrophage
Localisation chromosomique du gène	11	1	11	19	19	11	3	19
Fonctions	Activateur de la LCAT, Ligand pour le récepteur HDL Activateur du transport reverse du cholestérol	Ligand pour le récepteur HDL Inhibiteur du transport reverse du cholestérol	Activateur de la LCAT, Ligand pour le récepteur HDL Activateur du transport reverse du cholestérol	Activateur de la LCAT	Activateur de la LPL	Inhibiteur de la LPL	Rôle possible dans le métabolisme des EC	Ligand pour le récepteur apo E et Apo B/E

II.5) Lécithine Cholestérol Acyl Transférase :

La LCAT est l'enzyme principale, responsable de la formation des esters de cholestérol (EC) circulants dans le plasma (*Fielding et Fielding, 1995*).

Cette enzyme permet le transfert d'un acide gras de la position 2 d'une lécithine sur le 3—OH du cholestérol libre situé à la surface des HDL₃, transformant ainsi les HDL₃ en HDL₂.

La molécule de lysolécithine ainsi formée est alors transportée par l'albumine circulante, et peut être fixée par la membrane cellulaire, tandis que les esters de cholestérol (EC) formés migrent au cœur de la particule d'HDL.

LCAT, est une glycoprotéine de 63 KD. La protéine mature est constituée de 416 résidus d'acides aminés dont 22 – 28 sérines, 12 – 13 histidines et 4 cystéines par molécule de LCAT. Deux des résidus cystéines forment un pont disulfure, deux autres retiennent les groupements sulphydril libres (*Jauhainen et Dolphin, 1986*).

LCAT est synthétisée dans le foie, et retrouvée chez les principaux mammifères (*Knipping, 1986*).

II.5.1) Activation et mécanismes d'action :

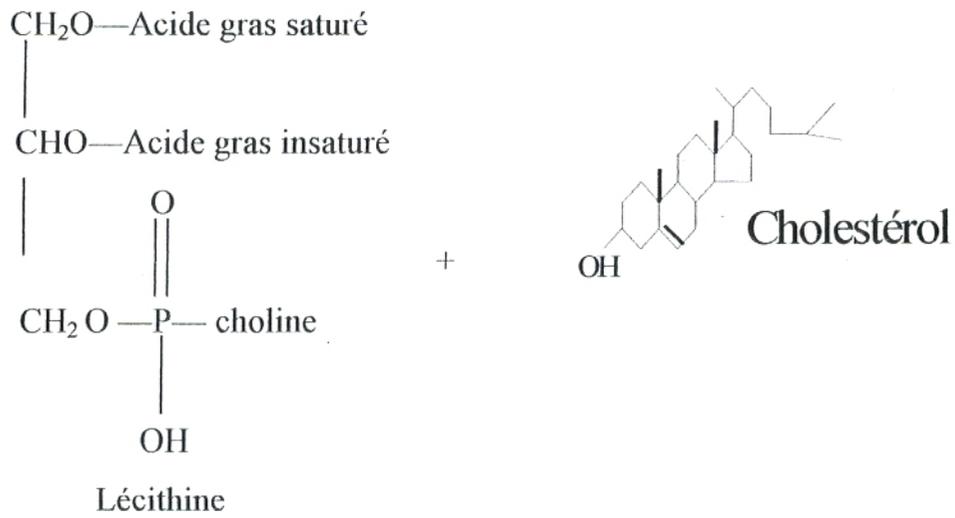
La LCAT purifiée montre, en fait, deux activités α et β –LCAT. Ces activités LCAT, spécifiques pour les HDL (α – LCAT) et combinées aux VLDL et LDL (β – LCAT) ont été quantifiées par les EC formés (*Holmquist et Bengt, 1988*).

Toutefois, la LCAT normale montre deux activités : phospholipasique A₂ et acyl transférasique (*Subbaith et al., 1980; Jonas, 1991*).

Les HDL représentent le principal substrat de la LCAT. L'apo A-I est le cofacteur essentiel de son action (*Basdevant, 1989; Ikeda et al., 1994*).

La première étape de l'action de la LCAT est son activité phospholipasique A₂ (*Yokoyama et al., 1980 ; Holmquist et Carlson, 1987*) menant à la lysolécithine et à l'enzyme acylée. La seconde étape est le transfert du groupe acyl au cholestérol (*Jauhiainen et Dolphin, 1986*).

Cette réaction intervient essentiellement sur les HDL₃ responsables de la captation du cholestérol libre des membranes cellulaires. L'estérification du cholestérol libre (CL) inclus dans les HDL₃ permet alors la migration de celui-ci de la surface de la particule vers son centre. La LCAT permet aussi la conservation d'un gradient de concentration de cholestérol libre (CL) entre les membranes cellulaires et surface des HDL₃ (*Luc et al., 1991*).



Lécithine Cholestérol Acyl Transférase

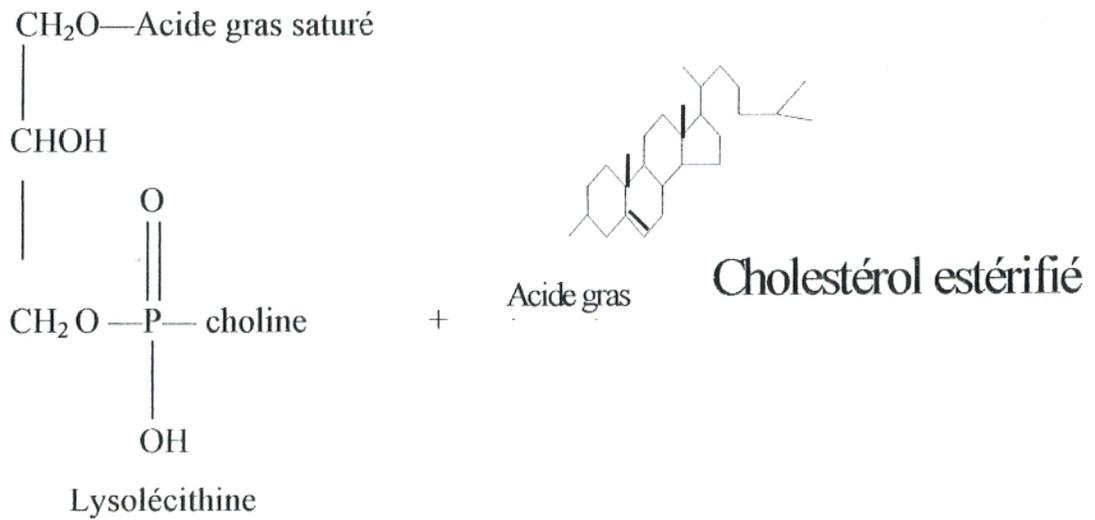
 + apo A-I


Fig. 9 : Réaction d'estérification de la LCAT (Luc et al., 1991)

II.5.2) Conversion des HDL₃ en HDL₂ :

Quelque soit l'origine des HDL discoïdales, il semble que le matériel qui les constitue s'incorpore à la couche périphérique des HDL₃. Cette incorporation donnerait naissance à des HDL enrichis en phospholipides (PL), cholestérol libre (CL) et apo C, apo E et apo A. ces édifices sont très vite transférés par l'estérification d'une partie de leur cholestérol grâce à la LCAT et migration des esters de cholestérol (EC) au noyau des édifices. Ces lipoprotéines devenues plus grosses, moins denses sont appelées HDL₂ (*Francone et al., 1989*).

Lors de l'absence ou l'inactivation de la LCAT, aucun changement n'est noté concernant le contenu en esters de cholestérol (EC) et la taille des HDL₃. Cependant, un changement de densité est observé dans les HDL₃ par rapport aux HDL₂, dû à l'enrichissement des HDL₃ par le cholestérol libre (CL), phospholipides (PL). Cet état est considéré comme un état transitoire ou intermédiaire dans le sens HDL₃ → HDL₂. La conversion semble se compléter lors de la formation des esters de cholestérol (EC) par la réaction de la LCAT (*Kostner et al., 1987*).

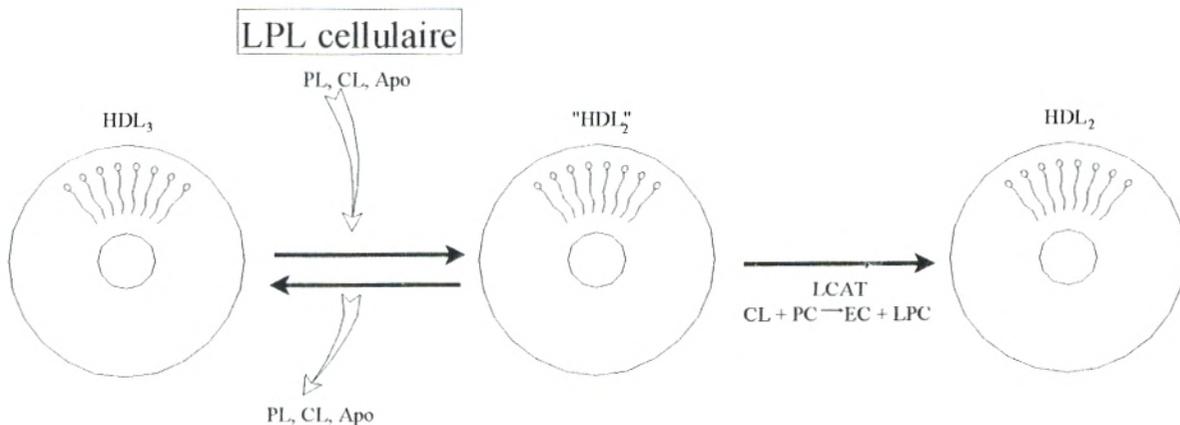


Fig. 10 : Interconversion des HDL₃ en HDL₂ (*Eisenberg, 1984*)

II.5.3) Conversion des HDL₂ en HDL₃ :

La caractéristique principale qui distingue les HDL₂ des HDL₃ est leur contenu en esters de cholestérol (EC). Ainsi, la conversion HDL₂ en HDL₃ consiste en une suppression des esters de cholestérol (EC). Cette conversion peut être résumée en deux étapes.

Premièrement, l'activation des protéines de transfert (CETP, PLTP) qui jouent un rôle dans le transfert des molécules d'esters de cholestérol (EC) et phospholipides (PL) respectivement des HDL₂ vers les lipoprotéines riches en triglycérides (TG), ce phénomène s'accompagne d'un enrichissement en triglycérides (TG) et d'un appauvrissement en esters de cholestérol (EC) des HDL₂ (*Bruce et al., 1998 ; Santamarina et al., 1999 ; Jamchianen et al., 1993*).

Deuxièmement, les HDL₂ vont être dégradées dans les capillaires hépatiques par l'action de la lipase hépatique (HTGL) qui se traduit par une action phospholipasique, permettant la transformation des lécithines en lysolécithines, suivie d'une hydrolyse des triglycérides (TG) en acides gras libres (AGL) et serait pour cela responsable de la conversion des HDL₂ relativement enrichies en triglycérides (TG) en HDL₃ appauvris en triglycérides (TG) (*Hill et Mcqueen, 1997; Santamarina et al., 1998*).

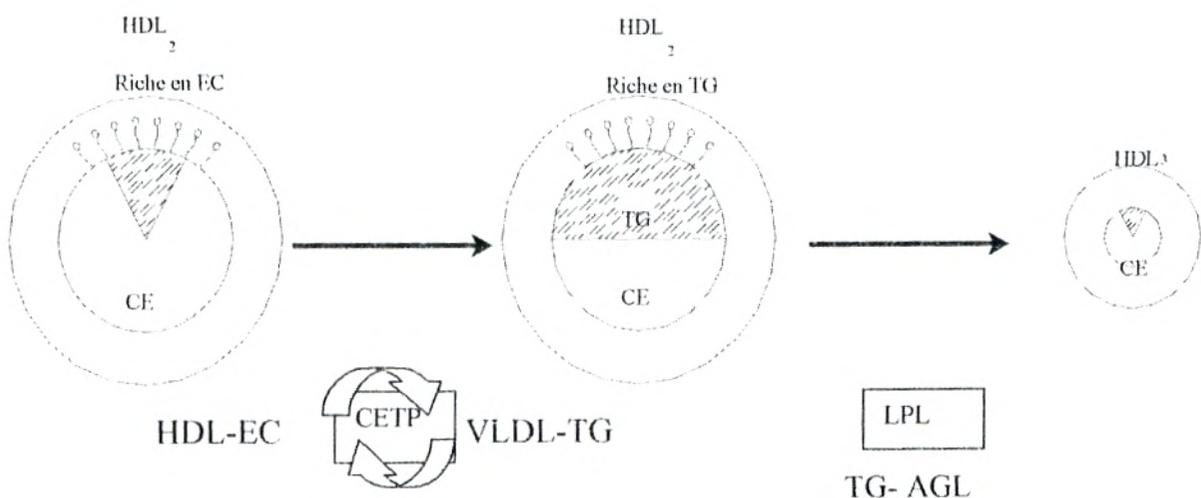


Fig. 11 : Conversion des HDL₂ en HDL₃ (Eisenberg, 1984)

III) Récepteurs des HDL :

Au niveau hépatique, le récepteur Scavenger de la classe B1 (SR-B1) est un récepteur pour les HDL, qui permet l'internalisation sélective des esters de cholestérol contenus dans les HDL, sans entraîner l'internalisation des apoprotéines, cette captation sélective a lieu aussi au niveau des surrénales. Le poids moléculaire des protéines pouvant correspondre à ce récepteur varie entre 78000-110000 Da (*Leroy et al., 1995*).

Certains auteurs ont montré que les apoprotéines apo A-I et apo A-II composants majeurs des HDL étaient des ligands efficaces du SR-B1 mais les affinités de ces apoprotéines pour ces récepteurs sont nettement différentes.

Les mécanismes d'actions du récepteur HDL ne sont pas parfaitement élucidés. Le rôle final du récepteur est d'entraîner un efflux du cholestérol de la cellule. Certains auteurs, pensent que le récepteur après sa liaison avec les HDL, serait internalisé puis au cours du transfert de ce complexe dans la cellule, la lipoprotéine s'enrichirait en cholestérol et serait ensuite rejetée hors de la cellule (*Rigotti et al., 1997*).

D'autres auteurs rapportent que la liaison entre la lipoprotéine et le récepteur entraîne un changement au niveau transcriptionnel et fonctionnel qui se traduit par l'apparition d'un second messager dépendant de la phosphokinase C qui entraîne le transfert du cholestérol du cytoplasme vers la membrane plasmique où il va être capté par les HDL. Il est possible que les deux mécanismes puissent coexister en fonction des particules se liant au récepteur (*Fruchaut et al., 1996*).

Il a été établi que seules les lipoprotéines contenant l'apo A-I sans l'apo A-II et l'apo A-IV (Lp A-I) entraînent un efflux de cholestérol alors que (Lp A-I : A-II) ne permet pas cet efflux (*Barbaras et al., 1987 ; Jian et al., 1998*)

Le rôle physiologique du récepteur des HDL est considérable, il intervient dans la première étape du transport reverse du cholestérol (*Luc et al., 1991; Moya et al., 1999*).

IV) Métabolisme des HDL et diabète :

Le métabolisme des HDL est profondément perturbé au cours du diabète. Cette perturbation se traduit d'une part par une modification qualitative et quantitative de ces lipoprotéines et d'autres part par une altération de l'activité enzymatique des enzymes clés du métabolisme. (*Syvanne et al., 1995; Kahri et al., 1993; James et Pometta, 1990*).

Les concentrations de cholestérol HDL sont généralement élevées chez les DID, cela correspond plutôt à une élévation de la fraction HDL₂ (*Taskinen, 1992*).

En revanche, chez les DNID, les concentrations de cholestérol HDL sont diminuées relatif à la réduction du taux des HDL₂, par contre un enrichissement en triglycérides est noté au niveau des HDL₂ (*Verges, 1999*).

Par ailleurs, le taux plasmatique du cholestérol estérifié change au cours du diabète ce qui semble probable que l'activité de LCAT est altérée (*Kiziltunc et al., 1997*).

De même, les modifications de l'activité enzymatique de la hépatique lipase qui contribue à l'élévation des triglycérides HDL₂ (*Kahri et al., 1993*) et l'altération de l'activité CETP peut expliquer l'anomalie du transfert au cours du diabète (*Dullaart et al., 1991*).

On ignore l'effet du diabète sur la PLTP mais il semble que cette protéine est corrélée positivement avec l'indice de la masse corporelle (I.M.C) (*Dullaart et al., 1994*).

Ces anomalies métaboliques qui résulte de la déficience en insuline semblent avoir des effets négatifs sur le transport reverse du cholestérol qui dépendra du type de diabète et du contrôle glycémique.

Les propriétés biochimiques des membranes plasmiques de la cellule comme la fluidité, l'activité réceptrice et l'endocytose sont interdépendantes du métabolisme des lipoprotéines (*Bagdade et Jone, 1997*).

Une glycémie prolongée peut perturber l'interaction normale des HDL avec les protéines membranaires impliquées dans le processus de désorption (*Watala et Winocur, 1992*).

Il est largement accepté que le transfert du cholestérol libre vers les HDL₃ dépend de leur propriétés physiques (taille et diamètre de surface). Leur efficacité peut être affectée par les altérations présentes au cours du diabète, dans la composition en phospholipides membranaires ainsi que la structure des apoprotéines. En effet, les phospholipides membranaires sont altérés chez les diabétiques (*King et Brownlee, 1996*). De même, il a été démontré que les HDL présentent des perturbations majeures dans leur contenu en phospholipides (*Bagdade, 1993*).

