HAL
open science

Apoprotéines et nutrition

Emmanuelle Delignette

To cite this version:

Emmanuelle Delignette. Apoprotéines et nutrition. Sciences pharmaceutiques. 1993. dumas-02177652

HAL Id: dumas-02177652

https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-02177652v1

Submitted on 9 Jul 2019

HAL is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.

UFR de Pharmacie
UNIVERSITÉ Grenoble Alpes

BIBLIOTHÈQUES UNIVERSITAIRES Grenoble Alpes

UNIVERSITÉ Grenoble Alpes
Grenoble INP

AVERTISSEMENT

Ce document est le fruit d'un long travail approuvé par le jury de soutenance et mis à disposition de l'ensemble de la communauté universitaire élargie.

Il n'a pas été réévalué depuis la date de soutenance.

Il est soumis à la propriété intellectuelle de l'auteur. Ceci implique une obligation de citation et de référencement lors de l'utilisation de ce document.

D'autre part, toute contrefaçon, plagiat, reproduction illicite encourt une poursuite pénale.

Contact au SID de Grenoble :
bump-theses@univ-grenoble-alpes.fr

LIENS

Code de la Propriété Intellectuelle. articles L 122. 4
Code de la Propriété Intellectuelle. articles L 335.2- L 335.10

http://www.cfcopies.com/juridique/droit-auteur
http://www.culture.gouv.fr/culture/infos-pratiques/droits/protection.htm

2e exemplaire

UNIVERSITE JOSEPH FOURIER - GRENOBLE I
- Sciences Technologie Médecine -

U.F.R. DE PHARMACIE

Domaine de la Merci - La Tronche

ANNEE : 1993 N° D'ORDRE : 7059

TITRE DE LA THESE

APOPROTEINES ET NUTRITION

THESE

Présentée à l'Université Joseph FOURIER - GRENOBLE I
pour obtenir le grade de : DOCTEUR EN PHARMACIE.

Par :
Mademoiselle **DELIGNETTE Emmanuelle**
[Données à caractère personnel]

Cette thèse sera soutenue publiquement le 22 décembre 1993 à 17 heures

Devant Madame le Professeur ROUSSEL, Président du Jury

et

Monsieur le Professeur HADJIAN
Mademoiselle SERGENT, pharmacien.

BIBLIOTHEQUE INTERUNIVERSITAIRE
GRENOBLE
MÉDECINE-PHARMACIE

UNIVERSITE JOSEPH FOURIER - GRENOBLE I
- Sciences Technologie Médecine -

U.F.R. DE PHARMACIE

Domaine de la Merci - La Tronche

ANNEE : 1993 N° D'ORDRE :

TITRE DE LA THESE

APOPROTEINES ET NUTRITION

THESE

Présentée à l'Université Joseph FOURIER - GRENOBLE I
pour obtenir le grade de : DOCTEUR EN PHARMACIE.

Par :
Mademoiselle **DELIGNETTE Emmanuelle**
[Données à caractère personnel]

Cette thèse sera soutenue publiquement le 22 décembre 1993 à 17 heures

Devant Madame le Professeur ROUSSEL, Président du Jury

et

Monsieur le Professeur HADJIAN
Mademoiselle SERGENT, pharmacien.

A Cédric,

A mes parents,

A mes soeurs,

A tous les pharmaciens de ma famille,

A toute ma famille,

A tous mes amis,

Je dédie ce travail.

Remerciements,

A Madame le Professeur A.M. ROUSSEL

Elle nous a fait l'honneur d'accepter la présidence de notre thèse.
Elle a bien voulu nous proposer ce sujet et nous a guidée tout au long de ce travail.
Nous avons été l'une de ses élèves et nous tenons à lui exprimer l'admiration que nous lui portons et nos profonds remerciements.

A Monsieur le Professeur A. HADJIAN

Nous avons eu la chance d'être une de ses internes.
Nous lui exprimons notre reconnaissance pour nous avoir fait l'honneur de juger ce travail et pour la bienveillance de son accueil dont nous avons déjà bénéficié lors de notre semestre d'internat dans son service.

A Mademoiselle J. SERGENT, pharmacien

Nous avons pu bénéficier de ses compétences et de sa disponibilité à l'officine.
L'enthousiasme qu'elle met dans son travail est pour nous un modèle.
Elle nous a fait l'honneur d'accepter de siéger à notre jury de thèse. Qu'elle trouve dans ce travail l'expression de nos plus vifs remerciements.

PLAN

I.- INTRODUCTION 1

II.- RAPPEL SUR LE METABOLISME DES LIPOPROTEINES 4

II.1.- Structure générale des lipoprotéines 7

II.2.- Principales propriétés physicochimiques 8

II.3.- Composition des lipoprotéines 9

II.4.- Métabolisme des chylomicrons 9

II.5.- Métabolisme des VLDL 11

II.6.- Métabolisme des LDL 13

II.7.- Métabolisme des HDL 14

III.- GENERALITES SUR LES APOLIPOPROTEINES 17

III.1.- Nomenclature 18

III.2.- Rôle des apolipoprotéines 19
III.2.1.- Un rôle de structure 19
III.2.2.- Un rôle de reconnaissance des lipoprotéines par les cellules 20
III.2.3.- Un rôle d'activation ou d'inhibition d'enzymes 22

III.3.- Principales caractéristiques 23

III.4.- Techniques d'explorations 24
III.4.1.- Techniques utilisées 24
III.4.1.1.- Electroimmunodiffusion de Laurell 24
III.4.1.2.- Immunodiffusion radiale de Mancini 25

III.4.1.3.- Immunoprécipitation en milieu liquide : néphélémétrie et turbidimétrie 26
III.4.1.4.- Immunoenzymologie : ELISA 26
III.4.2.- Problèmes de calibration 27

IV.- APOLIPOPROTEINE A_I ET NUTRITION 28

IV.1.- Généralités 29
IV.1.1.- Localisation 29
IV.1.2.- Sites de synthèse 29
IV.1.3.- Concentration et demi-vie plasmatiques 29
IV.1.4.- Structure 30
IV.1.5.- Génétique 30
IV.1.6.- Fonctions 31

IV.2.- Apolipoprotéine A_I et calories 32
IV.2.1.- Cas de la réduction calorique 32
IV.2.2.- Cas particulier de la dénutrition protéique 34

IV.3.- Apolipoprotéine A_I et graisses 37
IV.3.1.- Teneur des graisses 37
IV.3.1.1.- Régime riche en cholestérol 37
IV.3.1.2.- Régime végétarien pauvre en graisses animales 41
IV.3.2.- Nature des graisses 42
IV.3.2.1.- Comparaison des graisses saturées et des graisses insaturées 49
IV.3.2.2.- Comparaison des graisses monoinsaturées et des graisses polyinsaturées 53
IV.3.2.3.- Acides gras polyinsaturés n-3 ou de la série des ω_3, des huiles de poisson 58
IV.3.2.4.- Application : effets du lait sur l'apo A_I 63
IV.3.3.- Mode d'administration des graisses 64
IV.3.3.1.- Allaitement et nutrition infantile 64
IV.3.3.2.- Nutrition parentérale 66

IV.4.- Apolipoprotéine A_I et fibres et céréales 67
IV.4.1.- Chez l'homme 67
IV.4.2.- Chez l'animal 71

IV.5.- Apolipoprotéines A_I et sucre 73

IV.6.- Apolipoprotéine A_I et alcool 76

IV.7.- Apolipoprotéine A_I et café 79

IV.8.- Apolipoprotéine A_I et vitamines 79

IV.9.- Apolipoprotéine A_I et minéraux 80
IV.9.1.- Fer 80
IV.9.2.- Magnésium 80
IV.9.3.- Zinc 81

IV.10.- Apolipoprotéine A_I et cigarette 83

IV.11.- Tableau récapitulatif 85

V.- APOLIPOPROTEINE A_{II} ET NUTRITION 86

V.1.- Généralités 87
V.1.1.- Localisation 87
V.1.2.- Sites de synthèse 87
V.1.3.- Concentration et demi-vie plasmatiques 87
V.1.4.- Structure 87
V.1.5.- Génétique 88
V.1.6.- Fonctions 88

V.2.- Apolipoprotéine A_{II} et calories 89
V.2.1.- Cas de la réduction calorique 89
V.2.2.- Cas particulier de la dénutrition protéique 89

V.3.- Apolipoprotéine A_{II} et graisses 91
V.3.1.- Teneur des graisses 91
V.3.1.1.- Régime pauvre en graisses 91
V.3.2.- Nature des graisses 91
V.3.2.1.- Comparaison des graisses saturées et des graisses insaturées 91
V.3.2.2.- Acides gras polyinsaturés n-3 ou de la série des ω_3 des huiles de poisson 92
V.3.2.3.- Application : effets du lait sur l'Apo A_{II} 93
V.3.3.- Mode d'administration des graisses 93
V.3.3.1.- Nutrition parentérale 93

V.4.- Tableau récapitulatif 94

VI.- APOLIPOPROTEINE AI_V ET NUTRITION 95

VI.1.- Généralités 96
VI.1.1.- Localisation 96
VI.1.2.- sites de synthèse 96
VI.1.3.- Concentration et demi-vie plasmatiques 96
VI.1.4.- Structure 97
VI.1.5.- Génétique 97
VI.1.6.- Fonctions 97

VI.2.- Apolipoprotéine A_{IV} et calories 98
VI.2.1.- Cas particulier de la dénutrition protéique 98

VI.3.- Apolipoprotéine A_{IV} et graisses 98
VI.3.1.- Régime enrichi en graisses 98
VI.3.2.- Acides gras n-3 polyinsaturés des huiles de poisson 100

VI.4.- Apolipoprotéine A_{IV} et fibres 100

VI.5.- Apolipoprotéine A_{IV} et sucre 101

VI.6.- Apolipoprotéine A_{IV} et minéraux 101
VI.6.1.- Magnésium 101

VI.7.- Tableau récapitulatif 102

VII.- APOLIPOPROTEINE B ET NUTRITION 103

VII.1.- Généralités 104
VII.1.1.- Localisation 104
VII.1.2.- Sites de synthèse 104
VII.1.3.- Concentrations et demi-vies plasmatiques 104
VII.1.4.- Structure 105
VII.1.5.- Génétique 106
VII.1.6.- Fonctions 106

VII.2.- Apolipoprotéine B et calories 107
VII.2.1.- Cas de la réduction calorique 107
VII.2.2.- Cas particulier de la dénutrition protéique 107

VII.3.- Apolipoprotéine B et graisses 109
VII.3.1.- Teneur des graisses 109
VII.3.1.1.- Régime riche en cholestérol 109
VII.3.1.2.- Régime végétarien pauvre en graisses animales 110
VII.3.2.- Nature des graisses 110
VII.3.2.1.- Comparaison des graisses saturées et graisses insaturées 110
VII.3.2.2.- Comparaison des graisses mono-insaturées et des graisses poly-insaturées 113
VII 3.2.3.- Acides gras polyinsaturés de la série des ω_3 des huiles de poisson 114
VII.3.2.4.- Application : effets du lait sur l'apo B 116
VII.3.3.- Mode d'administration des graisses 117
VII.3.3.1.- Allaitement et nutrition infantile 117

VII.4.- Apolipoprotéine B et fibres et céréales 119
VII.4.1.- Chez l'homme 119

VII.4.2.- Chez l'animal 120

VII.5.- Apolipoprotéine B et sucre 121

VII.6.- Apolipoprotéine B et alcool 121

VII.7.- Apolipoprotéine B et café 121

VII.8.- Apolipoprotéine B et vitamines 122

VII.9.- Apolipoprotéine B et minéraux 122
VII.9.1.- Apolipoprotéine et cuivre 122

VII.10.- Apolipoprotéine B et cigarette 122

VII.11.- Tableau récapitulatif 123

VIII.- APOLIPOPROTEINES C ET NUTRITION 124

VIII.1.- Généralités 125
VIII.1.1.- Localisation 125
VIII.1.2.- Sites de synthèse 125
VIII.1.3.- Concentrations 125
VIII.1.4.- Structures 126
VIII.1.5.- Génétique 126
VIII.1.6.- Fonctions 127

VIII.2.- Apolipoprotéines C et calories 128
VIII.2.1.- Cas de la réduction calorique 128
VIII.2.2.- Cas particulier de la dénutrition protéïque 128

VIII.3.- Apolipoprotéines C et graisses 129
VIII.3.1.- Laitages 129

VIII.4.- Apolipoprotéines C et sucre 129
VIII.4.1.- Etude chez l'homme 129
VIII.4.2.- Etude chez le rat 131

VIII.5.- Apolipoprotéines C et vitamines 131

VIII.6.- Apolipoprotéines C et minéraux 132
VIII.6.1.- Magnésium 132
VIII6.2.- Zinc 132

VIII.7.- Tableau récapitulatif 133

IX.- APOLIPOPROTEINE E ET NUTRITION 134

IX.1.- Généralités 135
IX.1.1.- Localisation
IX.1.2.- Sites de synthèse 135
IX.1.3.- Concentration 135
IX.1.4.- Structure 136
IX.1.5.- Génétique 136
IX.1.6.- Fonctions 137

IX.2.- Apolipoprotéine E et calories 138
IX.2.1.- Cas de la dénutrition protéique 138

IX.3.- Apolipoprotéine E et graisses 138
IX.3.1.- Les acides gras n-3 polyinsaturés des huiles de poisson 138
IX.3.2.- Le lait 138

IX.4.- Apolipoprotéine E et sucre 139

IX.5.- Apolipoprotéine E et minéraux 140
IX.5.1.- Magnésium 140
IX.5.2.- Zinc 140

IX.6.- Tableau récapitulatif 141

X.- CONCLUSION 142

XI.- REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES 145

I. - INTRODUCTION

I.- INTRODUCTION

Jusqu'à ces dernières années, **les dosages lipidiques** courants comprenaient la **détermination du cholestérol** total et des **triglycérides**.

Sont venus s'ajouter à ces examens, l'électrophorèse des lipoprotéines, la détermination du cholestérol des HDL et celle des **apolipoprotéines** A et B, en pratique courante.

D'autres examens plus spécialisés peuvent encore compléter le bilan lipidique, tels que le dosage des différentes fractions des lipoprotéines ou celui de la Lp(a), par exemple.

Les lipides du plasma sont normalement, pour la plupart d'entre eux, **liés à des protéines**, les **apoprotéines** ou **apolipoprotéines**, formant ainsi les **lipoprotéines**. A chaque lipoprotéine, correspondent des apolipoprotéines dont la proportion sera propre à chaque structure. Il y a un réel intérêt à doser ces lipoprotéines et leurs apolipoprotéines, puisque toutes n'ont pas le même pouvoir athérogène : l'apolipoprotéine B est connue pour son rôle athérogène, alors que l'apolipoprotéine A_I aurait un effet protecteur vis à vis de l'athérosclérose.

Les troubles du métabolisme des lipides constituent un problème prioritaire de santé publique et sont responsables d'un nombre significatif d'accidents cardiovasculaires. Et l'on sait que les facteurs nutritionnels jouent un rôle très important quant à l'évolution de ces accidents.

Il est donc imperatif de maitriser toutes les facettes de ce métabolisme des lipoprotéines et apolipoprotéines. C'est pourquoi, nous nous sommes intéressés **aux variations des apolipoprotéines**, marqueurs des lipoprotéines, **en fonction de la nutrition**.

Il s'agit donc de réunir les informations et les documents publiés ces dernières années, en ce qui concerne "les apolipoprotéines et la nutrition", et d'en faire l'analyse et la synthèse.

II. - RAPPEL SUR LE METABOLISME DES LIPOPROTEINES

II.- RAPPEL SUR LE METABOLISME DES LIPOPROTEINES (17,90,96)

Les lipides sont synthétisés pour la plupart dans les cellules hépatiques ou dans les cellules intestinales, à partir des apports alimentaires.

Dans nos pays occidentaux, **l'alimentation** apporte environ **40% de l'énergie sous forme de lipides**, et chaque jour 100 à 150 grammes de lipides. Ces lipides sont indispensables comme source d'énergie et comme précurseurs pour les biosynthèses cellulaires. Ce sont : le cholestérol, les triglycérides, les phospholipides et les acides gras.

Ces lipides n'étant pas solubles dans le plasma, ils sont rendus solubles parce qu'ils sont liés de façon covalente à une **fraction protéique appelée apolipoprotéine**. **La réunion** de la fraction protéique et de la fraction lipidique constitue la lipoprotéine.

L'analyse des diverses lipoprotéines, complexes macromoléculaires natifs à rapport lipides/protéines constant, est aujourd'hui un complément indispensable au bilan lipidique.

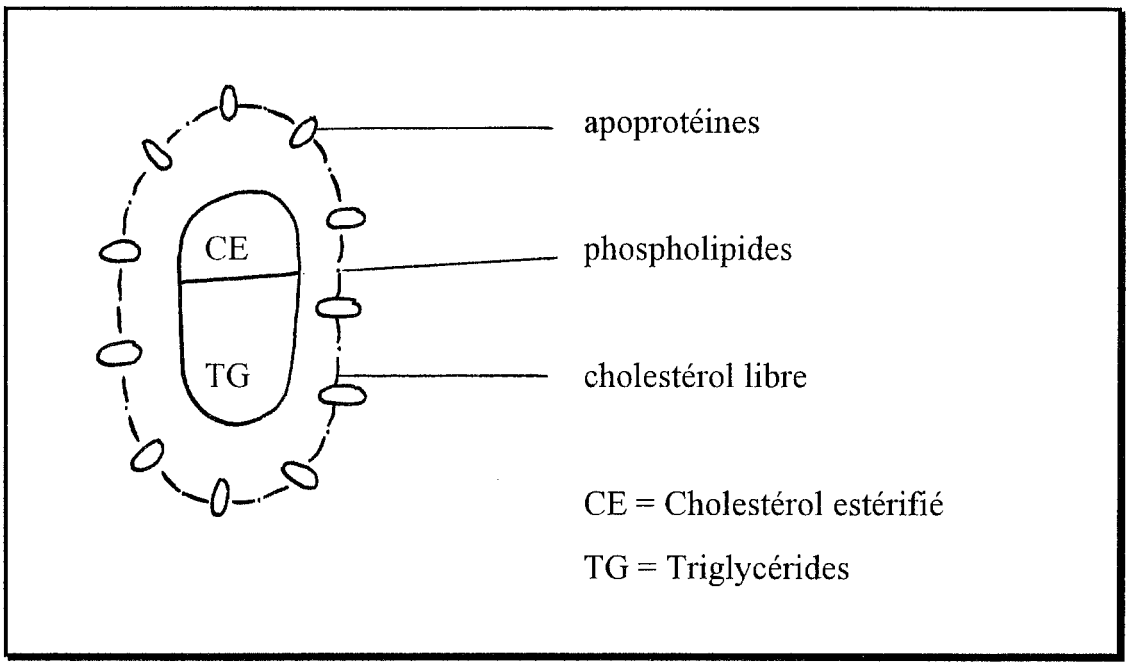
Il existe **quatre lipoprotéines principales**, toutes formées d'une partie protéique et d'une partie lipidique, mais en proportion différente, selon le type de la lipoprotéine :

- chylomicrons
- VLDL ou very low density lipoproteins
- LDL ou low density lipoproteins
- HDL ou high density lipoproteins.

Dressons la liste des abréviations utilisées lorsque l'on parle du métabolisme des lipoprotéines et utilisées dans ce rapport :

ACAT	= Acyl CoA cholesterol Acyl Transferase
Apo	= Apolipoprotéine : Apoprotéine
C_{HDL}	= Cholestérol des HDL
C_{VLDL}	= Cholestérol des VLDL
C_T	= Cholestérol total
HDL	= High Density Lipoproteins
IDL	= Intermediary Density Lipoproteins
LCAT	= Lecithine Cholesterol Acyl Transferase
LDL	= Low Density Lipoproteins
LPL	= Lipoprotéine lipase
TG	= Triglycérides
VLDL	= Very Low Density Lipoproteins

II.1.- STRUCTURE GENERALE DES LIPOPROTEINES



Certaines enzymes font partie intégrante des lipoprotéines plasmatiques et jouent un rôle capital dans leur métabolisme. C'est le cas de :

* **LCAT ou Lecithine cholesterol acyl transferase** qui permet l'estérification du cholestérol plasmatique

* **et la CEPT ou Cholesterol Ester Transfer Proteins** qui permet l'échange entre du cholestérol estérifié des HDL et des triglycérides des VLDL au cours de la lipolyse.

II.2.- PRINCIPALES PROPRIETES PHYSICOHIMIQUES DES LIPOPROTEINES

Lipoprotéines	Densité	Diamètre (nm)	Masse moléculaire moyenne	Migration électrophorétique acétate de cellulose
Chylomicrons	< 0,94	10^2 - 10^3	5 -10^9	Point de dépôt
VLDL	0,94 - 1,006	30 -70	7,5 - 10^6	Pré-béta
LDL_1 ou IDL	1,006 - 1,019			
LDL		15 - 25	2,5 - 10^6	Béta
LDL_2	1,019 - 1,063			
HDL_2	1,063 - 1,125	6 - 14	3,9 - 10^5	
HDL				Alpha
HDL_3	1,125 - 1,210	6 - 10	1,9 - 10^5	

II.3.- COMPOSITION DES LIPOPROTEINES

Tableau I : selon Sassolas et al., 1990 (96)

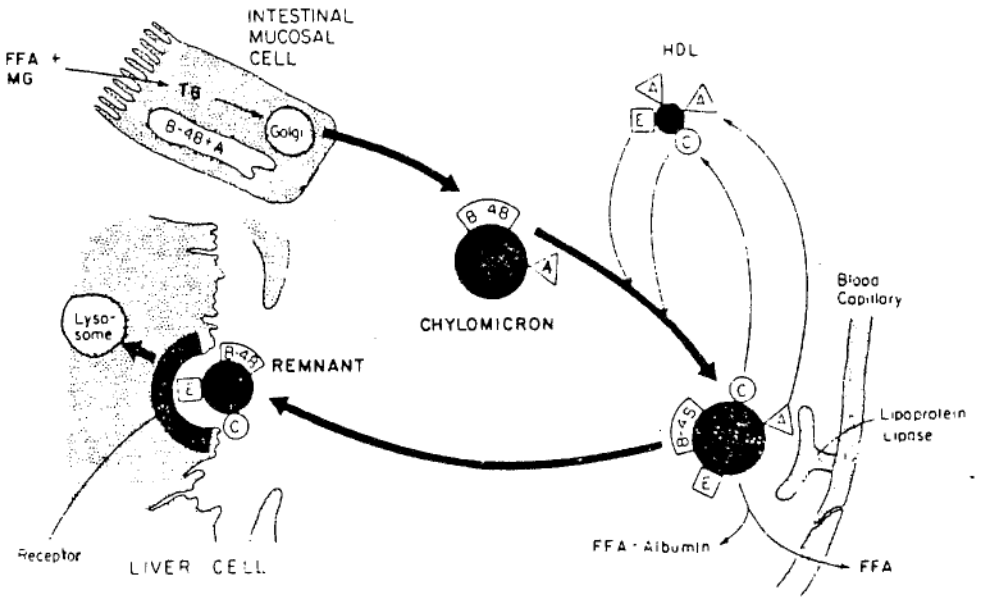
Composition des lipoprotéines

Lipoprotéines	Différentes protéines (en % de protéines totales)			Protéines (en % de la masse totale de lipoprotéines)	CL	CE	TG	PL	Remarques
Chylomicrons	B48 20 %	C 66 %	AI, AII, E 14 %	2-4	1-3	2-4	85-95	3-6	
VLDL	B100 37 %	C 50 %	E A 13 %	6-10	4-8	16-22	50-65	15-20	
(IDL)	(Intermédiaire VLDL-LDL)								
LDL	B100 96 %	C 2 %	D E	18-22	6-8	45-50	4-8	18-24	
HDL2	AI 46 à 65	AII 10-23	E 2-8	40-45	5,5	21	2,2	31	AI/AII 3
HDL3	C = 10-25	D = 5 %		52-55	2,8	17	1,4	26	AI/AII 2
Lp(a)	B100 65 %	ApoLp(a) 20-30	Album. 15 %	29		identique LDL			riche en hydrates de carbone
LpX	C 60 %	Alb. 40 %		6					Riche en cholestérol libre

II.4.- METABOLISME DES CHYLOMICRONS

Figure 1 : Selon Sassolas et al., 1990 (96)

Métabolisme des chylomicrons



Comme l'illustre la figure 1, la **synthèse intestinale** de chylomicrons débute rapidement après un repas. Ceux-si sont alors secrétés dans la lymphe et ils apparaissent dans la circulation sanguine quelques minutes après. Leur **demi-vie plasmatique** est très brève **(20 à 30 minutes).**

Les lipides ingérés sont partiellement dégradés par les lipases pour pouvoir être captés par les entérocytes et être utilisés pour la **synthèse de triglycérides** qui forment l'essentiel du chylomicron secrété. **L'apolipoprotéine B_{48}** et les phospholipides vont permettre de stabiliser la lipoprotéine.

Après **secrétion** dans la lymphe et dans la circulation plasmatique, **des apolipoprotéines C et E sont transférées aux chylomicrons** en provenance des HDL tandis qu'ils **cèdent leurs apolipoprotéines A_I et A_{IV}.**

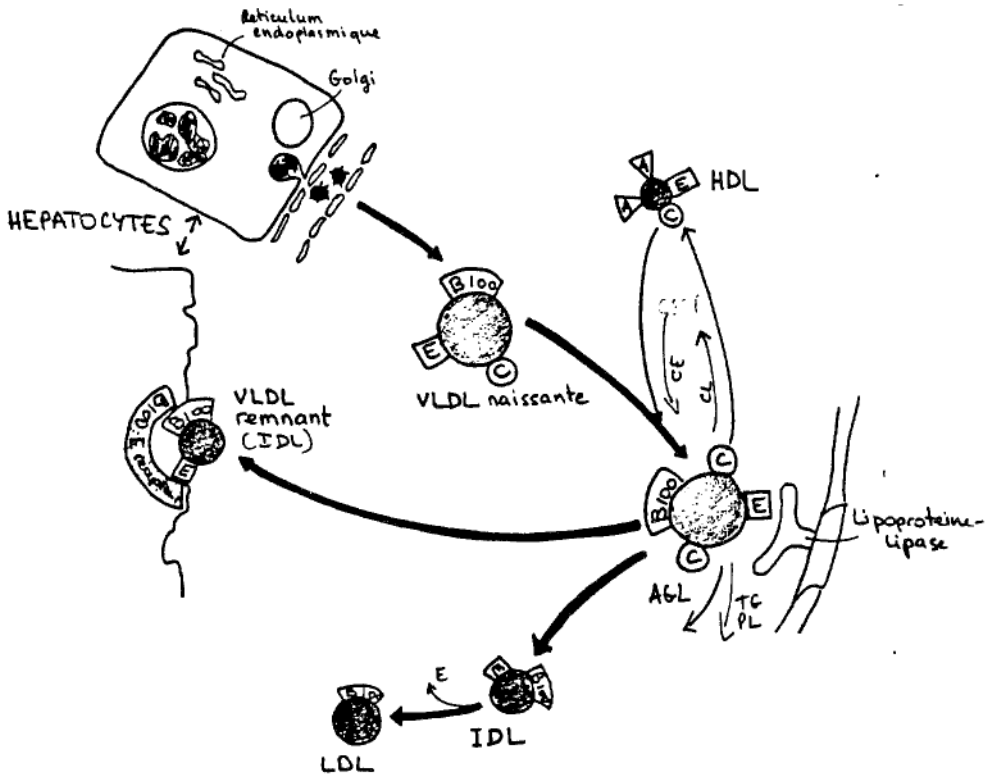
L'apolipoprotéine C_{II} permet aux chylomicrons d'être **reconnus par la lipoprotéine lipase.** Celle-ci, activée par l'apolipoprotéine C_{II}, **hydrolyse les triglycérides :** les acides gras libérés sont captés par les tissus et utilisés ou stockés.

Une partie des apo C et apo A_I des chylomicrons est transférée aux HDL. Les chylomicrons résiduels appelés "**remnants**" constitués d'apo B_{48}, d'apo E et de lipides sont **captés par les hépatocytes** par l'intermédiaire de **récepteurs spécifiques de l'apo E.** Après internalisation, ils sont dégradés par les cellules et apportent ainsi au foie une partie des lipides d'origine alimentaire et en particulier le cholestérol.

II.5.- METABOLISME DES VLDL

Figure 2 : Selon sassolas et al., 1990 (96)

Métabolisme des VLDL



Comme l'illustre la figure 2, les VLDL sont **synthétisées par l'hépatocyte** permettant la secrétion de triglycérides endogènes. La synthèse est favorisée par l'insuline après un repas et par la triglycéride lipase en dehors des repas qui permet l'apport d'acides gras à partir du tissu adipeux.

L'apolipoprotéine B_{100} est la protéine structurale des VLDL hépatiques. Les apolipoprotéines C et E proviennent des HDL.

La **demi-vie** des VLDL est d'environ **4 heures.**

Le catabolisme des triglycérides est assuré par la lipoprotéine lipase, activée par l'apo C_{II}.

Les acides gras sont délivrés aux tissus et les apo C et phospholipides transférés aux HDL.

Les **lipoprotéines résiduelles ou IDL,** riches en apo E, ont une très forte affinité pour les récepteurs B/E des cellules hépatiques. Elles sont alors captées et dégradées.