Par ailleurs, l'activité LCAT était variable chez les DID et DNID (*Dobiasova, 1983*) et *Weight et al., (1993)* ont trouvé que l'activité de la LCAT chez les DID est réduite quant ils sont mal contrôlés et augmente significativement lorsqu'ils sont bien traités. Comme le niveau des lipides des HDL₂ s'élève quand l'activité LCAT augmente et que les taux des triglycérides / apo A-I diminuent sous ces conditions, le changement de l'activité LCAT reflète donc ces altérations. Ces changements peuvent être liés au contrôle glycémique affectant l'activité de la lipoprotéine lipase et la lipase hépatique.

L'insuline module l'activité enzymatique de la lipoprotéine lipase (LPL) et la lipase hépatique (HTGL) (*Taskinen, 1990*).

Les taux bas de ces activités enzymatiques chez les patients mal traités (DID et DNID) altèrent la lipolyse des lipoprotéines riches en triglycérides (TG). La formation des HDL naissantes est réduite quand la lipolyse de ces particules est ralentie.

Les taux des HDL diminuent avec l'augmentation des triglycérides (TG). Chez la plupart des patients DID les modifications du profil lipidique peuvent être seulement modestes et le déclin des HDL inapparent d'où des taux de HDL normaux ou mêmes élevés quand le contrôle glycémique est bon (*Howard, 1995*).

I) Population étudiée :

1.1) Patients diabétiques :

Cette étude a été réalisée sur une population de patients diabétiques insulino-dépendants (DID) (20 hommes et 20 femmes) et des patients diabétiques non insulino-dépendants (DNID) (20 hommes et 20 femmes) recrutés au sein du service de médecine interne du centre hospitalo-universitaire de Tlemcen. Aucune pathologie n'est associée au diabète. Les caractéristiques de cette population sont représentées dans le *Tableau IV*.

1.2) Sujets témoins :

Cette population est constituée de sujets sains volontaires, 20 hommes et 20 femmes. Ces sujets sont exempts de toute maladie métabolique. Les caractéristiques de la population témoin sont présentées dans le *Tableau IV*.

II) Préparation des échantillons :

Les prélèvements de sang se font au niveau de la veine du pli du coude, après 12 heures de jeûne. Le sang est recueilli dans des tubes secs. Après coagulation, les échantillons de sang sont centrifugés à 3000 tr/mn pendant 15 minutes. Le sérum est récupéré et ensuite conservé avec une solution de NaN_3 à 0,2% et Na_2EDTA à 10% à raison de 10 $\mu\text{l/ml}$ de sérum. Une partie aliquote de sérum est conservée avec seulement Na_2EDTA à 10% (10 $\mu\text{l/ml}$) pour la détermination de l'activité LCAT.

Tableau IV: Caractéristiques des populations étudiées (Témoins, DID, DNID)

N	Témoins (1)		Témoins (2)		DID		DNID	
	Femmes	Hommes	Femmes	Hommes	Femmes	Hommes	Femmes	Hommes
	20	20	20	20	20	20	20	20
Age (ans)	28,4±2,14	28,4±1,93	52,6±1,43	51,3±2,33	38,2±0,82	32,6±2,29	50±2,65	54,5±1,16
IMC (Kg/m ²)	24,6±0,92	22,3±0,30	27±0,50	27±1,59	26,12±0,60	24,62±0,64	29,37±1	27,58±0,63
Traitement	/	/	/	/	Insuline	Insuline	Hypoglycémiant	Hypoglycémiant
Durée de traitement (ans)	/	/	/	/	3,59±0,88	3,48±1,22	4,22±0,77	4,58±0,94

III) Séparation des lipoprotéines sériques par Ultracentrifugation :

Les différentes fractions lipoprotéiques (VLDL: $1,006 < d < 1,019$ g/ml ; LDL : $1,019 < d < 1,063$ g/ml ; HDL₂: $1,063 < d < 1,12$ g/ml ; HDL₃: $1,12 < d < 1,21$ g/ml) sont isolées à partir de 3 ml de sérum par une ultracentrifugation séquentielle (L8-55 *Beckman* ultracentrifuge SW Rotor 65Ti *Beckman* instruments, Palo, Alto, Ca, USA) selon la technique de *Havel et al., (1955)*.

Une première ultracentrifugation permet la flottaison des VLDL à partir de 3ml de sérum. Dans ce cas, la densité du sérum est ajustée à 1,019 par l'ajout d'une solution de KBr de densité 1,346.

L'ensemble est placé dans, un tube en polyallomère à paroi rigide, le volume est complété à 8 ml avec une solution de KBr/NaCl de densité 1,019. Ce tube est ensuite placé dans une ultracentrifugeuse *Beckman*. Après ultracentrifugation à 40.000 tr/mn pendant 6 heures, les VLDL sont prélevées en surface dans un volume de 2 ml.

La densité de la fraction restante est ramenée à 1,063 par l'ajout de la solution KBr de densité 1,346. Le volume est complété à 8 ml avec une solution de KBr/ NaCl de densité 1,063. Après ultracentrifugation pendant 6 heures à 40.000 tr/mn, les LDL sont prélevées en surface dans un volume de 2 ml.

La densité de la fraction restante est ajustée à 1,12 par l'addition de la solution KBr de densité 1,346. Le volume est complété à 8 ml avec une solution KBr/NaCl de densité 1,12. Après une ultracentrifugation à 40.000 tr/mn pendant 4 heures, les HDL₂ représentant le surnageant, sont prélevés dans un volume de 2 ml. Le reste est amené à une densité de 1,21 par l'ajout des cristaux de KBr à raison 0,326g pour 1 ml de sérum. Le volume est complété à 8 ml avec une solution de KBr /Na Cl, $d = 1,21$. Une dernière ultracentrifugation est effectuée à 40.000 tr/mn pendant 4 heures, ensuite les HDL₃ sont prélevés en surface dans un volume de 2 ml.

Toutes les fractions lipoprotéiques sont dialysées pendant 18 heures contre une solution de NaCl 0,15 M ; 0,04% Na₂ EDTA à PH = 7,4 et à 4 C° dans des boudins à dialyse (spectro/Br₂, spectrum médical industries INC, LA, USA).

Dans ce travail, seules les fractions HDL₂ et HDL₃ sont utilisées.

IV) Dosage et analyse lipidique et protéique des HDL₂ et HDL₃ :

IV.1) Paramètres lipidiques :

IV.1.1) Dosage du cholestérol total :

Principe : C'est une méthode enzymatique colorimétrique. Les esters du cholestérol sont hydrolysés par la cholestérol ester hydrolase en cholestérol libre et acide gras. Le cholestérol libre produit et celui préexistant est oxydé par une cholestérol oxydase en Δ^4 -cholestérone et peroxyde d'hydrogène.

Ce dernier en présence de peroxydase oxyde, le chromogène en un composé coloré rouge. La concentration en quinonéimine colorée mesurée à 505 nm est directement proportionnelle à la quantité de cholestérol contenu dans l'échantillon sérique.

IV.1.2) Dosage du cholestérol libre :

Principe : Le cholestérol libre est dosé par méthode enzymatique colorimétrique. Le cholestérol libre est directement oxydé par un cholestérol oxydase en Δ^4 -cholestérone et peroxyde d'hydrogène.

Ce dernier en présence de peroxydase oxyde le chromogène en un composé coloré en rouge (Quinoneimine). La concentration du cholestérol libre est déterminée à une longueur d'onde $\lambda = 505$ nm.

IV.1.3) Dosage des triglycérides :

Principe : C'est une méthode colorimétrique enzymatique. Les triglycérides sont déterminés après hydrolyse enzymatique en présence d'une lipase, l'indicateur est la quinoneimine formée à partir de peroxydase d'hydrogène, 4- amino- antipyrine et 4-chlorophénol sous l'action de la peroxydase. La concentration en triglycérides est déterminée à une longueur d'onde $\lambda = 546 \text{ nm}$.

IV.1. 4) Dosage des phospholipides :

Principe : C'est une méthode colorimétrique enzymatique. Les phospholipides sont hydrolysés par la phospholipase D pour donner la choline. L'indicateur est la quinoneimine formée à partir de peroxydase d'hydrogène, 4- amino- antipyrine et du phénol sous l'action de la peroxydase. La concentration en phospholipides est déterminée à une longueur d'onde $\lambda = 505 \text{ nm}$.

IV.2) Paramètres protéiques :

IV.2.1) Dosage des protéines totales (Méthode de Lowry *et al.*, 1951) :

Principe : En milieu alcalin, le complexe formé par les ions Cu^{2+} et les groupements tyrosine et tryptophane des protéines, est réduit par le réactif de *Folin*. Il se développe une coloration bleue proportionnelle à la quantité de protéines de l'échantillon ; celle ci résulte à la fois de la réaction Cu^{2+} sur les liaisons peptidiques et la réduction de l'acide phosphotungsto- molybdiqique pour la tyrosine, le tryptophane et la cystéine.

La lecture se fait à une longueur d'onde $\lambda = 770 \text{ nm}$. La quantité des protéines est déterminée à l'aide d'une courbe d'étalon de sérum albumine bovine (SAB).



IV.2.2) Dosage de l'apo A-I (Kit Sigma Diagnostic) :

Principe : L'apo A-I se combine à des anticorps spécifiques présents dans le réactif, forme un complexe insoluble qui induit une turbidité du milieu réactionnel. L'importance de la turbidité ainsi formée est proportionnelle à la concentration de l'apo A-I dans l'échantillon. La turbidité est mesurée par spectrophotométrie à une longueur d'onde $\lambda = 340 \text{ nm}$. La concentration est déterminée à partir d'une courbe d'étalon obtenue à partir d'étalon apo A-I à différentes concentrations.

IV.3) Détermination de l'activité de la lécithine Cholestérol acyl transférase sérique (LCAT, EC 2.3.1.43) :

L'activité est déterminée sur le sérum, par conversion du [3H] cholestérol en [3H] cholestérol estérifié suivant la méthode modifiée de *KNIPPING, (1986)*. La LCAT sérique permet le transfert d'un acide gras de la position 2 de la lécithine sur 3- β - OH du cholestérol, formant le cholestérol estérifié et la lysolécithine.

Dans un tube en verre, 200 μ l d'éthanol est ajouté à 10 μ l de [3H]cholestérol, 3 μ l du mélange est déposé sur des petits disques de papier filtre séchés 10 minutes à l'air libre.

Après addition de 100 μ l de sérum (source enzymatique) dans chaque tube en verre contenant les disques de papier filtre et après une nuit d'incubation à froid, on dose le cholestérol total et le cholestérol libre dans chaque échantillon.

Afin de déterminer la réaction d'estérification, 50 μ l de sérum marqué [3H] est incubé à 37°C pendant 30 minutes. Après l'incubation, la réaction est stoppée avec l'ajout de 1 ml d'éthanol.

Après centrifugation de 4000 tr/mn pendant 20 minutes, la phase supérieure est prélevée et ceci sous azote. L'extraction des lipides est réalisée en ajoutant 200 μ l de chloroforme/méthanol (2:1, V:V). Leurs séparations (cholestérol libre et cholestérol estérifié) se font par chromatographie sur couche mince.

Les zones correspondant au cholestérol libre et cholestérol estérifié sont grattées et le gel de silice est mis dans des fioles contenant le liquide à scintillation.

Le comptage de la radioactivité du cholestérol libre et cholestérol estérifié est réalisé à l'aide d'un compteur à scintillation (*Beckman* LS 75.000). L'activité LCAT est exprimée en nmoles de cholestérol estérifié. $h^{-1}.ml^{-1}$ de sérum, selon la formule suivante :

$$LCAT = \frac{\frac{Dpm\ CE}{Dpm(CE+CL)} \times \frac{1}{i} \times (PUC) \times 100}{SV}$$

i : temps d'incubation (0,5h ou 30 minutes)

PUC : quantité du CL dans 50μ l de sérum

SV : volume de sérum (50μ l)

V) Analyse statistique :

Chaque valeur représente la moyenne \pm Erreur standard.

La comparaison entre T₁ et DID, entre T₂ et DNID est effectuée par le test « t » de Student après analyse de variance (logiciel STATISTICA)

*P<0,05 ; ** P<0,01 ; ***P<0,001

Les coefficients de corrélations sont déterminés par le test Pearson (Coefficient de corrélation linéaire). Test déterminé par le logiciel STATISTICA.

Matériel et Méthodes

Résultats et Interprétation

I) Teneurs sériques en lipides chez les diabétiques et les témoins :

Les teneurs sériques en cholestérol total sont significativement augmentées chez les DID comparées aux témoins et ceci quelque soit leur sexe (Tab V, Fig.12 et 13) ($P<0,05$).

De même, ces teneurs sériques en cholestérol total sont significativement élevées chez les DNID par rapport à leur témoins, seulement pour les DNID hommes comparés à leur témoins (Tab VI, Fig.14 et 15) ($P<0,05$).

Les teneurs sériques en triglycérides chez les DID et les DNID sont significativement élevées comparées à leurs témoins respectifs et ceci pour les deux sexes ($P<0,01$).

Les DID femmes et hommes montrent des teneurs sériques en phospholipides plus élevées que celles des témoins hommes. Cependant les teneurs sériques en phospholipides chez les DNID en particulier les femmes sont significativement plus faibles que celles de leurs témoins pour les deux sexes ($P<0,05$).

II) Métabolisme des HDL au cours du diabète insulino- dépendants (type I) :

II.1) Estimation quantitative et qualitative des lipoprotéines HDL₂ :

Les teneurs en cholestérol total et en phospholipides des HDL₂ chez les femmes et les hommes DID, sont similaires à celles de leurs témoins (Tab VII, Fig. 16).

Les teneurs en triglycérides des HDL₂ chez les DID hommes sont significativement élevées comparées à celles de leurs témoins du même sexe ($P<0,01$). Cependant, chez les femmes DID, ces teneurs en triglycérides sont similaires à celles des femmes témoins.

Par ailleurs, les teneurs en protéines totales des HDL₂ chez les femmes et les hommes DID sont significativement plus faibles que celles des femmes et des hommes témoins ($P<0,05$).

La masse des HDL₂ représente la somme de ces composants (CT+TG+PL+PT). Elle est significativement diminuée au cours du diabète seulement chez les femmes (P<0,05) (Tab VII, Fig.18).

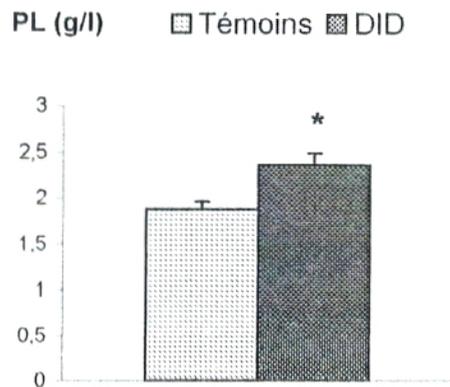
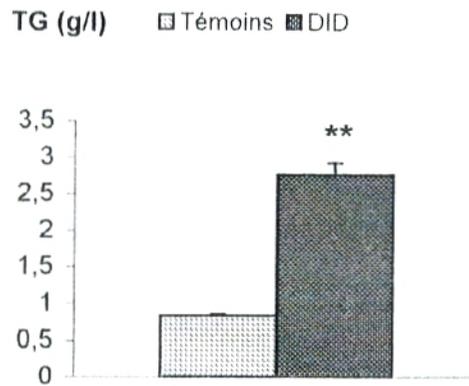
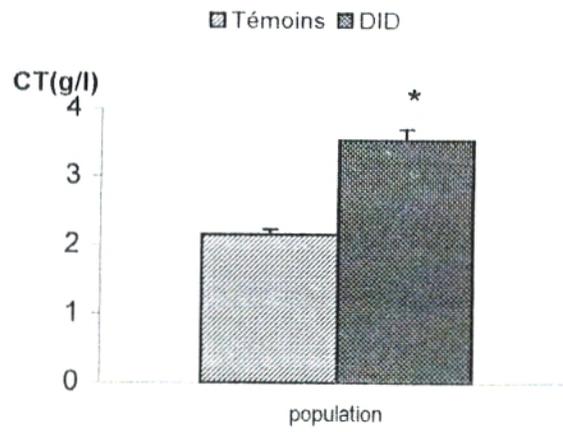


Fig. 12 : Teneurs sériques en lipides chez les témoins et les diabétiques insulino-dépendants (DID)

- Chaque valeur représente la moyenne \pm Erreur standard. La comparaison entre Témoins et DID est effectuée par le test « t » de Student *P<0,05 ; ** P<0,01

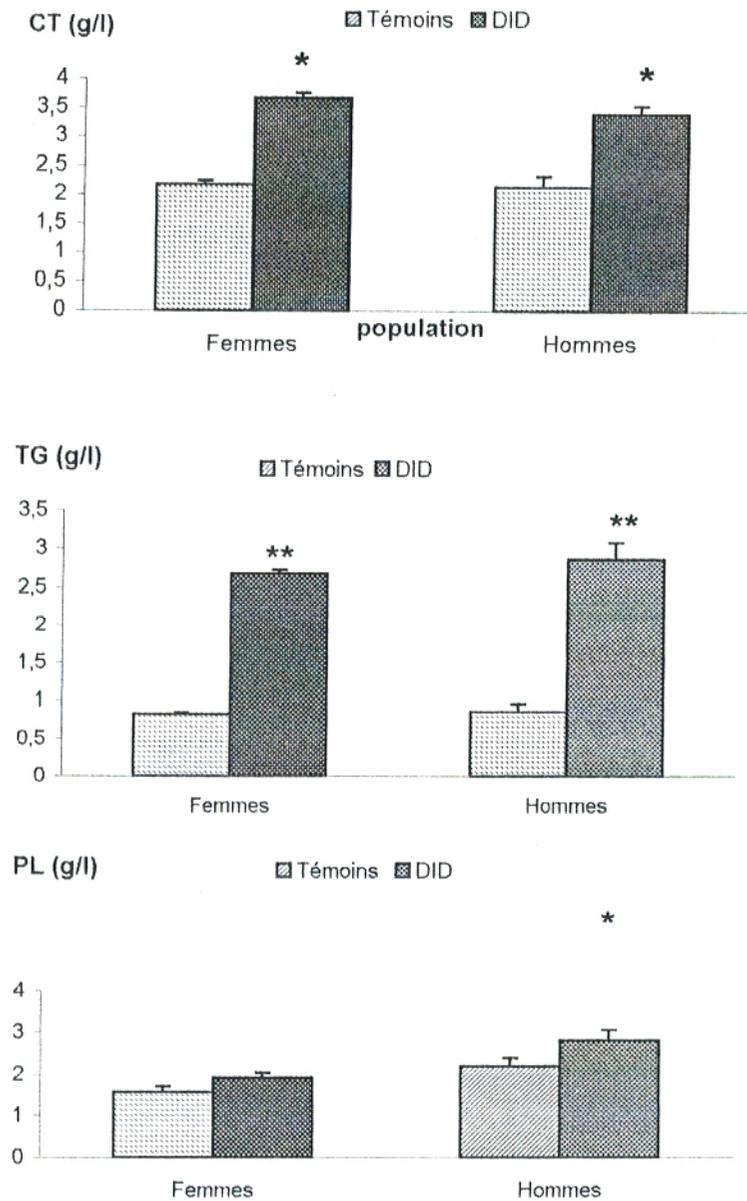


Fig. 13 : Teneurs sériques en lipides chez les témoins et les diabétiques Insulino- dépendants (DID) en fonction du sexe

- Chaque valeur représente la moyenne \pm Erreur standard. La comparaison entre Témoins et DID est effectuée par le test « t » de Student *P<0,05 ; ** P<0,01

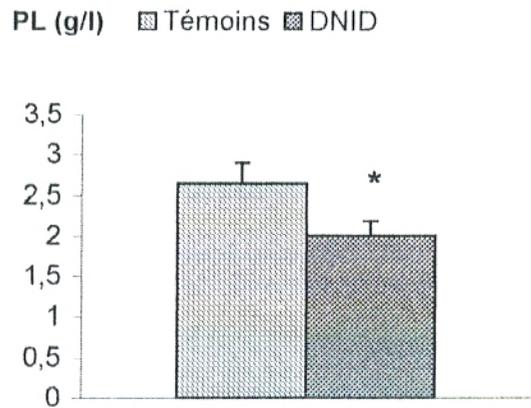
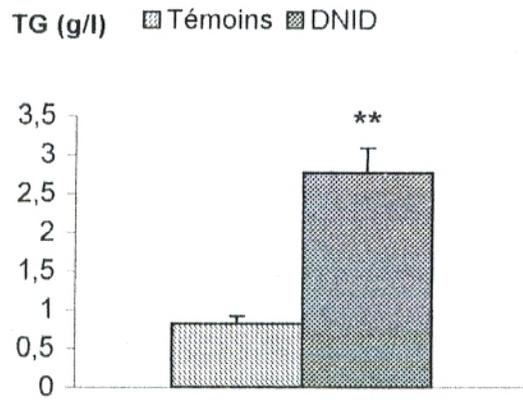
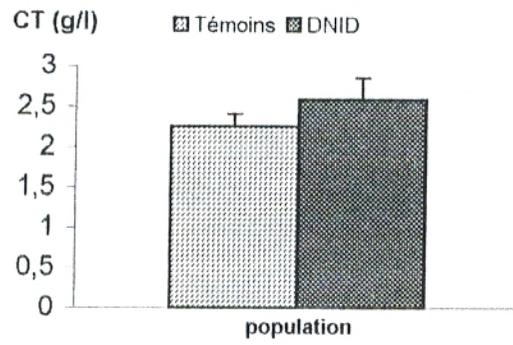


Fig. 14 : Teneurs sériques en lipides chez les témoins et les diabétiques non insulino-dépendants (DNID)

- Chaque valeur représente la moyenne \pm Erreur standard. La comparaison entre Témoins et DNID est effectuée par le test « t » de Student *P<0,05 ; ** P<0,01

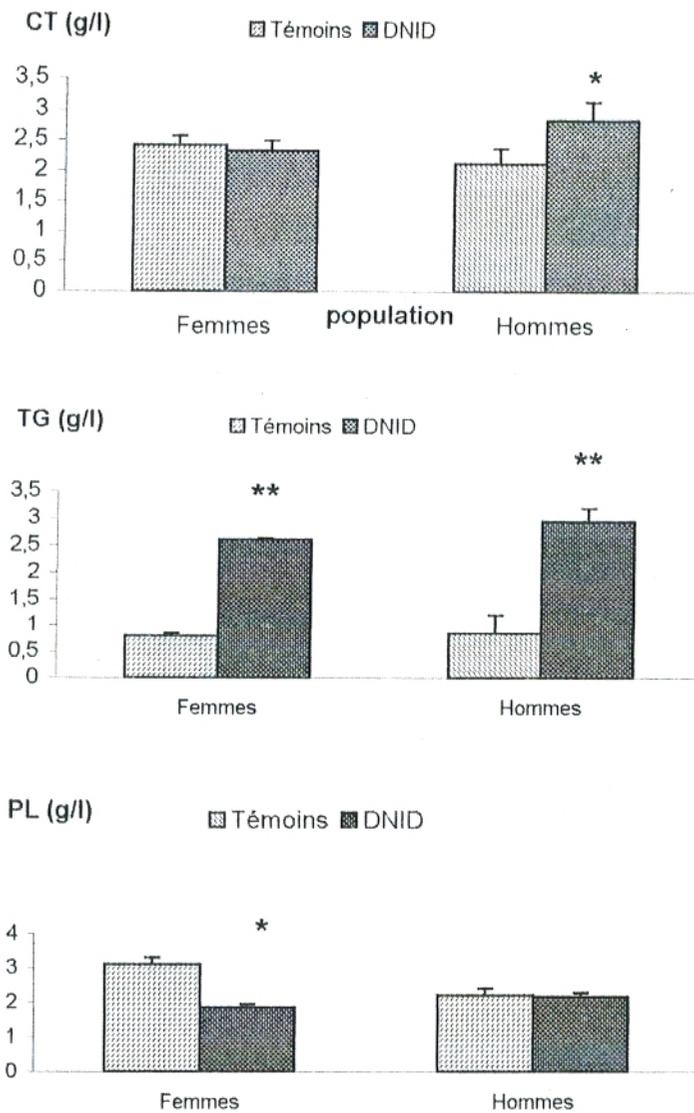


Fig. 15 : Teneurs sériques en lipides chez les témoins et les diabétiques non insulino- dépendants (DNID) en fonction du sexe

- Chaque valeur représente la moyenne \pm Erreur standard. La comparaison entre Témoins et DNID est effectuée par le test « t » de Student *P<0,05 ; ** P<0,01

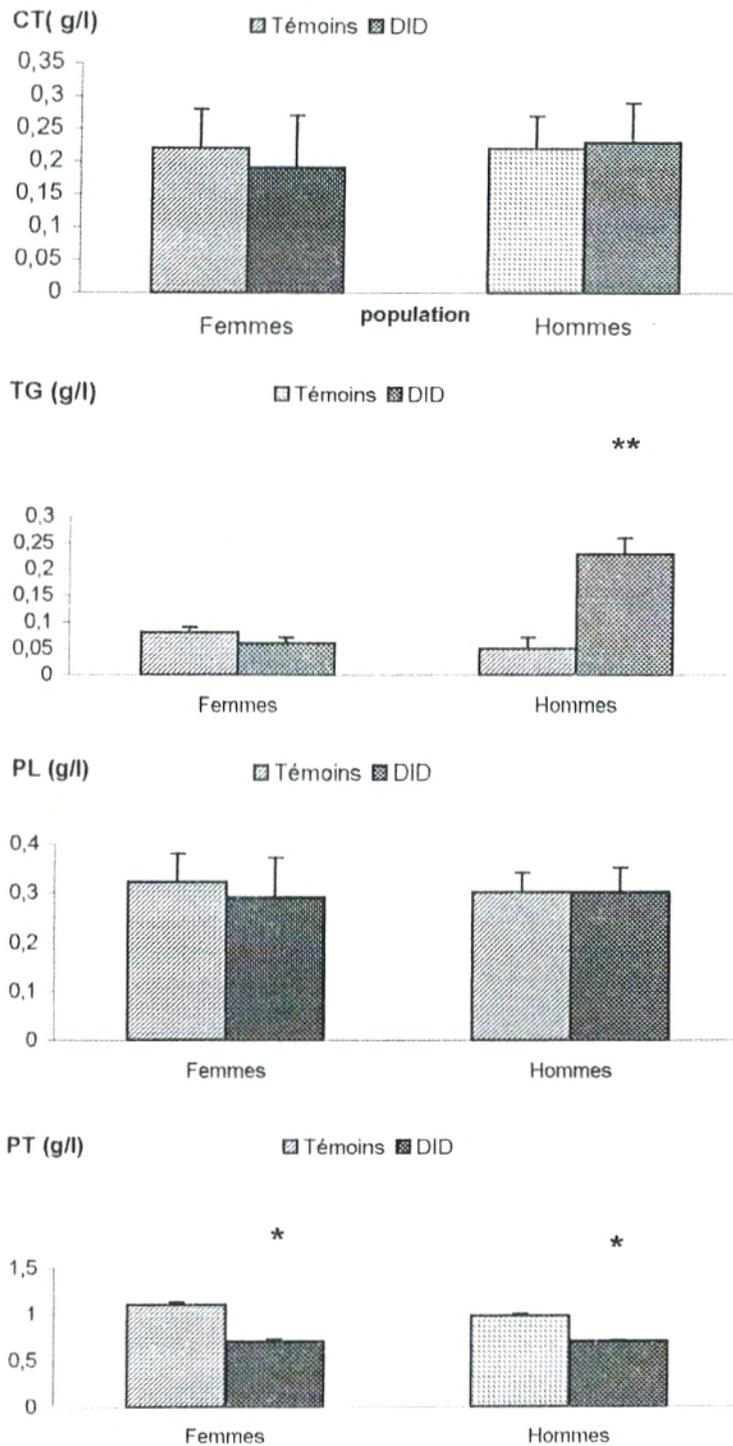


Fig. 16 : Teneurs en protéines totales et en lipides des HDL₂ chez les témoins et les diabétiques insulino- dépendants (DID)

- Chaque valeur représente la moyenne \pm Erreur standard. La comparaison entre Témoins et DID est effectuée par le test « t » de Student *P<0,05 ; ** P<0,01

II.2) Estimation qualitative et quantitative des lipoprotéines HDL₃ :

En général, les teneurs en cholestérol total des HDL₃ ne présentent aucune différence significative chez les deux populations DID et témoins quelque soit leur sexe (Tab VIII, Fig. 17).

Par contre, les teneurs en triglycérides des HDL₃ sont significativement élevées chez les DID comparées aux témoins des deux sexes ($P < 0,01$).

Par ailleurs, aucune variation des teneurs en phospholipides des HDL₃ n'est notée.

Cependant, les DID montrent des teneurs en protéines totales des HDL₃ significativement diminuées par rapport à leurs témoins ($P < 0,05$).

Malgré ces variations, les masses des HDL₃ sont similaires chez les DID et les témoins quelque soit leur sexe (Tab VIII, Fig.18).

II.3) Teneurs en apo A-I :

Chez les DID, les teneurs en apo A-I-HDL₂, sont plus faibles comparées aux témoins quelque soit leur sexe ($P < 0,05$) (Tab IX, Fig.19).

De plus, les teneurs en apo A-I-HDL₃, apo A-I-HDL et apo A-I sérique sont significativement diminuées chez les hommes et les femmes DID comparées à leurs témoins respectifs ($P < 0,05$).

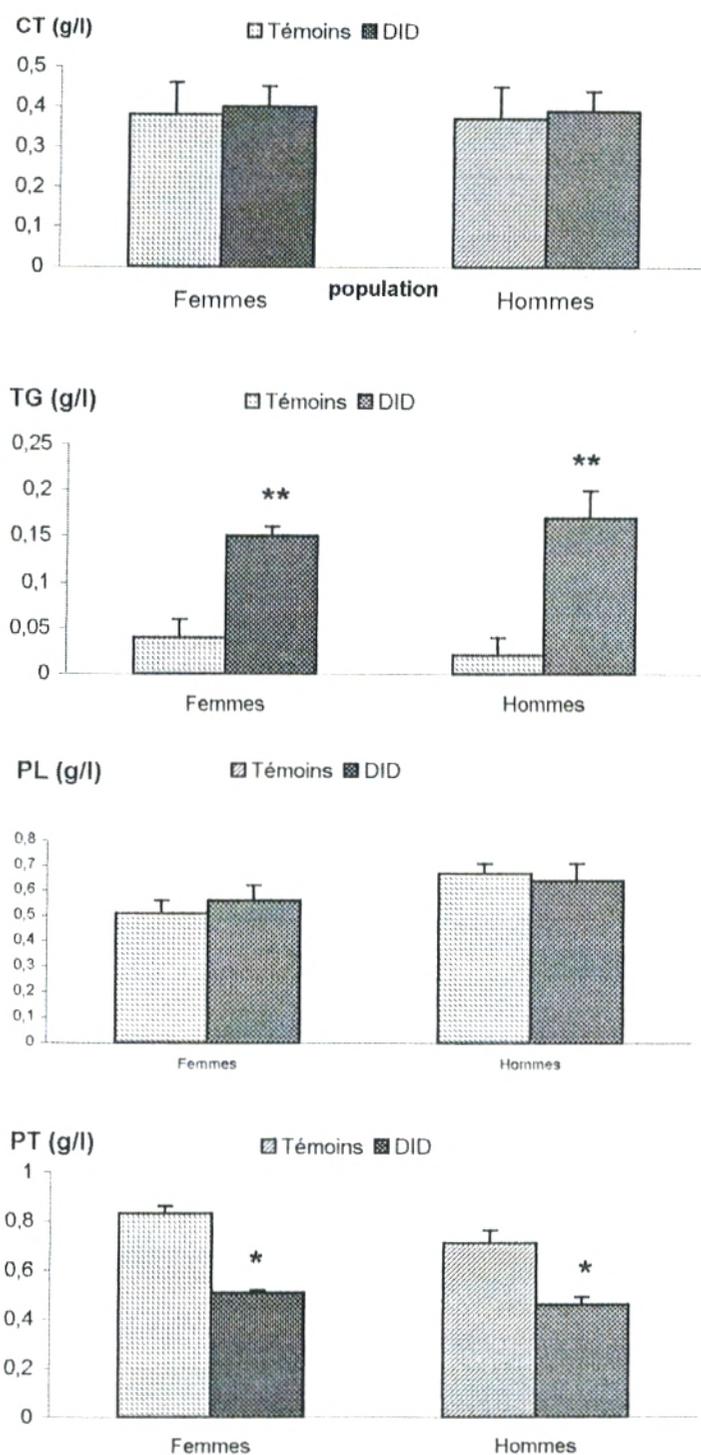


Fig. 17 : Teneurs en protéines totales et en lipides des HDL₃ chez les témoins et les diabétiques insulino-dépendants

- Chaque valeur représente la moyenne ± Erreur standard. La comparaison entre Témoins et DID est effectuée par le test « t » de Student *P<0,05 ; ** P<0,01

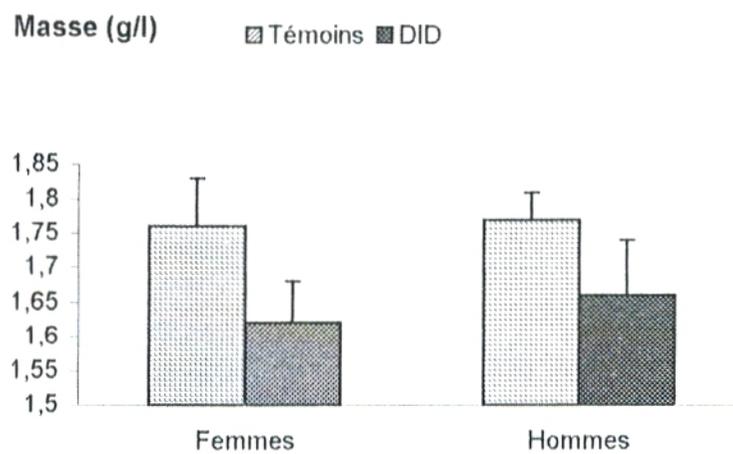
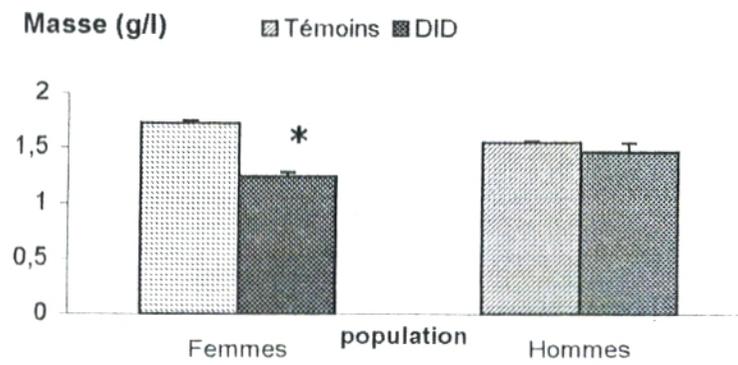


Fig. 18 : Masse des HDL₂ et des HDL₃ chez les témoins et les diabétiques insulino-dépendants (DID)

- Chaque valeur représente la moyenne \pm Erreur standard. La comparaison entre Témoins et DID est effectuée par le test « t » de Student * P<0,05