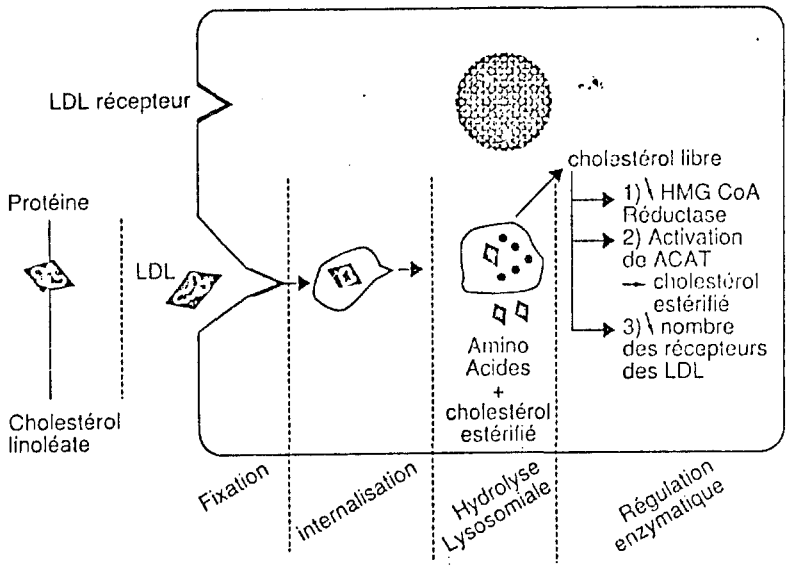
Une partie des IDL est transformée en LDL. En fait, les remnants de VLDL seront captés par les récepteurs spécifiques, alors que les IDL donneront des LDL par dégradation. Donc toutes les VLDL ne donneront pas des LDL.

II.6.- METABOLISME DES LDL

L'apolipoprotéine B_{100} reste liée à la particule lipidique jusqu'à sa dégradation.

Les LDL ont une **demi-vie plasmatique de plusieurs jours** et peuvent être reconnues par les "récepteurs LDL" ou "récepteurs B/E".

Figure 3 : Selon Sassolas et al., 1990 (96)



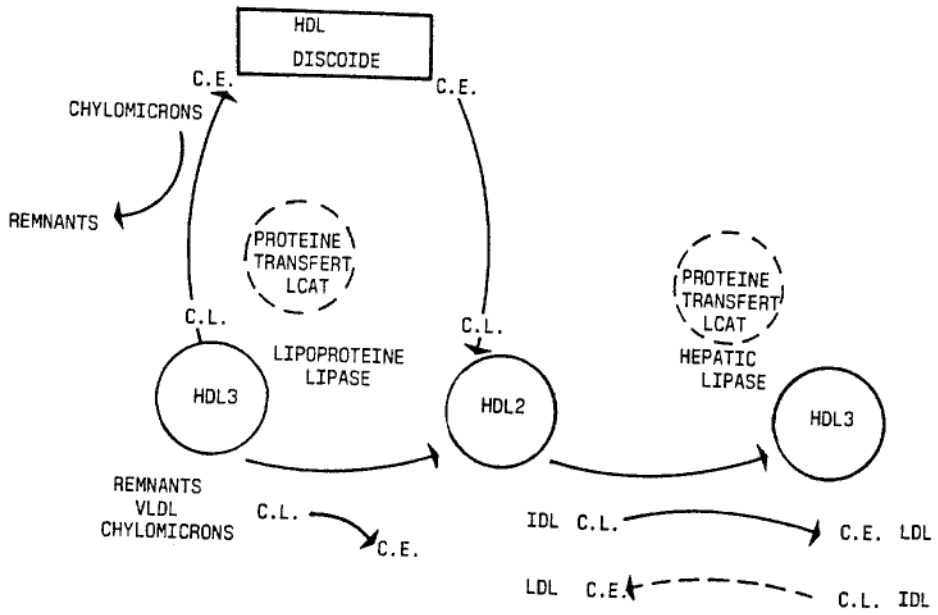
Comme l'illustre la figure 3, les LDL sont **internalisées dans les cellules et dégradées.**

Les cholestérol inhibe alors la biosynthèse cellulaire de cholestérol par rétrocontrôle négatif, et de l'HMG-CoA réductase et de la synthèse des récepteurs B/E.

II.7.- METABOLISME DES HDL

Figure 4 : Selon Sassolas et al., 1990 (96)

Interconversion HDL_2 - HDL_3



Les HDL sont synthétisées essentiellement dans le foie.

Les **HDL naissantes sont discoïdales** (figure 4), constituées de phospholipides, de cholestérol, d'apolipoprotéines E, A_I, C et de LCAT.

Après action de la lipoprotéine lipase, des apo C, A_I, E et des lipides des lipoprotéines de basse densité, contribuent à former des HDL.

Dans la circulation sanguine, **le cholestérol est estérifié par la LCAT,** activée par l'apo A_I. Ce cholestérol migre alors dans les HDL qui se transforment en **HDL_3 globulaires**.

Le cholesterol cellulaire peut s'y incorporer également.

L'action de la CETP permet aussi aux HDL de s'enrichir en triglyrécides aux dépens du cholestérol estérifié.

On obtiendra des **HDL plus volumineuses et plus légères, les HDL_2.**

Au niveau hépatique, les phospholipides et les triglycérides des HDL_2 sont alors hydrolysés par la triglycéride lipase hépatique. Les apo C et E s'éliminent donnant à nouveau les HDL_3, ou les HDL_2 sont captés par le foie, le rein ou les surrénales.

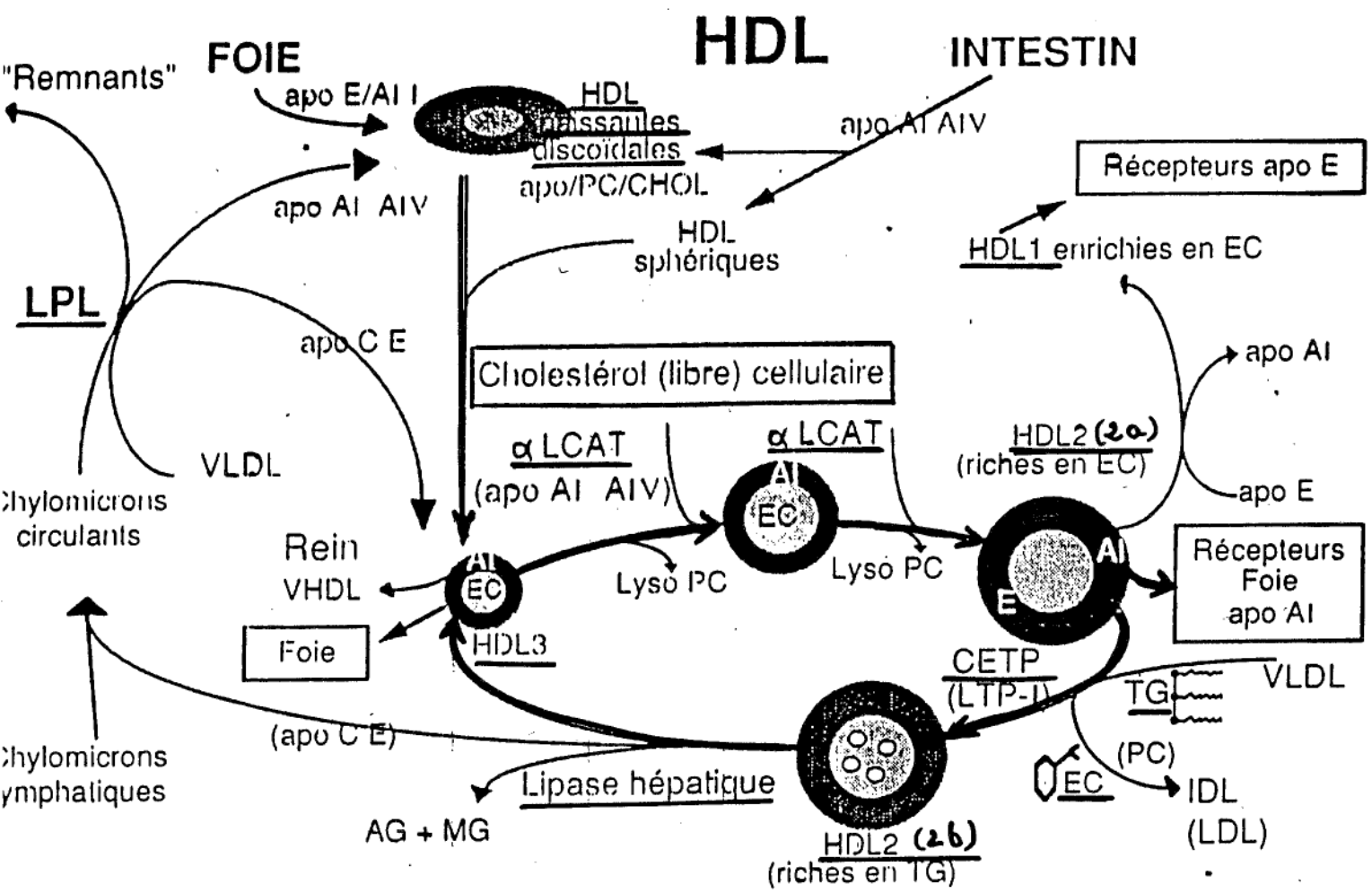
Cas particulier du transport réverse du cholestérol.

(Figure 5).

Le retour du cholestérol, accumulé dans certaines cellules, vers le foie, seul lieu de son catabolisme peut se faire :

- soit par le catabolisme directe des HDL dans le foie ;
- soit par l'intermédiaire des lipoprotéines de basse densité, auxquelles le cholestérol estérifié est transféré, au cours de la lipolyse, par la CETP.

Figure 5 : Le transport reverse du cholestérol



III.- GENERALITES SUR LES APOLIPOPROTEINES

III.- GENERALITES SUR LES APOLIPOPROTEINES (64,94,98)

III.1.- NOMENCLATURE

Tableau II : Nomenclature des apoprotéines selon Alaupovic (1980)

Famille de lipoprotéines	Apolipoprotéine	Polypeptides constitutifs	Formes polymorphiques
LP-A	A	A_I A_{II} A_{IV}	A_{I1} A_{I2}
LP-B	B		
LP-C	C	C_I C_{II} C_{III}	C_{III0} C_{III1} $C_{III2(*)}$
LP-D	D		
LP-E	E		E_1, E_2, E_3 E_4

(*) 0, 1, 2 molécules d'acide sialique.

Portion protéique de la lipoprotéine, l'apoprotéine représente la partie intelligente de la lipoprotéine.

Comme on le voit dans le tableau II, l'apolipoprotéine est dénommée par une **lettre de l'alphabet** (A, B, C, D, E, ...) selon la **nomenclature d'Alaupovic.**

Cette lettre peut être **suivie d'un chiffre** (A_I, A_{II}, ...)lorsque, au sein d'une même famille d'apolipoprotéines, la structure primaire varie.

Pour une même structure primaire, il peut y avoir des sous-variétés (A_{I1}, A_{I2}, ...) déterminées par des modifications de migrations électrophorétiques, liées par exemple à un contenu variable en acide sialique.

III.2.- ROLES DES APOLIPOPROTEINES

III.2.1.- Un rôle de structure

Les associations lipides-protéines ont lieu dès l'étape de biosynthèse à la limite du réticulum endoplasmique rugueux et du réticulum endoplasmique lisse.

Ces associations sont favorisées par la nature hydrophobe de nombreuses régions des apolipoprotéines.

Dans le cas des **apolipoprotéines B,** ces associations sont **très stables** et l'apolipoprotéine B fera partie intégrante dela lipoprotéine secrétée jusqu'à son catabolisme final dans les lysosomes d'une cellule.

Dans la structure secondaire des autres apolipoprotéines, on trouve en général plusieurs régioins organisées en α - hélices amphiphile.

Ces α-hélices ont une très forte affinité pour les phospholipides auxquels elles s'associent pour donner des **lipoprotéines de secrétion, discoïdales très stables.** Lorsque ces lipoprotéines **se chargent en lipides** (cholestérol estérifié, triglycérides), elles deviennent **globulaires** et **l'association lipides-apolipoprotéines est moins stable,** ce qui permet des échanges protéiques entre les lipoprotéines. Ces échanges vont permettre aux apolipoprotéines de jouer leurs rôles dans le métabolisme des lipoprotéines.

III.2.2.- Un rôle de reconnaissance des lipoprotéines par les cellules

L'interaction des lipoprotéines avec les cellules et les échanges de lipides se font in vivo essentiellement par la voie de **récepteurs spécifiques** reconnaissant les apolipoprotéines associées aux lipides des lipoprotéines. Il existe **quatre types de récepteurs** que nous allons détailler :

* Le récepteur LDL ou récepteur B/E

Il reconnaît les apolipoprotéines B et/ou E.
L'interaction avec ces apolipoprotéines est suivie d'une internalisation de la lipoprotéine et de sa dégradation lysosomiale, libérant ainsi le cholestérol dans la cellule (voir figure 3).
La régulation des récepteurs LDL par le cholestérol intracellulaire est un facteur déterminant de la cholestérolémie.
Ces récepteurs servent à l'apport de cholestérol aux tissus extrahépatiques et au catabolisme des lipoprotéines par le foie.

* Le récepteur des chylomicrons résiduels

Il reconnaît l'apolipoprotéine E et est essentiellement hépatique.
Il sert au catabolisme des chylomicrons d'origine intestinale partiellement dégradés par la lipoprotéine lipase.

*** Le récepteur des LDL modifiées**

Les lipoprotéines de basse densité, et en particulier leurs **apolipoprotéines B,** peuvent subir **des modifications chimiques** perturbant leur interaction avec le récepteur LDL, mais permettant l'interaction avec des **récepteurs présents sur les macrophages et autres cellules.**
Ces récepteurs ne sont pas régulés et l'accumulation de cholestérol dans les macrophages ou les cellules musculaires lisses conduit à la formation de cellules spumeuses caractéristiques de la plaque d'athérone.

*** Le récepteur HDL**

C'est une protéine spécifique mise en évidence in vitro sur plusieurs types cellulaires et capable **d'interagir avec les apolipoprotéines A_I, A_{II}, A_{IV}** associées aux phospholipides ou incluses dans les lipoprotéines.
Pour les apolipoprotéines A_I et A_{IV}, cette interaction peut être suivie d'un phénomène d'efflux de cholestérol cellulaire. Ce cholestérol est ensuite capté par les lipoprotéines de haute densité, estérifié par la LCAT et enfin échangé ou transféré vers les lipoprotéines de basse densité.

III.-2.3.- Un rôle d'activation ou d'inhibition d'enzymes

Certaines apolipoprotéines peuvent **activer la LCAT.** Cette estérification du cholestérol par la LCAT conduit à des modifications structurales des lipoprotéines, permet des échanges de lipides avec les lipoprotéines de basse densité et enfin rend la lipoprotéine disponible comme accepteur de cholestérol cellulaire non estérifié.

Ces **activateurs de la LCAT** sont : **l'apolipoprotéine A_I** principalement et les apo C_I, C_{II}, C_{III}, D et A_{IV}.

Une autre enzyme, la **LPL** est activée par **l'apo C_{II}.** Cette enzyme est associée aux membranes plasmiques des cellules endothéliales des capillaires par des chaines oligosaccharidiques. La LPL hydrolyse les triglycérides des lipoprotéines de très basse densité (VLDL et chylomicrons) au niveau des tissus.

L'**apolipoprotéine C_{III}** serait **un inhibiteur de la LPL.**

III.3.- PRINCIPALES CARACTERISTIQUES

Tableau III : Selon Peynet, 1992 (86)

Apolipoproteines plasmatiques : répartition et concentration

Apolipoprotéines		Pourcentage des protéines des différentes classes de lipoprotéines				Concentration plasmatique g/l
		VLDL	IDL	LDL	HDL	
AI		-	-	-	63	1,30
AII		-	-	-	22	0,40
AIV		traces	-	-	quelques %	0,15
B48		-	-	-	-	traces
B100		40	70	98	-	0,90
	CI					0,06
Groupe C	CII	50	10	-	10	0,03
	CIII					0,12
E		10	15	traces	5	0,05

Tableau IV : Selon Peynet, 1992 (86)

Apolipoprotéines : caractéristiques et fonctions

Apolipoprotéine	Masse moléculaire	Lieu de synthèse	Fonctions
AI	28 300 Polymorphisme	Intestin Foie	Structure des HDL Activateur de la lécithine cholestérol-acyltransférase Fixation des HDL aux tissus
AII	17 400 Polymorphisme	Intestin Foie	Structure des HDL Activateur de la triglycéride lipase hépatique ?
AIV	46 000 Polymorphisme	Intestin	??
B48	260 000	Intestin	Structure des chylomicrons
B100	550 000	Foie	Structure des VLDL, IDL et LDL Fixation et captation des LDL par récepteurs BE
CI	6 330	Foie	Activateur de la lécithine cholestérol-acyltransférase ?
CII	8 840	Foie	Activateur de la lipoprotéine lipase
CIII	8 760 Polymorphisme	Foie	Inhibition de l'activation de la lipoprotéine lipase
E	34 200 Polymorphisme	Foie Macrophage Système nerveux...	Fixation et captation des lipoprotéines par récepteurs E et BE

III.- 4.- TECHNIQUES D'EXPLORATION

Il existe des problèmes liés au dosage des apolipoprotéines : ils sont dûs à la structure des lipoprotéines.

Les épitopes des lipoprotéines ne sont pas forcément démasqués. C'est la raison pour laquelle on utilise des agents mouillants comme le Tween 20, pour les apo B et surtout pour les apo A_I.

III.4.1.- Techniques utilisées

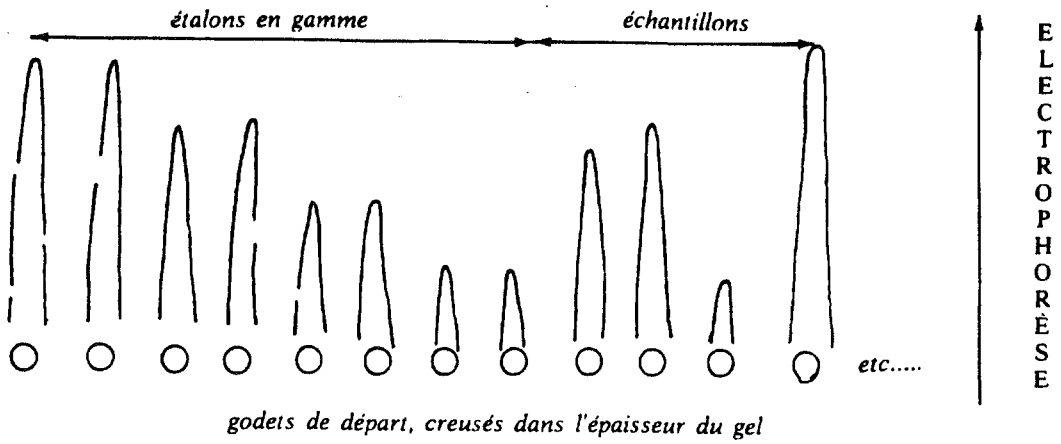
III.4.1.1.- Electroimmunodiffusion de Laurell

C'est la **meilleure méthode,** mais elle est longue. Elle présente un avantage sur l'immunodiffusion radiale car la diffusion est électrique.

Une plaque de gel d'agarose lâche contient une concentration uniforme et constante d'un immunsérum monospécifique. Quelques microlitres d'étalon, puis d'échantillons sont disposés dans des godets sur une piste le long d'un des côtés du support inerte. On fait migrer l'ensemble en électrophorèse. La précipitation du complexe Antigène-anticorps se produit à équivalence de titres. Il y a précipitation jusqu'à épuisement de l'antigène présent par son anticorps spécifique, jusqu'à un point limite, où se forme un **arc de précipitation en forme de fusée,** dont la distance au point de départ est fonction de la concentration initiale en antigène.

Voir la figure 6.

Figure 6 : Electroimmunodiffusion de Laurell



III.4.1.2.- Immunodiffusion radiale de Mancini

Une couche mince de gel d'agarose lâche imprégné d'un immunsérum monospécifique titré est coulée sur support inerte. Quelques microlitres d'étalon ou d'échantillon sont introduits dans un puits creusé à l'emporte-pièce dans le gel. On laisse diffuser 48 à 72 heures.

On répère le précipité colorable sous forme d'un **cercle concentrique au godet.** Le diamètre est inversement proportionnel à la concentration.

La précision reste de l'ordre du mg/l contre µg/l avec la méthode de Laurell.

III.4.1.3.- Immunoprécipitation en milieu liquide : néphélémétrie et turbidimétrie

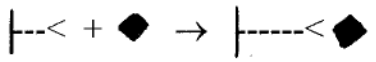
On met en présence l'étalon ou l'échantillon, en milieu liquide, avec son anticorps, le plus souvent monoclonal ; on peut apprécier la cinétique de formation du précipité sur sa capacité à retenir telle fraction du rayon incident au temps t par néphélémétrie ou turbidimétrie.

III.4.1.4.- Immunoenzymologie : ELISA

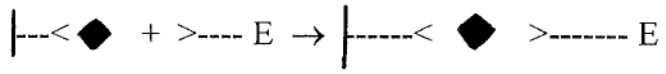
Principe de la méthode ELISA : Enzyme Linked Immuno Sorbent Assay :

Une protéine peut générer plusieurs anticorps à partir de ses épitopes. On dispose de ces anticorps : l'un non marqué est fixé sur un support solide. L'autre est "marqué" par une enzyme, peroxydase ou phosphatase alcaline. Le premier est représenté par ce signe ----<, le second par ce sigle >----E. La protéine par ce signe ◆ .

La molécule à doser est alors prise "en sandwich" entre les deux anticorps :



puis



L'activité enzymatique fixée au support est directement proportionnelle à la quantité de molécules fixées.

III.4.2.- Problèmes de calibration

Il n'existe pas de standard international. On peut donc avoir des valeurs différentes (allant de 0,80 à 1,40 g/l pour l'apo B.).

La conformation d'une protéine dans un flacon de calibrant est différente de celle que l'on trouve dans le serum.

Il existe des problèmes de blancs en immunoturbidimétrie en milieu liquide : quand on veut effectuer un dosage, on met un antisérum et du polyéthylène glycol (PEG) pour faciliter la réaction antigène-anticorps, mais le PEG précipite les lipoprotéines. On est donc obligé de faire un blanc, ce qui entraîne une lourdeur importante de la technique.

IV.- APOLIPOPROTEINE AI

ET NUTRITION

IV.- APOLIPOPROTEINE A_I ET NUTRITION

IV.1.- Généralités

IV.1.1.- Localisation

L'apolipoprotéine A_I (apo A_I) est **l'apoprotéine majeure des HDL**. Elle représente environ 63% des protéines des HDL. Elle est également présente sur les **chylomicrons.** Mais rarement sur les remnants des chylomicrons, VLDL et LDL.

IV.1.2.- Sites de synthèse

Ce sont le **foie et l'intestin**.

L'apo A_I dérivée de l'intestin entre dans la circulation associée aux chylomicrons, mais elle est rapidement transférée aux HDL lors de l'hydrolyse des triglycérides par la LPL.

L'apo A_I dérivée du foie entre dans la circulation probablement associée aux HDL naissantes qui ont peu ou pas de cholestérol estérifié.

IV.1.3.- Concentration et demi-vie plasmatiques

Concentration : 1,10 à 1,60 g/l
Demi-vie : 4,5 jours.

L'apo A_I est catabolisée par le foie après reconnaissance et captation des HDL par des récepteurs spécifiques. Mais d'autres organes tels que les ovaires, les

glandes surrénales, sont capables d'internaliser les HDL et d'utiliser leur cholestérol pour la stéroïdogénèse.

IV.1.4.- Structure

L'apo A_I est un polypeptide de **243 acides aminés** de séquence connue. **Sa masse moléculaire apparente est de 28 300 daltons.**

Elle possède un important trait structural : une large portion de la structure protéique est une série de segments de 22 acides aminés qui se répètent, ponctués exclusivement par des résidus proline. Ce qui donne une **structure amphiphile en hélice**. Ceci est un élément crucial pour la liaison de l'apo A_I..

Par **isoélectrofocalisation**, on trouve **plusieurs isoformes** : dans le plasma frais ou le sérum, on révèle, en général, seulement l'**isoforme majeure : apo A_{I-1}** (pHi 5,6 - 5,7) et parfois une **isoforme plus mineure : apo A_{I-2}** (plus acide). La génération d'isoformes plus acides provient d'un processus qui est probablement lié aux manipulations et aux stockage. Mais il est invraisemblable qu'elle représente un réel polymorphisme génétique.

IV.1.5.- Génétique (45)

Le gène de l'apo A_I se trouve sur le **chromosome 11**, étroitement lié au gène de l'apo A_{IV} et de celui de l'apo C_{III}.

Il est établi que l'origine du polymorphisme de l'apo A_I est **post translationnelle :**

une pro-apo A_I, provenant du clivage intracellulaire d'un prépeptide, est secrétée par l'intestin sur les chylomicrons et par le foie sur les HDL.

Cette pro-apo A_I (apo A_{I+2}) est rapidement transformée dans la lymphe et le plasma par une enzyme libérant un hexapeptide et l'apo A_I mature, ayant perdu deux charges, c'est l'apo A_{Io}.

Des déamidifications successives de l'apo A_{Io} dans le plasma conduisent à des formes plus acides (apo A_{I-1} et apo A_{I-2}) ne présentant pas de devenirs métaboliques distincts.

IV.1.6.- Fonctions (70)

L'augmentation de l'apo A_I plasmatique est liée à une **diminution du risque d'athérosclérose.**

Dans les lipoprotéines ayant capté le cholestérol cellulaire, l'apo A_I, permet **l'activation de la LCAT**, responsable de l'estérification de presque tout le cholestérol plasmatique. Elle joue donc un rôle très important dans **le transport réserve du cholestérol**, parce que l'interaction apo A_I - récepteur HDL permet **l'efflux de cholestérol cellulaire**.

IV.2.- APOLIPOPROTEINE A_I ET CALORIES

IV.2.1.- Cas de la réduction calorique

Plusieurs équipes de recherche se sont préoccupées de savoir ce que devenait l'apo A_I au cours d'un programme de **réduction des calories totales ingérées**. L'effet semble **biphasique**.

. **Parenti et al.**, 1992 (84) ont étudié l'influence d'un régime à très basses calories (VLCD en anglais : "very low calories diet", soit **420 kcal/j**) sur le métabolisme lipidique. L'étude sur un groupe d'obèses dure **8 semaines**.
L'apo A_I passe de 1,57 +/- 0,06 mmol/l à 1,32 +/- 0,06 mmol/l en 8 semaines.
Soit une diminution très significative.

. **Marniemi et al.**, 1990 (66) ont étudié également cette influence d'un régime à très basses calories sur des sujets obèses. Mais dans ce cas, l'étude est poursuivie **1 an.**

. Il semblerait donc que **l'apo A_I diminue en première partie d'un régime à très basses calories puis réaugmente**. Cette hypothèse est confirmée par les études successives de **Shoji et al.**, 1991 et 1992 (102,103).
Comme on peut le voir dans le tableau V, lors de la première partie du programme, l'apo A_I diminue puis augmente dans la deuxième partie.

Tableau V selon Shoji et al (103)

Changes in lipid metabolism during the VLCD protocol*

	First half		Second half	
	Before study	After first VLCD	After second LCD	Significance by ANOVA (two-way)
T-C (mmol/L)	5.22 ± 0.34	4.21 ± 0.23†	4.70 ± 0.39	$P < 0.01$
LDL-C (mmol/L)	3.59 ± 0.26	2.92 ± 0.18†	3.26 ± 0.36	NS
TG (mmol/L)	1.13 ± 0.19	0.95 ± 0.08	1.04 ± 0.09	NS
apo B (nmol/L)‡	1.89 ± 0.18	1.62 ± 0.18	1.70 ± 0.16	NS
HDL-C (mmol/L)	1.11 ± 0.07	0.87 ± 0.06†	0.98 ± 0.05§	$P < 0.01$
apo A-I (nmol/L)	37.9 ± 1.8	28.3 ± 0.8†	34.5 ± 0.6§	$P < 0.01$
apo A-II (nmol/L)‡	32.1 ± 2.2	24.7 ± 0.9†	20.5 ± 1.3§	$P < 0.01$
apo A-I–A-II ratio	1.18 ± 0.05	1.15 ± 0.05	1.68 ± 0.12§	$P < 0.01$
HDL_2-C (mmol/L)	0.76 ± 0.06	0.57 ± 0.05†	0.73 ± 0.02§	$P < 0.05$
HDL_3-C (mmol/L)	0.40 ± 0.02	0.38 ± 0.01	0.36 ± 0.02	NS
HDL_2-C–HDL_3-C ratio	1.93 ± 0.11	1.49 ± 0.14	2.05 ± 0.11§	$P < 0.05$
LPL (mmol FFA · h^{-1} · L^{-1})	3.3 ± 0.4	2.8 ± 0.4	2.1 ± 0.2	$P < 0.05$
HTGL (mmol FFA · h^{-1} · L^{-1})	9.3 ± 1.5	6.1 ± 1.4	5.5 ± 0.6	$P < 0.05$
LCAT (mmol · h^{-1} · L^{-1})	444 ± 47	331 ± 36†	315 ± 49	$P < 0.05$

* $\bar{x}$ ± SE. Reference values of the enzymes for women: LPL, 1.55–2.63 mmol FFA · h^{-1} · L^{-1}; HTGL, 3.65–12.28 mmol FFA · h^{-1} · L^{-1}; LCAT, 235–550 mmol · h^{-1} · L^{-1}.

† $P < 0.05$ vs before study.

‡ Molar concentrations based on molecular weights of apo B-100 (513 000) and monomeric apo A-II (8700).

§ $P < 0.05$ vs after first VLCD.

Le cholestérol des HDL montre un comportement biphasique et ceci explique les divergences entre les auteurs suivant la durée de l'étude.