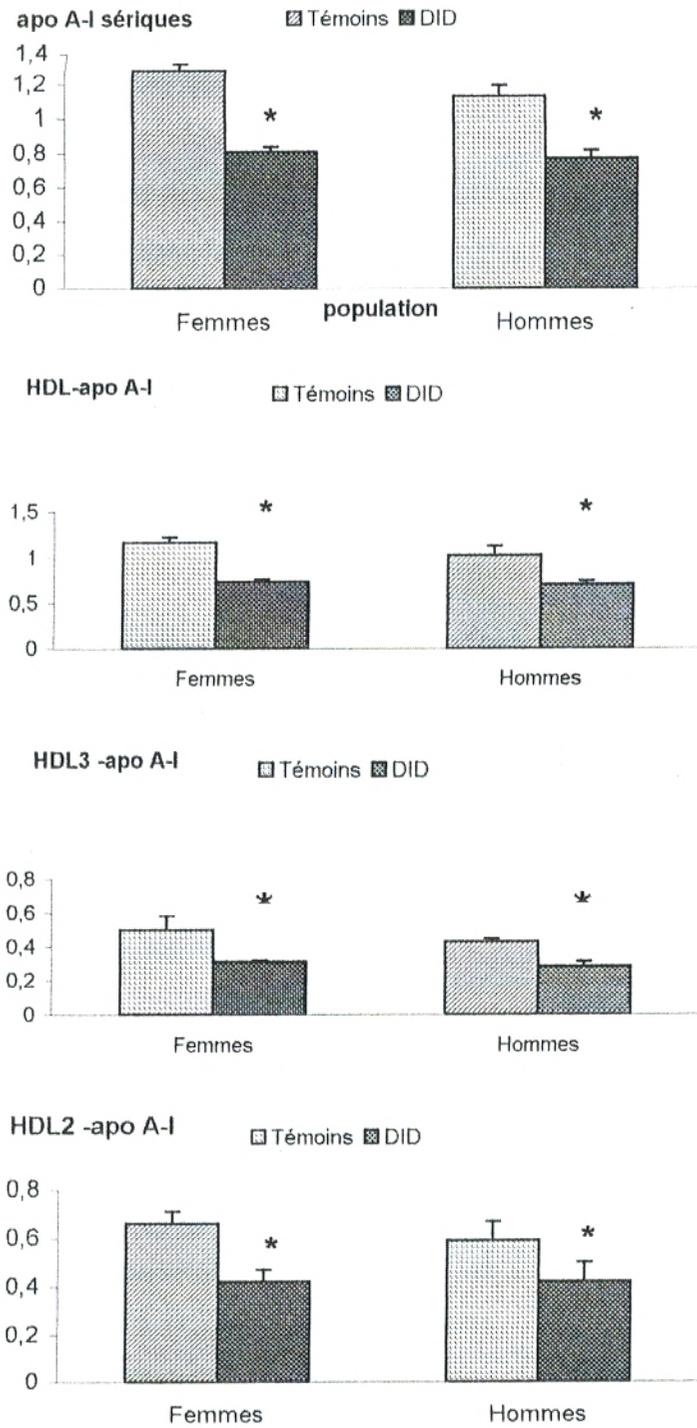


Fig. 19 : Teneurs en apo A-I chez les témoins et les diabétiques insulino- dépendants (DID)

- Chaque valeur représente la moyenne \pm Erreur standard. La comparaison entre Témoins et DID est effectuée par le test « t » de Student *P<0,05

II.4) Activité LCAT et les teneurs en cholestérol des HDL₂ et HDL₃:

L'activité LCAT est significativement diminuée chez les DID comparés aux témoins quelque soit leur sexe. (Tab X, Fig.20) ($P < 0,001$) ($P < 0,01$).

En revanche, les teneurs en cholestérol libre –HDL₃ et en cholestérol estérifié-HDL₂ ne varient pas significativement entre les deux populations (Tab X, Fig. 20).

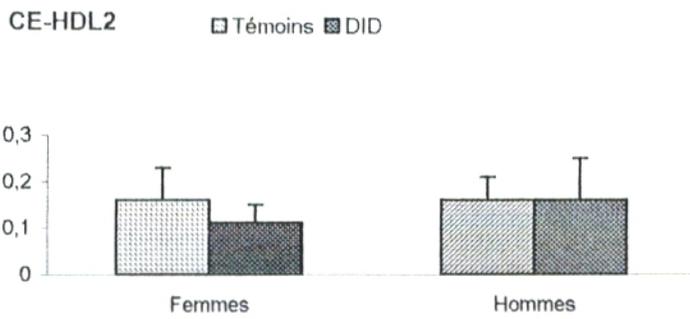
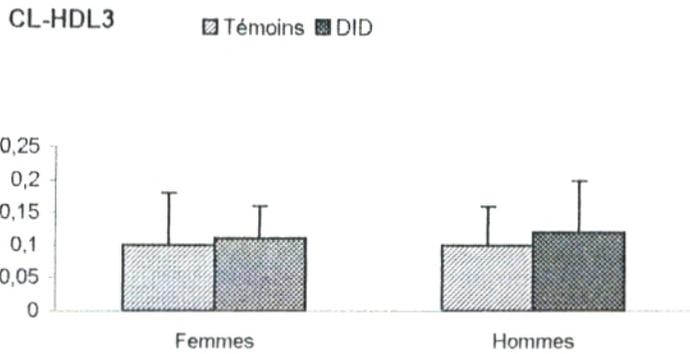
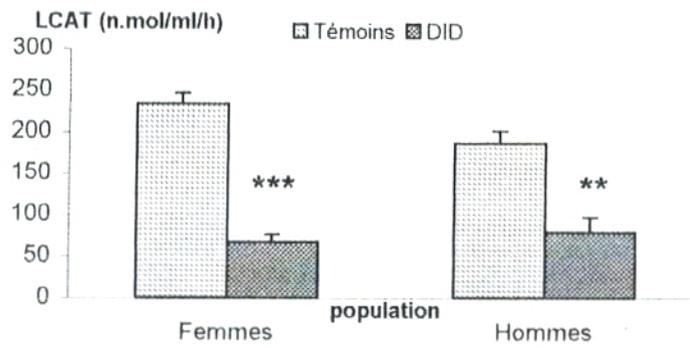


Fig. 20 : Activité LCAT et teneurs en cholestérol des HDL₂ et HDL₃ chez les témoins et les diabétiques insulino- dépendants

- Chaque valeur représente la moyenne \pm Erreur standard. La comparaison entre Témoins et DID est effectuée par le test « t » de Student ** P<0,01 ;***P<0,001

III) Métabolisme des HDL au cours du diabète non insulino-dépendant (Type II) :

III.1) Estimation qualitative et quantitative des lipoprotéines HDL₂ :

Les teneurs en cholestérol total des HDL₂ chez les DNID des deux sexes sont similaires à celles des sujets témoins (Tab XI, Fig. 21).

Les teneurs en triglycérides des HDL₂ chez les DNID sont augmentées significativement par rapport à leurs témoins ($P < 0,01$).

Par contre, les teneurs en phospholipides des HDL₂ chez les patients DNID quelque soit leur sexe ne présentent aucune différence significative avec leurs témoins.

En revanche, les teneurs en protéines totales des HDL₂ chez les femmes et les hommes DNID sont plus faibles que celles des femmes et les hommes témoins ($P < 0,05$).

De plus, la masse des HDL₂ est significativement diminuée chez les femmes témoins ($P < 0,05$) (Tab XI, Fig. 23) et les hommes DNID par rapport à leurs témoins ($P < 0,05$).

III.2) Estimation qualitative et quantitative des lipoprotéines HDL₃ :

En général, les teneurs en cholestérol total des HDL₃ ne présentent aucune différence significative chez les deux populations DID et témoins quelque soit leur sexe (Tab XII, Fig. 22).

Les DNID, quelque soit leurs sexe montrent des teneurs en triglycérides des HDL₃ significativement plus élevées que celles de leurs témoins ($P < 0,01$).

Par ailleurs, aucune variation des teneurs en phospholipides des HDL₃ n'est notée chez la population diabétique et la population témoin.

Une diminution significative des teneurs en protéines totales des HDL₃ est observée chez les femmes DNID comparées aux femmes témoins. (P<0,05).

A l'opposé, les DNID hommes présentent des teneurs en protéines totales HDL₃ similaire à celles des témoins.

La masse des HDL₃ ne présente aucune différence significative entre les DNID et les témoins pour les deux sexes (Tab XII, Fig. 23)

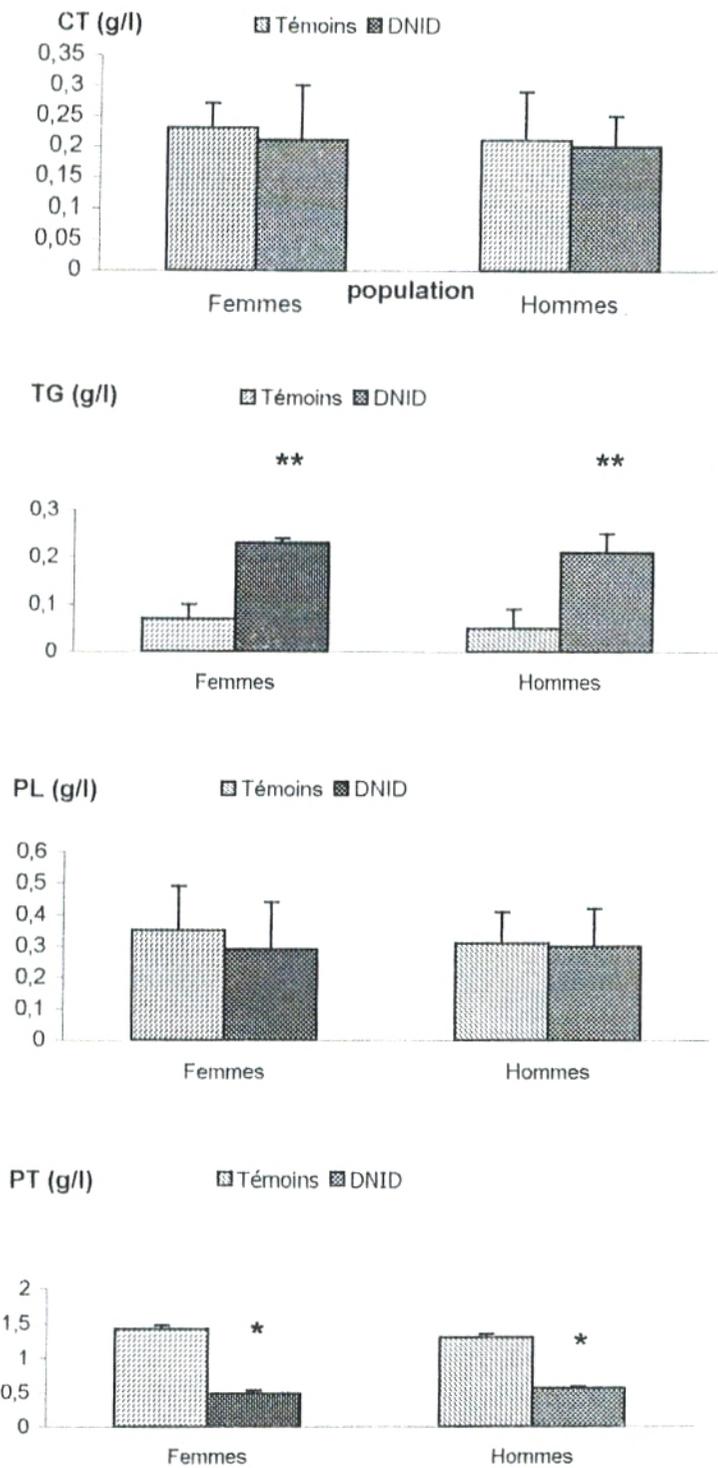


Fig. 21 : Teneurs en protéines totales et en lipides des HDL₂ chez les témoins et les diabétiques non insulino- dépendants (DNID)

- Chaque valeur représente la moyenne ± Erreur standard. La comparaison entre Témoins et DNID est effectuée par le test « t » de Student *P<0,05 ; ** P<0,01

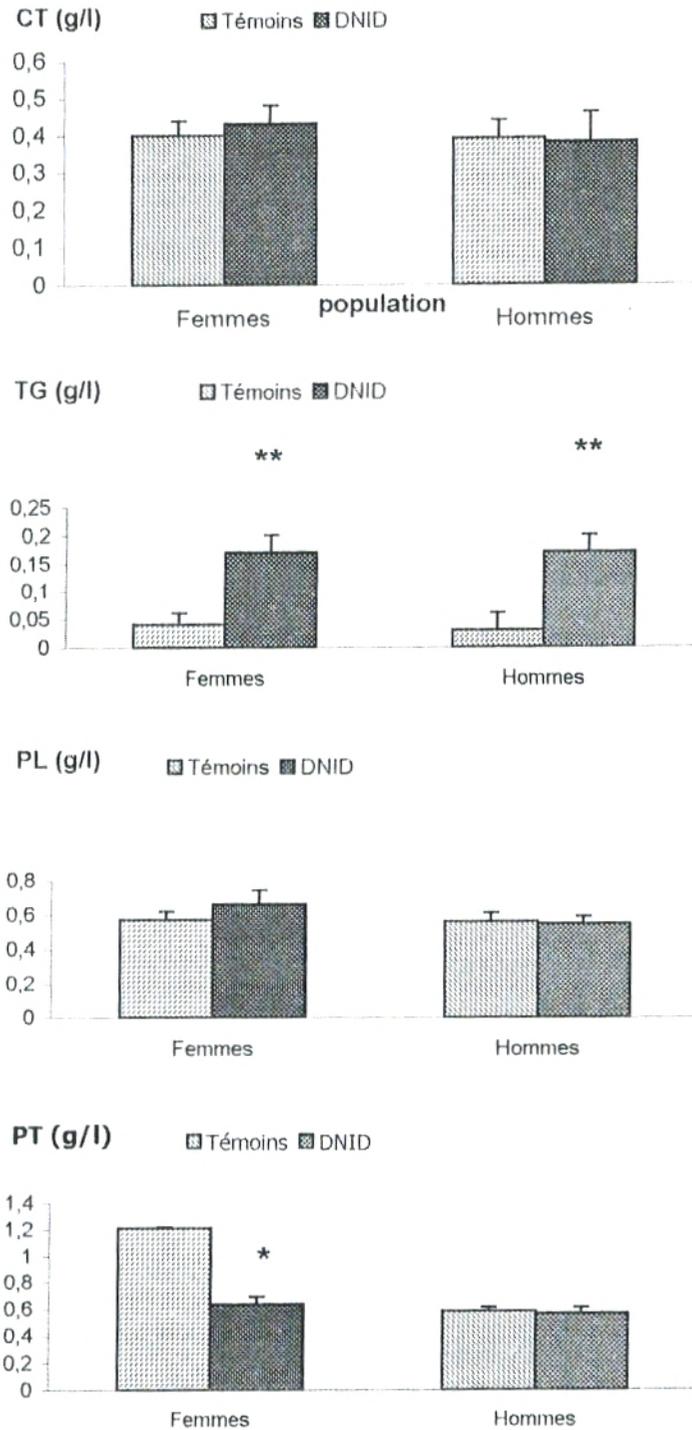


Fig. 22 : Teneurs en protéines totales et en lipides des HDL₃ chez les témoins et les diabétiques non insulino-dépendants (DNID)

- Chaque valeur représente la moyenne ± Erreur standard. La comparaison entre Témoins et DNID est effectuée par le test « t » de Student *P<0,05 ; ** P<0,01

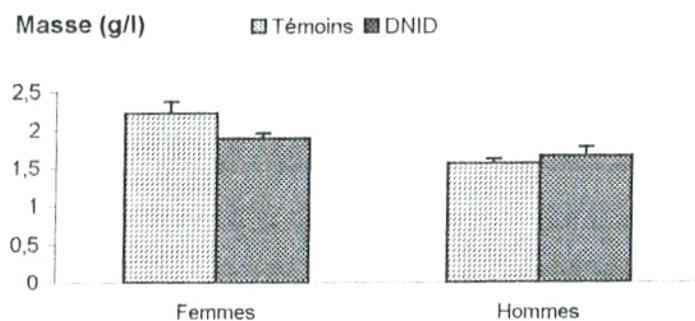
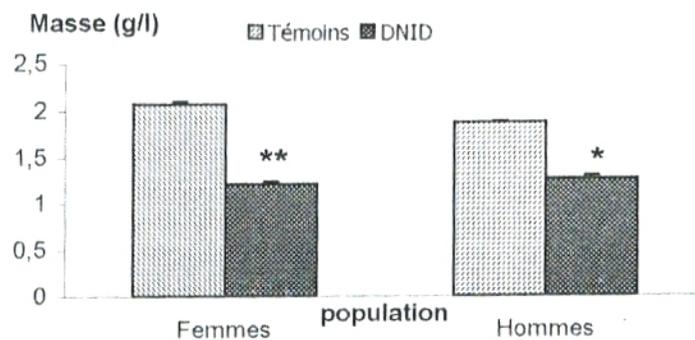


Fig. 23 : Masses des HDL2 et des HDL3 chez les témoins et les diabétiques Non insulino-dépendants (DNID)

- Chaque valeur représente la moyenne \pm Erreur standard. La comparaison entre Témoins et DNID est effectuée par le test « t » de Student *P<0,05 ; ** P<0,01

III.3) Teneurs en Apo A-I :

Les teneurs en apo A-I-HDL₂ sont significativement plus faibles chez les hommes et les femmes DNID par rapport à leurs témoins de même sexe (P<0,01) (Tab XIII, Fig. 24).

Par contre, une diminution significative des teneurs en apo A-I-HDL₃ est notée seulement chez les DNID femmes comparées aux témoins femmes (P<0,05).

Les teneurs en apo A-I-HDL et apo A-I sérique sont plus faibles chez les DNID femmes par rapport à leurs témoins (P<0,01) et chez les hommes DNID comparées aux témoins hommes (P<0,05).

III.4) Activité LCAT et les teneurs en cholestérol des HDL₂ et HDL₃ :

L'activité LCAT est significativement diminuée chez les DNID quelque soit leur sexe comparée aux témoins. (P<0,05) (Tab IVX, Fig. 25).

Aucune différence significative n'est notée pour les teneurs en cholestérol libre-HDL₃ et les teneurs en cholestérol estérifié-HDL₂ chez les DNID comparés aux témoins (Tab IVX, Fig. 25).

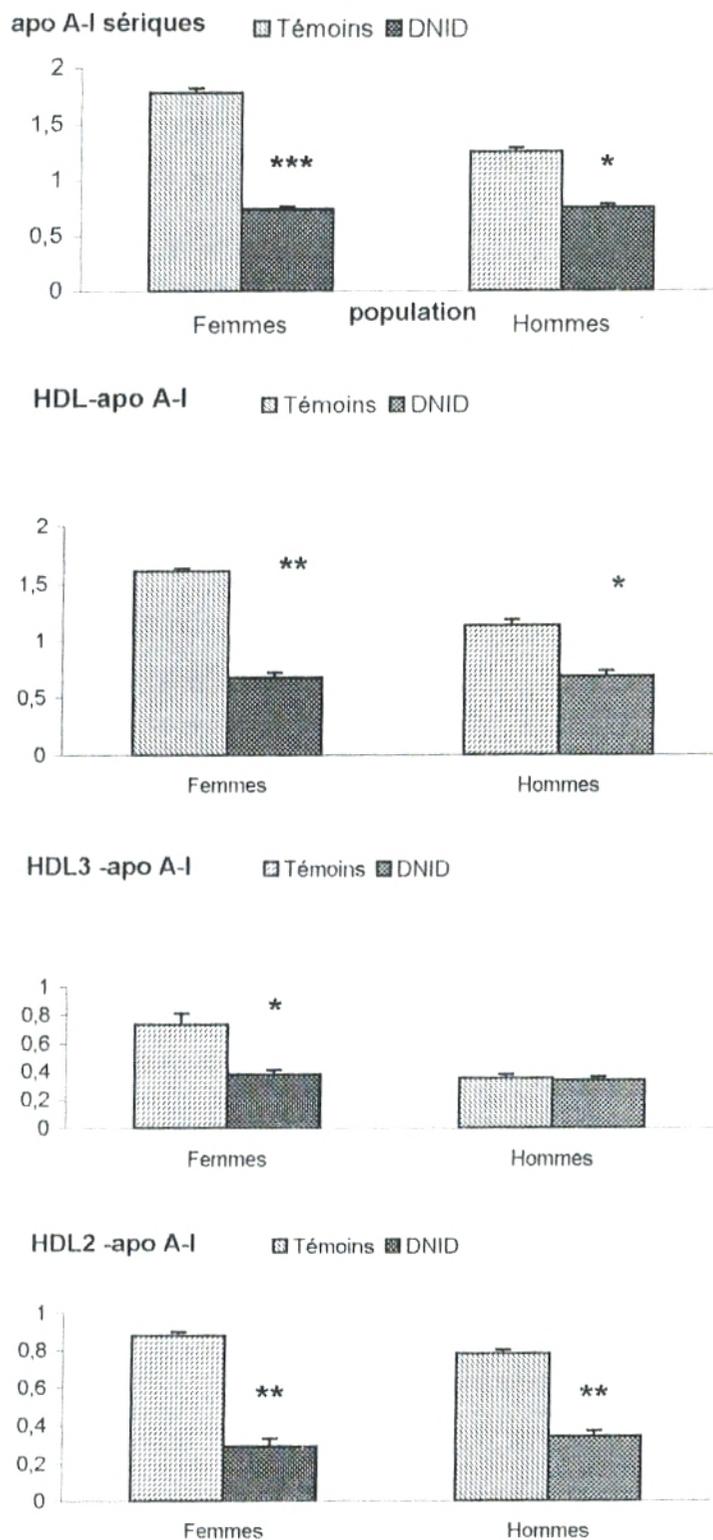


Fig. 24 : Teneurs en apo A-I chez les témoins et les diabétiques non insulino-dépendants (DNID)

- Chaque valeur représente la moyenne \pm Erreur standard. La comparaison entre Témoins et DNID est effectuée par le test « t » de Student *P<0,05 ; ** P<0,01 ; ***P<0,001

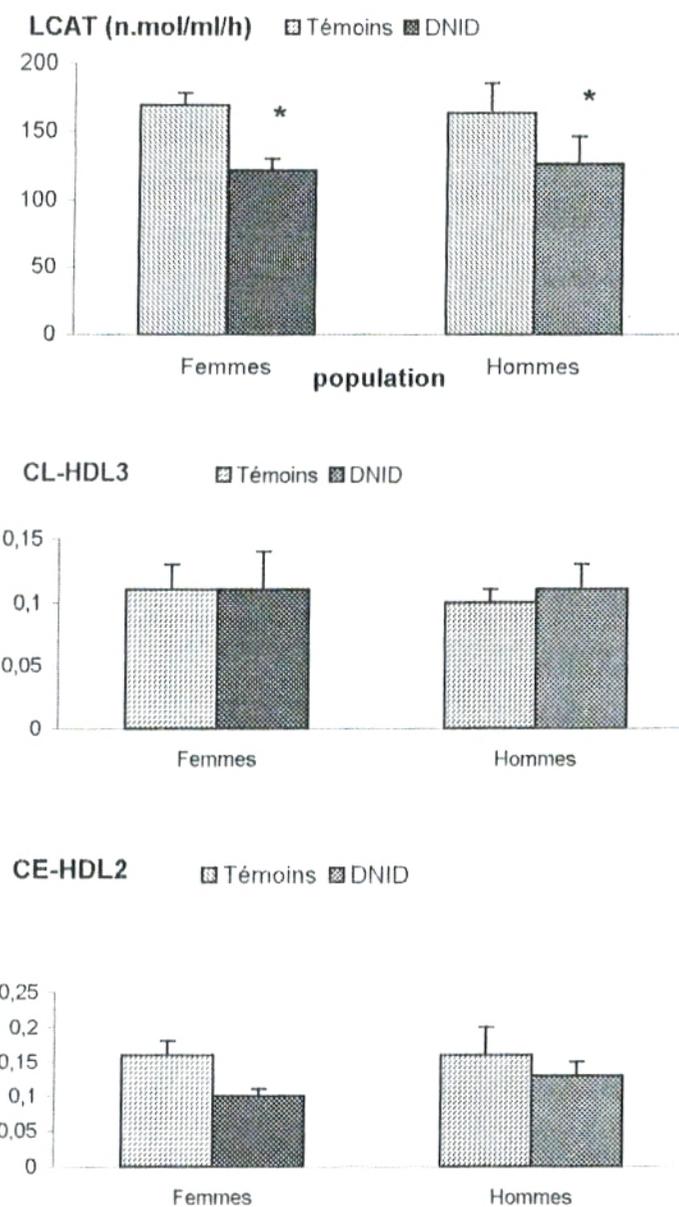


Fig. 25 : Activité LCAT et teneurs en cholestérol des HDL₂ et HDL₃ chez les témoins et les diabétiques non insulino- dépendants (DNID)

- Chaque valeur représente la moyenne \pm Erreur standard. La comparaison entre Témoins et DNID est effectuée par le test « t » de Student *P<0,05

IV) Corrélation entre l'activité LCAT et les différents composants des HDL

Sériques :

IV.1) Corrélation entre l'activité LCAT et les différents composants des HDL

sériques chez les témoins (1) âgés entre (20-40 ans) :

Chez les témoins(1) âgés entre 20-40 ans, l'activité LCAT est corrélée positivement avec les teneurs en HDL₃- apo A-I et les teneurs en EC-HDL₂(P<0,01) (Tab XV).

Par contre cette activité est corrélée négativement avec HDL₃- CL (P<0,01) (Tab XV).

Aucune corrélation significative n'est notée entre l'activité LCAT et les teneurs en HDL₃- PL ; HDL₃- TG, HDL₂- apo A-I, HDL₂- PL et HDL₂- TG (Tab XV).

IV.2) Corrélation entre l'activité LCAT et les différents composants des HDL

sériques chez les témoins (2) âgés entre (40-60 ans) :

Chez cette population témoin, une corrélation positive est notée entre l'activité LCAT et les teneurs en HDL₃- apo A-I (P<0,05) (Tab XV) et les teneurs en HDL₂- EC (P<0,01) (Tab XV).

De plus, l'activité LCAT est corrélée négativement avec les teneurs en HDL₃- CL (P<0,01) (Tab XV). Par contre, aucune corrélation significative n'est observée entre l'activité LCAT et les teneurs en HDL₃-PL ; HDL₃-TG ; HDL₂- apo A-I, HDL₂- PL et HDL₂- TG.

IV.3) Corrélation entre l'activité LCAT et les différents composants des HDL

chez les DID :

Chez les DID, l'activité LCAT est corrélée positivement avec les apo A-I ($P < 0,01$) (Tab XV).

En revanche, une corrélation négative est notée entre l'activité LCAT et les teneurs en HDL₃-TG ($P < 0,05$) et HDL₂-TG ($P < 0,01$) (Tab XV).

Cependant, les teneurs en HDL₃-CL ; HDL₃-PL ; HDL₂-EC ; HDL₂- apo A-I et HDL₂- PL ne présentent aucune corrélation avec l'activité LCAT (Tab XV).

IV.4) Corrélation entre l'activité LCAT et les différents composants des HDL

chez les DNID :

Chez les DNID, l'activité LCAT présente une corrélation positive avec les teneurs en HDL₃-apo A-I ($P < 0,01$) (Tab XV).

Par contre, l'activité LCAT est corrélée négativement avec les teneurs en TG- HDL₃ ($P < 0,05$) et aussi avec HDL₂-TG ($P < 0,01$) (Tab XV).

Cependant, L'activité LCAT ne présente aucune corrélation avec les teneurs HDL₃-CL ; HDL₃-PL ; HDL₂-EC ; HDL₂- apo A-I et HDL₂- PL (Tab XV).

Discussion

Discussion

Dans ce travail, les teneurs sériques en HDL₂ et HDL₃, leurs composition en lipides et en apoprotéines totales, ainsi que l'activité de l'enzyme LCAT sont étudiées chez les diabétiques de type I et les diabétiques de type II comparées à leurs témoins respectifs.

Les modifications de la composition quantitative et qualitative des HDL₂ et des HDL₃ traduisent les perturbations du métabolisme de ces lipoprotéines au cours du diabète sucré.

Tout d'abord, les résultats obtenus montrent, une augmentation significative des teneurs sériques en cholestérol total chez les DID comparées aux témoins ($p < 0,05$). De plus, les teneurs sériques en triglycérides sont significativement élevées chez les deux sexes DID par rapport à leurs témoins ($p < 0,01$).

Nos résultats sont en accord avec ceux de (*Perez et al., 1997*) qui rapportent que les DID ont des teneurs sériques en cholestérol total et en triglycérides élevées comparées aux témoins. Cette hypercholestérolémie est due probablement à une élévation du cholestérol des LDL, car parmi les caractéristiques des DID mal traités, une élévation des LDL et du cholestérol des LDL est fréquente (*Ohta et al., 1998*).

De plus, l'hypertriglycéridémie chez les DID survient souvent pendant la période du déséquilibre qui est distinguée par une carence profonde en insuline. Cela peut correspondre à un excès de la production hépatique de VLDL qui sont en plus riches en triglycérides (*Ginsberg et Henry, 1991*).

Par ailleurs, les teneurs sériques en phospholipides sont significativement élevées chez les DID comparées à leurs témoins ($p < 0,005$). Cela peut être dû à un enrichissement des lipoprotéines plasmatiques en phospholipides qui peut refléter une anomalie du transfert des phospholipides par la PLTP, ou bien une réduction de l'activité enzymatique de la LCAT.

Cependant, en étudiant les fractions lipoprotéiques, on remarque, que les teneurs en cholestérol total des HDL2 et des HDL3 chez les DID femmes et hommes sont similaires à celles de leurs témoins. Nos résultats confirment ceux de (*Dullaart, 1995*) qui note aucune différence significative des teneurs en cholestérol total des HDL entre les DID et les non diabétiques. A l'inverse, (*Romano et al., 1998*) montrent que chez les DID les teneurs en cholestérol total des HDL2 sont plus élevées que chez les sujets témoins.

D'autres auteurs, indiquent une élévation dans l'activité CETP chez les DID bien contrôlés (traitement intensif) qui favorise le transfert des esters de cholestérol et la réduction du cholestérol des HDL2 (*Tato et al., 1995*). *Ginsberg et Henry, (1991)* et *Dunn et al., (1988)*, montrent que chez les patients DID les teneurs en cholestérol total des HDL3 sont similaires à celles des témoins.

Par contre, (*Romano et al., 1998 ;Bagdade et al., 1994*) indiquent que chez les DID traités intensivement par l'insuline les taux du cholestérol des HDL sont plus élevés par rapport à des sujets non diabétiques.

Par ailleurs, les teneurs en triglycérides des HDL2 chez les DID hommes sont plus élevées que celles des sujets témoins de même sexe ($p < 0,01$). Ces résultats confirment ceux de (*Perez et al., 1997 ;Lopez virella et al., 1996 et Bagdade et Dunn., 1996*) qui montrent que les HDL des DID présentent des altérations au niveau de leurs noyau lipidique qui se traduit par un enrichissement en triglycérides.

Eckel (1993), rapporte, que cette élévation du contenu des HDL2 en triglycérides peut être due à une relation très étroite entre les lipoprotéines plasmatiques et les échanges lipidiques entre elles ainsi qu'à la diminution de l'activité enzymatique des lipases (lipoprotéines lipase et lipase hépatique) qui reflète le contrôle glycémique et le traitement.

De même, les teneurs en triglycérides des HDL₃ chez les DID présentent une augmentation significative par rapport à leurs témoins quelque soit leur sexe ($p < 0,01$). Nos résultats concordent avec certaines études selon lesquelles les teneurs en triglycérides des HDL chez les DID hommes et femmes sont plus élevées que celles des témoins. L'accumulation des triglycérides au niveau des HDL peut être le résultat de l'augmentation du transfert lipidique entre les HDL et les lipoprotéines contenant l'apo B qui est assuré par la CETP. De plus, un mauvais contrôle glycémique contribue à ce processus par une élévation de la production hépatique des VLDL et une délipidation ralentie des triglycérides (*Bagdade et al., 1991 ; Ritter et Bagdade, 1994 et Mac pherson et al., 1992*).

Cependant, les teneurs en phospholipides des HDL₂ et des HDL₃ chez les DID ne présentent aucune variation avec celles des témoins. Nos résultats sont en accord avec ceux de (*Bagdade et Jone, 1997*).

Par contre (*Bagdade et al., 1991 ; Taskinen, 1992 et Verges, 1999*) rapportent que parmi les modifications qualitatives des HDL chez les DID, la réduction des phospholipides des HDL qui peut être à l'origine du dysfonctionnement des HDL et le transport reverse du cholestérol.

D'autre part, les DID, montrent des teneurs en apoprotéines totales des HDL₂ et des HDL₃ significativement diminuées chez les deux sexes par rapport à leurs témoins ($p < 0,05$). D'une part, ces résultats suggèrent une réduction du nombre de particules des HDL₂ chez les DID et concordent avec ceux de (*Bagdade et al., 1991 et Rivellese et al., 1988*.)

D'autre part, cela confirme les résultats de (*Perez et al., 1997 et Ruotolo et al., 1994*) qui indiquent une diminution en apoprotéines totales des HDL chez les DID. Cette diminution est probablement due à une perte accru d'apo A-I qui est considérée comme le constituant majeur des apoprotéines des HDL₃ suite à une augmentation de son catabolisme (*Ginsberg et Henny, 1991*).

Cependant, aucune différence significative de la masse des HDL2 n'est observée entre les DID et les témoins excepté pour les femmes DID qui montrent une diminution des HDL2 comparées aux témoins de même sexe ($p < 0,05$). De même, *Perez et al., (1997)*, rapportent que la masse des HDL diminue chez les DID par rapport aux sujets témoins. Ainsi, chez les hommes DID, la réduction des apoprotéines totales des HDL2 et l'enrichissement de ces HDL2 en triglycérides peut contribuer au maintien de la masse des HDL2 à une valeur similaire à celle des hommes témoins. Ces différences entre les hommes et les femmes DID peuvent suggérer que la réduction des teneurs en apoprotéines totales chez les femmes DID est plus importante que celle des hommes DID.

La masse des HDL3 chez les DID reste similaire à celle des témoins malgré les variations lipidiques et la diminution des teneurs en apoprotéines totales.

Chez les DID, les teneurs en apo A-I des HDL sont significativement plus faibles comparées à celles des témoins quelque soit leur sexe ($p < 0,01$), conséquence de la diminution significative des teneurs en apo A-I des HDL2 et apo A-I des HDL3 chez les hommes et les femmes diabétiques ($p < 0,01$). Ces résultats concordent avec ceux de *Taskinen et al., (1990)* qui rapportent que les teneurs en apo A-I des HDL sont diminuées chez les DID. Ces résultats peuvent être expliqués par l'insulinopénie qui favorise le catabolisme de l'apo A-I.

Par ailleurs, l'activité LCAT est significativement diminuée chez les DID comparée à leurs témoins quelque soit leur sexe ($p < 0,001$). *Ohta et al., (1997)* et *Weight, (1993)*, ont montré que, chez les diabétiques, l'activité LCAT est diminuée.

De plus, certains auteurs ont rapporté que la diminution de l'activité LCAT chez les diabétiques de types I est due à la glycation du résidu lysine de l'apo A-I qui est l'activateur puissant de l'enzyme (*Fournier et al., 1995*; *Gugliucci, 1991* et *Calvo et al., 1991*). De même, cette activité s'améliore significativement suite à un meilleur contrôle glycémique (*Weight et al., 1993*).