CONCLUSION

Lors d'un régime à basses calories, la concentration d'apo A_I diminue d'abord puis augmente après une certaine durée de programme de réduction calorique.

IV.2.2.- Cas particulier de la dénutrition protéique (61)

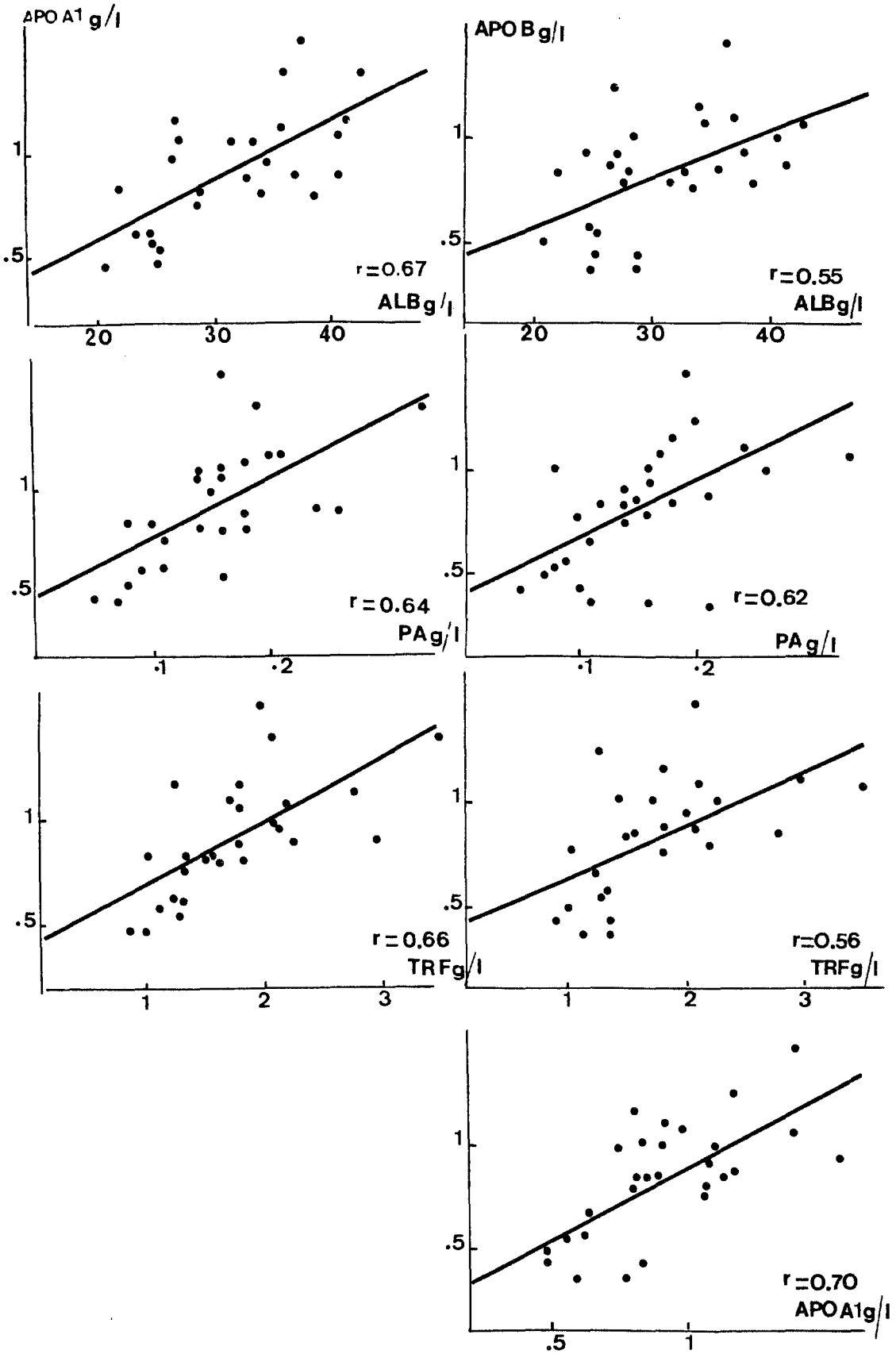
L'état nutritionnel est évalué classiquement par les **dosages sériques** de **l'albumine**, de la **préalbumine** et de la **transferrine**. On peut également doser l'apo A_I et l'apo B. Effectivement **les taux circulants des apo AI et B** sont très **significativement et positivement corrélés** à ceux de l'albumine, de la préalbumine et de la transferrine (16).
Voir pour illustration la figure 7.
Cependant, les apo A_I et B ne semblent pas être corrélées aux protéines de la réaction inflammatoire.

. **Peynet et al.,** 1992 (86) rappellent que **la diminution de l'apo A_I**, contrairement à celle de l'apo B, a été décrite de façon constante **chez les sujets dénutris.**
Cependant, l'interprétation du taux plasmatique d'apo A_I comme indicateur de l'état nutritionnel doit tenir compte de la fonction intestinale du sujet. L'apo A_I est également abaissée au cours de syndrômes inflammatoires et d'états d'agression grave.
Des chutes d'apo A_I ont été observées au cours du **kwashiokor** (carence en protéines animales). Et cette anomalie régresse après la mise en route d'une rénutrition et disparaît après réhabilitation nutritionnelle.

. Cependant, il est apparu que la carence protéique ne déprime pas de façon identique la synthèse de l'apo A_I **chez le rat**. Il existe des corrélations entre les apo A_I et apo B et les marqueurs de l'état nutritionnel chez les patients présentant un état inflammatoire (voir figure 7 ci-après).

Figure 7 selon Cattoire et al., 1991 (16)

Corrélations entre les apo A_1 et apo B et les marqueurs de l'état nutritionnel chez les patients présentant un état inflammatoire



En effet, **Gouache et al.**, 1991 (35) ont testé la sensibilité des apoprotéines en tant que marqueurs de la déficience en protéines, chez le rat.
Les marqueurs habituels sont diminués après 28 jours de restriction protéique, mais il n'y a **pas de changement pour l'apo A_I**.

CONCLUSION

Un régime pauvre en protéines affecte la concentration plasmatique d'apo A_I en la diminuant chez l'homme, mais n'est d'aucune influence chez l'animal.

Il se dégage de ces conclusions que l'apo A_I est un bon marqueur de la restriction calorique chez l'homme et qu'il existe sans doute une adaptation métabolique avec le temps pour que sa concentration revienne à la normale.

IV.-3.- APOLIPOPROTEINE A_I ET GRAISSES

L'apo A_I, protéine majeure des HDL, est synthétisée par le foie et l'intestin grêle. Elle est **secrétée** par ces deux organes dans les lipoprotéines riches en triglycérides (VLDL et chylomicrons) ou dans les HDL.
Les graisses sont donc les principaux facteurs modifiant la concentration d'apo A_I, et la plupart des études abordent ce sujet.
En fonction de la **teneur**, de la **nature** des graisses et de leur **mode d'administration**, on distingue plusieurs types de variations, que nous allons détailler.

IV.3.1.- Teneur des graisses et apolipoprotéine A_I (63)

IV.3.1.1.- Régime riche en cholestérol (34)

Plusieurs études ont voulu évaluer l'effet du cholestérol alimentaire sur le métabolisme des lipoprotéines.
Les études faites chez l'animal confirment les résultats trouvés chez l'homme.

. **Clifton et al.**, 1990 (18) ont étudié l'effet d'un **régime riche en cholestérol**, apporté par le jaune d'oeuf, chez des normo et des hypercholestérolémiques.
Ils s'aperçoivent qu'il y a **augmentation du cholestérol HDL chez les hypercholestérolémiques, mais pas chez les normocholestérolémiques**.
A partir de cela, il est intéressant de se demander si la concentration d'apo A_I suit ces données.

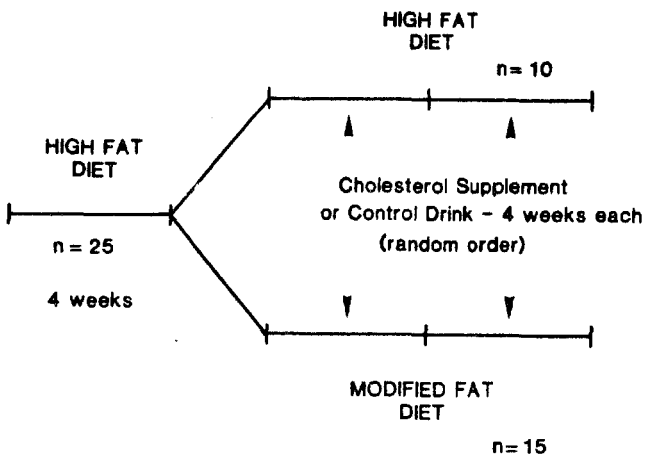
. **Patterson et al.**, 1992 (85) étudient donc la variation de l'apo AI avec un régime riche en cholestérol sur **des cochons nouveaux nés génétiquement maigres ou obèses**.

Ils s'aperçoivent qu'il existe des **différences génétiques** entre les cochons obèses et les cochons maigres en ce qui concerne **la réponse à un régime riche en cholestérol : chez les obèses, il y a augmentation de l'apo A_I**.

. **Kestin et al.**, 1989 (52) avaient déjà étudié l'effet d'un tel régime sur des **hommes normolipidémiques**.

Figure 8 selon Kestin et al. (52)

Protocole expérimental



Pour le détail de l'expérimentation, voir figure 8 et tableaux VI et VII.

Tableau VI selon Kestin et al. (52)

Composition of supplements per average serving (188 g)

	Egg-yolk supplement	Egg-yolk-free supplement
Energy (kcal)	225	210
Protein (g)*	14.4	14.8
Carbohydrate (g)*	9.9	10.2
Lipid (g)†	14.6	12.5
$C_{12:0}$–$C_{16:0}$ saturated fatty acids (g)†	3.6	3.3
Total saturated fatty acids (g)†	4.7	4.2
Total monounsaturated fatty acids†	6.0	6.4
Total polyunsaturated fatty acids (g)†	1.4	1.4
Cholesterol (mg)†	526	9

* From food tables (15).

† Chemically analyzed (16). Conversion factors for fatty acids from total lipid were 0.83 for egg-yolk supplement and 0.95 for yolk-free supplement.

Tableau VII selon Kestin et al. (52)

Dietary intake derived from food records*

	Period 1	Periods 2 and 3	
	High-fat diet (n = 25)	High-fat diet (n = 10)	Modified-fat diet (n = 15)
Energy (kcal)	2720 ± 470	2560 ± 350	2500 ± 390
Protein (% energy)	14.4 ± 2.7	15.5 ± 2.2	15.8 ± 1.9
Carbohydrate (% energy)	43.2 ± 5.0	42.4 ± 4.2	45.7 ± 4.0
Fat (% energy)	39.7 ± 3.6	40.9 ± 2.9†	35.9 ± 3.9
Polyunsaturated fatty acids (% energy)	6.5 ± 2.1	5.7 ± 0.7‡	10.4 ± 2.1
Monounsaturated fatty acids (% energy)	14.6 ± 1.8	15.2 ± 1.4‡	13.1 ± 1.9
Saturated fatty acids (% energy)	15.1 ± 1.9	15.6 ± 1.3‡	12.5 ± 1.9
P:S	0.45 ± 0.18	0.37 ± 0.05‡	0.85 ± 0.24
Alcohol (% energy)	2.6 ± 3.5	1.3 ± 1.9	2.7 ± 26
Dietary fiber (g/1000 kcal)	9.6 ± 1.4	8.4 ± 2.5	9.2 ± 2.5

* $\bar{x} \pm$ SD.

† Significantly different from modified-fat diet, $p = 0.02$.

‡ Significantly different from modified-fat diet, $p < 0.001$.

Tableau VIII selon Kestin et al. (52)

Effect of dietary cholesterol on plasma lipids and apolipoproteins

	Diet*		
	Low cholesterol	High cholesterol	Change
	190 mg/d	*706 mg/d*	
Cholesterol (mmol/L)	5.90 ± 1.20	5.93 ± 1.05	+0.03
Triglyceride (mmol/L)	1.45 ± 0.80	1.43 ± 0.70	−0.02
LDL cholesterol (mmol/L)	4.05 ± 1.15	4.10 ± 0.95	+0.05
HDL cholesterol (mmol/L)	1.19 ± 0.20	1.18 ± 0.25	−0.01
Apo A-I (g/L)	1.23 ± 0.10	1.21 ± 0.10	−0.02
Apo A-II (g/L)	0.45 ± 0.05	0.43 ± 0.05	−0.02
Apo B (g/L)	1.00 ± 0.25	0.99 ± 0.20	−0.01

* $\bar{x} \pm$ SD; $n = 25$ (subjects). Low- and high-cholesterol periods were pooled regardless of order of treatment (because there was no evidence of period or carry-over effects). There was no significant effect of dietary cholesterol on plasma lipids or apolipoproteins, $p > 0.10$ (RANOVA).

Les résultats sont décrits dans le tableau VIII et montrent qu'un régime riche en cholestérol (706 mg par jour) **n'affecte pas le taux d'apo A_I chez des normocholestérolémiques.**

CONCLUSION

Un régime riche en cholestérol augmente le taux d'apo A_I chez les hypercholestérolémiques, alors qu'il ne modifie rien chez les normocholestérolémiques.

Cela voudrait-il signifier que le taux d'apo A_I, des hypercholestérolémiques, souvent bas, est beaucoup plus sensible aux influences nutritionnelles ?

IV.3.1.2.- Régime végétarien pauvre en graisses animales (6,58)

. **D'Amico et al.**, 1992 (21) se sont intéressés aux hyperlipidémies provoquées par les syndrômes néphrotiques, caractérisées par :

- une augmentation des VLDL avec hypertriglycéridémie
- une augmentation des LDL
- une diminution des HDL.

Leur but était de voir si un régime végétarien pauvre en graisses animales pouvait corriger ces troubles des lipides. Ce régime apportant bien évidemment beaucoup de fibres, de protéines végétales et des acides gras poly et monoinsaturés. Il est appelé "Soy diet".

Tableau IV selon D'Amico et al. (21)

-SERUM LIPID AND LIPOPROTEIN CONCENTRATIONS

—	Mean (SD) serum concentration*		
	Baseline	Soy diet	Washout
Cholesterol (mmol/l)			
Total	8·69 (3·34)	6·54 (2·33)‡	7·53 (1·86)
LDL	5·94 (1·50)	4·18 (1·40)‡	5·12 (1·48)
HDL	1·46 (0·49)	1·23 (0·41)‡	1·48 (0·52)
Phospholipids (mmol/l)†	3·82 (1·23)	3·02 (0·90)‡	3·69 (0·70)
Apolipoproteins (g/l)			
A	1·68 (0·33)	1·52 (0·31)‡	1·72 (0·37)
B	1·83 (0·73)	1·52 (0·69)‡	1·78 (0·59)
Triglycerides (g/l)	2·47 (0·41)	2·15 (0·22)	1·77 (1·27)

*Means of all measurements during a period for each patient were used to calculate overall period means. †n = 19. ‡p < 0·001 for difference from baseline (paired *t* test).

Les résultats reportés dans le tableau IX montrent bien une diminution de l'apo A_I lors de ce régime pauvre en graisses animales.

CONCLUSION

Cette diminution de l'apo A_I lors d'un régime pauvre en graisses animales n'est en rien nuisible puisque l'apo B diminue proportionnellement.

IV.- 3.2.- Nature des graisses et apolipoprotéine A_I

IV.3.2.1.-Comparaison des graisses saturées et des graisses insaturées (19,23,76)

Une alimentation riche en **graisses animales** (constituant un apport élevé en **acides gras saturés)** favorise les troubles du métabolisme lipidique, qui sont à la base de la pathogénèse de la plaque athéromateuse.
Au contraire, **les huiles végétales**, riches en **acides gras insaturés**, exercent une action hypocholestérolémiante et antiathérogène.
Voir le tableau X.

. **Van-Dokkum et al.**, 1991 (111) comparent le repas hollandais classique à un repas contrôle.
Ce repas contrôle contient :

. moins de graisses (35% de l'énergie totale)

. moitié moins d'acides gras saturés

. 2 fois plus d'acides gras polyinsaturés

Au bout de 4 semaines de ce repas contrôle, on trouve **une diminution de l'apo A_I.**

. **Nous allons essayer de voir comment ont évolué les données de 1978 à 1993, en ce qui concerne la comparaison des graisses saturées et polyinsaturées.**

Tableau X

Composition en acides gras des graisses de quelques aliments

	Acides gras (% des acides gras totaux)						
	Saturés			Monoins.	Polyinsaturés		Autres
	C14:0	C16:0	C18:0	C18:1n-9	C18:2n-6	C18:3n-3	
Huile de coco	17.6	8.4	2.5	6.5	1.5	-	63.5
Huile de tournesol	0.1	6.2	4.8	16.7	**70.6**	0.2	1.4
Huile de maïs	0.6	10.3	1.8	16.7	**70.6**	0.2	1.4
Huile d'olive	-	9.9	2.4	**78.7**	5.7	0.6	2.7
Huile de palme	1.1	45.1	4.7	**38.8**	9.4	-	0.9
Huile de soja	0.2	12.1	3.9	21.0	**51.0**	11.8	-
Jambon	1.6	22.4	11.2	35.2	5.6	4.8	19.2
Saindoux	1.3	25.5	16.2	43.7	7.6	0.6	5.1
Beurre	17.7	26.2	12.5	28.2	2.9	0.5	12.0
Margarine	-	10.0	7.5	31.8	49.4	1.3	-

Extrait de la plaquette "La composition des aliments" (édition 89), éditée par INISERM U63 et de l'ouvrage "McCance and Widdowson's The Composition of Foods".
(A.A. Paul et DAT Southgate, 4ème édition, 19787, Elsevier, Amsterdam).

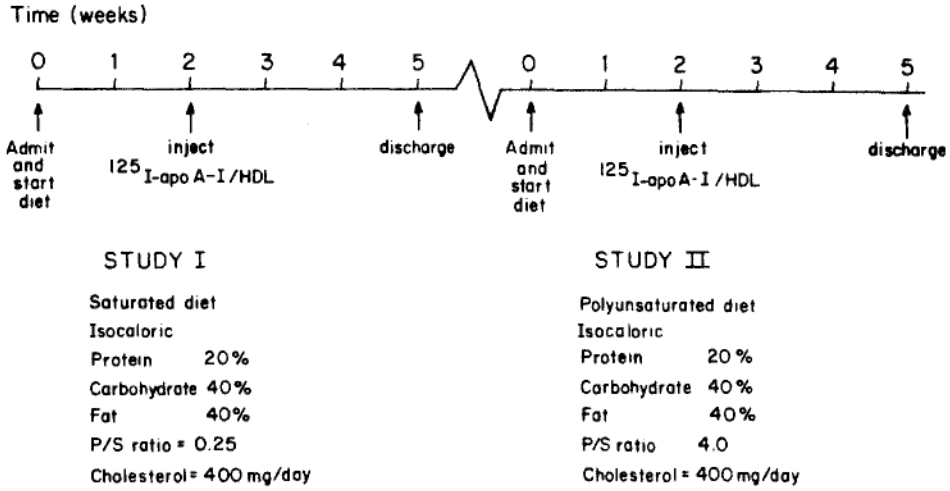
. **Shepherd et al.**, 1978 (99) étudient l'effet des graisses alimentaires saturées et polyinsaturées sur les propriétés des HDL et sur le métabolisme de l'apo A_I, sur **des hommes en bonne santé**.

Protocole expérimental : voir figure 9.

Résultats : voir tableaux XI, XII, XIII.

On s'aperçoit que les **graisses polyinsaturées diminuent la concentration d'apo A_I, en même temps que le cholestérol total**.

Figure 9 selon Shepherd et al. (99)



Plan of metabolic investigation of the effects of saturated vs. polyunsaturated fat diets on HDL metabolism.

Tableau XI selon Shepherd et al. (99)

Effect of Dietary Fat Saturation Level on HDL Composition

	Free cholesterol		Cholesteryl esters		Triglyceride		Phospholipid		ApoA-I total protein		Phospholipid protein ratio		Protein	
Subject	S*	P	S	P	S	P	S	P	S	P	S	P	S	P
	%		%		%		%		%				%	
1	2.7	2.4	22.7	21.8	4.5	4.8	26.6	30.6	66	67	0.61	0.76	43.5	40.4
2	2.9	2.9	23.8	22.8	4.1	4.3	26.1	29.8	65	66	0.61	0.74	43.0	40.2
3	3.3	3.1	24.5	24.6	4.4	4.6	29.2	31.4	65	65	0.76	0.87	38.6	36.3
4	2.9	3.4	23.5	27.1	3.8	4.8	25.6	28.2	52	65	0.58	0.77	44.1	36.5
Mean ± SD	3.0±0.3	3.0±0.4	23.6±0.7	24.1±2.3	4.2±0.3	4.6±0.2	26.9±1.6	30.0±1.4	62±7	66±1	0.64±0.06	0.79±0.06	42.3±2.5	38.3±2.3
t	NS†		NS		NS		<0.01		NS		<0.02		<0.02	

Each assay was performed in duplicate.
*S, saturated diet; P, polyunsaturated diet.
†Statistics obtained by paired *t* test.

Tableau XII selon Shepherd et al. (99)

Steady State Parameters on Saturated and Polyunsaturated Fat Diets

Subject	Mean body weight ± 1 SD (n = 35)		Mean plasma apoA-I ± 1SD (n = 9)		Mean urine/plasma Radioactivity ratios ± 1 SD (n = 14)	
	S*	P	S	P	S	P
	kg		mg/dl			
1	63.1 ± 0.3	63.0 ± 0.3	122 ± 1	92 ± 4	0.32 ± 0.05	0.2 ± 0.06
2	63.7 ± 0.2	64.5 ± 0.4	124 ± 4	101 ± 7	0.26 ± 0.04	0.30 ± 0.06
3	66.5 ± 0.3	65.4 ± 0.2	113 ± 6	95 ± 14	0.37 ± 0.04	0.32 ± 0.04
4	60.2 ± 0.2	69.8 ± 0.2	136 ± 3	104 ± 13	0.25 ± 0.03	0.26 ± 0.03

* S, saturated diet; P, polyunsaturated diet.

Tableau XIII selon Shepherd et al. (99)

Effects of Saturated and Polyunsaturated Fat Diets on Kinetic Parameters of ApoA-I Metabolism

Subject	Plasma apoA-I concentration		Plasma volume		ApoA-I plasma pool‡		ApoA-I intravascular	
	S*	P	S	P	S	P	S	P
	mg/dl		ml		mg		%	
1	122	92	2,520	2,520	3,080	2,320	64.2	83.4
2	124	101	2,550	2,580	3,160	2,610	66.7	75.6
3	113	95	2,660	2,620	3,010	2,490	61.3	67.0
4	136	104	2,770	2,790	3,760	2,900	73.2	70.5
Mean ± 1 SD	124 ± 9	98 ± 5	2,625 ± 114	2,628 ± 116	3,253 ± 344	2,580 ± 244	66 ± 5	74 ± 7
P	<0.01‡‡		NS		<0.01		NS	

* S, saturated diet; P, polyunsaturated diet.
‡ The product of apoA-I concentration and plasma volume.
§ Obtained by Matthews' kinetic analysis of plasma decay curve (36).
‖ Ratio of 24 h urinary radioactivity to mean plasma radioactivity in the same time period.
¶ The product of calculated fractional catabolic rate and apoA-I pool size.
** Absolute rate of catabolism of apoA-I (in milligrams per day) divided by body weight (in kilograms).
‡‡ Paired *t* test.

. **Vega et al.** 1982 (114) confirment ces données en alternant aussi un régime riche en graisses saturées avec un régime riche en graisses insaturées, chez des **normo et des hypercholestérolémiques**.

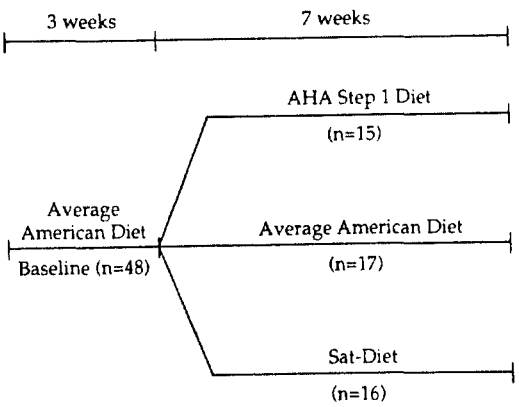
. **Barr et al., 1992 (9)** proposent de comparer les effets **d'un régime américain moyen** ("AAD") avec des régimes plus pauvres en graisses.

En effet, "the American Heart Association" ("AHA") et "the National Cholesterol Education Programme" préconisent un régime type, le "**Step 1 Diet**", qui limite **les graisses alimentaires totales à moins de 30% des calories,** et ceci par **réduction des acides gras saturés à moins de 10% des calories,** et du cholestérol à moins de 300 mg par jour.

L'étude de Barr et al. veut donc prouver que la diminution des acides gras saturés ("saturated fatty acids" SFAs) est essentielle pour faire baisser le cholestérol.

Protocole expérimental : voir figure 10.

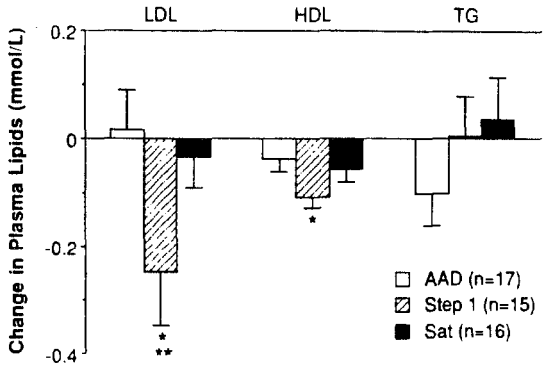
Figure 10 selon Barr et al. (9)



Study design. All subjects ate the average American diet (AAD) for 3 wk before being randomly assigned to one of three experimental groups for an additional 7 wk. Approximately one-third of the subjects continued to eat the AAD, one-third ate a Step 1 diet, and one-third ate a modified Step 1 diet (the Sat diet).

Résultats : voir figure 11 et tableau XIV

Figure 11



Changes in plasma LDL cholesterol, HDL cholesterol, and triglyceride concentrations during the randomized period compared with baseline for each diet group. *Step 1 vs AAD, $P < 0.05$; **Step 1 vs Sat, $P < 0.05$.

Tableau XIV

Effect of diet on serum apoprotein concentrations*

	AAD (n = 17)	Step 1 (n = 15)	Sat (n = 16)
Apo A-I			
Baseline	1.34 ± 0.16	1.41 ± 0.20	1.35 ± 0.20
Randomized	1.31 ± 0.19	1.29 ± 0.18	1.29 ± 0.20
Apo B			
Baseline	0.83 ± 0.27	0.86 ± 0.23	0.76 ± 0.18
Randomized	0.83 ± 0.27	0.81 ± 0.24	0.79 ± 0.20

* $\bar{x}$ ± SD.

Il y a **diminution significative de l'apo A_I** en parallèle avec la diminution du cholestérol HDL, avec le **"Step 1 diet"**.

Avec le "sat diet", pas de diminution significative.

Ce qui signifie qu'**une diminution de l'apport des graisses totales, dûes à une diminution des acides gras saturés, entraîne une diminution de la concentration d'apo A_I**.

. **Ansart et al.**, 1990 (5) apportent une belle illustration de ce qui vient d'être décrit.

Ils étudient l'influence des lipides alimentaires sur la concentration des apolipoprotéines et sur la synthèse intestinale d'apo A_I chez les **cochons sevrés de façon précoce.**

Le cochon est utilisé parce qu'il est un bon modèle pour la nutrition infantile. D'autre part, **son profil lipoprotéique est analogue à celui de l'homme** et sa synthèse intestinale d'apo A_I est active et mesurable in vitro.

Principe : Les concentrations de HDL sont basses chez le nouveau né mais augmentent progressivement avec l'âge chez l'homme et l'animal, à des concentrations supérieures à celles de l'adulte.

La haute teneur en graisses (saturées) du lait contribue probablement à cette augmentation par **stimulation de la production d'apo A_I au niveau intestinal**.

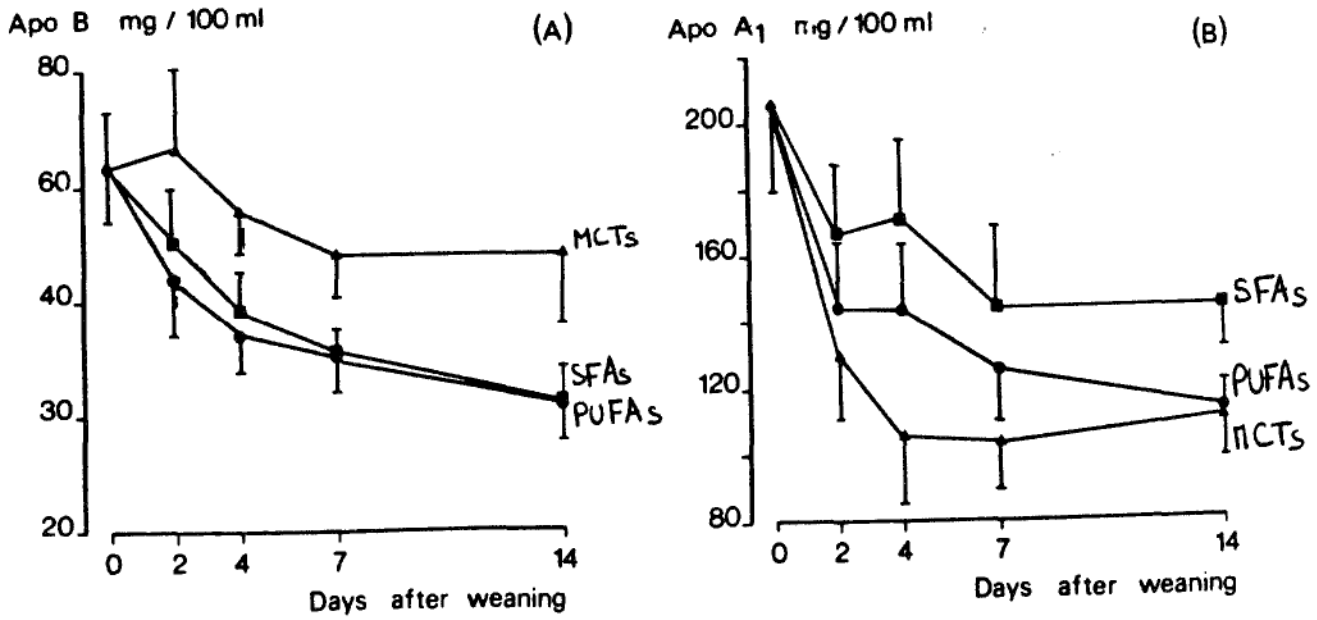
Le sevrage précoce des cochons, passant à un régime **pauvre en lipides** entraîne une diminution marquée de toutes les fractions de lipoprotéines et des HDL.