Malgré, la réduction de l'activité enzymatique LCAT, les teneurs en cholestérol libre des HDL3 et en cholestérol estérifié des HDL2 ne varient pas significativement entre la population diabétique et la population témoin. En effet, *Schernthaner et al., (1983) et Dullaart et al.,(1995)*, ont indiqué que malgré l'altération de l'activité enzymatique LCAT, les teneurs en cholestérol estérifié ne changent pas. Cela peut être expliqué par l'existence d'un équilibre entre la réaction d'estérification qui est assurée par la LCAT et la réaction de transfert qui est assurée par la CETP. Cette diminution de l'activité enzymatique LCAT semble être compenser par une diminution du transfert des esters de cholestérol vers les lipoprotéines contenant l'apo B.

Dans la population témoin, l'activité LCAT est corrélée positivement avec l'apo A-I des HDL3 et les esters de cholestérol des HDL2 et négativement avec les teneurs en cholestérol libre des HDL3 ($p < 0,01$). Ce qui semble normal, puisque l'activité enzymatique est proportionnelle à la concentration du cofacteur (apo A-I) et inversement proportionnelle à la concentration du cholestérol libre des HDL3 qui est son substrat. De plus, cette activité enzymatique s'élève avec le produit de la réaction qui est présenté par les esters de cholestérol des HDL2.

Chez les DID, une corrélation positive est notée entre l'activité enzymatique LCAT et la teneur en apo A-I des HDL3. Ceci confirme que la diminution de la teneur du cofacteur apo A-I aboutit à la diminution de l'activité LCAT. Par contre, aucune corrélation n'est notée pour les teneurs en esters de cholestérol des HDL2 et les teneurs en cholestérol libre des HDL3.

Cependant, il existe une corrélation négative entre cette activité enzymatique et les teneurs en triglycérides des HDL2 et des HDL3 due probablement à la réduction de l'activité lipolytique. Ainsi, un changement de la composition des HDL (riches en TG) semble affecter l'activité LCAT.

Le métabolisme des HDL est plus compliqué et profondément perturbé chez les DNID que chez les DID à cause de la coexistence de l'obésité (*Laakso, 1995*).

Toutefois, les teneurs sériques en cholestérol total sont élevées en particulier chez les hommes DNID comparées à leurs témoins de même sexe ($p < 0,05$), peut être due à une hypercholestérolémie associée à une autre maladie métabolique telle que l'hypertension artérielle. *Harris, (1991) ; Reaven et al., (1993) et Howard, (1994)*, rapportent que l'hypercholestérolémie, conséquence augmentation significative du cholestérol des LDL dépassant 160 mg/dl est plus fréquente chez les DNID que chez les non diabétiques.

De plus, les teneurs sériques en triglycérides sont significativement élevées chez les DNID par rapport aux témoins ($p < 0,01$). En effet, (*Autran et al.,(2000) Nikkila et Hormila,(1992)*), montrent que les teneurs sériques en triglycérides chez les DNID sont 4 fois plus élevées que chez les sujets témoins. *Taskinen, (1992)*, rapport aussi qu'il existe une augmentation significative des teneurs sériques en triglycérides chez les DNID qui est estimée de 1,5 à 3 fois plus comparées à celles des témoins et cela surtout chez les DNID mal traités.

L'hypertriglycémie est observée chez les diabétiques de type II reflète l'augmentation de la production hépatique des VLDL et/ou une diminution du catabolisme des VLDL résultat de l'insulinorésistance avec réduction de l'activité LPL et son interaction avec les VLDL (*Curtiss et Witzum, 1985 ; Steiner, 1994 ; UKPDS, 1997 et Malmstrom et al., 1997*).

Les teneurs sériques en phospholipides sont significativement plus faibles par rapport à leurs témoins ($p < 0,005$). *Bagdade et Jone, (1997)*, rapport que l'hyperglycémie prolongée peut engendrer des perturbations de l'interaction lipoprotéine-cellule et ainsi modifier la composition des différentes lipoprotéines, cette modification porte sur le contenu en phospholipides et la diminution dans la teneur en phospholipides.

Chez les DNID, les teneurs en cholestérol total des HDL2 et des HDL3 ne présentent aucune différence significative par rapport aux témoins. Nos résultats sont en accord avec ceux de *Autran et al., (2000)* qui rapportent que les teneurs en cholestérol total des HDL2 et des HDL3 sont similaires à celles des témoins. En revanche, *Syvanne et al., (1995)* et *Laakso et al., (1990)*, trouvent que chez les DNID, les teneurs en cholestérol total des HDL2 et des HDL3 sont diminuées par rapport à des sujets sains.

De plus, les teneurs en triglycérides des HDL2 et des HDL3 sont significativement élevées chez les DNID hommes et femmes par rapport à leurs témoins de même sexe ($p < 0,01$). *Spacks et al., (1995)* ainsi que *Verges (1992 et 1999)* rapportent que les HDL des DNID contiennent 3 fois plus de triglycérides que des non diabétiques dû probablement à l'altération de la lipase hépatique. Cet enrichissement en triglycérides peut être aussi dû à l'élévation de l'activité enzymatique de la CETP assurant le transfert des EC vers les lipoprotéines riches en TG et les TG dans le sens opposé (*Bagdade et al., 1990; Bagdade et al., 1993; Bathnager et al., 1996*).

En revanche, aucune différence significative des teneurs en phospholipides des HDL2 et des HDL3 n'est notée entre les DNID et les témoins quelque soit leur sexe. *Autran et al., (2000)*, indiquent qu'il existe une diminution des phospholipides des HDL. *Elchelby et al., (1996)* et *Cavallero et al., (1995)* expliquent cette diminution par la réduction de l'activité PLTP.

Les teneurs en apoprotéines totales des HDL2 chez les hommes et les femmes DNID sont plus faibles que celles des témoins des deux sexes ($p < 0,05$), ceci reflète un changement dans le profil apoprotéique qui peut être traduit par une perte importante de l'apo A-I. De plus, les femmes DNID présentent des teneurs en apoprotéines totales des HDL3 plus faibles que celles des témoins de même sexe ($p < 0,05$) essentiellement due à une diminution des teneurs en apo A-I des HDL3 qui représente 60% de la masse de ces particules.

Par ailleurs, la masse des HDL2 chez les DNID quelque soit leurs sexe est diminuée ($p < 0,05$). Ceci est la conséquence de la diminution importante des apoprotéines en particulier l'apo A-I sous l'effet de l'insulinorésistance, comparée au changement des composants lipidiques.

Par contre, la masse des HDL3 ne présente aucune différence significative entre les DNID et les témoins. Sachant qu'elle est la somme des composants lipidiques et protéiques, la diminution des teneurs en apoprotéines totales est donc compensée par l'enrichissement des HDL3 en TG.

En général, les teneurs en apo A-I des HDL chez les DNID sont significativement plus faibles que chez les témoins, résultat de la diminution des teneurs en apo A-I des HDL2 et des HDL3. *Bagdade et Jone, (1997)*, rapportent que la diminution des teneurs en apo A-I des HDL est de 25 à 30% chez les DNID. De plus, *Taskinen (1992)*, montre que les teneurs en apo A-I des HDL ainsi le rapport apo A-I/CL sont réduits chez les DNID. *Syvanne et al., (1995)* indiquent que chez les DNID l'augmentation de l'activité enzymatique de la lipase hépatique au niveau des HDL2 déstabilise les éléments de surface en particulier l'apo A-I, ceci favorise son catabolisme. De plus, le phénomène de glycation de l'apo A-I peut perturber les propriétés biologiques et peut entraîner sa dissociation des HDL ainsi les perturbations de métabolisme des HDL (*Quintão et al., 2000*).

Chez les DNID, quelque soit leur sexe, l'activité LCAT est significativement diminuée comparée à celle des témoins ($p < 0,01$). En effet, *Akanja et al., (1995)* rapportent que chez les diabétiques de type II l'activité LCAT est réduite. De même, *Kiziltunc et al., (1997)*; *Passarelli et al., (1997)* et *Fournier et al., (1995)*, montrent que l'activité LCAT est diminuée chez DNID à cause de la glycation de l'apo A-I.

En revanche, aucune différence significative n'est notée pour les teneurs en cholestérol libre des HDL3 et les teneurs en cholestérol estérifié des HDL2 entre les DNID et les témoins

Clay,(1991) et Baynes,(1992), indiquent que l'hyperinsulinisme chez les DNID peut stimuler l'activité de la lipase hépatique ainsi que l'hydrolyse des TG. Hors, d'après nos résultats, il y a un enrichissement des HDL en TG qui est en faveur d'une diminution de l'activité enzymatique de la lipase hépatique et l'augmentation du transfert des TG vers les HDL.

Au sein de la population DNID, l'activité enzymatique LCAT présente une corrélation positive avec les teneurs en apo A-I des HDL3 ($p<0,01$). Par contre, aucune corrélation n'est notée entre l'activité LCAT et les teneurs en cholestérol libre des HDL3 et les teneurs en cholestérol estérifié des HDL2, ce qui confirme des modifications du métabolisme des HDL associées au DNID. De plus, une corrélation négative est notée entre l'activité LCAT et les teneurs en TG des HDL2 et des HDL3 ($p<0,01$) chez les DNID.

D'après les résultats obtenus, on trouve pratiquement les mêmes modifications touchant les HDL2 et les HDL3 chez les DID et chez les DNID. Ces changements traduisant un enrichissement de ces particules en TG et leur appauvrissement en apoprotéines. De plus, la réduction de l'activité LCAT est observée chez les deux populations diabétiques (type I et type II).

Marquant un profond remaniement dans la structure des lipoprotéines et dans l'activité enzymatique, ainsi il apparaît clairement que le métabolisme des HDL est profondément altéré au cours du diabète sucré qu'il soit de type I ou de type II.

Conclusion

Conclusion

Dans ce travail, l'aspect qualitatif et quantitatif des sous fractions HDL₂ et HDL₃ ainsi que, l'activité enzymatique LCAT sont déterminés chez les diabétiques de type I et de type II.

Les résultats obtenus indiquent que le métabolisme des HDL est perturbé au cours du diabète sucré. Les teneurs sériques en cholestérol total, en triglycérides et en phospholipides chez les DID sont significativement élevées par rapport à celles des témoins.

Par ailleurs, chez les DNID, les teneurs sériques en triglycérides et en phospholipides sont significativement différents, alors, que celles en cholestérol total sont similaires à celles des témoins.

Toutefois, chez les diabétiques de type I et de type II, la composition qualitative des sous fractions HDL₂ et HDL₃ montrent des modifications touchant les teneurs en lipides et en apoprotéines totales se traduisant par un enrichissement des HDL en TG et un appauvrissement en apoprotéines en particulier l'apo A-I. Ceci entraîne une diminution de l'activité LCAT enzyme responsable de l'estérification du cholestérol libre.

Les modifications de la composition des HDL au cours du diabète semble affecter le transport reverse du cholestérol en entraînant probablement l'apparition des maladies cardiovasculaires.

En général, chez les diabétiques (type I et type II), les modifications du métabolisme des lipoprotéines sont interdépendantes du type de diabète, sa durée, le traitement et de l'alimentation.

C'est pour cela que les recommandations internationales insistent sur le contrôle glycémique et mettre en place des règles hygiéno-diététiques en plus d'un traitement convenable au type du diabète.

Ainsi, il apparaît clairement que le diabète type I et type II est associé à des modifications du métabolisme des HDL, impliquant une altération de la composition des sous fractions HDL2 et HDL3 et l'activité LCAT. D'autres enzymes peuvent être impliquées comme la CETP, PLTP et LPL. Nous espérons donc compléter ce travail par la détermination de l'activité de ces enzymes chez les DID et les DNID.

Références Bibliographiques

- 1) AKANJI A.O., AGBEDANA E.O.(1995).Glycemia and body mass as determinants of plasma LCAT activity in Nigerian patients with non-insulin dependent diabetes mellitus. *Clin. Chim. Acta.* **238**: 35-42
- 2) ALBERS J.J., TU A., WOLFBAUER G., CHEUNG MC., MACOVINA SM. (1996). Molecular biology of phospholipid transfer protein. *Curr. Opin. Lipidol.* **7**: 88-93.
- 3) AMERICAN DIABETES ASSOCIATION.(1997). Report of the expert committee on the diagnosis and classification of diabetes mellitus. *Diabetes Care.* **20**:1183-97.
- 4) ASSMANN G., SHMITZ G., BREWER HB.(1989). Familial HDL deficiency: Tangier disease in metabolic Basis of inherited disease. M.C.R. scriver .A.L. beudet, W, S, SLY and D.VALLE, editors. MC GRAW-HILL Incorporated, *New York*:1267-1282.
- 5) ASZTALOS B., SLOOP CH., WONG L., ROHEIN P.(1993). Comparaison of apo A-I containing subpopulations of dog plasma and prenodal peripheral lymph ,evidence for alteration in subpopulations in the intestinal space. *Biochim. Biophys. Acta.* **1169**: 301-304.
- 6) ASZTALOS, B., ZHANG W., ROHEIN P., WONG L. (1997). Role of free apoprotein A-I in cholesterol efflux formation of pre-alpha migration high density lipoproteins particules. *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* **17**: 1630-1636.
- 7) AUTRAN D., ATTIA N., DEDECJUS M., DULCHAR V., GIRARD-GLOBA A. (2000). Post prandial reverse cholesterol transport in type II diabetics patients : Effect of a lipid lowering treatment. *Atherosclerosis.* **153**: 453-460.
- 8) BAGDADE J.D., SUBBAIH P.V. (1989). Whole plasma and HDL subfractions surface lipid composition in IDDM. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* **67** : 1129-113.
- 9) BAGDADE J.D., BUCHMANN WE., KUUSI T., TASKINEN MR. (1990). Persistent abnormalities in lipoproteins composition in NIDDM after intensive insulin therapy . *Atherosclerosis.* **10**: 232-239.
- 10) BAGDADE J.D., HELVE E., TASKINEN M.R. (1991). Effect of continus insulin infusion therapy on lipoprotein surface and core lipid composition in IDDM . *Metabolism.* **40**: 445-449.
- 11) BAGDADE J.D. (1993). HDL transport in diabetes mellitus. Eckel RH. Draznin B. Eds. Amesterdam, Elsevier. *Diabetes and Atherosclerosis*:59-76.

- 12) BAGDADE J.D., DUNN FL., ECKEL RH., RITTER MC. (1994). Intraperitoneal insulin therapy corrects abnormalities in cholesteryl ester transfer and lipoprotein lipase activities in insulin dependent diabetes mellitus. *Arterioscler. Thromb.* **14**: 1933-1939.
- 13) BAGDADE J.D., DUNN F.L. (1996). Improved lipoprotein surface and core lipid composition following intraperitoneal insulin delivery in IDDM. *Diabetes Metab.* **22**: 420-426.
- 14) BAGDADE J.D., JONE D. (1997). HDL and reverse cholesterol transport in diabetes. *Diabetes Reviews.* **4**: 392-408.
- 15) BARBARAS R., PUCHOI P., FRUCHART J.C., AILHAUD G. (1987). Cholesterol efflux from cultured adipose cells is mediated by Lp A-I particules but not by Lp AI : A II particules. *Biochem. Biophys. Res. Comm.* **142**: 63-69.
- 16) BARKIA A., BEN RAYANA C., ACHOUR A., KHALLEL Z., ZOUAGHI H., (1991). Hétérogénéité des lipoprotéines de haute densité (HDL). *Magreb Médical.* **244**: 31-37.
- 17) BASDEVANT A. (1989). Bases moléculaires des hyperlipidémies. *Cah. Nutr. Diet.* XXIV. **5**: 370-373.
- 18) BAYNES C., HENDERSEN AD., RICHMOND W., JOHNSON DG., ELKLES RS. (1992). The reponse of hepatic lipase and serum lipoproteins to acute hyperinsulinemia in type 2 diabetes. *Eur. J. Clin. Invest.* **22**: 341-346.
- 19) BETTRIDGE D.J. (1996). Cholesterol lowering and secondary prevention of CHD the evidence of benefit is unequivocal. In Betteridge DJ.(ed). Martin Duvitz Ltd. London. *Lipids Current perspectives.* **16**: 261-271
- 20) BHATNAGAR D., DURRIGTON PN., KUMAR S., HACHNESS MP., BOULTON AJ. (1996). Plasma lipoproteins composition and cholesteryl ester transfer from HDL to VLDL and LDL in patients with NIDDM. *Diabetes Med.* **13**:139-144.
- 21) BIRMAN E.L. (1992). Atherogenesis in diabetes. *Arterio. Throm.* **12**: 647-656.
- 22) BLANCHE P.J., GONG E.L., FORTE T.M., NICOLAS A.V. (1981). Characterization of human high density lipoproteins by gradient gel electrophoresis. *Biophys. Act.* **668**: 408-419.
- ✱ 23) BRAZG R.L, BIERMAN E.L. (1993). Insulin excess conetracts the effects of HDL on intracellular sterol accumulation in cultured human skin fibroblasts. *Diabetologia.* **36**: 942-947.