L'expérience permet de voir si **l'inclusion d'une proportion de graisses dans le régime de sevrage** peut assurer une transition plus progressive, en maintenant une haute activité de synthèse d'apo A_I par la mucosa .

Trois types de lipides sont comparés : des lipides à haute teneur **en acides gras saturés** (SFAs), **acides gras insaturés** (PUFAs) ou **triglycérides à chaine moyenne** (MCTs).

Résultats :

Figure 12 selon Ansart et al (5)



Plasma apoproteins (apo) after weaning. (*A*), apo B; (*B*), apo AI.

Comme on le voit sur la figure 12, avec **les acides gras saturés**, la concentration d'apo A_I reste la plus élevée au 14ème jour.

Cela **suggère que la synthèse intestinale est maintenue à un niveau plus élevé pour l'apo A_I avec les acides gras saturés.**

La variation d'apo A_I après sevrage et ceci avec les différents types de régimes confirme l'importance de la synthèse intestinale et l'impact des graisses sur le pool des HDL.

IV.3.2.2.- Comparaison des graisses monoinsaturées et des graisses polyinsaturées (15,75)

Voir le mode d'action probable des acides gras monoinsaturés figure 13.

Nous avons donc vu la diférence entre les acides gras saturés et les acides gras insaturés.

Il existe des acides gras monoinsaturés et des acides gras polyinsaturés qui n'ont pas le même type d'action sur le métabolisme des lipides.

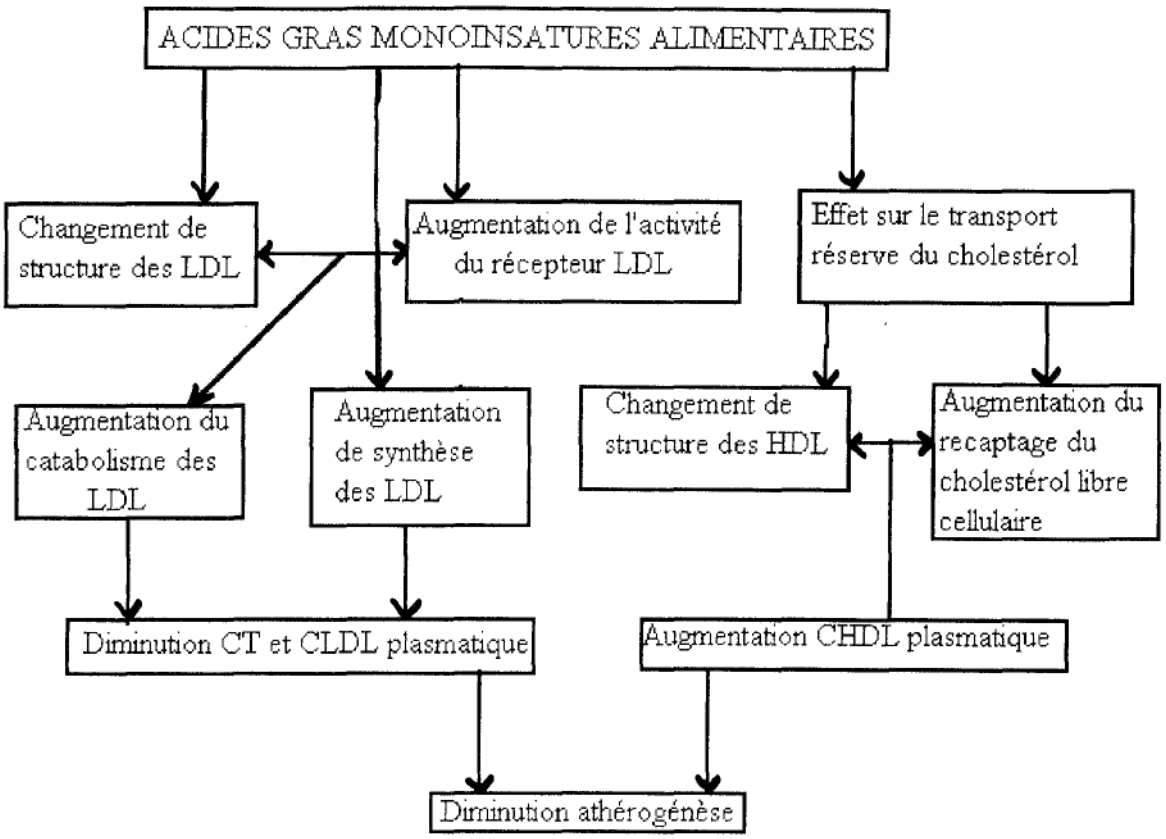
. **Grundy et al.**, 1987 (37) affirment que le manque d'exercice et l'obésité contribuent à augmenter les concentrations de cholestérol.

Mais les graisses alimentaires apparaissent encore plus importantes pour le taux de cholestérol.

Ils donnent deux exemples :

- **En Crête** : la consommation de **graisses** représente **40%** de l'énergie totale mais elle provient essentiellement de **l'huile d'olive**, en grande partie constituée **d'acides gras monoinsaturés**. Le risque cardiovasculaire est faible.
- **Au Japon** : le régime est **pauvre en graisses**. Le risque cardiovasculaire est faible.

Figure 13 : Hypothèses sur les mécanismes d'action des acides gras monoinsaturés



Ces acides gras monoinsaturés auraient-ils une action bénéfique sur le métabolisme des lipoprotéines ? c'est ce que plusieurs auteurs ont essayé de démontrer :

. **Dreon et al.**, 1990 (28) rappellent que pour réduire les risques d'accidents cardiovasculaires, "the National Cholesterol Education Program" recommande les points suivants :

. graisses polyinsaturées < 10% énergie totale

. graisses monoinsaturées = 10 à 15% énergie totale.

Les graisses polyinsaturées et monoinsaturées diminueraient le cholestérol LDL si elles remplacent les graisses saturées. Et **l'avantage des graisses monoinsaturées serait qu'elles ne diminuent pas le cholestérol HDL**, contrairement aux graisses polyinsaturées.

Dreon et al. ont donc testé ceci sur des **Mormons** choisis parce qu'ils ne fument pas et ne boivent ni café ni alcool.

Protocole expérimental :

Tableaux XV selon Dreon et al. (28)

Reported Nutrient Intakes (Mean ± SD) After Each Diet Sequence in 34 Subjects Who Consumed Polyunsaturated- and Monounsaturated-Enriched Reduced-Fat Diets*

	Polyunsaturated Fat Diet	Monounsaturated Fat Diet	Difference (Mean ± SE), Polyunsaturated- vs Monounsaturated-Fat Diet	% Difference, Polyunsaturated- vs Monounsaturated-Fat Diet	P
Total energy intake, kJ/d†	7103 ± 2021	7183 ± 1988	−80 ± 292	−1.1	.78
Protein, % energy	16.0 ± 2.8	16.0 ± 3.1	0.0 ± 0.6	0.0	.96
Carbohydrate, % energy	55.8 ± 6.8	54.7 ± 7.7	1.1 ± 1.2	2.0	.33
Fat, % energy	28.1 ± 6.6	29.3 ± 8.1	−1.2 ± 1.1	−4.1	.31
Monounsaturated fat, % energy	8.9 ± 2.2	14.0 ± 4.4	−5.1 ± 0.6	−36.4	.0001
Polyunsaturated fat, % energy	9.5 ± 4.0	5.4 ± 2.1	4.1 ± 0.8	75.9	.0001
Saturated fat, % energy	8.3 ± 2.6	8.3 ± 3.0	0.0 ± 0.4	0.0	.96
P/S ratio	1.25 ± 0.59	0.68 ± 0.24	0.57 ± 0.11	83.8	.0001
Cholesterol, mg/d	150 ± 70	152 ± 68	−2 ± 18	−1.3	.92

*P/S ratio indicates ratio of polyunsaturated fat to saturated fat.
†To convert to kilocalories per day, multiply by 0.24.

. Les graisses polyinsaturées sont apportées par l'huile de carthame et l'huile de maïs.

. Les graisses monoinsaturées sont apportées par l'huile d'olive et l'huile d'arachide.

Résultats :

Tableau XVI selon Dreon et al. (28)

Plasma Lipid, Lipoprotein Cholesterol, and Apolipoprotein Concentrations (Mean ± SD) After Each Diet Sequence in 39 Subjects Who Consumed Polyunsaturated- and Monounsaturated-Enriched Reduced-Fat Diets*

	Polyunsaturated Fat Diet	Monounsaturated Fat Diet	Difference (Mean ± SE), Polyunsaturated- vs Monounsaturated-Fat Diet	% Difference, Polyunsaturated- vs Monounsaturated-Fat Diet	P
Triglycerides, mmol/L†	0.97 ± 0.53	1.07 ± 0.59	−0.10 ± 0.08	−9.3	.23
Cholesterol, mmol/L‡					
Total	4.76 ± 0.92	4.79 ± 0.90	−0.03 ± 0.08	−0.6	.67
VLDL	0.44 ± 0.24	0.49 ± 0.27	−0.05 ± 0.04	−10.2	.24
LDL	3.23 ± 0.83	3.13 ± 0.84	0.10 ± 0.10	3.2	.32
HDL	1.19 ± 0.29	1.17 ± 0.30	0.02 ± 0.03	1.7	.45
HDL_2	0.27 ± 0.27	0.18 ± 0.20	0.09 ± 0.03	50.0	.004
HDL_3	0.93 ± 0.14	1.00 ± 0.19	−0.07 ± 0.03	−7.0	.02
Apolipoprotein A-I, mg/dL	136.9 ± 20.3	136.2 ± 17.4	0.7 ± 2.4	0.5	.78
Apolipoprotein B, mg/dL	82.1 ± 23.7	86.8 ± 22.7	−4.7 ± 2.1	−5.4	.03

*VLDL indicates very-low density lipoprotein; LDL, low-density lipoprotein; and HDL, high-density lipoprotein.
†To convert values to milligrams per deciliter, multiply by 88.57.
‡To convert values to milligrams per deciliter, multiply by 38.67.

Comme le montre le tableau XVI, il n'y a **pas de réelles différences entre les concentrations d'apo A_I** avec les graisses poly et monoinsaturées.

En fait, les graisses polyinsaturées et monoinsaturées ont des **influences similaires** sur les lipoprotéines et apoprotéines, **lorsque le consommation de graisses totales est basse** (< 30% de l'énergie totale).

C'est la réduction des graisses saturées qui apporte un effet bénéfique (<10%).

. **Valsta et al.**, 1992 (110) par contre veulent étudier l'effet des acides gras mono et polyinsaturés, lorsqu'ils sont **utilisés en même temps qu'un régime riche en acides gras saturés**, sur des personnes saines.

Protocole : Voir figure 14 et tableau XVII.

"rapeseed oil" : huile de graines de colza (monoinsaturés)

"sunflower oil" : huile de tournesol (polyinsaturés).

Figure 14 selon Valsta et al.

Protocole expérimental

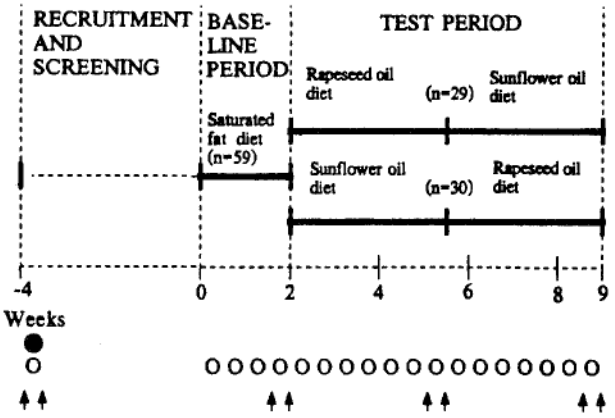


Chart showing study design. ●, Health and dietary questionnaire; ○, weight control; ↑, blood sampling.

Tableau XVII selon Valsta et al.(110)

Mean Daily Intake of Nutrients According to Duplicate-Portion Analysis Plus Calculated Contribution of Freely Selected Items

Nutrient	Baseline diet	Sunflower oil diet	Rapeseed oil diet
Energy (MJ)	10.1	10.6	10.5
Protein (% of energy)	14.9	14.5	15.1
Fat (% of energy)	35.8	37.7	37.8
Saturates	18.9	12.7	12.4
C12–C16 saturates*	12.7	8.0	8.1
Monounsaturates	11.0	10.2	16.2
Oleic acid (C18:1)	9.5	9.6	15.0
Erucic acid (C22:1)	0.1	0.1	0.2
Polyunsaturates	3.7	13.3	7.6
Linoleic acid (C18:2 n-6)	3.2	12.7	5.5
α-Linolenic acid (C18:3 n-3)	0.4	0.4	2.1
Cholesterol (mg/day)†	354	315	360
Stigmasterol (mg/day)†§	12	15	27
β-Sitosterol (mg/day)†§	111	276	200
Carbohydrates (% of energy)	49.5	48.4	47.7
Monosaccharides and disaccharides‡	20.9	20.2	20.1
Polysaccharides	28.6	28.2	27.6
Dietary fiber (g/day)†§	30	30	29
Alcohol (% of energy)	1.0	1.0	1.1

*Saturated fatty acids with chain lengths of 12, 14, or 16 carbon atoms.
†For a subject of average energy intake.
‡Including the natural sugars in fruit, milk, etc.
§Does not include small amounts from freely selected foods.

Résultats : Voir tableaux XVIII, XIX et XX

Tableau XVIII selon Valsta et al. (110)

Serum Total, Lipoprotein Lipid, and Apolipoprotein Concentrations in 59 Subjects Who Consumed Polyunsaturated and Monounsaturated Fat Diets

Parameter	Baseline diet	Sunflower oil diet (polyunsaturated)	Rapeseed oil diet (monounsaturated)	Difference in sunflower oil vs. rapeseed oil diet
Cholesterol (mmol/l)				
Total	5.35±0.98	4.62±0.87	4.52±0.80	†
VLDL	0.25±0.17	0.18±0.14	0.24±0.25	*
LDL	3.17±0.82	2.58±0.70	2.41±0.67	†
HDL, total	1.33±0.28	1.34±0.26	1.34±0.26	NS
HDL_2	0.98±0.35	0.92±0.33	0.95±0.32	*
HDL_3	0.55±0.08	0.52±0.10	0.51±0.08	NS
Triglycerides (mmol/l)				
Total	0.88±0.37	0.79±0.37	0.85±0.38	*
VLDL	0.40±0.26	0.34±0.22	0.47±0.31	‡
LDL	0.26±0.07	0.21±0.07	0.23±0.03	†
HDL	0.09±0.03	0.07±0.02	0.07±0.02	NS
Phospholipids (mmol/l)	2.85±0.45	2.50±0.46	2.92±0.60	‡
Apolipoprotein A-I (g/l)	1.50±0.36	1.23±0.24	1.45±0.25	‡
Apolipoprotein B (g/l)	0.80±0.36	0.62±0.25	0.61±0.31	NS
Apolipoprotein A-I/apolipoprotein B	2.23±1.09	2.39±1.6	3.00±1.36	‡

Values are mean±SD. VLDL, very low density lipoprotein; LDL, low density lipoprotein; HDL, high density lipoprotein.
*$p<0.05$, †$p<0.01$, ‡$p<0.001$, and NS, not significant.

On compare les concentrations d'apo A_I d'**un régime de base riche en acides gras saturés**, avec des régimes similaires où il a été rajouté soit des acides gras polyinsaturés soit des acides gras monoinsaturés.

L'apo A_I avec les polyinsaturés est plus basse que l'apo A_I avec les monoinsaturés.

Cette réduction de l'apo A_I avec les acides gras polyinsaturés pourrait résulter d'une diminution de synthèse plutôt que d'un changement dans son niveau de catabolisme.

Tableau XIX selon Valsta et al. (110)

Serum Total, Lipoprotein Lipid, and Apolipoprotein Concentrations in Women (n=30) Who Consumed Polyunsaturated and Monounsaturated Fat Diets

Parameter	Baseline diet	Sunflower oil diet (polyunsaturated)	Rapeseed oil diet (monounsaturated)	Difference in sunflower oil vs. rapeseed oil diet
Cholesterol (mmol/l)				
Total	5.63±0.99	4.86±0.96	4.74±0.48	†
VLDL	0.22±0.16	0.15±0.09	0.19±0.14	†
LDL	3.24±0.89	2.72±0.75	2.52±0.71	*
HDL, total	1.43±0.27	1.45±0.21	1.44±0.24	NS
HDL_2	1.15±0.34	1.09±0.28	1.12±0.28	NS
HDL_3	0.53±0.07	0.50±0.09	0.51±0.09	NS
Triglycerides (mmol/l)				
Total	0.84±0.36	0.71±0.34	0.81±0.35	‡
VLDL	0.32±0.20	0.29±0.17	0.39±0.28	‡
LDL	0.27±0.08	0.22±0.07	0.24±0.07	*
HDL	0.09±0.03	0.08±0.02	0.08±0.02	NS
Phospholipids (mmol/l)	2.99±0.46	2.64±0.46	2.93±0.56	‡
Apolipoprotein A-I (g/l)	1.55±0.36	1.29±0.23	1.46±0.19	‡
Apolipoprotein B (g/l)	0.84±0.39	0.56±0.2	0.60±0.34	NS
Apolipoprotein A-I/apolipoprotein B	2.19±0.98	2.34±0.99	3.17±1.34	‡

Tableau XX selon Valsta et al. (110)

Serum Total, Lipoprotein Lipid, and Apolipoprotein Concentrations in Men (n=29) Who Consumed Polyunsaturated and Monounsaturated Diets

Parameter	Baseline diet	Sunflower oil diet (polyunsaturated)	Rapeseed oil diet (monounsaturated)	Difference in sunflower oil vs. rapeseed oil diet
Cholesterol (mmol/l)				
Total	5.04±0.88	4.38±0.71	4.30±0.70	NS
VLDL	0.29±0.16	0.20±0.18	0.30±0.31	NS
LDL	3.09±0.74	2.43±0.63	2.28±0.62	†
HDL, total	1.23±0.25	1.22±0.26	1.23±0.25	NS
HDL_2	0.81±0.27	0.74±0.28	0.78±0.25	†
HDL_3	0.58±0.09	0.53±0.11	0.51±0.07	NS
Triglycerides (mmol/l)				
Total	0.94±0.37	0.85±0.39	0.89±0.40	NS
VLDL	0.49±0.28	0.40±0.25	0.55±0.32	‡
LDL	0.26±0.08	0.21±0.07	0.23±0.03	NS
HDL	0.09±0.04	0.07±0.02	0.07±0.02	NS
Phospholipids (mmol/l)	2.70±0.38	2.35±0.41	2.91±0.65	‡
Apolipoprotein A-I (g/l)	1.44±0.36	1.16±0.23	1.45±0.31	‡
Apolipoprotein B (g/l)	0.77±0.33	0.61±0.22	0.66±0.32	NS
Apolipoprotein A-I/apolipoprotein B	2.27±1.22	2.44±2.08	2.81±1.37	NS

. **Sirtori et al.**, 1986 (104) démontrent même que les **acides gras monoinsaturés** (trouvés dans **l'huile d'olive** des pays méditerranéens) protégeraient les méditerranéens, par une augmentation de l'apo A_I.

Effectivement, beaucoup d'études ont montré que la consommation élevée d'acide oléique pouvait avoir un effet bénéfique sur le métabolisme des lipides. L'expérience est faite sur 23 sujets sains et hyperlipidémiques qui absorbent soit de **l'huile de maïs ("corn")** puis l'huile d'olive soit de **l'huile d'olive** puis huile de maïs. Voir tableau XXI.

Tableau XXI selon Sirtori et al. (104)

Mean fatty acid composition of corn oil and olive oil diets

Composition of fatty acids*	% of daily calories		% of total fatty acids	
	CORN	OLIVE	CORN	OLIVE
Saturated	7.8	7.4	28	27
Monounsaturated	10	17.5	36	64
Polyunsaturated	10	2.8	36	9

* Calculated from food tables (2).

Résultats : Voir tableau XXII

Tableau XXII selon Sirtori et al. (104)

Plasma lipid, lipoprotein, apolipoprotein, glucose, and uric acid levels before the diets and at the end of the dietary sequences (mean ± SEM)

	OLIVE → CORN (n = 13)				CORN → OLIVE (n = 10)			
	Pretrial (−4 wk)	Base (0)	End of OLIVE	End of CORN	Pretrial (−4 wk)	Base (0)	End of CORN	End of OLIVE
Cholesterol (mg/dl)								
Total	246.4 ± 13.2	240.7 ± 11.0	237.4 ± 15.1	222.2 ± 14.9*‡	276.1 ± 18.9	273.1 ± 23.0	254.6 ± 19.7*	254.3 ± 17.2*
VLDL	30.6 ± 4.4	27.8 ± 4.1	27.8 ± 3.4	24.5 ± 3.1	23.3 ± 4.4	22.5 ± 3.9	20.3 ± 4.1	19.0 ± 3.2
LDL	182.1 ± 10.9	174.9 ± 9.4	170.5 ± 11.6	158.8 ± 12.9*‡	205.7 ± 17.4	204.5 ± 19.8	190.3 ± 16.8*	189.7 ± 15.6*
HDL	39.2 ± 3.1	38.1 ± 3.0	39.2 ± 2.8	37.9 ± 2.5	46.8 ± 2.4	46.1 ± 1.9	44.0 ± 1.8*	45.6 ± 2.0
Triglycerides	181.4 ± 23.9	156.9 ± 17.5	171.4 ± 15.5	162.2 ± 17.4	154.9 ± 30.6	129.8 ± 20.7	129.8 ± 20.7	132.1 ± 16.7
Apolipoproteins								
AI	135.5 ± 4.3	127.0 ± 3.2	133.5 ± 3.1*	132.8 ± 3.4	134.3 ± 4.0	135.5 ± 4.3	134.4 ± 3.4	141.4 ± 2.7*‡
B	100.0 ± 3.3	99.6 ± 3.2	96.2 ± 3.2	96.5 ± 3.3	107.1 ± 8.7	108.0 ± 6.1	97.7 ± 4.4*	95.5 ± 4.6
Glucose	104.5 ± 3.9	102.1 ± 5.1	93.5 ± 4.3*‡	100.6 ± 5.5	100.4 ± 4.5	98.1 ± 2.5	98.1 ± 2.5	92.8 ± 3.4†§
Uric acid	6.0 ± 0.4	5.0 ± 0.4	5.5 ± 0.4	5.6 ± 0.4	5.2 ± 0.6	5.7 ± 0.5	5.5 ± 0.6	4.9 ± 0.5

* $p < 0.05$; † $p < 0.01$ vs Base; ‡ $p < 0.05$; § $p < 0.01$ vs other diet.

Dans le sens olive-maïs :

l'apo A_I augmente de 5,2% à la fin du régime supplémenté en **huile d'olive** puis plus de changement avec l'huile de maïs.

Dans le sens maïs-olive :

l'apo A_I augmente de 4,3% après le régime supplémenté en **huile d'olive**.

L'huile d'olive, riche en acides gras monoinsaturés, a donc bien un effet bénéfique, puisqu'elle élève la concentration en apo A_I, contrairement aux acides gras polyinsaturés.

CONCLUSION

Quand la quantité de graisses totales est inférieure à 30% de l'énergie totale, la présence d'acides gras mono et polyinsaturés n'entraine pas de variation de l'apo A_I.

Les acides gras saturés maintiennent l'apo A_I à un niveau élevé en favorisant sa synthèse intestinale. Une diminution des acides gras saturés entraine donc une diminution du taux d'apo A_I.

La consommation d'acides gras polyinsaturés diminue la concentration d'apo A_I alors que celle d'acides gras monoinsaturés ne l'altère pas, voire l'augmente.

IV.- 3.2.3.- Acides polyinsaturés de la série des ω3 = acides gras n-3 polyinsaturés des huiles de poisson (2, 26, 33, 62)

Le poisson et les huiles de poisson sont connus pour neutraliser les facteurs de risques coronariens.

Il est établi que **les huiles de poisson** ont un effet bénéfique sur le métabolisme des lipides en diminuant le cholestérol total. Ces huiles contiennent de fortes concentrations **d'acides gras n-3 = acides gras polyinsaturés ("PUFAs") de la série des ω3,** (c'est à dire que la première double liaison est sur le carbone 3 à partir du méthyl terminal).

. **Hanninen et al.**, 1989 (42) essaient de comprendre d'où vient l'effet bénéfique de la consommation de **poisson**. Des sujets en bonne santé consomment du poisson pendant 12 semaines.

Au terme de cette expérience, il n'y a **aucune variation de l'apo A_I**.

L'effet bénéfique ne semble pas être dû à l'apo A_I.

. **Van Houwelingen et al.**, 1990 (113) en arrivent à la même conclusion en ce qui concerne l'influence d'un régime de poisson sur l'apo A_I.

Voir tableau XXIII pour la composition du régime

Tableau XXIII selon Van Houwelingen et al. (113)

Fatty acid composition of the dietary supplements

Fatty acid*	Mackerel paste	Meat paste
	% of total fatty acids	
Saturated	25.1	41.3
n−11	18.5	—
n−7 + n−9	26.3	46.5
n−6	4.0	10.2
n−3	23.8	1.3
Unidentified	2.3	0.7

* Saturated = 12:0, 14:0, 16:0, 17:0, 18:0, 20:0. n−11 = 20:1, 22:1. n−7 = 16:1, 18:1. n−9 = 18:1, 20:1, 22:1. n−6 = 18:2, 20:4, 22:4. n−3 = 18:3, 18:4, 20:5, 22:5, 22:6.

Résultats

Pas de difference significative en ce qui concerne l'apo A_I lors du régime de poisson et l'apo A_I dans le groupe contrôle.

Nous allons voir que les huiles de poisson ont une influence sur le taux d'apo A_I :

. **Nestel et al.**, 1986 (81) rappellent que le cholestérol plasmatique augmente quand il y a augmentation de la consommation de cholestérol, mais que cela dépend du niveau et de la nature des acides gras alimentaires.

Effectivement, le **cholestérol s'élève moins si on consomme des acides gras n-6.**

Le but de leur étude est de savoir **s'il en est de même** en ce qui concerne les **acides gras n-3 des huiles de poisson.**

Tableau XXIV selon Nestel et al. (81)

Major constituents of the three diets

	Habitual (control)	Fish oil	Fish oil-cholesterol
Energy, kcal	2400	2400	2400
Protein, % en	15	14	15
Carbohydrate, % en	50	56	55
Fat, % en	34.5	30.5	30.5
Saturated FA, % en	13	7.8	7.8
Polyunsaturated FA, % en	6.3	12.6	12.6
n-6 FA, % en	6	7	7
n-3 FA, % en	—	5.6	5.6
Cholesterol mg/d	710	190	940
P/S ratio	0.47	1.62	1.62

L'huile de poisson est apportée par les **capsules de MaxEPA(R)** qui contiennent 33% d'acides gras n-3 (acide eicosa pentanoïque EPA et acide docosahexanoïque DHA). Tableau XIV.

Résultats : voir tableaux XXV.

Tableau XXV selon Nestel et al (81)

Apoprotein values at the end of the diets

Apoprotein	Habitual (control)	Fish oil	Fish oil-cholesterol
mg/dl			
Plasma Apo-A_1	124 ± 5*	91 ± 19	93 ± 17
Plasma Apo-A_4		12 ± 1	12 ± 1
Plasma Apo-E		9 ± 1	9 ± 1
Plasma Apo-B	88 ± 22*	74 ± 23	75 ± 25
$VLDL_1$ Apo-B		2.25 ± 0.5	1.5 ± 1
$VLDL_2$ Apo-B		2.75 ± 0.5	3.5 ± 1
LDL Apo-B		70 ± 23	70 ± 23
LDL Apo-B / LDL Cholesterol		0.68	0.65

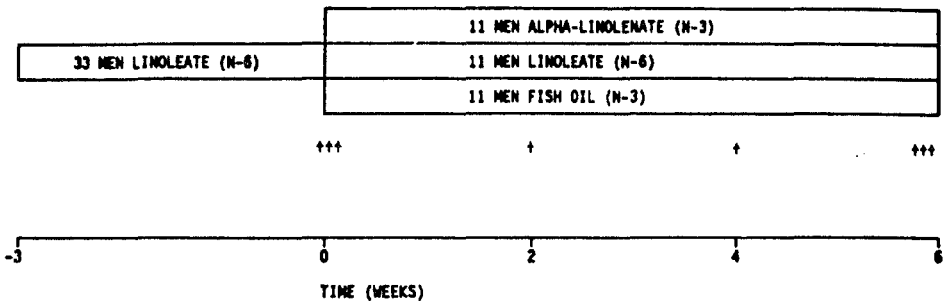
* Significantly higher than during fish oil and fish oil-cholesterol diets ($p < 0.01$ on paired t test).

L'apo A_I diminue de façon significative avec l'huile de poisson et son taux se maintient quand on rajoute à cette huile, du cholestérol.

L'huile de poisson protège donc les sujets lors d'une augmentation de consommation de cholestérol, en ce qui concerne l'apo A_I.

. **Abbey et al.,** 1990 (1) ont voulu comparer alors les effets des acides gras n-3 d'origine végétale et marine avec des acides gras n-6.

Figure 15 selon Abbey et al.



Experimental design.

Le protocole expérimental est expliqué par la figure 15.

. l'huile de carthame apporte l'acide linoléique

. l'huile de lin apporte l'acide α linolénique

. l'huile de poisson MaxEPA (R) (tableau XXVI)

Tableau XXVI selon Abbey et al. (1)

Composition of Supplement per 188 g (Average Daily Portion)

Nutrient	Supplement		
	Safflower oil	Linseed oil	Fish oil
Energy (MJ)*	1.29	1.29	1.29
Protein (g)*	6.5	6.5	6.5
Carbohydrate (g)*	8.2	8.2	8.2
Total lipid (g)*	28.3	28.3	28.3
Cholesterol (mg)†	62	60	62
Saturated fatty acids (g)†	6.2	6.4	6.8
C12:0–C16:0 saturated fatty acids (g)†	4.5	4.9	5.1
Monounsaturated fatty acids (g)†	6.2	7.0	6.2
Polyunsaturated fatty acids (g)†	14.5	13.5	13.9
N-6 polyunsaturated fatty acids (g)†	14.3	4.3	10.2
N-3 polyunsaturated fatty acids (g)†	0.2	9.2	3.8
N-6/N-3†	76	0.5	1.2

*Calculated from food tables. †Chemically analyzed.

Résultats : voir tableau XXVII.

Tableau XXVII selon Abbey et al. (1)

Effects of Various Dietary Lipids on Apolipoproteins

Apolipoprotein	Supplement					
	Safflower oil		Linseed oil		Fish oil	
	0	6 weeks	0	6 weeks	0	6 weeks
Apo B	1.35±0.40	1.30±0.37	1.66±0.66	1.60±0.66	1.51±0.66	1.42±0.27‡
Apo A-I	1.49±0.17	1.39±0.20‡	1.52±0.20	1.40±0.23†	1.53±0.13	1.38±0.23 ‖
Apo A-II	56.5±7.9	55.5±9.3	60.3±6.8	55.4±11.0‡	59.3±6.9	51.2±5.7§
Apo A-I/apo A-II	2.65±0.30	2.57±0.37‡	2.55±0.20	2.52±0.23	2.61±0.23	2.74±0.33*†§
VLDL apo B	0.14±0.10	0.16±0.11	0.26±0.17	0.23±0.14	0.21±0.14	0.11±0.11
IDL apo B	0.04±0.03	0.03±0.02	0.05±0.02	0.05±0.02	0.04±0.02	0.03±0.01
LDL apo B	1.17±0.42	1.11±0.40	1.35±0.68	1.28±0.68	1.26±0.35	1.28±0.31

Values are given in g/l and are the mean±SD.
*$p<0.05$ compared to safflower oil, †$p<0.01$ compared to safflower oil, ‡$p<0.05$ compared to basel ne, §$p<0.01$ compared to baseline, ‖ $p<0.001$ compared to baseline.
Apo=apolipoprotein. See the legend for Table 2 for an explanation of the other abbreviations.

L'apo A_I diminue dans les trois groupes sans différence entre les trois.

Le ratio apo A_I/apo A_{II} diminue avec les huiles végétales mais augmente avec l'huile de poisson de 5%.

Cette augmentation est imprévisible. Comme les particules contiennent l'apo A_I et l'apo A_{II} selon un ratio fixe de 2/1, une augmentation signifie qu'il y a :

. **augmentation du nombre de particules contenant seulement l'apo A_I**

. diminution des particules contenant l'apo A_I et l'apo A_{II}.

La fraction HDL_2 contenant de façon prédominante apo A_I, cela signifie qu'il y a **augmentation des HDL_2** et donc diminution des facteurs de risques cardiovasculaires.

. **Nestel et al.**, 1984 (82) en arrivaient à la même conclusion, en comparant les acides gras polyinsaturés marins de la série ω_3 aux acides gras de la série ω_6 de l'huile de carthane.

A savoir, **diminutionde l'apo A_I dans les deux cas**.

. **Ribeiro et al.**, 1992 (93) étudiant les effets des huiles de poisson sur **l'expression des gènes de l'apo A_I** sur le **foie du rat,** concluent qu'il y a une **diminution de la synthèse et de la secrétion de l'apo A_I sans modification de l'ARNm de l'apo A_I.**

Ceci est intéressant et permet de dire qu'il y a une modification post transcriptionnelle.

CONCLUSION

Le poisson entier n'est donc d'aucune influence sur l'apo A_I.

L'huile de poisson, par contre, **diminue le taux d'apo AI comme les huiles végétales** contenant des acides gras polyinsaturés (n-3 ou n-6).

Et les huiles de poisson protège l'organisme lors de consommation de cholestérol en maintenant le taux d'apo A_I à son niveau initial.

IV.-3.2.4.- Application : effets du lait sur l'apo A_I (80)

. **Maruyama et al.**, 191 (68) apportent une belle illustration de tout ce qui vient d'être décrit concernant les graisses.

Car ils étudient **les effets du lait entier et du lait écrémé** sur les apolipoprotéines de femmes ménopausées.

Ils s'aperçoivent que le **lait entier entraine une augmentation de l'apo A_I**.

Sans nul doute à cause **des acides gras saturés**.

Alors que le lait écrémé **n'apporte aucune modification** au taux d'apo A_I.

Car il est dépourvu de graisses.

IV.3.3.- Mode d'administration des graisses

IV.3.3.1.- Allaitement et nutrition infantile (41, 44, 48, 89)

. **Boediman et al.**, 1989 (13) ont exploré le bilan lipidique lors de la première année de la vie.

Ils constituent des groupes d'enfants nés à terme ou prématurés et nourris au sein ou au lait commercial.

Après 4 semaines, **l'apo A_I a augmenté et atteint un taux stable,** mais reste cependant inférieur au taux de l'adulte. Et cette variation est similaire pour tous les groupes d'enfants.

Ceci-veut-il signifier que la **nutrition n'aurait pas d'influence sur le taux d'apo A_I** lors de la première année de la vie ?

C'est ce que nous allons essayer d'argumenter.

. **Fall et al.**, 1992 (30) se demandent si la **composition du lait** donné aux enfants, riche en cholestérol et en acides gras saturés, pouvait influencer le métabolisme lipidique au cours de la vie.

Ils ont donc mesuré les lipides sanguins d'un groupe d'hommes nés en Angleterre, où depuis 1911 on notait la façon dont sont nourris les bébés, sein ou biberon, et la date du sevrage : 485 hommes participent à l'étude. Ils ont également relevé ensuite les décès par maladies cardiovasculaires, en relation avec le type de nourriture de l'enfant.

Résultats : voir tableau XXVIII.

Tableau XXVII selon Fall et al. (30)

("breast fed" = nourris au sein)

Mean serum lipid concentrations, height, body mass index, percentage of smokers and men of low social class in 485 men aged 59-70 according to infant feeding

	Breast and bottle fed n = 116	Breast fed: Weaned at 1 year n = 253	Breast fed: Not weaned at 1 year n = 91	Bottle fed n = 25	All groups No of men n = 485	Standard deviation
Cholesterol mmol/l	6·6	6·6	6·9*	7·0*	6·7 485	1·2
Non-fasting cholesterol mmol/l	6·4	6·4	6·9**	7·1**	6·5 431	1·2
Low density lipoprotein cholesterol mmol/l	4·6	4·6	5·0**	5·1*	4·7 470	1·1
High density lipoprotein cholesterol mmol/l	1·2	1·2	1·2	1·2	1·2 470	0·3
Low density lipoprotein:high density lipoprotein	3·8	3·8	4·2**	4·2	3·9 470	1·5
Triglyceride mmol/l †	1·4	1·4	1·5	1·4	1·4 485	1·6
Apolipoprotein A1 g/l †	1·31	1·30	1·29	1·35	1·30 466	1·2
Apolipoprotein B g/l †	1·08	1·08	1·14	1·14	1·09 464	1·3
Lp(a) lipoprotein mg/l †	92	100	96	83	97 469	3·6
Height m	1·71	1·72	1·72	1·72	1·72 485	0·07
Body mass index kg/m	26·5	27·0	27·1	27·1	26·9 485	3·5
% Current smokers	23	28	27	28	27 482	44
% Current social class IV or V	25	24	29	24	25 480	43
% social class IV or V at birth	46	48	64**	50	51 458	50

*: p < 0·05, **p < 0·01, comparison with breast and bottle fed and breast fed and weaned groups.
† Logarithms were used in the analysis therefore means and standard deviations are geometric.

Il n'y a **aucune différence entre les groupes, en ce qui concerne le taux d'apo A_I.**

Ainsi l'alimentation de la première année n'influence pas ou peu le taux d'apo A_I chez l'adulte.

CONCLUSION

Le taux d'apo A_I de l'adulte ne semble pas être influencé par le type d'alimentation infantile. Pourtant, on sait que le lait humain possède une haute teneur en graisses : mais celles-ci apportent les acides gras essentiels en quantité adéquate, nécessaires à la croissance cellulaire et au développement neurologique.

IV..3.3.2.- Nutrition parentérale (8,40)

. **Forte et al.**, 1989 (31) étudient les lipides et les sous-classes de HDL **sur 22 nouveaux nés**, nourris par **nutrition parentérale**.
C'est le cas de beaucoup de prématurés à qui l'on donne de la graisse en intra-veineux pour les effets précités au chapitre IV.3.3.1.

Résultats : **L'apo A_I des prématurés, recevant une nutrition parentérale riche en graisses, augmente significative.**
La nutrition parentérale riche en graisses améliore donc l'état nutritionnel des prématurés en stimulant la synthèse hépatique de l'apo A_I associée au métabolisme des HDL.

. **Goulet al.,** 1992 (36) confirment cette hypothèse en étudiant l'effet de **l'administration de triglycérides à chaine moyenne** en nutrition parentérale chez l'enfant.

Résultats après 6 mois de nutrition parentérale totale : dès le premier mois, le **taux d'apo A_I augmente de façon significative** et celui encore jusqu'au sixième mois.

CONCLUSION

La nutrition parentérale de graisses maintient un taux de synthèse d'apo A_I élevé. Et donc améliore l'état nutritionnel de ces enfants en apportant les calories nécessaires

IV.4.- APOLIPOPROTEINES A_I ET FIBRES ET CEREALES

IV.4.1.- Chez l'homme (53,59,108)

On sait globalement que **les fibres alimentaires absorbent les acides biliaires**, donc qu'elles affectent l'absorption du cholestérol qui a besoin d'eux pour diffuser dans l'entérocyte.

. **Knutson et al.**, 1990 (55) ont tenté une expérience intéressante qui va nous permettre de comprendre globalement le rôle des fibres sur le métabolisme des lipides et, en particulier, sur l'apo A_I.
Des études antérieures ont prouvé que les **travailleurs postés** étaient plus sujets aux maladies cardiovasculaires que les autres.
Le but de Knutson et al. est de déterminer la cause des troubles du métabolisme des lipides. Les travailleurs postés ont-il des changements d'habitudes alimentaires ?
Les sujets de l'expérience postulent pour un emploi et vont être partagés en travailleurs de jour et travailleurs postés.

Résultats : Tableaux XXIX, XXX, XXXI et XXXII.

Avant l'emploi, les deux groupes n'ont pas de différences d'habitudes alimentaires (tableaux XXIX et XXX), ni de différences de profil lipidique.

Tableau XXIX selon Knutson et al. (55)

Subject characteristics in day and shift workers at baseline examination (two tailed test)

	Day workers (n = 13)		Shift workers (n = 12)		
	Mean	SD	Mean	SD	p
Age	25·6	6·4	21·0	4·4	0·05
Weight (kg)	71·0	8·1	78·5	9·6	0·05
Height (cm)	177·3	5·4	179·1	6·8	NS
BMI	22·6	2·2	24·5	3·3	0·05
Systolic blood pressure	124	10	132	13	0·05
Diastolic blood pressure	68	8	71	11	NS
Smokers	2 (15%)		1 (8%)		NS
Cholesterol (mmol/l)	5·0	0·9	4·0	0·6	0·01
Triglycerides (mmol/l)	1·0	0·3	1·0	0·5	NS
apoB (g/l)	1·03	0·19	0·84	0·20	0·01
apoA-1 (g/l)	1·17	0·20	1·17	0·29	NS
apoB/apoA-1	0·91	0·22	0·76	0·26	NS
GGT (μkat/l)	0·31	0·15	0·27	0·10	NS

apoB = Apolipoprotein-B.
apoA-1 = Apolipoprotein-A1.

Tableau XXX (55)

Intake of nutrients in day and shift workers at baseline examination (two tailed test)

	Day workers (n = 13)		Shift workers (n = 12)		
	Mean	SD	Mean	SD	p
Energy (kcal)	2762	381	2563	567	NS
Protein (g)	97	13	92	20	NS
Fat (g)	119	18	115	35	NS
Carbohydrate (g)	299	77	271	68	NS
Retinolekv (mg)	1·4	1·1	1·3	1·2	NS
Vitamin B_6	2·3	0·3	1·9	0·5	0·05
Vitamin B_{12} (μg)	8·1	4·5	8·3	4·2	NS
Vitamin C (mg)	85	32	45	25	0·001
Vitamin D (μg)	6·9	2·7	6·2	3·0	NS
Calcium (mg)	1273	377	1355	390	NS
Iron (mg)	19	1·8	18	3·3	NS
Magnesium (mg)	376	64	320	61	0·05
Zinc (mg)	11·3	2·1	10·4	2·5	NS
Phosphorus (mg)	1687	296	1604	367	NS
Cholesterol (g)	0·42	0·11	0·36	0·14	NS
Saccharose (g)	58	42	50	24	NS
Fibres (g)	16·6	3·0	15·1	3·2	NS
P/S-ratio	0·36	0·08	0·40	0·08	NS

Tableau XXXI (55)

Changes in subject characteristics from baseline examination to follow up (one tailed t test)

	Day workers		Shift workers		Shift v day workers
	Change %	p	Change %	p	p
Intake of:					
Protein	− 5	NS	−13	0·04	NS
Fat	− 1	NS	−12	0·05	NS
Phosphorus	− 4	NS	−13	0·04	NS
Saccharose	− 8	NS	45	NS	0·07
Fibres	1	NS	−19	0·03	0·03
P/S-ratio	− 2	NS	8	0·01	NS
Systolic BP	− 5	0·04	− 9	0·02	NS
Diastolic BP	4	NS	4	NS	NS
Cholesterol	− 1	NS	3	NS	NS
Triglycerides	28	NS	25	NS	NS
apoB	1	NS	8	0·03	NS
apoA-1	− 2	NS	3	NS	NS
apoB/apoA-1	5	NS	18	0·001	0·07

Tableau XXXII selon Knutson et al. (55)

Pearson correlation coefficients between changes in nutrient intake and changes in apoA-1, ApoB, and the ratio of apoB to apoA-1

Dietary item	*apoB*	*apoA-1*	*apoB/ApoA-1*
Energy	−0·09	−0·02	−0·05
Protein	−0·08	0·03	−0·09
Carbohydrate	−0·11	0·01	−0·14
Fat	−0·01	−0·08	0·17
Fibres	−0·28	0·14	−0·43*
Saccharose	−0·07	−0·04	−0·07

*p = 0·05

Le tableau XXXI nous montre les **changements d'habitudes alimentaires pour les postés** au bout de six mois de travail : il y a **réduction de la consommation de fibres**, par réduction de la consommation de **légumes**.

L'apo A_I diminue pour ces postés.

Le tableau XXXII montre une corrélation (positive mais faible) entre la baisse d'apo A_I et la diminution de la consommation de fibres.

Les fibres ont donc une petite influence sur l'apo A_I.

Prenons le cas des **fibres dans les céréales**, céréale par céréale : nous verrons que l'influence est plus minine.

. **Uusitupa et al.**, 1992 (109) étudient les effets de **l'avoine** et du **blé** sur les apolipoprotéines, chez les **personnes hypercholestérolémiques**.

Ils n'observent **aucune variation pour l'apo A_I** après une période de régime enrichi en céréales.

. **Anderson et al.**, 1991 (3) comparent à leur tour les effets **des fibres solubles : son d'avoine** avec les effets des fibres insolubles : son de blé sur le taux d'apo AI, également sur des hypercholestérolémiques.

Le régime est présenté dans le tableau XXXIII :

"Wheat bran" = son de blé

"Oat bran" = son d'avoine.

Le régime de contrôle (de base) est typiquement américain.

Tableau XXXIII selon Anderson et al. (3)

Nutrient, energy, and fiber intakes on control, oat-bran, and wheat-bran diets

Component	Wheat bran		Oat bran	
	Control	Treatment	Control	Treatment
Energy				
(kJ)	9 527 ± 335*	9 414 ± 389	10 042 ± 251	9 924 ± 318
(kcal)	2 277 ± 80	2 250 ± 93	2 400 ± 60	2 372 ± 76
Protein				
(g)	95 ± 4	91 ± 4	96 ± 2	95 ± 3
(%)	16	16	16	16
Carbohydrate				
(g)	244 ± 8	243 ± 11	258 ± 7	258 ± 7
(%)	43	43	43	43
Simple	125 ± 6	121 ± 5	130 ± 4	130 ± 4
Complex	122 ± 4	121 ± 6	128 ± 4	128 ± 5
Fatty acids				
(g)	104 ± 4	102 ± 4	110 ± 3	107 ± 4
(%)	41	41	41	41
Saturated	34 ± 1	31 ± 2	35 ± 1	31 ± 2
Monounsaturated	45 ± 3	43 ± 3	48 ± 1	47 ± 2
Polyunsaturated	20 ± 2	24 ± 2	22 ± 1	24 ± 1
Cholesterol (mg)	444 ± 2	436 ± 6	440 ± 3	411 ± 2
Total fiber (g)	18 ± 1	34 ± 1	19 ± 1	34 ± 1
Soluble fiber (g)	5.6 ± 0.3	7.8 ± 0.3	6.0 ± 0.2	13.4 ± 0.3†

* $\bar{x}$ ± SE: n = 10 per group. Values are for food intakes weighed on a metabolic ward.
† Significantly different from wheat-bran diet. $P < 0.001$.

Résultats : Tableau XXXIV

Serum lipid and weight responses to control and treatment diets*

	Wheat bran	Oat bran
Total cholesterol (mmol/L)	6.26 ± 0.31 (−4.4 ± 3.0)	6.87 ± 0.40 (−12.8 ± 2.2)†‡
Triglycerides (mmol/L)	2.16 ± 0.21 (−10.4 ± 5.0)§	2.10 ± 0.23 (−10.2 ± 5.0)
LDL cholesterol (mmol/L)	3.18 ± 0.24 (−5.5 ± 5.2)	3.76 ± 0.26 (−12.1 ± 3.5)‖
IDL cholesterol (mmol/L)	1.01 ± 0.10 (+6.3 ± 10.6)	1.13 ± 0.14 (−11.1 ± 5.0)
VLDL cholesterol (mmol/L)	0.93 ± 0.13 (−4.7 ± 7.5)	0.92 ± 0.17 (−4.9 ± 15.6)
HDL cholesterol (mmol/L)	0.77 ± 0.04 (−3.1 ± 4.1)	0.85 ± 0.05 (−7.4 ± 4.2)
HDL_2 cholesterol (mmol/L)	0.12 ± 0.02 (−4.3 ± 14.8)	0.10 ± 0.02 (+22.7 ± 30.6)
HDL_3 cholesterol (mmol/L)	0.65 ± 0.03 (−0.9 ± 4.2)	0.75 ± 0.04 (−7.0 ± 4.1)
LDL-HDL ratio	4.16 ± 0.29 (−2.2 ± 4.1)	4.59 ± 0.42 (−3.7 ± 5.0)
Apolipoprotein B-100 (g/L)	1.13 ± 0.05 (−0.8 ± 7.2)	1.26 ± 0.07 (−13.7 ± 2.9)†
Apoliproprotein A-I (g/L)	1.09 ± 0.05 (+2.2 ± 5.1)	1.19 ± 0.03 (−4.1 ± 2.5)
Weight (kg)	80.4 ± 4.0 (−1.0 ± 0.4)†	82.1 ± 2.4 (−1.4 ± 0.2)†

* $\bar{x}$ ± SE. Percent change from control in parentheses.
†§‖ Significantly different from control: †$P < 0.001$. §$P < 0.05$. ‖$P < 0.005$.
‡ Significantly different from wheat bran. $P < 0.05$.

L'apo A_I n'est pas affectée par l'adjonction de céréales dans le régime.

. **Sanders et al.**, 1992 (95) s'intéressent à l'influence du **son de riz**.
Ils n'observent **aucune variation de l'apo A_I.**

. **Anderson et al.**, 1992 (4) étudient l'influence de la **graine de psyllium**.
Ils n'observent **aucune variation de l'apo A_I.**

IV.4.2.- Chez l'animal

. **Nishina et al.**, 1991 (83) comparent les effets de **plusieurs types de fibres chez le rat.**
Chaque régime expérimental contient 8% de l'une ou l'autre des fibres testées :

. **pectine (fibre soluble)**
. cellulose
. avoine
. blé

Après 4 semaines, seule **la pectine semble avoir une influence en diminuant le taux d'apo A_I.**

. **Redard et al.,** 1992 (92) confirme l'absence d'influence de la cellulose et de l'avoine sur l'apo A_I du rat.

CONCLUSION

Les fibres alimentaires apportées par différentes sortes de légumes semblent permettre de garder un taux d'apo A_I normal.

Par contre, les fibres isolées apportées soit par l'avoine, soit par le blé, le riz ou la graine de psyllium, ne sont d'aucune influence sur le taux d'apo A_I.

Ceci est vérifié chez l'homme et chez le rat.

Seule la pectine, fibre soluble, semble abaisser le taux d'apo A_I chez le rat.

IV.5.- APOLIPOPROTEINE A_I ET SUCRE

En ce qui concerne les apolipoprotéines A_I, les effets d'un régime sucré n'ont été étudiés que **sur l'animal**.

. **Strobl et al.**, 1988 (106) ont étudié les effets d'un régime sucré sur la biosynthèse de l'apo A_I, sur le foie du rat.

La base de cette étude reposait sur le fait qu'un régime **riche en sucre augmente la synthèse et la secrétion des VLDL par le foie**.

L'expérience est réalisée sur des cultures d'hépatocytes. Pour évaluer l'effet du régime sucré, **on mesure l'accumulation de l'apo A_I au niveau de la média des hépatocytes.**

Tableau XXXV selon Strobb et al. (106)

Effect of a sucrose-rich diet on accumulation of apolipoproteins and triglycerides in media of rat hepatocyte cultures

Primary hepatocyte cultures were prepared from rats fed a sucrose-rich diet for 3 weeks and from controls. Accumulation of apolipoproteins in the culture media was determined by radioimmunoassay. Results (mean ± S.D.) are given in ng or μg/mg cell protein/h for apolipoproteins or triglycerides (TG), respectively.

Diet	ApoE	ApoB	ApoA-I	TG
Control	138.4 ± 22.2 (n = 16)	30.5 ± 8.6 (n = 22)	8.1 ± 1.1 (n = 8)	2.5 ± 0.3 (n = 5)
Sucrose	263.8 ± 57.2[a] (n = 5)	36.0 ± 10.6 (n = 5)	6.5 ± 1.6 (n = 5)	3.5 ± 0.2[a] (n = 3)

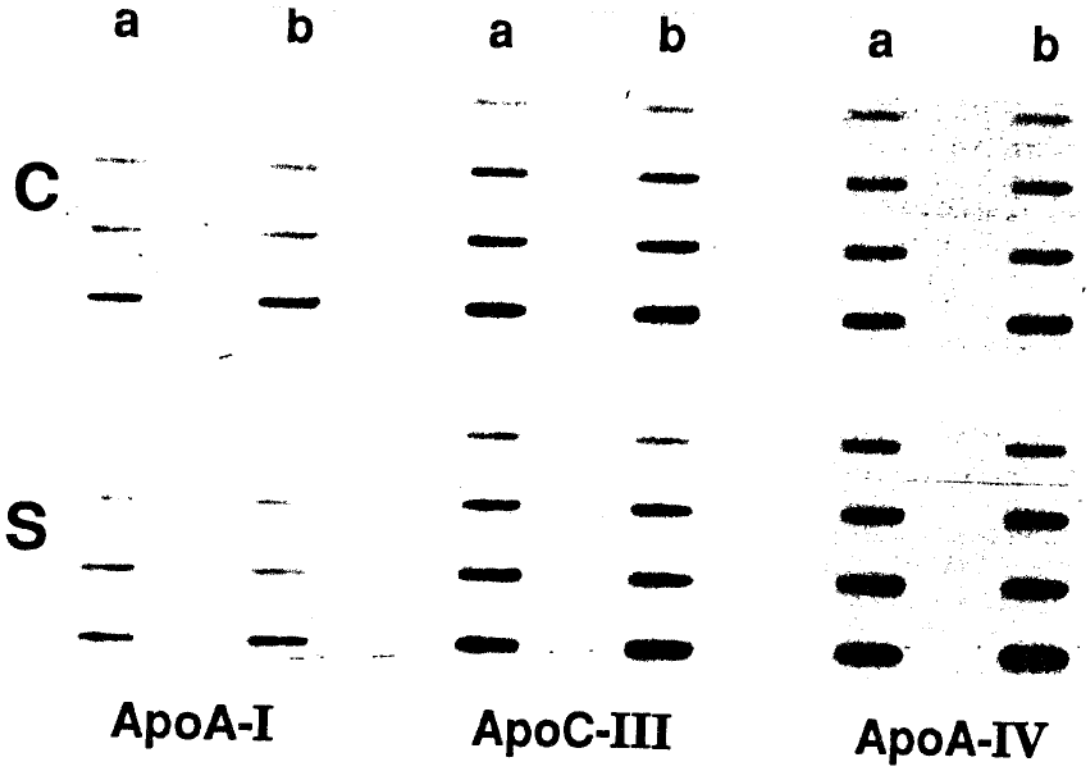
[a] $p < 0.01$, unpaired t test.

Résultats : voir tableau XXXV.

Il n'existe **pas de différence significative pour l'apo A_I** entre les rats contrôlés et les rats nourris au sucre.

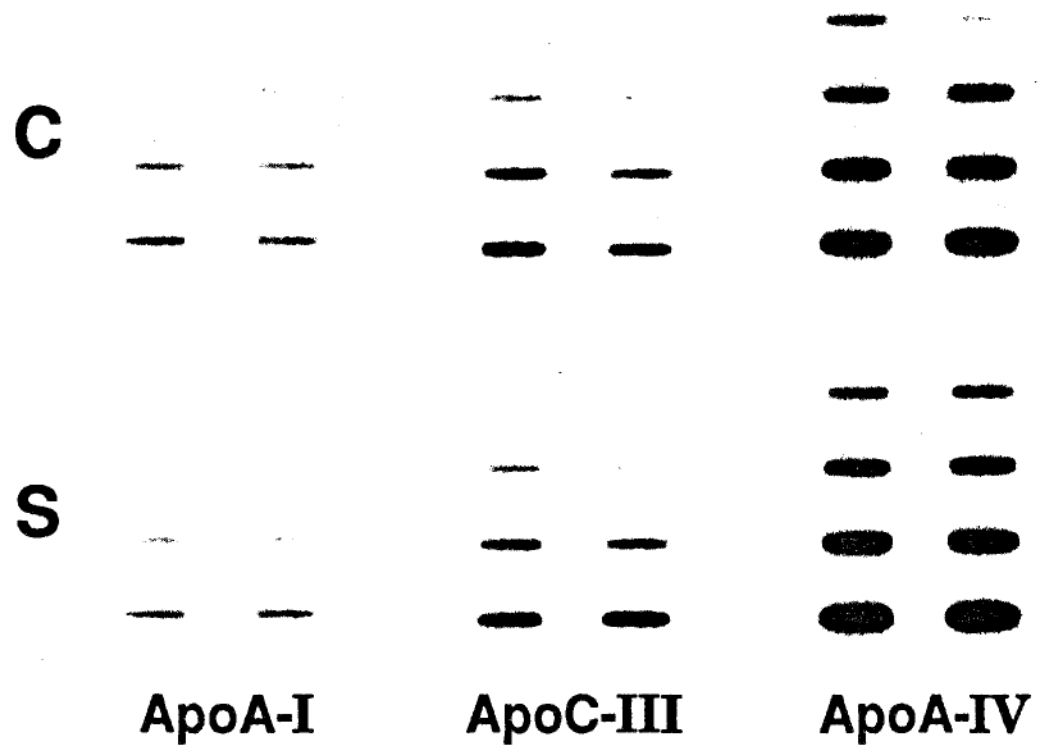
. **Radosavljevic et al.**, 1992 (91) ont essayé de comprendre les mécanismes impliqués dans la régulation de la biosynthèse des apolipoprotéines.

Figure 16 selon Radosavljevic et al. (91)



Autoradiogram of slot blots of total liver RNA from control (C) or sucrose (S) fed rats hybridized to ^{32}P-labeled apo A-I, apo C-III and apo C-IV cDNA. Total RNA (0.5, 1.0, 2.0, 4.0 μg) of two pools, (a, b) each consisting of two rat livers were applied to nitrocellulose membranes.