- 24) BROWN M.S., GOLDSTEIN J.L. (1987). Regulation of low density lipoproteins receptor: implications for pathogenesis and therapy of hypercholesterolemia and atherosclerosis. *Circulation*. **3** : 504-507.
- 25) BROWN M.S., HESLER C., TALL AR. (1990). Plasma enzymes and transfer proteins in cholesterol metabolism. *Curr Opin Lipidol*. **1**: 122-127.
- 26) BROWN M.S., GOLDSTEIN J.L. (1991). How LDL receptor influence cholesterol and atherosclerosis :100-108 in : the laureates anthology. A collection of articles by *Nobel Prize-winning authors (sci Am)*. **II** : 58-66.
- 27) BRUCE C., TALL A.R. (1995). Cholesteryl ester transfer protein reverse cholesterol transport and atherosclerosis. *Curr. Opin. Lipid*. **6**: 306-311.
- 28) BRUCE C., CHOUINARD RA. JR., TALL AR. (1998). Plasma lipid transfer proteins, high density lipoproteins, and reverse cholesterol transport. *Annu. Rev. Nutr.* **18**: 297-330.
- 29) CALVIN P.L., PARKS J.S. (1999). Metabolism of high density lipoproteins subfractions. *Curr. Opin. Lipidol*. **10**: 309-314.
- 30) CALVO C., TALUSSO C., PONSIN G., BERTHEZENE F. (1988). Non enzymatic glycation of apolipoprotein A-I. Effect on its self-association and lipid binding properties. *Biochem. Biophys. Res. Commun*. **533**: 1060-1067.
- 31) CAST C., KULPER S., BLAKE W., PAIGEN B., MAROTTI K., MALCHIOR G. (1998). Remodeling of The HDL in NIDDM a fundamental role for cholesteryl ester transfer protein. *Am. J. Physiol*. **274**: 1019-1098.
- 32) CAVALLERO E., BRITES FD., DELFLY B. (1995). Abnormal reverse cholesterol transport in controlled type II diabetic patients. Studies on fasting and post prandial Lp A-I particule. *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol*. **15**: 2130-2135.
- 33) CLAY MA., NEWNHAM H., BARTER PJ. (1991). Hepatic lipase promotes a loss of apoprotein A-I from triglyceride enriched human. HDL during incubation in vitro. *Arterioscler. Thromb*. **11**: 415-422.
- 34) CURTISS L.K., EDGINGTON T. (1985). Immunochemical heterogeneity human plasma high density lipoproteins identification with apolipoprotein AI and AII specific monoclonal antibodies. *J. Biol. Chem*. **260**: 1993-2982.

- 35) CURTISS L.K., WITZUM JL. (1985). Plasma apolipoproteins A-I, A-II, B, C-I and E are glycated in hyperglycemic diabetics subjects. *Diabetes*. **34**: 452-461.
- 36) DENYS SCHULTZ. (1999). Nouvelle classification du diabète. *Propos Biopharma*. **107**: 29-30.
- 37) DOBIASOVA M. (1983). LCAT and the regulation of endogenous cholesterol transport. *Adv. Lip. Res.* **20**: 107-194.
- 38) DOBIASOVA. M., FROHLICH J.(1994). Structural and fonctional assesement of HDL heterogeneity. *Clin. Biochim. Biophys. Acta*. **1215**: 307-313.
- 39) DUALLAART R.P.F., GROENER J., ERKELENS DW. (1991). Cholesteryl ester transfer between lipoproteins. *Diabetes Nutr. Metab.* **4**: 329-343.
- 40) DUALLAART R.P.F., SLUITER WJ., DIKKESCHEI LD., HOUGENBERG K., VAN TAL A. (1994). Effect of adiposity on plasma lipid transfer protein activity: a possible link between insulin resistance and high density lipoproteins metabolism. *Eur. J. Clin. Invest.* **24**: 188-194.
- 41) DULLAART R.P.F. (1995). Plasma lipoprotein abnormalities in type I (insulin-dependent) diabetes mellitus. *Netherland journal of medicine*. **46**: 44-54.
- 42) DUNN F.L., CLEARY PA., SCHOTT HG. (1988). Lipid and lipoproteins levels in patients with insulin dependent diabetes mellitus: results from the diabetes control and complications trial in 8 th int symp on atherosclerosis Rome 9-13 October.
- 43) ECKEL R.H.(1993). Lipoprotein lipase and diabetes mellitus in : Drazin b, Eckel r.h (eds). Molecular basis and clinical aspect. El servier, New York . *Diabetes and atherosclerosis*: 77-102.
- 44) EISENBERG S. (1984). High density lipoproteins metabolism. *J. Lipid. Res.* **25**: 1017-1058.
- 45) EISENBERG S. (1991). Plasma lipoprotein: Structure, composition, classification and metabolism in Steiner, G and Shafrir, E (eds) primary hyperlipoproteinemias, Megraw- Hill.INC.
- 46) ELCHELBY M., PULCINI B., POROKHO V., BERTHEZENE F., PONSIN G. (1996). Multiple abnormalities in the transfer of phospholipid from VLDL and LDL to HDL in non insulin-dependent diabetes. *European Journal of Clinical Investigation*. **26**: 216-223.

- 47) ESTERBAUER H. (1995). The chemistry of oxidation of lipoproteins in rice. EVENS C, BRUCKDOFER K.R (eds). *Oxydative stress. Lipoproteins and cardiovascular dysfunction* : 55-79
- 48) FERREIRA S., GIMENO SGA., FRONCO LJ., LUNES M. (1998). Insulin deficiency or resistance as the initiating factor of glucose intolerance in japanes migrants ? 34th annual meeting of european association for the study of diabetes, Barcelona . *Diabetologia*. **41**: 194-758.
- 49) FIELDING C.J., FIELDING PE. (1995). Molecular physiology of reverse Cholesterol transport. *J. Lipid. Res.* **36**: 211-228.
- 50) FRANCONI O.L., GURAKAR A., FIELDING C. J. (1989). Distribution and function of Lecithin: cholesterol acyltransferase and cholesteryl ester transfer protein in plasma lipoproteins. *J. Biol. Chem.* **264**: 7006-7072.
- 51) FRUCHAURT J.C., LEROY A., DALLON J. (1996). Apo A-I containing particules and atherosclerosis . *J. Med. Sci.* **32**: 498-502.
- 52) FOURNIER N., MYARA M., ATGER V., MAOTTI N. (1995). Reactivity of Lecithine: cholesterol acyltransferase (LCAT) toward glycated high density lipoproteins (HDL). *Clin. Chim. Acta.* **234**:47-61.
- 53) GINSBERG H.N., GOLDBERG I.J.(1998). Disorders of lipoproteins metabolism. *Harrison's principales of internat medicine* .**II**: 2138-2149l.
- 54) GINSBERG MD., HENNRY N. (1991). Lipoproteins physiology in nondiabetic and diabetic states. Relationship to athersclerosis. *Diabetes Care.* **14**: 839-855.
- 55) GRANNER D.K., O'BRRIEN, R.M. (1992). Molecular physiology and genetics of NIDDM importance of metabolic staging. *Diabetes Care.* **15**: 369-375.
- 56) GUGLIUCCI A., STAHL A.J. (1991). In vitro glycation of human apoprotein A-I reduce its efficiency in lecithine cholesterol acyltransferase. *Biochim. Biophys. Acta.* **1084**: 205-220.
- 57) HAFFNER S.M., STERN MP., HAZUDA HP., MITCHELL BD., PATTERSON JK. (1990). Cardiovascular risk factor inconfirmed prediabetic individuals does the clock for coronary heart disease strat ticking befor the onset of clinical diabetes? *Jama* **263**: 2893-2898.

- 58) HAKAMATA H., MIYAZAKI A., SAKAI M., SUGINOHAYA Y., SAKAMOTO YI., HORIUCHI S. (1994). Species difference in cholesteryl ester cycle and HDL induced cholesterol efflux from macrophage foam cells. *Atheroscler. Thromb.* **14**:1860-1865.
- 60) HARRIS M. I. (1991). Hypercholesterolemia in diabetes and glucose intolerance in US population. *Diabetes Care.* **14**: 366-374.
- 61) HAVEL RJ., EDER HA., BRAGDON GH. (1955). The distribution and chemical composition of ultracentrifugally separated lipoproteins in human serum. *J. Clin. Inves.* **34**:1345-1353.
- 62) HAVEL R.J., KANE J.P. (1995). Introduction, structure and metabolism of lipoproteins pp in SCRIVER C.R, BEAUDET AL, SLY WS, VALLE (eds). MC GRAW-HILL, New York. *the metabolic and molecular basis of inherited disease* 1841-1851.
- 63) HILL SA., MCQUEEN MI.(1997). Reverse cholesterol transport. A review of the process and its clinical implications. *Clin. Biochem.* **30**: 517-525.
- 64) HOLLENBECK SM., CHEN YDI., REAVEN GM. (1984). A comparison of relative effects of obesity and NIDDM in vivo insulin stimulated glucose utilization. *Diabetes.* **33**: 622-626.
- 65) HOLMQUIST L., BENGT BJELLQUIST B. (1988). Microheterogeneity of human plasma LCAT examined by isoelectric focusing in immobilized PH gradient electrophoresis. *J. Biol. Chem.* **9**: 580-582.
- 66) HOLMQUIST L., CARLSON L.A. (1987). LCAT : lack of both phospholipase A2 and acyltransferase activities characteristic of high density lipoproteins lecithin: cholesterol - acyltransferase in fish eye disease. *Acta. Med. Scand.* **222**: 23-26.
- 67) HOWARD B. V. (1995). Pathogenesis of diabetic dyslipidemia. *Diabetes Rev.* **3**: 423-432.
- 68) HOWARD B.V., HOWARD W.J. (1994). Dyslipidemia in NIDDM. *Endocrin. Rev.* **15**: 263-274.
- 69) IKEDA Y., OHTA T., MATSUDA I. (1994). Interaction between apo A-I containing lipoproteins and LCAT. *Biochim. Biophys. Acta.* **1215**: 307-313.
- 70) JAMCHIANEN M., METSO J., PAHLAMAN R., BLOMQUIST S., VAN TAL A., EHNHOLM C. (1993). Human plasma PLTP Causes HDL₂ conversion. *J. Biol. Chem.* **268**: 4032-4036.

- 71) JAMES R., POMETTA D. (1990). Difference in lipoproteins subfractions composition and distribution between type I diabetes and control subjects. *Diabetes*. **39**: 1158-1164.
- 72) JAUHAINEN M., DOLPHIN P.J. (1986). Human plasma LCAT and elucidation of the catalytic mechanism. *J. Biol. Chem.* **261**: 7032-7043.
- 73) JIAN B., MOYA ML., JI Y. (1998). Scavenger receptor class B type I as a mediator of cellular cholesterol efflux to lipoproteins and phospholipid acceptors. *J. Biol. Chem.* **273**: 5599-5606.
- 74) JONAS A. (1991). Lecithin: cholesterol acyltransferase in metabolism of high density lipoproteins. *Biochim. Biophys. Acta.* **1084**: 205-220.
- 75) KAHRI J., GROOP PH., VIBRITI GC., ELLIOTT T., TASKINEN M.R. (1993). Regulation of apoprotein A-I containing lipoproteins in IDDM. *Diabetes*. **42**: 1281-1288.
- 76) KING GL., BROWNLEE. (1996). The cellular and molecular mechanism of diabetic complications. *Endocrinol. Metab. Clin. North Am.* **25**: 255-270.
- 77) KIZILTUNC A., AKCAY F., POLAT F., KUSKAY S., et NURISAHIN Y. (1997). Reduce Lecithin: Cholesterol Acyl Transferase (LCAT) and Na⁺, K⁺, ATPase activity in diabetic patients. *Clinical Biochemistry*. **30**: 177-182.
- 78) KNIPPING G. (1986). Isolation and properties of porcine LCAT. *Eur. J. Biochem.* **154**: 289-294.
- 79) KOSTNER G.M., KNIPPING G., GROENER JE., ZECHNER R., DIEPLINGER H. (1987). The role of LCAT and cholesteryl ester transfer protein for the HDL and LDL structure and metabolism. *Adv. Exp. Med. Biol.* **210**: 79-86.
- 80) LAAKSO M.(1995). Epidemiology of diabetic dyslipidemia. *Diabetes Rev.* **3**: 408-422.
- 81) LAAKSO M., SARLUND H., MYKKANEN L. (1990). Insulin resistance is associated with lipid and lipoprotein abnormalities in subjects with varying degrees of glucose tolerance. *Arteriosclerosis*. **10**: 223-231.
- 82) LAGROST L., ATHIAS A., GAMBERT P., LALLEMENT C. (1994). Comparative study of phospholipid transfer protein activities mediated by cholesteryl ester transfer protein and phospholipid transfer protein. *J. Lipid. Res.* **35**: 825-835.

- 83) LEROY A., DALLON J., FRUCHART JC. (1995). Apoprotein A-I containing lipoproteins and atherosclerosis. *Curr. Opin. Lipidol.* **6**: 281-285.
- 84) LILLIOJO S., MOTTA DM., SPRAUL M. (1993). Insulin resistance and insulin secretory dysfunction as precursor of NIDDM. *N. Engl. J. Med.* **329**: 1988-1992.
- 85) LOPES VIRELLA. MF., KLEIN RL., VIRELLA G. (1996). Modification of lipoproteins in diabetes. *Diabetes Metab. Rev.* **12**: 69-90.
- 86) LOWRY O.H., ROSEBROUGH NJ., FARR A.L., RANDALL RI. (1951). Protein measurement with folin phenol reagent. *J. Biol. Chem.* **193**: 265-275.
- 87) LUC G., LELREF J.M.(1991). Cholestérol et athérosclérose. (Ed) Masson : 5-21.
- 88)MALMOSTROM R., PACKARD L.J., CASLAKE M. (1997). Defective regulation of triglyceride metabolism by insulin in the liver in NIDDM. *Diabetologia.* **40**:454-462.
- 89) MATSUMOTO K., MIYAKE S., YANO M. (1997). Glucose tolerance insulin secretion and insulin sensivity in non obese japanese subjects. *Diabetes Care.* **20**: 1562-1568.
- 90) MC PHERSON R., MANN C.J., TALL AR . (1991). Plasma concentrations of cholesteryl ester transfer protein in hyperlipoproteinemia. Relation to cholesteryl ester transfer protein activity and other lipoproteins variables. *Atherosclerosis and Thrombosis.* **11**: 797-804.
- 91) MOYA ML., ROTHBLATT GH., CONNELLY MA. (1999). Scavenger receptor B I (SR-I) mediates free cholesterol flux independently of HDL tethering to the cell surface. *J. Lipid. Res.* **40**: 575-580.
- 92) NIKKILA E.A., HORMILA P. (1992). Serum lipids and lipoproteins in insulin treated diabetics: demonstration of increased HDL concentration. *Diabetes.* **27**:1078-1086.
- 93) OHTA T., NISHIGAMA S., NAKAMURA T., SAKU K., MAUNG KK., MATSUDA I. (1998). Predominance of large LDL particules and lower fractional esterification rate of cholesterol in HDL in children with DID. *Eur. J. pediatr.* **157** : 276-281.
- 94) OHTA T., SAKU K., TAKATA K., NAGATA N., MAUNG KK., MATSUDA I. (1997). Fractional esterification rate of cholesterol in high density lipoproteins (HDL) can predict the particule size of low density lipoproteins and HDL in patients with coronary heart diseases. *Atherosclerosis.* **135**: 205-212.

- 95) O'RAHILLY S., HATTERSLEY A., VAAG A., GRAY H. (1994). Insulin resistance as the major cause of impaired glucose tolerance: a self fulfilling prophecy? *Lancet*. **344**: 585-589.
- 96) PASSARELLI M., CATANOZI S., NAKANDAKAR E.R. (1997). Plasma lipoproteins from patients with poorly controlled diabetes mellitus and in vitro glycation of lipoproteins enhance the transfer rate of cholesteryl ester from HDL to apo-B containing lipoproteins. *Diabetologia*. **40**: 1085-1093.
- 97) PERLERMUTER L. (1994). Impact. *internat. Endocrinologie*. 202-203.
- 98) PEREZ A., CAIXAS A., CARRERAS G., MAURICIO D., POU J.M., SERRAT J., GOMEZ-GERIQUE J., DELEIVA A. (1997). Lipoproteins compositional abnormalities in type I diabetes: Effect of improved glycemic control. *Diabetes research and clinical practice* . **36**: 83-90.
- 99) POLONSKY KS., STURIS J., BELL GI. (1996). NIDDM a genetically programmed failure of beta cell to compensate for insulin resistance. *N. Engl. J. Med.* **334**: 777-783.
- 100) PUCHOIS P., ALAUPOVIC P., FRUCHART J.C. (1985). Mise au point sur les classifications des lipoprotéines plasmatiques. *Ann. Biol. Clin.* **43** : 831-840.
- 101) PUCHOIS P., STEINMETZ A., GHALIM N., BARBARAS R. BARKIA A., AILHAUD G., FRUCHARD J.C. (1988). Characterization of lipoproteins containing apo A-I but no apoA-II from human intestinal fluid. *Circulation*. **11**: 78- 165.
- 102) QUINTAO EDER C.R., MEDINA WILSON L., PASSARELLI M. (2000). Reverse cholesterol transport in diabetes mellitus. *Diabetes. Metab. Res. Rev.* **16**: 237-250.
- 103) REAVEN P. D., PICARD S., WITZTUM J.L. (1993). Low density lipoproteins metabolism in diabetics In: Eckel. R. Elsevier Science Publishing Company Inc New York. *Diabetes and Atherosclerosis*.: 17-38.
- 104) RITTER M.C., BAGDADE J.D. (1994). Contribution of glycemic control, endogenous lipoproteins and cholesteryl ester transfer protein to accelerated cholesteryl ester transfer in IDDM: *European. Journal of Clinical. Investigation*. **24**: 607-614.
- 105) RIGOTTI A., TRIGATTI B., BABBIT J., PENMAN M., XU S., KRIEGER M. (1997). Scavenger receptor B I a cell surface receptor for high density lipoproteins. *Curr. Opin. Lipidol.* **8**:181-188.