Figure 17 selon Radosavljevic et al. (91)



(a) Autoradiogram of slot blots of hepatocyte nuclear RNA hybridized to ^{32}P-labeled apo A-I, apo C-III and apo A-IV cDNA. Increasing doses of nuclear RNA (0.5, 1, 2, 4 μg) extracted from two pools each consisting of 2 animals of control (C) and sucrose (S) fed rats were applied to filters. (b) Northern blots of nuclear RNA of livers of control (C) and sucrose-fed (S) rats hybridized to ^{32}P-labeled apo A-I, apo C-III and apo A-IV cDNA; 10 μg (a, c) and 20 μg (b, d) of nuclear RNA pooled from 6 animals per dietary group were subjected to electrophoresis. The same blot was stripped and hybridized to the three different cDNA probes. The migration distance of molecular weight markers is shown on the left.

Ils ont donc **mesuré l'abondance de l'ARNm hépatique total et nucléaire de l'apo A_I,** chez des rats nourris au sucre.

Résultats : Voir tableaux XXXVI et figures 16 et 17.

Tableau XXXVI selon Radosavljevic et al. (91)

EFFECT OF SUCROSE-RICH DIET ON ABUNDANCE OF HEPATIC APO A-I, APO C-III, and APO A-IV mRNA

	Abundance of total cellular mRNA[a]	Abundance of nuclear RNA[b]
Apo A-I	93 ± 11	98 ± 15
Apo C-III	104 ± 15	104 ± 27
Apo A-IV	185 ± 21*	142 ± 22*

[a]Results are expressed as percentage of control and are mean ± S.D. of 5 independent sets of animals, each containing 4–6 rats fed the sucrose diet and 4–6 rats fed a control diet. In each set of animals, mRNA abundance was determined in individual animals or pools consisting of 2 animals.
[b]Results are means ± S.D. of 6 pools of animals per dietary group, each consisting of two animals.
*$P < 0.01$ (Mann-Whitney U-test).

On ne trouve pas de différence entre l'ARNm du noyau et l'ARNm total de l'apo A_I.

D'autre part, il n'existe **pas de différence significative** entre les rats contrôles et les rats nourris au sucre.

CONCLUSION

Chez le rat, un régime riche en sucre n'entraine pas de variation de la secrétion hépatique de l'apo A_I.

IV.6.- APOLIPOPROTEINE A_I ET ALCOOL (7)

. **Hartung et al.**, 1990 (43) étudient le cas de 49 hommes en bonne santé lors de 3 périodes :

. avant abstinence d'alcool

. après abstinence d'alcool

. après consommation de 1 à 3 bières par jour.

Résultats :

Après abstinence : l'apo A_I diminue de 7% et cela parallèlement au cholestérol HDL_2.

Après consommation régulière de bière : augmentation de l'apo A_I après 3 semaines, de façon significative.

. **Hojnacki et al.**, 1991 (47), remarquent que **l'abus chronique d'alcool** est souvent associé avec des hypertensions, des maladies cardiovasculaires et des morts subites.

Au contraire, **une consommation modérée régulière d'alcool** peut réduire les risques coronariens en élevant dans le sang le niveau des HDL antiathérogènes.

L'expérience est réalisée sur **des souris** pendant six mois :

. un groupe contrôle

. un groupe de buveurs réguliers

. un groupe de buveurs occasionnels mais de façon aigüe.

Protocole expérimental : voir tableau XXXVII.

Tableau XXXVII selon Hojnacki et al. (47)

ETHANOL CALORIC DISTRIBUTION AND DRINKING PATTERN

Day:	Mon Tues Wed Thurs		Fri Sat Sun		Avg. weekly
Treatment:	Daily caloric %		Daily caloric %		EtOH caloric %
Controls	Stock diet[a] (CHO, fat, protein)	= 64	Stock diet	= 64	
	+		+		
	carbohydrate supplement	= 36	carbohydrate	= 36	
	+		+		
	EtOH	= 0	EtOH	= 0	0%
		100%		100%	
Regular drinkers	Stock diet	= 64	Stock diet	= 64	
	+		+		
	carbohydrate	= 24	carbohydrate	= 24	
	+		+		
	EtOH	= 12	EtOH	= 12	12%
		100%		100%	
	Weekday		Weekend binge		
Binge drinkers	Stock diet	= 64	Stock diet	= 64	
	+		+		
	carbohydrate	= 30	carbohydrate	= 16	
	+		+		
	EtOH	= 6	EtOH	= 20	12%
		100%		100%	

[a] Stock diet consisted of Primate Liquid Diet #19 (Bio-Serv, Inc., Frenchtown, NJ) which supplied 64% of the energy for each group. To this was added carbohydrate (maltose-dextrin and sucrose) which provided 24–36% of calories and EtOH which contributed 0–12% calories depending on the treatment group.

Résultats : voir tableau XXXVIII.

Tableau XXXVIII selon Hojnacki et al. (47)

EFFECT OF DRINKING PATTERN ON LOW DENSITY LIPOPROTEIN AND HIGH DENSITY LIPOPROTEIN SUBFRACTIONS

Parameter	Treatment groups		
	Control	Regular drinkers	Binge drinkers
LDL cholesterol	72 ± 3[a,b]	72 ± 3[b]	82 ± 4[b]
Apolipoprotein B	102 ± 4[b]	101 ± 5[b]	120 ± 9[b]
HDL_2 (%)	76 ± 2[c,d]	82 ± 2[d]	79 ± 2
HDL_3 (%)	24 ± 2[d]	18 ± 2[d]	21 ± 2
HDL_2/HDL_3 ratio	3.3 ± 0.3	4.8 ± 0.6	3.9 ± 0.5
HDL_2 apolipoprotein A-I (mg/dl)	195 ± 20	230 ± 20	203 ± 30
HDL_3 apolipoprotein A-I (mg/dl)	60 ± 8	50 ± 4	54 ± 9

[a] LDL values represent mean ± SEM of 6 monthly measurements for 7 monkeys/group expressed as mg/dl.
[b] Binge drinker mean significantly different ($P < 0.05$) from means of other groups with superscript [b].
[c] HDL values represent mean ± SEM after 6 months of treatment for 5 monkeys/group.
[d] Regular drinker mean significantly different ($P < 0.05$) from means of other groups with superscript [d].

Après six mois de traitement décrit précédemment, **il y a augmentation de l'apo A_I des HDL_2 pour les buveurs réguliers**.

Pour les autres, pas de variation.

CONCLUSION

En ce qui concerne l'apo A_I, une consommation modérée mais régulière d'alcool, entraîne une augmentation de son taux dans les HDL2.

Mais une consomation aigüe occasionnelle n'affecte pas le taux d'apo A_I.

IV.7.- APOLIPOPROTEINE A_I ET CAFE

. **Sedor et al.**, 1991 (97) ont étudié le taux des apolipoprotéines en **présence et en absence de caféine**.

L'étude sur des femmes normocholestérolémiques dure 7 mois.

Résultats :

Il n'y a pas d'association apparente entre la consommation de café et le taux d'apo A_I.

IV.8.- APOLIPOPROTEINE A_I ET VITAMINES

. **Kumpusalo et al.**, 1990 (57) étudient l'effet d'une **supplémentation vitaminique** sur des sujets omnivores et des sujets lactovégétariens.

Avant la supplémentation : les lactovégétariens ont un taux d'apo A_I plus bas que celui des omnivores.

Résultats :

Chez les **lactovégétariens, pas de variation** de l'apo A_I.

Chez les **omnivores, diminution** de l'apo A_I.

S'agit-il d'une **adaptation métabolique** ?

IV.9.- APOLIPOPROTEINE A_I ET MINERAUX

IV.9.1.- Apolipoprotéine A_I et fer

. **Pietrangelo et al.**, 1990 (88) veulent connaitre la pathogénicité de la **surcharge hépatique en fer** sur le taux d'apo A_I.
Ils instaurent donc un régime surchargé en fer pendant 10 semaines afin d'étudier les effets sur l'expression du gène de l'apo AI, au niveau du foie du rat.

Résultats :
Après 10 semaines, il existe des dommages histologiques au niveau du foie, mais **aucune variation en ce qui concerne les ARNm transcrits spécifiquement par le foie, en particulier celui de l'apo A_I**.

IV.9.2.- Apolipoprotéine A_I et magnésium

. **Gueux et al.**, 1991 (38) étudient les effets **d'une déficience en magnésium** sur le taux d'apo AI.
Ils travaillent sur **des rats** pendant 8 jours.

Résultats :
La déficience en magnésium entraîne, par un mécanisme inconnu, **une augmentation de l'apo A_I dans les HDL**.

IV.9.3.- Apolipoprotéine A_I et zinc

. **Koo et al.** 1989 (56) étudient l'effet d'une déficience en zinc sur la composition des sous-classes de HDL, chez des rats. 3 groupes :

. "ZD" : déficients en zinc

. "PF" : "pair-fed"

. "CT" : groupe contrôle.

Résultats : Voir figure 18 et tableaux XXXIX et XXXX

Plusieurs sous-classes de HDL se distinguent :

. HDL-E_0 = ne contiennent pas d'apo E

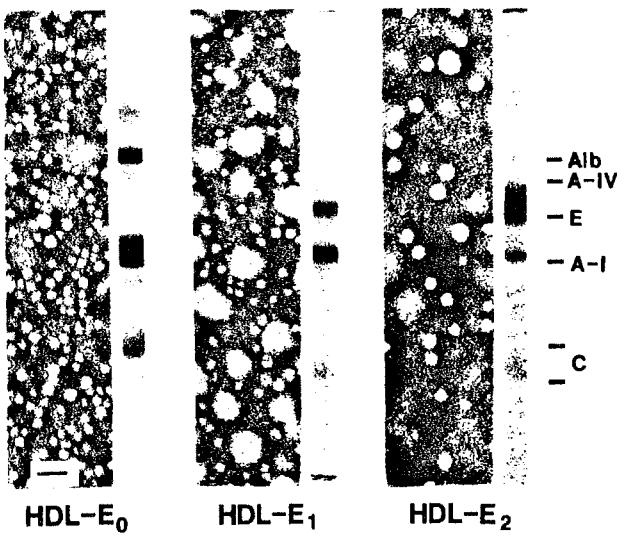
. HDL-E_1 = les apo E représentent 20-25% des apoprotéines totales

. HDL-E_2 = 67-73% d'apo E.

La déficience en zinc entraîne **une diminution du taux d'apo A_I dans les HDL-E_0 surtout.**

La déficience entraînerait donc une diminution de synthèse ou de secrétion des HDL par le foie et l'intestin. Car le zinc serait un régulateur des gènes des apolipoprotéines.

Figure 18 selon Koo et al. (56)



Comparisons of apolipoprotein profiles and particle sizes of the HDL subclasses as obtained from CT rats. Marker bar: 24 nm.

Tableau XXXIX selon Koo et al. (56)

Effect of zinc deficiency on the percent composition of the apolipoproteins of plasma HDL subclasses*

	Apolipoprotein			
	A-IV	E	A-I	C
		%		
HDL-E_0				
ZD	3.3 ± 0.7	0	70.1 ± 2.0	26.6 ± 2.9
PF	2.4 ± 0.8	0	69.4 ± 1.7	28.2 ± 2.3
CT	2.2 ± 0.5	0	66.6 ± 1.1	31.2 ± 1.0
HDL-E_1				
ZD	3.6 ± 0.8[a]	19.9 ± 2.7	56.8 ± 3.4	19.7 ± 2.6
PF	2.6 ± 0.4[ab]	25.2 ± 2.0	53.5 ± 3.5	18.7 ± 2.8
CT	1.1 ± 0.5[b]	25.0 ± 2.2	49.4 ± 3.9	24.5 ± 3.9
HDL-E_2				
ZD	0	67.8 ± 0.7[a]	23.1 ± 1.7[a]	9.1 ± 1.9
PF	0	67.1 ± 1.2[a]	25.9 ± 0.7[a]	7.0 ± 1.5
CT	0	73.4 ± 1.7[b]	17.7 ± 1.0[b]	8.9 ± 1.7

* $\bar{x}$ ± SEM; n = 5 for ZD and CT, n = 4 for PF. Values in the same column not sharing a common superscript are significantly different ($p < 0.05$). Zero (0) indicates nondetectable or trace amounts as measured with the method used.

Tableau XXXX selon Koo et al. (56)

Estimated plasma levels of apolipoproteins as distributed among HDL subclasses*

	Apolipoprotein			
	A-IV	E	A-I	C
		mg/L		
HDL-E_0				
ZD	9.8 ± 2.2	0	208.1 ± 13.9[a]	77.5 ± 7.9[a]
PF	12.4 ± 5.5	0	341.0 ± 19.8[b]	142.6 ± 13.5[b]
CT	10.1 ± 2.5	0	306.0 ± 27.3[b]	143.2 ± 12.6[b]
HDL-E_1				
ZD	1.0 ± 0.3	5.6 ± 1.6	15.1 ± 2.9	5.0 ± 0.9
PF	1.2 ± 0.2	11.8 ± 1.6	24.7 ± 1.8	8.9 ± 1.8
CT	0.5 ± 0.3	10.3 ± 1.8	19.5 ± 1.9	10.2 ± 2.4
HDL-E_2				
ZD	0	29.0 ± 2.4[a]	9.8 ± 1.4	3.8 ± 0.8[a]
PF	0	42.0 ± 2.7[a]	15.9 ± 1.0	4.3 ± 1.1[a]
CT	0	67.4 ± 10.6[b]	16.0 ± 2.6	7.8 ± 3.9[b]

* $\bar{x}$ ± SEM; n = 5 for ZD and CT, n = 4 for PF. Values in the same column not sharing a common superscript are significantly different (p < 0.05).

IV.10.- APOLIPOPROTEINE A_I ET CIGARETTE

Le cholestérol et l'apo B augmentent avec l'âge alors que l'apo A_I semble être indépendante de l'âge.

Les effets de la cigarette sur les concentrations des apolipoprotéines semblent être proéminents chez les lourds fumeurs.

. **Cuesta et al.**, 1989 (20) reportent les effets de l'âge et de la cigarette sur l'apo AI chez des hommes de 20 à 65 ans.

Résultats : voir tableaux XXXXI et XXXXII

Tableau XXXXI selon Cuesta et al. (20)

AGE DEPENDENCE OF SERUM LIPIDS AND APOLIPOPROTEINS IN NON-SMOKERS

	Age (yrs)		
	20–29	30–39	> 40
Cholesterol (mmol/l)	4.63 ± 0.88 [a] (69)	5.21 ± 0.90 [b] (42)	5.40 ± 0.82 [b] (36)
Triglycerides (mmol/l)	0.99 ± 0.33 [a] (80)	1.25 ± 0.42 [b] (42)	1.37 ± 0.58 [b] (31)
HDL-cholesterol (mmol/l)	1.60 ± 0.26 [a] (68)	1.50 ± 0.28 [a] (42)	1.54 ± 0.33 [a] (36)
LDL-cholesterol (mmol/l)	2.67 ± 0.90 [a] (66)	3.17 ± 0.90 [b] (42)	3.25 ± 0.92 [b] (34)
Cholesterol/ HDL-cholesterol	2.98 ± 0.75 [a] (68)	3.60 ± 1.00 [b] (42)	3.61 ± 0.93 [b] (34)
Apolipoprotein A-I (g/l)	1.37 ± 0.37 [a] (82)	1.68 ± 0.39 [a] (42)	1.70 ± 0.39 [a] (42)
Apolipoprotein B (g/l)	0.88 ± 0.24 [a] (80)	0.94 ± 0.21 [ab] (42)	1.02 ± 0.28 [b] (42)
Apolipoprotein A-I/apolipoprotein B	2.01 ± 0.88 [a] (80)	1.90 ± 0.71 [a] (42)	1.83 ± 0.71 [a] (42)

Values are mean ± SD. Number of observations is given in parentheses. Values in horizontal row bearing different letters are significantly (at least $P < 0.01$) different. Values in horizontal row bearing the same letter are not-significantly different.

L'apo A_I n'est pas affecté par l'âge chez l'homme .

Dans le **groupe fumeurs de 20 à 29 ans** : l'apo A_I **diminue avec l'augmentation du nombre de cigarettes**.

La différence est significative par rapport aux non fumeurs, à partir de 20 cigarettes par jour.

Puis avec l'âge, il n'y a plus de différence entre un fumeur et un non fumeur, en ce qui concerne le taux d'apo A_I.

L'apo AI n'est donc que très peu influencé par le taux de nicotine dans le sang.

Tableau XXXXII selon Cuesta et al. (20)

EFFECTS OF CIGARETTE SMOKING ON SERUM LIPIDS AND APOLIPOPROTEINS IN SUBJECTS AGED 20-29

	Non-smokers	10–20 cig./day	> 20 cig./day
Age (yrs)	25.3 ± 2.9 (80)	25.5 ± 2.6 (64)	25.50 ± 2.2 (49)
Cholesterol (mmol/l)	4.63 ± 0.88 (69)	4.81 ± 1.10 (56)	5.33 ± 1.02 (42)
Triglycerides (mmol/l)	0.99 ± 0.33 (80)	1.27 ± 0.50 (63)	1.14 ± 0.44 (49)
HDL-cholesterol (mmol/l)	1.60 ± 0.26 (68)	1.56 ± 0.27 (56)	1.49 ± 0.33 (42)
LDL-cholesterol (mmol/l)	2.67 ± 0.90 (66)	2.69 ± 1.08 (55)	3.32 ± 1.00 (42)
Cholesterol/ HDL-cholesterol	2.98 ± 0.75 (68)	3.20 ± 1.20 (56)	3.73 ± 1.00 (42)
Apolipoprotein A-I (g/l)	1.64 ± 0.37 (82)	1.62 ± 0.45 (64)	1.58 ± 0.40 (49)
Apolipoprotein B (g/l)	0.88 ± 0.24 (80)	0.90 ± 0.26 (64)	1.03 ± 0.31 (49)
Apolipoprotein A-I/apolipoprotein B	2.01 ± 0.88 (80)	1.99 ± 0.99 (64)	1.67 ± 0.68 (49)

Comparisons (*P*)	Groups	
	Non-smokers vs. 10–20 cig./day	Non-smokers vs. > 20 cig./day
Age	NS	NS
Cholesterol	NS	< 0.001
Triglycerides	< 0.001	< 0.05
HDL-cholesterol	NS	< 0.05
LDL-cholesterol	NS	< 0.01
Cholesterol/HDL-cholesterol	NS	< 0.001
Apolipoprotein A-I	NS	< 0.05
Apolipoprotein B	NS	< 0.01
Apolipoprotein A-I/apolipoprotein B	NS	< 0.05

NS = not significant. Number of subjects in parentheses.

EFFECTS OF CIGARETTE SMOKING ON SERUM LIPIDS AND APOLIPOPROTEINS IN SUBJECTS AGED 30-39

Comparisons (*P*)	Groups	
	Non-smokers vs. 10–20 cig./day	Non-smokers vs. > 20 cig./day
Age	NS	NS
Cholesterol	NS	NS
Triglycerides	NS	NS
HDL-cholesterol	NS	NS
LDL-cholesterol	NS	NS
Cholesterol/HDL-cholesterol	NS	< 0.05
Apolipoprotein A-I	NS	NS
Apolipoprotein B	< 0.05	< 0.01
Apolipoprotein A-I/apolipoprotein B	< 0.05	< 0.05

EFFECTS OF CIGARETTE SMOKING ON SERUM LIPIDS AND APOLIPOPROTEINS IN SUBJECTS AGED > 40

Comparisons (*P*)	Groups	
	Non-smokers vs. 10–20 cig./day	Non-smokers vs. > 20 cig./day
Age	NS	NS
Cholesterol	NS	NS
Triglycerides	NS	NS
HDL-cholesterol	NS	NS
LDL-cholesterol	NS	NS
Cholesterol/HDL-cholesterol	NS	< 0.05
Apolipoprotein A-I	NS	NS
Apolipoprotein B	NS	NS
Apolipoprotein A-I/apolipoprotein B	NS	NS

IV.11.- TABLEAU RECAPITULATIF

	Taux d'APO A_I
Régime à basses calories	Diminution puis augmentation
Dénutrition protéique	Homme : diminution Rat : pas de variation
Régime riche en cholestérol	Hypercholestémiques : augmentation Normocholémiques : pas de variation
Régime pauvre en graisses animales	Diminution
Diminution des acides gras saturés	Diminution
Acides gras polyinsaturés si graisses > 30% de l'énergie totale	Diminution
Acides gras monoinsaturés si graisses > 30% de l'énergie totale	Pas de variation ou diminution
Si graisses < 30% acides gras mono et polyinsaturés	Pas de variation
Huile de poisson	Diminution
Huile de poisson + Cholestérol alimentaire	Pas de variation
Allaitement et nutrition infantile	N'intervient pas sur le taux de l'adulte
Nutrition parentérale de graisses	Augmentation
Fibres : Avoine - blé - riz - psyllium	Pas de variation
Fibre soluble : pectine	Rat : diminution
Régime sucré	Rat : pas de variation
Alcool consommation chronique Alcool consommation occasionnelle aigüe	Augmentation dans les HDL_2 Pas de variation
Café	Pas de variation
Supplémentation vitaminique	Lactovégétariens : pas de variation Omnivores : diminution
Surcharge en fer	Pas de variation
Déficience en magnésium	Augmentation dans les HDL
Déficience en zinc	Diminution dans les HDL, surtout dans les HDL_{E-0}
Cigarette	Pas de variation

V.- APOLIPOPROTEINE A_{II}

ET NUTRITION

V.- APOLIPOPROTEINE A_{II} ET NUTRITION

V.1.- GENERALITES

V.1.1.- Localisation

L'apolipoprotéine A_{II} (apo A_{II}) est la deuxième apoprotéine, en quantité, des HDL et représente environ 20% de leur masse protéique.
Et elle peut être associée à d'autres lipoprotéines mais en quantité plus faible.

V.1.2.- Sites de synthèse

Ce sont le **foie** principalement et **l'intestin**.

V.1.3.- Concentration et demi-vie plasmatiques

Concentration : 0,3 à 0,4 g/l
Demi-vie : 4 jours.

V.1.4.- Structure

L'apo A_{II} est un **dimère** de 2 sous-unités identiques, de **77 acides aminés chacune**, de séquence connue, sous-unités reliées entre elles par un pont disulfure. Sa masse moléculaire apparente est de 17400 daltons.
La forme réduite, monomère, montre une **isoforme majeure de pHi 4,9-5,0** et plusieurs **isoformes mineures** plus alcalines et plus acides.
On ne sait pas si cela représente un réel polymorphisme ou si cela est dû à une modifciation post-translationnelle.

V.1.5.- Génétique

Le gène de l'apo A_{II} se trouve sur le **chromosome 1**.

V.1.6.- Fonctions

Comme les autres apolipoprotéines, l'apo A_{II} se lie aux lipides. **In vitro**, elle est connue pour sa capacité **à déplacer complètement l'apo A_I** des HDL et pour sa capacité **à inhiber la LCAT et l'efflux de cholestérol**. Mais on ne sait pas si cela a une signification physiologique.

V.2.- APOLIPOPROTEINE A_{II} ET CALORIES

V.2.1.- Cas de la réduction calorique

. **Shoji et al.,** 1991 et 1992 (102, 103) étudient l'effet d'un régime à très basses calories, décrit au chapitre IV.2.1.
Voir tableau V.

Résultats :

- **en première partie du régime : l'apo A_{II} diminue** comme l'apo A_I
- **en deuxième partie du régime : l'apo A_{II} diminue toujours** alors que l'apo A_I augmente.

Conséquences sur le ratio apo A_I / apo A_{II} :

- **en première partie du régime : le ratio reste stable**
- **en deuxième partie du régime : le ratio augmente.**

V.2.2.- Cas particulier de la dénutrition protéique

. Chez l'animal**, le rat, Peynet et al.**, 1992 (86) rappellent qu'un **régime très pauvre en protéines** (protéines 2% des calories totales) **n'affecte pas ou peu les concentrations plasmatiques des apolipoprotéines des HDL : apo A_I et apo A_{II} très peu.**
Par contre chez l'homme, l'apo A_{II} comme l'apo A_I semble **être un marqueur de l'état nutritionnel.**
Des **chutes d'apo A_{II}** ont été notées au cours du **kwashiorkor**.

. **Gouache et al.**, 1991 (35) confirment ces données en instaurant un régime restreint en protéique à des rats pendant 28 jours. .

Au quatorzième jour, **l'apo A_{II} est diminuée de 43%**.

CONCLUSION

La dénutrition protéique entraine une diminution de l'apo A_{II}, comme c'était le cas pour l'apo A_I.

V.3.- APOLIPOPROTEINE A_{II} ET GRAISSES

V.3.1.- Teneur des graisses

V.3.1.1.- Régime pauvre en graisses

. **Van-dokkum et al.**, 1991 (111) comparent un repas classique hollandais à un repas contrôle qui contient :

. **moins de graisses (35%)**

. moitié moins d'acides gras (saturés + monoinsaturés)

. deux fois plus d'acides gras polyinsaturés

L'apo A_{II} diminue avec ce repas contrôle qui contient moins de graisses.

V.3.2.- Nature des graisses

V.3.2.1.- Comparaison des graisses saturées et des graisses insaturées

. **Vega et al.**, 1982 (114) comparent un repas riche en acides gras à un repas riche en acides gras polyinsaturés, quant à leurs effets sur l'apo A_{II}.

L'apo A_{II} diminue dans les HDL proportionnellement à l'apo A_I, ce qui fait que le ratio apo A_I / apo A_{II} n'est pas affecté.

Voir tableau XXXXIII

"SF" = acides gras saturés

"PUSF" = acides gras polyinsaturés.

Tableau XXXXIII selon Vega et al. (114)

Ratios of cholesterol to protein and cholesterol to A-I in HDL

Patient	Diet	HDL-Chol/ Protein	HDL-Chol/ Plasma A-I	A-I/A-II
		ratio ± SD		
2	SF	0.26 ± 0.01	0.54 ± 0.01	2.4
	PUSF	0.26 ± 0.01	0.45 ± 0.02	2.5
	Δ(%)	0 (0)	0.05 (9)	
	P <	N.S.	N.S.	
3	SF	0.31 ± 0.04	0.40 ± 0.04	2.7
	PUSF	0.33 ± 0.03	0.44 ± 0.06	2.7
	Δ(%)	+0.02 (6)	+0.04 (10)	
	P <	N.S.	N.S.	
5	SF	0.32 ± 0.01	0.66 ± 0.1	2.8
	PUSF	0.32 ± 0.1	0.53 ± 0.1	2.8
	Δ(%)	0 (0)	0.13 (20)	
	P <	N.S.	N.S.	
6	SF	0.33 ± 0.02	0.42 ± 0.04	2.1
	PUSF	0.32 ± 0.01	0.36 ± 0.1	2.3
	Δ(%)	0.01 (3)	0.06 (14)	
	P <	N.S.	N.S.	
7	SF	0.33 ± 0.03	0.59 ± 0.1	3.3
	PUSF	0.37 ± 0.03	0.70 ± 0.1	2.5
	Δ(%)	+0.04 (12)	+0.11 (19)	
	P <	0.05	0.025	
8	SF	0.30 ± 0.004	0.70 ± 0.01	2.2
	PUSF	0.34 ± 0.01	0.83 ± 0.04	9.2
	Δ(%)	+0.04 (13)	+0.13 (19)	
	P <	0.0005	0.0005	
9	SF	0.27 ± 0.01	0.48 ± 0.02	2.4
	PUSF	0.31 ± 0.01	0.59 ± 0.04	2.6
	Δ(%)	+0.04 (15)	0.11 (23)	
	P <	0.0005	0.0005	
Mean ± SD	SF	0.30 ± 0.03	0.54 ± 0.1	2.6 ± 0.4
	PUSF	0.32 ± 0.03	0.56 ± 0.2	2.4 ± 1
	Δ(%)	+0.02 (7)	+0.02 (4)	0.2 (8)
	P <	N.S.	N.S.	N.S.

V.3.2.2.- Acides gras polyinsaturés n-3 ou de la série des ω3, des huiles de poisson

. **Abbey et al.**, 1990 (1) comparent les effets des acides gras n-3 d'origine végétale et marine avec des acides gras polyinsaturés n-6.

Voir protocole et résultats **chapitre IV-3-2-3**.

Résultats : tableau XXVII

L'apo A_{II} diminue avec l'huile de poisson (n-3) **et l'huile de lin** (n-3) sans différence entre les deux.

Le ratio apo A_I / apo A_{II} diminue avec les huiles végétales mais augmente avec l'huile de poisson.

Voir **explication chapitre IV-3-2-3.**

V.3.2.3.- Application : effets du lait sur l'apo AII

. **Maruyama et al.,** 1991 (68) comparent les effets du lait entier à ceux du lait écrémé.

Le lait entier entraîne **une augmentation significative de l'apo A_{II}**.

Alors que **le lait écrémé n'apporte aucune modification**.

Le taux d'apo A_{II} est donc bien sensible aux graisses.

V.3.3.- Mode d'administration des graisses

V.3.3.1.- Nutrition parentérale

. **Goulet et al.**, 1992 (36) étudient l'effet d'une **administration de triglycérides à chaine moyenne** en nutrition parentérale chez l'enfant.

Après six mois de traitement, **l'apo A_{II} a augmenté** au premier, deuxième et troisième mois **parallèlement à l'apo A_I**.

V.4.- TABLEAU RECAPITULATIF

	Taux d'Apo A_{II}
Régime à basses calories	Diminution
Dénutrition protéïque	Diminution
Diminution des graisses totales	Diminution
Acides gras n-3 des huiles de poisson ou de l'huile de l'in	Diminution
Nutrition parentérale de TGà chaine moyenne	Augmentation

VI.- APOLIPOPROTEINE

A_{IV} ET NUTRITION

VI.- APOLIPOPROTEINE A_{IV} ET NUTRITION

VI.1.- GENERALITES

VI.1.1.- Localisation

L'apolipoprotéine A_{IV} (apo A_{IV}) est un **composant majeur des chylomicrons néosecrétés.** Mais on ne la trouve pas sur les remnants de chylomicrons, sur les VLDL et sur les LDL. On la trouve **en petite quantité sur les HDL**. **Chez le rat, c'est un composant majeur des HDL**.

VI.1.2.- Sites de synthèse

Chez l'homme, la synthèse est essentiellement d'origine intestinale. **Chez le rat**, elle est d'origine **intestinale** et **hépatique**. Cette synthèse est augmentée durant l'absorption des lipides.
L'apo A_{IV} est secrétée par les enterocytes à la surface des **chylomicrons**. Elle se dissocie rapidement de ces lipoprotéines après leur entrée dans la circulation et se réassocie en partie avec les HDL.

VI.1.3.- Concentration et demi-vie plasmatiques

Concentration : 0,15 g/l
Demi-vie : 18 à 27 heures

Contrairement aux autres apoprotéines, si on étudie sa distribution plasmatique, on conclue qu'elle est retrouvée **libre dans le plasma**. Mais elle circule principalement liée aux HDL (90%).

Son catabolisme, lié aux HDL, est dissocié de celui de l'apo A_I.

VI.1.4.- Structure

L'apo A_{IV} est un polypeptide de **376 acides aminés**. **Sa masse moléculaire apparente est de 46000 daltons**.
Elle présente un polymorphisme : on trouve **2 isoformes** par isoélectrofocalisation : **apo A_{IV-1} possède une unique charge acide de plus que apo A_{IV-2}**. Fréquence de l'allèle apo A_{IV-1} = 0,90 et celle de l'allèle apo A_{IV-2} = 0,10. Elle se présente **en hélice amphiphile**, avec des répétitions, ce qui suggère qu'elle puisse avoir des fonctions similaires à l'apo A_I.

VI.1.5.- Génétique (12,25)

Le gène de l'apo A_{IV} se trouve sur **le chromosome 11**. **Son polymorphisme est génétique,** sans influence sur le taux de lipides circulants.

VI..1.6.- Fonctions

Le rôle de l'apo A_{IV} reste encore à définir précisément. On sait **qu'elle pourrait participer au transport réverse du cholestérol**.
In vitro, elle est **un activateur de la LCAT**.

VI.2.- APOLIPOPROTEINE A_{IV} ET CALORIES

VI.2.1.- Cas particulier de la dénutrition protéique

. **Gouache et al.**, 1991 (35) ont suivi l'évolution de l'apo A_{IV} au cours d'une période 28 jours de restriction protéique, **chez le rat**.
L'apo A_{IV} diminue dès le quatorzième jour et reste très inférieur au contrôle au vingthuitième jour.

L'apo A_{IV} est donc un bon marqueur de la dénutrition protéique.

VI.3.- APOLIPOPROTEINE A_{IV} ET GRAISSES

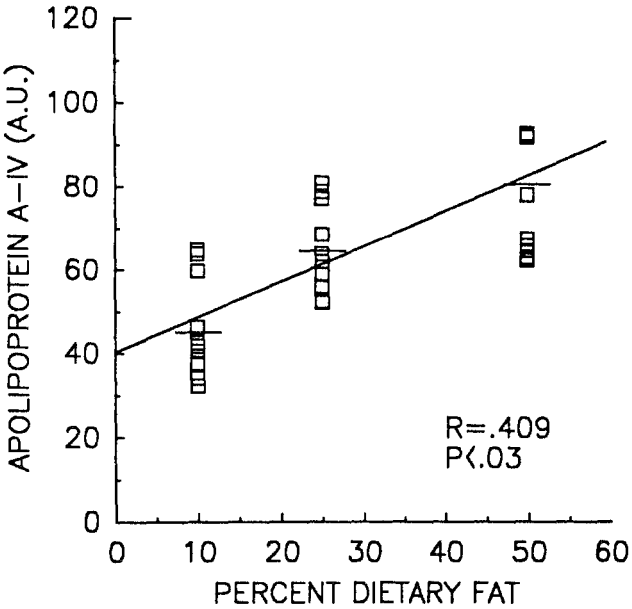
VI.3.1.- Régime enrichi en graisses

. **Weinberg et al.**, 1990 (115) rappellent que la **synthèse de l'apo A_{IV} est spécifiquement stimulée par l'absorption d'un régime gras** : le niveau d'apo A_{IV} serait corrélé positivement à la composition en triglycérides du régime. L'expérience est faite sur des hommes en bonne santé et **dure 10 semaines**.

Résultats : Voir figures 19 et 20.

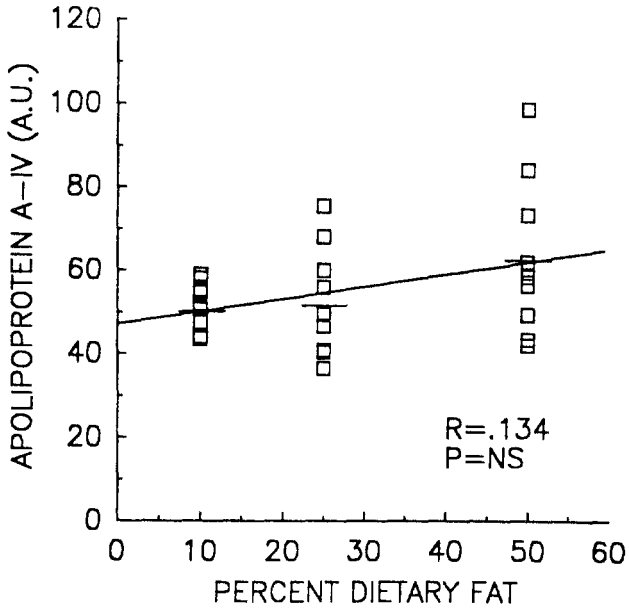
On voit sur les figures, que l'apo A_{IV} est uniquement **sensible aux changements aigüs** de la composition en graisses. Les valeurs de l'apo A_{IV} changent à tout changement de régime.

Figure 19 selon Weinberg et al. (115)



Correlation between apo A-IV levels and dietary fat intake as percent of total calories for the first week of each dietary modification period. Line is a least-squares best fit of the data.

Figure 20 selon Weinberg et al. (115)



Correlation between apo A-IV levels and dietary fat intake as percent of total calories for the second week of each dietary modification period. Line is a least-squares best fit of the data.

B.U.U. GENEVE

- Pendant la première semaine pauvre en graisses : l'apo AIV diminue de 21%.
- Pendant la première semaine du régime modéré en graisses : augmentation de 12%.
- Pendant la première semaine du régime riche en graisses : augmentation de 35%.

De façon inattendue, pendant la **deuxième semaine de chaque période, l'apo A_{IV} tend à revenir à la ligne de base, dans la direction opposée à la première semaine.**

L'apo A_{IV} est positivement corrélée au taux de graisses : lors du changement de régime (figure 19).

VI.3.2.- Acides gras n-3 polyinsaturés des huiles de poisson

. **Nestel et al.**, 1986 (81) étudient l'effet des acides gras n-3 des huiles de poisson.

Protocole et résultats : **voir chapitre IV-3-2-3**.

Voir tableau XXV où l'on voit que **le taux d'apo A_{IV} n'est en rien influencé par les acides gras n-3 des huiles de poisson**.

VI.4.- APOLIPOPROTEINE A_{IV} ET FIBRES

. **Redard et al.,** 1992 (92) étudient les effets d'un régime enrichi soit en **cellulose**, soit en **avoine** ou en **psyllium** chez des **rats** pendant **4 semaines** recevant 50% de graisses.

Résultats : **l'ARNm de l'apo A_{IV} au niveau intestinal ou hépatique est supérieur chez les rats nourris avec de la cellulose.**

VI.5.- APOLIPOPROTEINE A_{IV} ET SUCRE

. **Radosavljevic et al.**, 1992 (91) rappellent que la biosynthèse de l'apo A_{IV} peut être altérée par les facteurs métaboliques qui affectent la lipogénèse hépatique.

Un régime riche en sucre permet l'induction de la synthèse et de la secrétion de VLDL par le foie.

Un régime sucré entraîne une augmentation de l'ARNm de l'apo A_{IV} par augmentation de la transcription du gène de l'apo A_{IV}.

Protocole et résultats : voir **chapitre IV.5**.

voir figures 16, 17 et tableau XXXVI.

Conclusion : **Un régime riche en sucre augmente l'expression du gène au niveau principalement transcriptionnel**.

VI.6.- APOLIPOPROTEINE A_{IV} ET MINERAUX

VI.6.1.- Magnésium

. **Gueux et al.**, 1991 (38) étudient les effets **d'une déficience en magnésium** sur **des rats, pendant 8 jours**.

Résultats : **La déficience entraîne, par un mécanisme inconnu, une diminution de l'apo A_{IV}.**

Peut-on supposer alors qu'un excès de magnésium entraînerait une augmentation de l'apo A_{IV} ?

VI.7.- TABLEAU RECAPITULATIF

	Taux d'apo A_{IV}
Dénutrition protéique	Rat : diminution
Régime riche en graisses	Augmentation si aigü par rapport à d'habitude
Acides gras n-3 des huiles de poisson	Pas de variation
Cellulose	Rat : augmentation de l'ARNm de l'apo A_{IV}
Fibres : Avoine - Psyllium	Rat : pas de variation
Régime sucré	Augmentation par augmentation de l'ARNm de l'apo A_{IV}
Déficience en magnésium	Diminution

VII.- APOLIPOPROTEINE B

ET NUTRITION

VII.- APOLIPOPROTEINE B ET NUTRITION

VII.1.- GENERALITES

VII.1.1.- Localisation

L'apolipoprotéine B (apo B) est **le constituant majeur protéïque des lipoprotéines de basse densité** : chylomicrons, VLDL, IDL et LDL.
La synthèse d'ap B apparait nécessaire à la secrétion dans le plasma des lipoprotéines riches en triglycérides, d'origine hépatique ou intestinale.
L'association entre apo B et lipides des lipoprotéines est beaucoup plus étroite que pour les autres apoprotéines, ce qui explique que **l'apo B fait partie intégrante d'une particule lipoprotéique** et ne sera donc pas échangée.

VII.1.2.- Sites de synthèse

L'apo B circule sous deux formes : **l'apo B_{100}, d'origine hépatique**, liée aux VLDL, IDL, LDL et lipoprotéine (a) plasmatiques, et **l'apo B_{48}, d'origine intestinale,** liée aux chylomicrons.

VII.1.3.- Concentrations et demi-vies plasmatiques

. Concentrations :

apo B : 0,8 à 1,3 g/l

(apo B_{48} à l'état de traces)

. Demi-vies :

apo B_{100} : 3 jours

apo B_{48} : 15 minutes

L'apo B_{100} est synthétisée par les hépatocytes sous forme d'un précurseur qui, après clivage d'un peptide signal de 27 acides aminés et glycosylation, conduit à l'apo B secrétée sur les VLDL.
La dégradation des VLDL aboutit à la formation des LDL dont la copule protéique est presque exclusivement constituée d'apo B_{100}.

L'apo B_{48} est chez l'homme, essentiellement d'origine intestinale, secrétée dans la lymphe sur les chylomicrons, alors que chez le rat, sa synthèse est hépatique et intestinale.
Elle est ensuite dégradée par le foie après captation des remnants de chylomicrons.

VII.1.4.- Structure

L'apo B_{100}, est une volumineuse **glycoprotéine** dont la chaine peptidique contient **4536 acides aminés**. **Sa masse moléculaire apparente** est de **550 000** daltons. L'étude des fragments du clivage de l'apo B100 par des enzymes protéolytiques, et de leur immunoréactivité vis à vis d'anticorps monoclonaux, a permis de proposer des modèles de conformation de l'apo B_{100} au sein des lipoprotéines. Le domaine de fixation aux récepteurs B/E, localisé dans l'extrémité carboxyterminale, est constitué par la séquence 3345-3381, riche en acides aminés basiques. Ainsi, la transformation des VLDL en LDL démasque ce site.

L'apo B_{48}, est le fragment amino-terminal de l'apo B_{100} représentant 48% de cette apolipoprotéine. Sa séquence est donc dépourvue du domaine 3345-3381. **Sa masse moléculaire apparente est de 275 000 daltons**.

VII.1.5.- Génétique (10)

Un même gène encode les apo B_{100} et B_{48} : il se trouve sur le **chromosome 2**.

L'apo B48 est le produit d'un ARN messager présentant une substitution co ou post-translationnelle générant un codon stop au niveau de l'acide aminé 2153.

VII.1.6.- Fonctions

L'augmentation de l'apo B est associée à un risque d'athérosclérose plus élevé.

L'apo B_{100} est nécessaire à la **secrétion des VLDL** et elle sert **de ligand au récepteur des LDL**.

L'apo B_{48} est nécessaire à la **secrétion des chylomicrons**.

VII.2.- APOLIPOPROTEINE B ET CALORIES

VII.2.1.- Cas de la réduction calorique

. **Parenti et al.**, 1992 (84à ont étudié l'effet d'un **régime à 420 kcal/j** de 8 semaines sur le métabolisme de l'apo B.

Résultats : l'apo B a un comportement biphasique, c'est à dire que **son taux diminue significativement les trois premières semaines puis revient aux valeurs initiales.**

. **Marniemi et al.,** 1990 (66) confirment ces données en poursuivant le régime à basses calories pendant 1 an. L'apo B diminue seulement au début du régime.

. **Shoji et al.**, 1992 (103) le montrent dans **le tableau V**.

CONCLUSION

Lors d'un régime à basses calories, la concentration d'apo B diminue d'abord puis revient à son taux de base après une certaine durée de régime.

VII.2.2.- Cas particulier de la dénutrition protéique

. Comme nous l'avons décrit dans le chapitre IV.2.2., (16), rappelons que l'apo B ne semble pas être un bon marqueur de l'état nutritionnel puisque **son taux est soit diminué lors de la dénutrition, soit inchangé.**

Nous allons essayer d'expliquer ces phénomènes. Il faut alors distinguer ce qu'il se passe **chez l'homme et chez l'animal, et tenir compte de l'origine de l'apo B**.

. **Gouache et al.**, 1991 (35) testent la sensibilité des apoprotéines en tant que marqueurs de la déficience en protéines **chez le rat**, pendant 28 jours.

Résultats :

. il n'y **aucune variation pour l'apo B_{100}**

. par contre, **l'apo B_{48} est diminué de 50% par rapport au contrôle**.

. **Peynet et al.**, 1992 (86) confirment ces données chez le rat.

En revanche, **des variations inconstantes de l'apo B ont été observées chez l'homme, avec des taux normaux ou diminués se normalisant après renutrition**.

CONCLUSION

Lors d'un régime pauvre en protéines, on observe chez l'animal, une diminution de l'apo B_{48} alors qu'il n'y a aucune variation du taux d'apo B_{100}. Chez l'homme, l'apo B est soit diminuée soit inchangée.

VII.3.- APOLIPOPROTEINE B ET GRAISSES

VII.3.1.- Teneur des graisses et apolipoprotéines B (24)

VII.3.1.1.- Régime riche en cholestérol

. **Clifton et al.**, 1990 (18) ont étudié l'effet d'un régime riche en cholestérol, chez l'homme. Il y a alors augmentation du cholestérol LDL. On se demande donc si la concentration d'apo B varie dans le même sens.

. **Patterson et al.**, 1992 (85) étudient la variation de l'apo B chez des **cochons** nouveaux nés génétiquement maigres et obèses. **Seul chez les obèses, il y a augmentation de l'apo B**. Il y a donc bien dans ce cas une adaptation métabolique.

. **Kestin et al.**, 1989 (52) détaillent cette expérimentation chez des hommes normolipidémiques.

Protocole expérimental : voir **chapitre IV.3.1.1**.

Résultats : voir **tableau VIII**.

On s'aperçoit **qu'il n'y a pas de différence significative pour le taux d'apo B, lors d'un régime pauvre en cholestérol ou lors d'un régime riche en cholestérol, chez des hommes normolipidémiques**.

CONCLUSION

Un régime riche en cholestérol augmente le taux d'apo B seulement chez les hypercholestérolémiques.

Cela serait-il le fait d'une hypersensibilisation des hypercholestérolémiques, déjà saturés en apo B ?

VII.3.1.2.- Régime végétarien pauvre en graisses animales (14)

. **D'Amico et al.**, 1992 (21) se sont intéressés aux hyperlipidémies provoquées par les syndrômes néphrotiques. Ils ont voulu savoir si un régime végétarien décrit au **chapitre IV.3.1.2.** pourrait améliorer l'hyperlipidémie .

Résultats : **voir tableau IX.**

L'apo B diminue significativement lors de ce régime pauvre en graisses animales.

CONCLUSION

Il y a une diminution de l'apo B parallèlement à l'apo A_I lors de la diminution des graisses animales alimentaires. Ceci pourrait s'expliquer par une diminution des calories totales ingérées, puisque les graisses sont très caloriques.

VII.3.2.- Nature des graisses et apolipoprotéine B

VII.3.2.1.- Comparaison des graisses saturées et des graisses insaturées

. **Van-Dokkum et al.**, 1991 (111) comparent un repas avec moins de graisses saturées et monoinsaturées et plus de graisses polyinsaturées, à un repas classique.

Après 4 semaines, ils observent une diminution du taux de l'apo B.

Quelles en sont les raisons ? Nous allons les expliquer en nous servant des données décrites dès 1982.

. **Vega et al.**, 1982 (114) alternent **un régime riche en graisses saturées et un régime riche en graisses insaturées.**

Résultats : voir tableau XXXXIV.

Tableau XXXXIV, selon Vega et al. (114)

Patient	Diet	Plasma Cholesterol	Plasma Triglycerides	Plasma ApoB
		Plasma lipid and apoB concentrations		
		mg/dl ± SD (n = 6)[a]		
1	SF	248 ± 29	170 ± 40	
	PUSF	216 ± 12	129 ± 32	
	Δ(%)	−32 (13)	−41 (25)	
	P <	0.0005	0.01	
2	SF	300 ± 6	381 ± 23	176 ± 8
	PUSF	205 ± 18	224 ± 48	137 ± 8
	Δ(%)	−95 (32)	−157 (41)	39 (22)
	P <	0.0005	0.0005	0.0005
3	SF	282 ± 10	165 ± 16	152 ± 5
	PUSF	205 ± 16	114 ± 7	114 ± 1
	Δ(%)	−77 (28)	−51 (31)	38 (25)
	P <	0.0005	0.0005	0.0005
4	SF	239 ± 9	163 ± 25	
	PUSF	238 ± 21	163 ± 24	
	Δ(%)	−1 (1)	0 (0)	
	P <	N.S.	N.S.	
5	SF	270 ± 2	102 ± 12	116 ± 6
	PUSF	177 ± 7	97 ± 8	80 ± 1
	Δ(%)	−93 (35)	−5 (5)	36 (31)
	P <	0.005	N.S.	0.0005
6	SF	295 ± 9	233 ± 25	133 ± 6
	PUSF	199 ± 13	203 ± 17	107 ± 4
	Δ(%)	−96 (33)	−30 (13)	26 (20)
	P <	0.005	0.05	0.0025
7	SF	505 ± 28	114 ± 12	258 ± 36
	PUSF	382 ± 19	87 ± 7	187 ± 9
	Δ(%)	−123 (24)	−27 (24)	71 (28)
	P <	0.0005	0.005	0.005
8	SF	241 ± 8	95 ± 18	95 ± 3
	PUSF	168 ± 7	64 ± 7	77 ± 3
	Δ(%)	−73 (30)	31 (33)	16 (17)
	P <	0.005	0.025	0.0005
9	SF	278 ± 5	199 ± 27	149 ± 5
	PUSF	201 ± 15	150 ± 23	108 ± 10
	Δ(%)	−77 (28)	49 (25)	41 (28)
	P <	0.0005	0.005	0.0005
10	SF	304 ± 19	327 ± 24	
	PUSF	240 ± 32	276 ± 22	
	Δ(%)	−64 (21)	51 (16)	
	P <	0.0005	0.05	
Mean ± SD	SF	296 ± 77	195 ± 95	154 ± 53
	PUSF	223 ± 60	151 ± 67	116 ± 38
	Δ(%)	73 (25)	44 (23)	38 (25)
	P <	0.0005	0.005	0.0025

[a] The values shown in this table represent the mean ± SD obtained by analysis of six separate samples from each dietary period.
N.S., not significant.

On s'aperçoit qu'il y a **diminution de l'apo B avec un régime riche en acides gras polyinsaturés par rapport à un régime riche en acides gras saturés**.

. **Barr et al.**, 1992 (9) comparent un régime américain moyen à un régime, le "Step 1 diet" décrit **au chapitre IV.3.2.1.** :

- graisses totales < 30% des calories totales
- acides gras saturés < 10%

Voir protocole expérimental chapitre IV.3.2.1.

Résultats : tableau XIV.

Il n'y a **pas de différences significatives pour l'apo B**.

Comme si le fait d'avoir un taux faible de graisses alimentaires (< 30%) n'entrainait pas de variation de l'apo B, quand on apporte peu d'acides gras saturés.

. **Ansart et al.**, 1990 (5) étudient l'influence des lipides alimentaires sur le taux d'apo B chez **des cochons sevrés**.

Protocole expérimental : voir **chapitre IV.3.2.1**.

3 types de lipides sont comparés : **des acides gras saturés, des acides gras insaturés et des triglycérides à chaine moyenne**.

Résultats : Il n'y a **pas de différence significative entre les variations d'apo B avec les acides gras saturés ou insaturés**. Seuls les triglycérides maintiennent un taux élevé d'apo B. Donc la synthèse d'apo B n'est influencé que par les triglycérides.

CONCLUSION

Il semblerait que les acides gras saturés alimentaires entraînent un taux plus élevé d'apo B par rapport aux acides gras polyinsaturés. Mais il ne semble pas que ce soit une régulation de la synthèse qui soit en cause.

VII.3.2.2.- Comparaison des graisses monoinsaturées et des graisses polyinsaturées

La figure 13 chapitre IV.3.2.2. nous rappelle **que les acides gras monoinsaturés entraînent une baisse du cholestérol LDL**, et ont donc une action antiathérogène.

. **Dreon et al.**, 1990 (28) rappellent qu'il faudrait que les graisses alimentaires soient réparties ainsi :

. graisses monoinsaturées : 10-15% de l'énergie totale

. graisses polyinsaturées < 10%

Protocole expérimental : **chapitre IV.3.2.2**.

Résultats : **tableaux XVI**.

Le taux d'apo B est plus bas lors d'un régime à base de graisses polyinsaturées, soit 5,4% inférieur à celui lors du régime à base de graisses monoinsaturées.

. **Valsta et al.**, 1992 (110) comparent les effets de graisses poly ou monoinsaturées lorsqu'elles sont utilisées en même temps que les graisses saturées.

Protocole expérimental : **figure 14 et tableau XVII**

Résultats : **tableaux XVIII, XIV et XX**.

Il n'y a **aucune variation pour l'apo B** entre les deux régimes, sauf une diminution globale dûe à la diminution du cholestérol LDL.

L'effet protecteur des acides gras insaturés par rapport aux acides gras saturés, n'est donc pas dû à une modification de l'apo B.

. **Sirtori et al.**, 1986 (104) confirment ces données.

Voir **tableaux XXI et XXII**. A savoir que **les acides gras polyinsaturés entraînent une baisse de l'apo B par rapport aux acides gras monoinsaturés**, si le régime contient peu de graisses.

CONCLUSION

Les acides gras polyinsaturés entraînent une diminution de l'apo B s'ils sont utilisés à la place des acides gras saturés.
Ce n'est pas le taux d'acides gras saturés qui influence le taux d'apo B, mais le fait que ces graisses soient remplacées par des graisses mono ou polyinsaturées.
Les acides gras polyinsaturés entraînent une diminution de l'apo B par rapport aux acides gras monoinsaturés.
Et le fait de consommer des graisses mono ou polyinsaturées, associées avec beaucoup de graisses saturées, n'entraînera pas de variation de l'apo B.

VII.- 3.2.3.- Acides gras polyinsaturés de la série des ω3 des huiles de poisson

. **Hanninen et al.**, 1989 (42) essaient de comprendre d'où vient **l'effet bénéfique de la consommation de poisson,** sur le métabolisme des lipides.
Il s'aperçoivent qu'après une consommation régulière de poisson, il y a **diminution significative de l'apo B**, grâce aux acides gras n-3 polyinsaturés.

. **Van Houwelingen**, 1990 (113) confirment ces résultats sauf dans la conclusion, puisqu'eux remarquent une tendance à la hausse de l'apo B au bout de quelques semaines. Comme si l'apo B avait un comportement biphasique ?

. **Nestel et al.**, 1986 (81) veulent **savoir si les acides gras n-3 des huiles de poisson protègent contre une élévation de l'apo B**, lorsque l'on consomme beaucoup de cholestérol.

Voir **protocole expérimental et résultats : tableaux XIV et XXV**.

L'apo B est maintenu à son taux initial lorsqu'on associe des acides gras n-3 polyinsaturés et du cholestérol.

L'apparente capacité du MaxEPA(R) à prévenir les augmentations de l'apo B des LDL et du plasma, quand le cholestérol alimentaire est élevé, provient probablement de **la diminution de l'influx des lipoprotéines par le foie**.

. **Abbey et al.**, 1990 (1) ont voulu comparer alors les effets des acides gras n-3 d'origine végétale et marine avec des acides gras n-3.

Protocole expérimental et résultats : voir **figure 15, tableaux XXVI et XXVII**.

L'apo B diminue dans les VLDL et IDL avec l'huile de poisson, alors qu'elle augmente dans les LDL.

Il y a donc une dégradation plus rapide des VLDL vers les LDL **ou transport des apo B dans les VLDL diminué**.

Cette deuxième hypothèse **expliquerait la diminution des triglycérides** lors de l'utilisation des huiles de poisson.

. **Nestel et al.**, 1984 (82) avaient déjà envisagé cette hypothèse.

. **Ribeiro et al.**, 1992 (93) donnent une explication à ces faits. **Sur le rat**, ils étudient l'**expression des gènes des apoprotéines** hépatiques : les hépatocytes des rats nourris avec de l'huile de poisson ont un métabolisme des acides gras perturbé. **L'acide oléique est oxydé au dépens de l'estérification des triacylglycérols et diminution de leur synthèse et secrétion**. Ces modifications sont parallèles à la diminution de synthèse et de secrétion de l'apo B. **Les hépatocytes secrètent des formes dégradées d'apo B**, qui peuvent résulter de **l'action des acides gras n-3 polyinsaturés péroxydés**.

CONCLUSION

Le poisson et les huiles de poisson, grâce aux acides gras n-3 polyinsaturés, abaissent le taux d'apo B et exercent par là même un effet protecteur vis à vis d'un régime riche en cholestérol. Ceci est dû à un mécanisme complexe dans le métabolisme des acides gras.

VII.3.2.4.- Application : effet du lait sur l'apo B (67)

. **Maruyama et al.**, 1991 (68), étudient les effets **du lait entier et du lait écrémé** sur les apoprotéines des femmes ménopausées.
Seul le lait entier entraîne une augmentation de l'apo B.

. **Maruyama et al.,** 1992 (69) font plus tard la même étude chez des jeunes femmes.

Quand **le lait et les produits laitiers sont supprimés de l'alimentation, le taux d'apo B diminue.**
Et dès que l'**on rajoute du lait dans l'alimentation, l'apo B augmente**.

CONCLUSION

Le lait entier, contenant des graisses, entraîne une augmentation du taux d'apo B.

VII.3.3.- Mode d'administration des graisses

VII.3.3.1.- Allaitement et nutrition infantile

. **Boediman et al.**, 1989 (13) ont exploré le bilan lipidique des 12 premiers mois d'enfants matures ou prématurés, nourris au sein ou au lait commercial.
Après 4 semaines, **l'apo B a augmenté de façon similaire et devient stable, dans tous les types de groupes d'enfants**. Cependant, le taux d'apo B reste inférieur à celui de l'adulte.
Donc il ne semble pas y avoir d'influence des conditions de nutrition, sur l'apo B des enfants avant 12 mois.

. **Fall et al. 1992** (30) se demandent si la composition du lait pour enfant, **riche en cholestérol et en acides gras saturés**, pouvait influencer le métabolisme lipidique au cours de la vie.

Voir protocole expérimental : **chapitre IV.3.3.1**.

Résultats : **tableau XXVIII**.

Nous voyons qu'il n'y a pas de différence significative entre ceux nourris au sein et ceux nourris au biberon en ce qui concerne l'apo B.

CONCLUSION

Le taux d'apo B de l'adulte ne semble pas être influencé par le type de l'alimentation infantile.

Les graisses du lait en teneur importante sont nécessaires à la croissance cellulaire et au développement neurologique de l'enfant.

VII.4.- APOLIPOPROTEINE B ET FIBRES ET CEREALES

VII.4.1.- Chez l'homme

. **Knutson et al.**, 1990 (55) se sont rendus compte, avec une expérience décrite au chapitre IV.4.1., que **les travailleurs postés** consommaient **peu de fibres** et étaient plus sujets aux maladies cardiovasculaires que les autres. Pourquoi ?

Résultats : Voir **tableaux XXIX, XXX, XXXI et XXXII**.

Chez les travailleurs postés, le taux d'apo B augmente de façon significative après 6 mois d'un tel rythme de travail. De ce fait, le ratio apo B/ apo A_I augmente, expliquant l'augmentation des risques cardiovasculaires. Et le **tableau XXXII** prouve bien que, une diminution de la consommation de fibres, entraîne une augmentation du ratio apo B/ apo A_I.