- 106) RIVELLESE A., RICCARDI G., ROMANO G. (1988). Presence of VLDL compositional abnormalities in type I diabetics patients: effect of blood glucose optimisation. *Diabetologia*. **31**: 884-888.
- 107) ROMANO G., TILLY-KIESI M.K., PATT L. (1998). Effect of dietary cholesterol on plasma lipoproteins and their subclasses in IDDM patients. *Diabetologia*. **41**: 193-200.
- 108) RUOTOLO G., PARIAVECCHIA M., TASKINEN M.R. (1994). Normalization of lipoproteins composition by intraperitoneal insulin in IDDM. *Diabetes Care*. **17**: 6-12.
- 109) SANTAMARINA FOJO S., HANDENSCHILD C., AMAR M. (1998). The role of hepatic lipase in lipoproteins metabolism and atherosclerosis. *Curr. Opin. Lipidol*. **9**: 211- 219.
- 110) SANTAMARINA FOJO S., AMAR M., HANDENSCHILD C., DUGI K., BREWER HB. (1999). Role of hepatic lipase in lipoproteins metabolism and atherosclerosis (Abstract). *Atherosclerosis*. **144** (suppl.1) : 84.
- 111) SCHERNTHANER G., KOSTNER G.M., DIEPLINGER H., PRAGER I., MULHAUSER I. (1983). Apolipoproteins (C, A-I, A-II, B), Lp(a) lipoprotein and LCAT activity in diabetes mellitus. *Atherosclerosis*. **49**: 277-293.
- × 112) SCHMITZ G., WILLIAMSON E. (1991). High density lipoproteins, metabolism reverse cholesterol transport and membrane. *Curr. Opin. Lipidol*. **12**: 177- 189.
- 113) SLAMA G., ASSAN R., FRECHET P. (1990). *Traité de diabétologie*, Paris, Pardel : 867-883.
- 114) SPARKS D.L., DAVISON W.S., LUND KATZ S., PHILLIPS M.C. (1995). Effect of the neutral lipids content of high density lipoproteins on apolipoprotein A-I, structure and particule stability. *J. Biol. Chem*. **26**: 910-917.
- 115) STEINER G. (1994). The Dyslipoproteinemias of diabetes. *Atherosclerosis*. **110** (suppl.) 27-33.
- 116) SUBBAITH P.V., ALBERS J. J., CHEN C.C., BAGDADE J.D. (1980). LDL activated Lysolecithinacylation by human plasma LCAT identity of lecithin – acyl- transferase and lecithin-acyl – transferase. *J. Biol. Chem* . **255**: 9275-9280.
- 117) SYVANNE M., AHOLA M., LAHDENPERA S. (1995). High density lipoproteins subfractions in non insulin-dependent diabetes mellitus and coronary artery diseases *J. Lipid. Res*. **36**: 573-582.

- 118) SYVANNE M., KAHRI J., VIRTRANEN K.S., TASKINEN M.R. (1995). HDL containing apolipoproteins A-I and A-II (Lp A-I : A-II) as markers of coronary artery diseases in men with non insulin-dependent diabetes mellitus. *Circulation*. **92**: 364-370.
- 119) TALL A.R. (1993). Plasma Cholesteryl ester transfert protein and high density lipoproteins. *J. Lipid. Res.* **34**: 1255-1274.
- 120) TALL A.R., KRUMHOLZ S., OLIVECRONA T., DECKELBAUM R. J. (1995). Plasma phospholipid transfer protein enhances transfer and exchange of phospholipid between very low density lipoproteins and high density lipoproteins during lipolyse. *J. Lipid. Res.* **26**: 842-851.
- 121) TASKINEN M.R. (1990). Hyperlipidemia in diabetes mellitus. *Clin. Endocrinol. Metab.* **4**: 743-775.
- 122) TASKINEN M.R. (1992). Qualitative and quantitative lipoproteins abnormalities in diabetes mellitus. *Diabetes*. **41** suppl. 2 .
- 123) TASKINEN M.R., KAHRI J., SHEPHERD J., PACKARD C. J. (1990). HDL apoproteins A-I and A-II metabolism in IDDM. *Diabetes* (Abstract). **39** (suppl.1): 63.
- 124) TATO F., VEGA GL., TALL AR.,GRUNDY SM. (1995). Relation between cholesterol ester transfer protein activity and lipoprotein cholesterol in patients with hypercholesterolemia and combined hyperlipemia. *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* **15**: 112-120.
- 125) TESTA I., RABINA R.A., FUMELLI P., BERTOLI E., MAZZANTI L. (1988). Abnormal membrane fluidity and acetylcholinesterase activity in erythrocytes from IDDM. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* **67**: 1129-113.
- 126) UK PROSPECTIVE DIABETES STUDY GROUP. (1997). Plasma lipids and lipoproteins at diagnosis of NIDDM by age and sex (UKPDS 27). *Diabetes Care*. **20**: 1683-1687.
- 127) VERGES B. L. (1999). Dyslipidemia in diabetes mellitus : review of the main lipoproteins abnormalities and their consequences on the development of atherogenesis. *Diabetes and Metab.* **25**.suppl. **3**: 32-40.
- 128) VERGES B.L., BRUN J.M., VAILLANT G. (1992). Influence of obesity and hypertriglyceridemia on low HDL₂-Cholesterol level and its relationship with prevalence of atherosclerosis in type II diabetes. *Diabetes and Metab.* **18**: 289-297.

129) WATALA C., WINOCUR P. D. (1992). The relationship of chemical modification of membrane proteins and plasma lipoproteins to reduced membrane fluidity of erythrocytes from diabetics subjects. *Eur. J. Clin. Chem. Clin. Biochim.* **30**: 513-519.

130) WEIGHT M.J., COETZEE HS., SMUTS CM., MARIAS MP., MARITZ JS., HOUGH FS., BENADE AJ., TALIAARD JJ. (1993). Lecithine: cholesterol acyl-transferase activity and high density lipoproteins subfractions composition in type I diabetic patients with improving metabolic control. *Acta. Diabetologia.* **30**: 159-165.

131) WESTHUYZEN VAN DER D.R., FOURIE AM., COETZEE GA., GEVERS W. (1990). The LDL receptor. *Curr. Opin. Lipidol.* **1**: 128-135.

132) YOKOYAMA S., FUKUSHIMA D., KUPFERBERG J.P., KESDAY FR., KEISER ET. (1980). The mechanism of LCAT by apoprotein A-I and amphilic peptide. *J. Biol. Chem.* **255** : 33-73.

Annexes

Tableau V : Teneurs sériques en lipides chez les témoins et les diabétiques

	Témoins (1) (20-40ans)	Témoins (2) (40-60ans)	DID	DNID
CT(g/l)	2,15±0,07	2,25±0,15	3,53±0,16 *	2,58±0,27
TG(g/l)	0,84±0,01	0,82±0,10	2,76±0,16 **	2,77±0,31 **
PL(g/l)	1,88±0,08	2,65±0,25	2,36±0,13 *	* 2,01±0,18

Chaque valeur représente la moyenne ± ES. La comparaison entre T1 et DID, entre T2 et DNID est effectuée par le test « t » de student après l'analyse de la variance (Logiciel STATISICA).

* P<0,05

** P<0,01

Tableau VI: Teneurs sériques en lipides chez les témoins et les diabétiques
en fonction du sexe

	Témoins (1) (20-40ans)		Témoins (2) (40-60ans)		DID		DNID	
	Femmes	Hommes	Femmes	Hommes	Femmes	Hommes	Femmes	Hommes
CT(g/l)	2,18±0,06	2,13±0,09	2,42±0,14	2,11±0,17	*	*		*
TG(g/l)	0,83±0,01	0,86±0,05	0,79±0,06	0,85±0,03	**	**	**	**
PL(g/l)	1,57±0,13	2,19±0,13	3,09±0,21	2,21±0,08	1,91±0,20	2,82±0,25	*	*

Chaque valeur représente la moyenne ± ES. La comparaison entre T1 et DID, entre T2 et DNID est effectuée par le test « t » de student après l'analyse de la variance (Logiciel STATISICA).

* P<0,05

** P<0,01

Tableau VII : Teneurs en protéines totales et en lipides des HDL₂ chez les témoins et les diabétiques Insulino- dépendants(DID)

	Témoins (femmes)	Témoins (hommes)	DID (femmes)	DID (hommes)
CT(g/l)	0,22 ±0,06	0,22±0,08	0,19±0,05	0,23±0,06
TG(g/l)	0,08±0,01	0,05±0,01	0,06±0,02	0,23±0,03 ^{**}
PL(g/l)	0,32±0,06	0,30±0,08	0,29±0,04	0,30±0,05
PT (g/l)	1,1±0,03	0,98±0,02	0,70±0,02 [*]	0,70±0,01 [*]
Masse (g/l)	1,72±0,02	1,55±0,04	1,24±0,01 [*]	1,46±0,08

Chaque valeur représente la moyenne ± ES. La comparaison entre T1 et DID, entre est effectuée par le test « t » de student après l'analyse de la variance (Logiciel STATISICA).

* P<0,05

**P<0,01

Tableau IX : Teneurs en apo A-I chez les témoins et les diabétiques insulino-dépendants (DID)

(g/l)	Témoins (femmes)	Témoins (hommes)	DID (femmes)	DID (hommes)
apo A-I sérique	1,28 ±0,05	1,13±0,03	0,81 ±0,06 *	0,77±0,05 *
HDL apo A-I	1,16±0,06	1,02±0,03	0,73±0,10 *	0,70±0,04 *
HDL ₃ apo A-I	0,50±0,08	0,43±0,01	0,31 ±0,02 *	0,28 ±0,03 *
HDL ₂ apo A-I	0,66±0,05	0,59 ±0,05	0,42 ±0,08 *	0,42 ±0,08 *

Chaque valeur représente la moyenne ± ES. La comparaison entre T1 et DID, entre est effectuée par le test « t » de student après l'analyse de la variance (Logiciel STATISICA).

* P<0,05

Tableau X : Activité LCAT et teneurs en cholestérol des HDL₂ et HDL₃ chez les témoins et les diabétiques insulino- dépendants(DID)

	Témoins (femmes)	Témoins (hommes)	DID (femmes)	DID (hommes)
Activité LCAT n.mol/ml/h	232,66±13,60	186,89±9,09	67,29 ±14,52 ***	79,76±17,58 **
CL-HDL ₃ (g/l)	0,10±0,08	0,10±0,05	0,11±0,06	0,12±0,08
CE-HDL ₂ (g/l)	0,16±0,07	0,16 ±0,04	0,11 ±0,05	0,16 ±0,09

Chaque valeur représente la moyenne ± ES. La comparaison entre T1 et DID, entre est effectuée par le test « t » de student après l'analyse de la variance (Logiciel STATISICA).

CL-HDL₃ : Substrat de l'enzyme

CE-HDL₂ : Produit de la réaction enzymatique

** P<0,01

*** P<0,001

Tableau XI : Teneurs en protéines totales et en lipides des HDL₂ chez les témoins et les diabétiques non insulino-dépendants (DNID)

	Témoins (femmes)	Témoins (hommes)	DNID (femmes)	DNID (hommes)
CT (g/l)	0,23 ±0,04	0,21±0,09	0,21±0,08	0,20±0,05
TG (g/l)	0,07±0,03	0,05±0,01	0,23±0,04	0,21±0,04
PL (g/l)	0,35±0,14	0,31±0,15	0,29±0,10	0,30±0,12
PT (g/l)	1,42±0,05	1,30±0,05	0,48±0,05	0,56±0,02
Masse (g/l)	2,07±0,03	1,87±0,03	1,21±0,02	1,27±0,03

Chaque valeur représente la moyenne ± ES. La comparaison entre T2 et DNID est effectuée par le test « t » de student après l'analyse de la variance (Logiciel STATISICA).

* P<0,05

** P<0,01

Tableau XII : Teneurs en protéines totales et en lipides des HDL₃ chez les témoins et les diabétiques non insulino-dépendants (DNID)

	Témoins (femmes)	Témoins (hommes)	DNID (femmes)	DNID (hommes)
CT (g/l)	0,40±0,04	0,39±0,05	0,43±0,05	0,38±0,08
TG (g/l)	0,04±0,02	0,03±0,03	0,17±0,03 ^{**}	0,17±0,03 ^{**}
PL (g/l)	0,57±0,05	0,56±0,08	0,66±0,05	0,55±0,04
PT (g/l)	1,21±0,01	0,58±0,06	0,63±0,03 [*]	0,56±0,05
Masse (g/l)	2,22±0,15	1,56±0,07	1,89±0,06	1,66±0,12

Chaque valeur représente la moyenne ± ES. La comparaison entre T2 et DNID est effectuée par le test « t » de student après l'analyse de la variance (Logiciel STATISICA).

* P<0,05

** P<0,01

Tableau XIII : Teneurs en apo A-I chez les témoins et les diabétiques non insulino- dépendants (DNID)

(g/l)	Témoins (femmes)	Témoins (hommes)	DNID (femmes)	DNID (hommes)
apo A-I sérique	1,78 ±0,04	1,25±0,02	0,74 ±0,03 **	0,75±0,03 *
HDL apo A-I	1,61±0,02	1,13±0,04	0,67±0,05 **	0,68±0,05 *
HDL ₃ apo A-I	0,73±0,08	0,35±0,03	0,38 ±0,03 *	0,34 ±0,02
HDL ₂ apo A-I	0,88±0,02	0,78±0,04	0,29 ±0,02 **	0,34 ±0,03 **

Chaque valeur représente la moyenne ± ES. La comparaison entre T2 et DNID est effectuée par le test « t » de student après l'analyse de la variance (Logiciel STATISICA).

* P<0,05

** P<0,01

Tableau IVX : Activité LCAT et teneurs en cholestérol des HDL₂ et HDL₃ chez les témoins et les diabétiques non insulino-dépendants(DNID)

	Témoins (femmes)	Témoins (hommes)	DNID (femmes)	DNID (hommes)
Activité LCAT n.mol/ml/h	169,00±8,90	163,63±8,25	121,16 ±22,55 *	125,70±20,59 *
CL-HDL ₃ (g/l)	0,11±0,02	0,10±0,03	0,11±0,01	0,11±0,02
CE-HDL ₂ (g/l)	0,16±0,02	0,10 ±0,04	0,16 ±0,01	0,13 ±0,02

Chaque valeur représente la moyenne ± ES. La comparaison entre T2 et DNID est effectuée par le test « t » de student après l'analyse de la variance (Logiciel STATISICA).

CL-HDL₃ : Substrat de l'enzyme

CE-HDL₂ : Produit de la réaction enzymatique

* P<0,05

Tableau XV: Corrélations entre activité LCAT et les différents composants HDL sériques

	Témoins (1) (20-40ans)	Témoins (2) (40-60ans)	DID	DNID
HDL ₃ - CL	** -0,64	** -0,61	-0,21	-0,36
HDL ₃ - apo A-I	** +0,63	* +0,58	** +0,76	** +0,74
HDL ₃ - PL	+0,23	+0,15	+0,24	+0,14
HDL ₃ - TG	-0,12	-0,07	* -0,46	* -0,49
HDL ₂ - EC	** +0,72	** +0,66	+0,40	+0,33
HDL ₂ - apo A-I	+0,36	+0,28	+0,16	+0,20
HDL ₂ - PL	+0,18	+0,14	+0,09	+0,11
HDL ₂ - TG	-0,21	-0,13	** -0,65	** -0,69

*P<0,05 ** P<0,01

- Les coefficients de corrélation sont déterminés par le test de Pearson (Coefficient de corrélation linéaire) test déterminé par le logiciel STATISTICA.

Résumé

Le but de ce travail, est de déterminer l'aspect qualitatif et quantitatif des HDL2 et des HDL3 ainsi que l'activité enzymatique LCAT chez les diabétiques de type I (DID) et des diabétiques des types II (DNID) comparés à leurs témoins respectifs.

Chez les DID hommes, les teneurs en triglycérides des HDL2 sont plus augmentées par rapport aux valeurs des témoins ($P < 0,01$), les teneurs en triglycérides des HDL3 sont significativement élevées chez les DID comparées à leurs témoins quelque soit leur sexe ($P < 0,01$).

Les teneurs en apoprotéines totales des HDL2 chez les DID sont plus faibles que celles des témoins ($P < 0,01$). De plus, les teneurs en apo A-I des HDL2 et des HDL3 sont significativement diminuées chez les hommes et les femmes DID par rapport aux témoins ($P < 0,05$).

L'activité LCAT est significativement réduite chez les DID comparés aux témoins ($p < 0,001$), cette activité est corrélée positivement avec les teneurs en apo A-I des HDL3 ($P < 0,01$) et négativement avec les teneurs en triglycérides des HDL2 et des HDL3 ($P < 0,01$; $P < 0,05$).

Chez les DNID, les teneurs en triglycérides des HDL2 et des HDL3 sont significativement plus élevées que celles des témoins ($P < 0,01$). Les teneurs en apoprotéines totales des HDL2 sont plus faibles chez les DNID que chez les témoins quelque soit leur sexe ($P < 0,01$). Par contre, les teneurs en apoprotéines totales des HDL3 sont particulièrement diminuées chez les femmes DNID comparées aux femmes témoins ($P < 0,05$). Chez les DNID, les teneurs en apo A-I des HDL2 et des HDL3 sont significativement faibles comparées aux valeurs témoins ($P < 0,01$; $P < 0,05$).

L'activité LCAT est significativement diminuée chez les DNID ($P < 0,05$). De plus, elle est corrélée positivement avec les teneurs en apo A-I des HDL3 ($P < 0,01$) et négativement avec les teneurs en triglycérides des HDL2 et des HDL3 ($P < 0,01$). En conclusion, le diabète de type I ou de type II est associé à des altérations du métabolisme des HDL.

Mot clés : diabète insulino-dépendant (DID), diabète non insulino-dépendant (DNID), lipoprotéine, HDL2, HDL3, cholestérol, triglycérides, phospholipides, apoprotéines, apo A-I, LCAT.