. **Uusitupa et al.**, 1992 (109) étudient les effets de l'avoine et du blé sur les apoprotéines d'hypercholestérolémiques, pendant 8 semaines.

Il n'y aucune variation pour l'apo B.

. **Anderson et al.**, 1991 (3) ont eux aussi étudié les effets de **fibres solubles du son d'avoine** et ceux **de fibres insolubles du son de blé** sur l'apo B.

Voir protocole expérimental : **chapitre IV.4.1**.

Résultats : **tableau XXXIV**.

Il n'y a **pas de variation significative de l'apo B_{100} avec adjonction de blé** dans le régime. Par contre, **avec les fibres solubles d'avoine, on voit une nette diminution de l'apo B_{100}. Plusieurs mécanismes pour expliquer ce phénomène sont proposés par l'auteur :**

?.- L'avoine augmente l'excrétion fécale d'acides biliaires et altère ainsi le métabolisme des lipides.

?.- L'avoine altère le métabolisme des lipoprotéines par augmentation des récepteurs LDL hépatiques.

?.- L'avoine est fermenté par le colon en acides gras à petites chaines comme l'acétate, le propionate ou le butyrate. Après absorption par la veine porte, le propionate pourrait inhiber la synthèse hépatique du cholestérol.

?.- Ou enfin l'avoine diminue la secrétion d'insuline et il y a donc diminution de la synthèse de cholestérol.

. **Sanders et al.**, 1992 (95) s'intéressent à l'influence **du son de riz** sur l'apo B. Il n'y a aucune variation de l'apo B.

. **Mc. Call et al.**, 1992 (74) et **Anderson et al.**, 1992 (4) étudient l'influence de **la graine de psyllium**, riche **en fibre soluble,** sur le métabolisme de l'apo B. En plus de la diminution significative du cholestérol LDL, il y a diminution de l'apo B.

VII.4.2.- Chez l'animal (72,74)

. **Redard et al.**, 1992 (92) travaillent **sur le rat**. Ils leur donnent de la **cellulose**, de **l'avoine** ou du **psyllium** pendant 4 semaines. Ils ajoutent un excès de graisses dans l'alimentation.

Il y a augmentation de l'apo B et pas de protection par les fibres.

CONCLUSION

Les fibres exercent un effet protecteur vis à vis des maladies cardiovasculaires. Les fibres solubles de certaines céréales (avoine, psyllium) auraient une action sur le taux d'apo B en le diminuant.

VII.5.- APOLIPOPROTEINE B ET SUCRE

Les études n'ont été faites que sur l'animal.

. **Strobl al.**, 1988 (106) ont étudié les effets d'un régime sucré sur la biosynthèse de l'apo B., sur le foie du rat.

Protocole expérimental : **chapitre IV.5.**

Résultats : **tableau XXV.**

Il n'existe pas de différence significative pour l'apo B entre les rats contrôles et les rats nourris au sucre.

VII.6.- APOLIPOPROTEINE B ET ALCOOL

. **Hojnacki et al.**, 1991 (47) comparent l'abus chronique d'alcool à la prise modérée et régulière d'alcool, quant à leurs effets sur le taux d'apo B. Ils travaillent, comme il est décrit au **chapitre IV.6.**, sur **des souris**.

Le tableau XXXVIII montre que **l'apo B est très nettement augmenté chez les souris abusant de l'alcool**.

CONCLUSION

Une consommation aigüe d'alcool occasionnelle est plus dangereuse pour la santé, à cause entre autre d'une élévation du taux d'apo B.

VII.7.- APOLIPOPROTEINE B ET CAFE

. **Sedor et al.,** 1991 (97) étudient le taux d'apo B chez des buveurs de café et chez des non buveurs.

Résultats : **Ils confirment l'absence d'influence du café sur les lipoprotéines.** Il n'y a **aucune association** apparente entre la consommation de café et, le cholestérol et l' apoprotéine B.

VII.8.- APOLIPOPROTEINE B ET VITAMINES

. **Kimpusalo al.,** 1990 (57) étudient l'effet d'une supplémentation vitaminique chez des lactovégétariens et des omnivores.
Avec la supplémentation vitaminique, chez les **omnivores**, il y a **diminution de l'apo B**., parallèle à l'apo A_I.

VII.9.- APOLIPOPROTEINE B ET MINERAUX

VII.9.1. Apolipoprotéine B et cuivre

. **Hing et al.**, 1991 (46) étudient l'effet d'une **déficience en cuivre** sur des lapins pendant 10 semaines.
Résultats : **La déficience en cuivre entraîne une augmentation de l'apo B.**

VII.10.- APOLIPOPROTEINE B ET CIGARETTE

. **Cuesta et al.,** 1989 (20) reportent les effets de l'âge et de la cigarette sur l'apo B, chez des hommes de 20 à 65 ans.
Résultats : Tableaux XXXXI et XXXXII.
On voit **des différences significatives dans les valeurs de l'apo B pour les lourds fumeurs âgés de moins de 40 ans**. Ensuite avec l'âge l'apo B a augmenté et reste stable. Donc **l'apo B augmente chez l'homme avec l'âge et ceci d'autant plus vite qu'il est un gros fumeur**.

VII..11.- TABLEAU RECAPITULATIF

	Taux d'Apo B
Régime à basses calories	Diminution puis retour au taux de base
Dénutrition protéïque	Animal : diminution apo B_{48} pas de variation apo B_{100} Homme : diminution ou pas de variation
Régime riche en cholestérol	Hypercholestérolémique : augmentation Normocholestérolémique : pas de variation
Régime pauvre en graisses animales	Diminution
Acides gras saturés à la place des polyinsaturés	Augmentation
Acides gras polyinsaturés à la place des saturés	Diminution
Acides gras polyinsaturés à la place des monoinsaturés	Diminution
Huile de poisson	Diminution
Huile de poisson + cholestérol alimentaire	Pas de variation
Lait entier	Augmentation
Allaitement et nutrition infantile	N'intervient pas sur le taux de l'adulte
Fibres	Protègent contre l'augmentation de l'apo B
Avoine - psyllium	Diminution
Riz - blé	Pas de variation
Régime sucré	Pas de variation
Consommation aigüe d'alcool occasionnelle	Augmentation
Café	Pas de variation
Supplémentation vitaminiques	Omnivores : diminution
Déficience en cuivre	Augmentation
Cigarette (gros fumeur)	Augmentation

VIII.- APOLIPOPROTEINES C ET NUTRITION

VIII.- APOLIPOPROTEINES C ET NUTRITION

VIII.1.- GENERALITES

VIII.1.1.- Localisation

Les apolipoprotéines C (apos C) sont représentées par 3 apoprotéines de bas poids molculaire, désignées par apo C_I, C_{II}, C_{III} et qui sont les **composants de surface des chylomicrons, des VLDL et des HDL**.

A jeun, les apos C sont généralement associées **aux HDL**.

Lors de l'absorption de graisses par l'intestin, produisant ds chylomicrons, ou lors de **la synthèse active de VLDL par le foie**, les apos C sont préférentiellement redistribuées à **la surface des chylomicrons et des VLDL**.

VIII.1.2.- Sites de synthèse

Le foie est le site majeur de synthèse des apos C.

L'intestin a une contribution mineure.

VIII.1.3.- Concentrations

Concentrations :

. apo C_I : 0,04 à 0,06 g/l

. apo C_{II} : 0,03 à 0,05 g/l

. apo C_{III} : 0,12 0 0,14 g/l

VIII.1.4.- Structures

- Apo C_I :

C'est la plus petite des apos C. L'apo C_I est un polypeptide de **57 acides aminés** . **Sa masse moléculaire apparente** est de **6330 daltons**. Son pHi est de 6,5. Et sa structure est **en hélice amphiphile**.

- Apo C_{II} :

C'est un polypeptide de **79 acides aminés** et **sa masse moléculaire apparente** est de **8840 daltons**. Son pHi est de 5,0 et sa structure est **en hélice amphiphile**.

- Apo C_{III} :

C'est un polypeptide de **79 acides aminés** et **sa masse moléculaire apparente** est de **8760 daltons**.

L'apo C_{III} existe dans le plasma sous **trois isoformes** dépendantes du niveau de sialylation : C_{III0}, C_{III1}, C_{III2}.

Ce nombre indique le nombre de résidus d'acide sialique liés. Par isoélectrofocalsiation, les pHi sont respectivement 5,1 ; 4,9 et 4,8. Sa structure est en hélice amphiphile.

VIII.1.5.- Génétique

Le gène de l'apo C_I se trouve sur le **chromosome 19**, comme celui de **l'apo C_{II}**.

Celui de **l'apo C_{III}** se trouve sur le **chromosome 11**.

VIII.1.6.- Fonctions

- Apo C_I :

C'est **un activateur de la LCAT, in vitro**.

Ainsi elle participe à l'estérification du cholestérol qui est transféré aux HDL pendant la lipolyse des VLDL et des chylomicrons.

- Apo C_{II} :

C'est un **activateur de la LPL**. Des malades avec une déficience en apo C_{II} ont de sévères hypertriglycéridémies. L'apo C_{II} serait aussi un activateur de la LCAT.

- Apo C_{III} :

C'est **un inhibiteur de la LPL**.

VIII.2.- APOLIPOPROTEINES C ET CALORIES

VIII.2.1.- Cas de la réduction calorique

. **Soriguer - Escofet et al.**, 1992 (105) étudient l'influence de régimes à basses calories (1000 kcal/j) sur **des patients hypertriglycéridémiques**, pendant 2 semaines.

Résultats : Le cholestérol VLDL diminue alors que le cholestéol LDL et HDL augmente.

L'apo C_{III} diminue , l'apo C_{II} augmente donc **le ratio apo C_{III} / apo C_{III} diminue** par augmentation du catabolisme des VLDL qui se transforme en LDL. **L'apo C_{II} augmente sûrement pour que la LPL soit activée. Ce serait donc une adaptation métabolique**.

VIII.2.2.- Cas particulier de la dénutrition protéique

Seules des études ont été effectuées **chez le rat**.

. **Gouache et al,** 1991 (35) suivent l'évolution des apo C lors d'une période de **28 jours de restriction protéique chez le rat.**

Résultats : les apos C semblent être **des marqueurs plus sensibles** à la déplétion protéique que les marqueurs habituels.

Les apos C sont diminuées de 43% du 14ème jour et de 60% au 28ème jour.

. **Peynet et al.**, 1992 (86) confirment ces données en affirmant **que les apo C diminuent lors d'une restriction protéique**.

VIII.3.- APOLIPOPROTEINES C ET GRAISSES

VIII.3.1.- Laitages

. **Maruyama et al.**, 1992 (69) étudient les effets du lait dans l'alimentation, sur les aposC chez **des jeunes femmes**.

Résultats : quand **aucun produit laitier** n'est consommé, **l'apo C_{III} diminue significativement**, tandis que le cholestérol tend à diminuer dans les HDL et dans les VLDL.

VIII.4.- APOLIPOPROTEINES C ET SUCRE

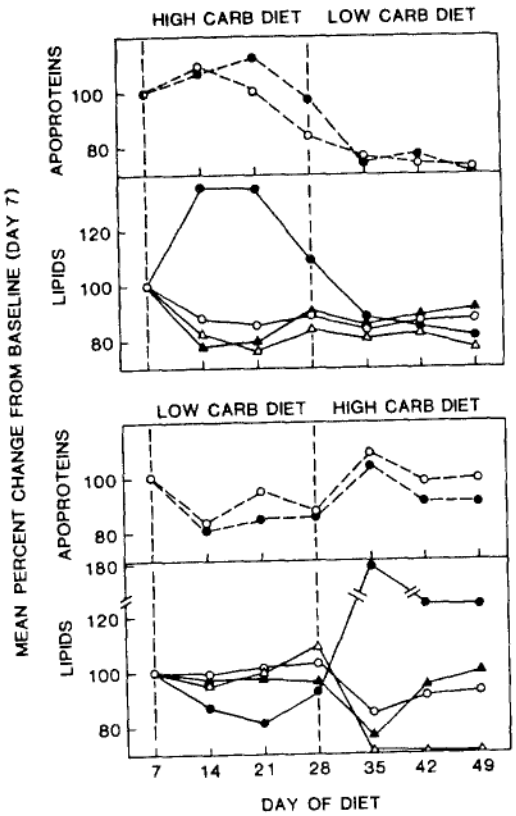
VIII.4.1.- Etude chez l'homme :

. **Kashyap et al.**, 1982 (50) rappellent que l' apo C_{II} et l' apo C_{III} sont des apoprotéines constituantes des lipoprotéines riches en triglycérides et des HDL, et qu'elles semblent avoir **un rôle important dans le métabolisme des triglycérides**.

Des hommes en bonne santé reçoivent pendant 3 semaines **un régime riche en sucre** puis 3 semaines **un régime pauvre en sucre** et inversement.

Résultats : voir tableau XXXV et figure 21.

Figure 2.1. selon Kashyap et al (50)



Effect of high and low carbohydrate diets on plasma apoC-II (○ - - - ○), apoC-III (● - - - ●), cholesterol (○ —— ○), triglycerides (● —— ●), high density lipoprotein cholesterol (△ —— △), and low density lipoprotein cholesterol (▲ —— ▲). Nine subjects were admitted to the Clinical Research Center and given a basal diet. This was followed by 3 weeks of a high CARB diet followed by low CARB diet (n = 5; top panel). In four subjects, 3 weeks of low CARB diet preceded 3 weeks of high CARB diet (lower panel). Results are expressed as percent change from the baseline measurement (day 7).

TableauXXXXV selon Kashyap et al. (50)

Plasma lipids and apolipoproteins C-II and C-III following high and low carbohydrate diets

	Day of Study					
	7	14	21	28	35	42
	High carbohydrate (5 subjects)				Low carbohydrate (5 subjects)	
Chol (mg/dl)	175.2 ± 9.35	154.6 ± 8.28[a]	149.8 ± 9.95[a]	157.6 ± 12.24[b]	147.0 ± 10.27[a]	152.4 ± 6.96[b]
Trig (mg/dl)	104.8 ± 21.22	156.6 ± 55.87	137.0 ± 20.3[a]	116.0 ± 27.21	82.8 ± 8.52	82.4 ± 11.05
HDL-chol (mg/dl)	52.0 ± 6.09	43.8 ± 5.78[a]	40.0 ± 4.60[a]	43.2 ± 3.55[a]	41.8 ± 2.63	44.6 ± 5.26[b]
LDL-chol (mg/dl)	102.4 ± 9.88	79.6 ± 7.35[b]	82.4 ± 9.57[a]	92.4 ± 9.72[b]	89.0 ± 11.41[a]	91.8 ± 10.67
ApoC-II (μg/ml)	26.0 ± 1.19	28.6 ± 2.13	26.29 ± 2.33	26.78 ± 2.26	19.91 ± 1.19[a,c]	19.46 ± 1.97[b,d]
ApoC-III (μg/ml)	123.4 ± 7.02	135.7 ± 13.63	140.6 ± 16.13[b]	121.7 ± 16.68	91.8 ± 6.41[a]	95.0 ± 8.95[d]
	Low carbohydrate (4 subjects)				High carbohydrate (4 subjects)	
Chol (mg/dl)	170.5 ± 17.53	170.0 ± 19.57	172.2 ± 19.57	176.5 ± 20.99	144.5 ± 13.38	154.5 ± 10.82[d]
Trig (mg/dl)	71.0 ± 10.92	60.5 ± 6.56	57.0 ± 7.16[b]	65.5 ± 9.84	137.0 ± 35.85[c]	95.2 ± 25.17
HDL-chol (mg/dl)	55.0 ± 7.12	52.7 ± 3.90	52.8 ± 2.17	59.2 ± 4.73	37.0 ± 1.82[d]	36.7 ± 1.38[d]
LDL-chol (mg/dl)	107.0 ± 15.61	105.0 ± 15.19	108.2 ± 18.83	104.0 ± 17.15	80.5 ± 7.50	99.0 ± 6.45
ApoC-II (μg/ml)	21.6 ± 2.49	18.4 ± 2.71	20.36 ± 1.95	19.20 ± 3.29	23.77 ± 3.22[c]	21.24 ± 2.40[c]
ApoC-III (μg/ml)	108.0 ± 7.60	89.1 ± 9.8[a]	92.3 ± 8.71	94.6 ± 12.43	114.3 ± 12.61[c]	99.5 ± 9.70

[a] Significance $P < 0.01$ vs. day 7.
[b] Significance $P < 0.05$ vs. day 7.
[c] Significance $P < 0.01$ vs. day 28.
[d] Significance $P < 0.05$ vs. day 28.
Chol, cholesterol; Trig, triglyceride; results are given as mean ± SEM.

Après **un régime riche en sucre ou hydrates de carbone**, on observe **une augmentation de la concentration des triglycérides**.

Et les apo C_{II} et apo C_{III} suivent les variations des triglycérides.

Effectivement les apo C sont plus intimement liées au métabolisme des triglycérides qu'à celui des HDL.

Mais un régime riche en hydrates de carbone enrichi les HDL2 en apo C_{II} et apo C_{III} en dépit d'une diminution de la concentration des HDL.

Bien que les apo C_{II} et apo C_{III} varient dans la même direction que les triglycérides, les variations de l'apo C_{II} ne sont pas parallèles à l'apo C_{III}.

VII.4.2.- Etude chez le rat :

. **Strobl et al.**, 1988 (106) affirment après étude, qu'un régime riche en sucre chez le rat augmente la synthèse et la secrétion **des VLDL par le foie**. Ces particules sont plus larges et **enrichies en apo C_{III}**.

La synthèse de l'apo C_{III} est augmentée dans le foie du rat, augmentation sélective avec l'apo E.

. **Radosavljevic et al.**, 1992 (91) confirment ces données. Voir **chapitre IV-5**, figures 16 et 17 et tableau XXXXVI.

Mais le régime sucré n'a pas d'effet sur l'expression du gène de l'apo C_{III} au niveau prétraductionnel.

VIII.5.- APOLIPOPROTEINES C ET VITAMINES

. **Kumpusalo et al.**, 1990 (57) étudient l'effet d'une supplémentation vitaminique chez des omnivores et chez des lactovégétariens.

Avant la supplémentation : les lactovégétariens ont un taux plus bas d'apo C_{II} que les omnivores.

Après la supplémentation : seuls les **omnivores ont une diminution de l'apo C_{II}.**

Il s'agit là encore d'une adaptation métabolique.

VIII.6.- APOLIPROTEINES C ET MINERAUX

VIII.6.1.- Apolipoprotéines C et magnésium

. **Gueux et al.,** 1991 (38) étudient les effets **d'une déficience en magnésium** sur le taux des apos C chez des rats pendant 8 jours.

Résultats : **La déficience** entraîne une **augmentation des apo C dans les VLDL**, parallèlement à une augmentation des triglycérides. **Le mécanisme est inconnu**.

VIII.6.2.- Apolipoprotéines C et zinc

. **Koo et al.,** 1989 (56) étudient les effets d'une **déficience en zinc** sur les aposC.

Voir **chapitre IV.9.3**.

Résultats : **La déficience** entraîne une diminution des apo C dans les HDL-E0 par un mécanisme inconnu.

VIII.7.- TABLEAU RECAPITULATIF

	Taux d'apos C.
Régime basses calories	Apo C_{III} : diminution Apo C_{II} : augmentation
Dénutrition protéïque	Rat : diminution
Pas de produits laitiers : peu de graisses	Apo C_{III} : diminution
Régime sucré	Apo C_{II} et C_{III} : augmentation surtout dans les HDL_2
Supplémentation vitaminique	Lactovégétariens : pas de variation Omnivores : apo C_{II} diminution
Déficience en magnésium	Augmentation dans les VLDL
Déficience en zinc	Diminution dans les HDL-E_0

IX.- APOLIPOPROTEINE E

ET NUTRITION

IX.- APOLIPOPROTEINE E ET NUTRITION

IV.1.- GENERALITES

IX.1.1.- Localisation

L'apolipoprotéine E (apo E) est un constituant **des chylomicrons, chylomicrons remnants, VLDL, et des HDL avec apo E**. Elle représente 10% des protéines des VLDL et 5% des HDL.

IX.1.2.- Sites de synthèse

Ce sont **le foie, l'intestin, les surrénales, les macrophages et le système nerveux**.

L'apo E est synthétisée avec un peptide signal de 18 acides aminés, qui est clivé ensuite. La protéine est secrétée sous une forme hautement sialylée, mais à l'état circulant dans le plasma, 80% de la protéine est non sialylée.

IX.1.3.- Concentration

Concentration : 0,03 à 0,07 g/l

La concentration de l'apo E peut atteindre 0,2 à 0,6 g/l dans l'hyperlipidémie de type III.

IX.1.4.- Structure

L'apo E est un polypeptide de **299 acides aminés**. Sa masse **moléculaire apparente est de 34 200 daltons**.

L'apo E montre **3 isoformes** dûes à la présence de **3 allèles différents codominants sur un même locus**.
Les isoformes majeures de l'apo E ont un pHi compris entre 5,7 et 6,2. Tandis que les isoformes mineures représentent les formes glycosylées des isoformes majeures. L'apo E possède un haut degré de structures ordonnées et notamment **une structure en α-hélice**.

IX.1.5.- Génétique (54, 65, 71, 101)

Le gène de l'apo E se trouve sur le chromosome 19. La présence de plusieurs isoformes est donc dûe à l'existence de 3 allèles sur le même locus et à une sialylation post translationnelle.
Des mutations sur 2 acides aminés en position 112 et 158 sont retrouvées fréquemment :

	MUTATIONS		
	E2	E3	E4
Acide aminé 112	Cystéine	Cystéine	Argine
Acide Aminé 158	Cystéine	Arginine	Arginine

6 phénotypes déterminés par isoélectrofocalisation sont déterminés chez l'homme :

. **3 homozygotes** : E4/4, E3/3 et E2/2

. **3 hétérozygotes** : E4/3, E4/2 et E3/2

Le phénotype **le plus commun est E3/3** chez l'homme et il est présent chez environ 60% des sujets.

Le phénotype homozygote E2/2 (et occasionnellement hétérozygote avec E2) est souvent rencontré **dans l'hyperlipidémie de type III**.

Les différentes mutations entraînent **des variations importantes de l'affinité de l'apo E pour le récepteur B/E**.

	Affinité pour le récepteur B/E
Apo E2	-
Apo E3	+
Apo E4	+++

IX.1.6. Fonctions

L'apo E, joue un **grand rôle dans la reconnaissance des lipoprotéines par les cellules.**

Deux types de récepteurs reconnaissent des séquences spécifiques sur l'apo E :

- **récepteurs exclusivement hépatiques**, spécifiques de l'apo E, qui captent les lipoprotéines d'origine intestinale contenant l'apo E.
- **récepteurs B/E** ou **récepteurs LDL**.

IX.2.- APOLIPOPROTEINE E ET CALORIES

IX.2.1.- Cas particulier de la dénutrition protéique

. **Gouache et al.**, 1991 (35) étudient les variations du taux d'apo E lors de 28 jours de restriction protéique chez le rat.

Résultat : **Il n'y a pas de variation pour l'apo E.**

L'apo E n'est pas un marqueur de la dénutrition protéique.

IX.3.- APOLIPOPROTEINE E ET GRAISSES

IX.3.1.- Les acides gras n-3 polyinsaturés des huiles de poisson

. **Ribeiro et al.**, 1992 (93) étudient l'effet des huiles de poisson sur **la régulation de l'expression du gène de l'apo E**, sachant que les hydrates de carbone et les acides gras alimentaires régulent cette expression.

L'étude est faite sur le foie du rat.

Il s'avère que les huiles de poisson n'ont pas d'influence sur le gène de l'apo E.

IX.3.2.- Le lait

. **Maruyama et al.**, 1992 (69) étudient les effets du lait et donc des graisses sur l'apo E.

Quand il n'y a **pas consommation de lait, la concentration de l'apo E diminue significativement**. Il en est de même pour le lait écrémé dépourvu de graisses. **Donc l'influence des graisses sur l'apo E est certaine**.

IX.4.- APOLIPOPROTEINE E ET SUCRE

. **Strobl et al.**, 1988 (106) ont étudié l'effet d'un régime riche en sucre sur le foie du rat.

Ils rappellent qu'un tel régime entraîne la secrétion de **VLDL par le foie**, plus larges et **enrichies en apo E.**

Résultats : Voir **chapitre IV.5.**, tableau XXXV.

En culture d'hépatocytes, on voit **que l'accumulation de l'apo E est 2 fois plus importante lors d'un régime sucré**.

Il y a **augmentation de la secrétion de l'apo E** par le foie du rat et cela est dû à une **augmentation de la synthèse de l'apo E** par les hépatocytes.

Cela est dû à **une augmentation de la transcription du gène de l'apo E** puisque l'abondance de l'ARNm de l'apo E est très supérieure avec un régime sucré. Il y a donc augmentation de l'expression du gène de l'apo E à un niveau prétraductionnel.

. **Radosavljevic et al.**, 1992 (91) confirment ces données.

CONCLUSION

Lors d'un régime sucré, le taux d'apo E augmente par augmentation de la transcription du gène de l'apo E.

IX.5.- APOLIPOPROTEINE E ET MINERAUX

IV.5.1.- Magnésium

. **Gueux et al.**, 1991 (38) étudient les effets d'une **déficience en magnésium**, chez les rats, pendant 8 jours, sur le taux d'apo E.

Résultats :

. L'apo E diminue dans les VLDL

. L'apo E est absente des HDL.

Le mécanisme est inconnu.

IV.5.2.- Zinc

. **Koo et al.**, 1989 (56) étudient l'effet d'une **déficience en zinc** chez des rats, en ce qui concerne l'apo E.

Voir chapitre IV.9.3., figure 18 et tableaux XXXIX et XXXX.

La déficience entraîne **une diminution de l'apo E dans les HDL-E1 et HDL-E2**.

Le mécanisme est inconnu.

IX.6.- TABLEAU RECAPITULATIF

	Taux d'apo E
Dénutrition protéïque	Pas de variation
Acides gras n-3 des huiles de poisson	Pas de variation
Pas de laitages peu de graisses	Diminution
Régime sucré	Augmentation
Déficience en magnésium	. Diminution dans les VLDL . Absente des HDL
Déficience en zinc	Diminution dans les HDL_{E1} ET HDL_{E2}

X.- CONCLUSION

X.- CONCLUSION

Il se dégage de ce travail que les aliments jouent un rôle de régulation dans le bilan lipidique. Il y a une influence incontestable de la nutrition sur le taux des apoprotéines plasmatiques.

Il est vrai que les apoprotéines A_{II}, A_{VI}, C et E ne sont encore que très peu étudiées. La connaissance de leurs métabolismes étant trop récente, la compréhension de l'influence de la nutrition sur leurs concentrations est rendue difficile par le manque de travaux publiés.

Les résultats concernent essentiellement l'apo A_I et l'apo B et ces résultats concordent toujours quels que soient les auteurs et les pays. En revanche, personne n'a assez de recul pour expliquer les mécanismes impliqués dans les fluctuations des taux des apoprotéines, même si des hypothèses sont posées. Il reste donc beaucoup de recherches à faire sur ce sujet.

Connaissant le rôle des apoprotéines dans le métabolisme des lipoprotéines tel qu'il a été décrit au chapitre III, il faut se rappeler deux notions simplistes mais essentielles :

1.- Un taux de faible d'apo A_I limite l'élimination du cholestérol cellulaire.

2.- Un taux élevé d'apo B favorise l'accumulation du cholestérol.

L'ensemble des deux entraine une augmentation de l'athérogénèse donc une augmentation du risque cardiovasculaire. C'est la raison pour laquelle il est impératif de connaître l'influence des aliments sur les apoprotéines, de façon à prévenir les risques d'athérosclérose. En pratique courante, seules les apo A_I et apo B sont dosées. On considère que la valeur moyenne, sur une population témoin, de l'index apo B/ apo A_I est de 0,68. La diminution de cet index est recherchée pour réduire les risques cardiovasculaires.

Se référer aux tableaux récapitulatifs pour chaque apoprotéine , des chapitres IV-11 ; V-4 ; VI-7 ; VII-11 ; VIII-7 et IX-6.
Souvent d'ailleurs, les variations des apo A_I et apo B vont dans le même sens. L'huile de poisson, par exemple, abaisse le taux d'apo B mais également celui de l'apo A_I. En revanche, la consommation aigüe d'alcool n'entraînera qu'une hausse du taux d'apo B, d'où une influence néfaste sur l'athérogénèse.

Sur ce sujet, les recherches n'en sont qu'à leur début et si l'on veut prévenir les maladies cardiovasculaires, il faudra encore exploiter tous ces travaux.
La prévention n'est-elle pas la meilleure des thérapeutiques ?

XI.- B I B L I O G R A P H I E

1 - ABBEY M., CLIFTON P., KESTIN M., BELLING B., NESTEL P.
Effect of fish oil on lipoproteins, lecithin : cholesterol acyltransferase, and lipid transfer protein activity in humans.
Arteriosclerosis, 1990, 10, 85-94.

2 - AGREN J.J., PEKKARINEN H., LITMANEN H., HANNINEN O.
Fish deet and physical fitness in relation to membrane and serum lipids, prostanoïd metabolism and platelet aggregation in female students.
Eur - J - Appl - Physiol., 1991, 63, 5, 393-398.

3 - ANDERSON J.W., GILINSKY N.H., DEAKINS D.A., SMITH S.F., O'NEAL D.S., DILLON D.W., OELTGEN P.R.
Lipid responses of hypercholesterolemic men to oat-bran and wheat-bran intake.
Am-J-Clin-Nutr., 1991 Oct., 54, 4, 678-683.

4 - ANDERSON J.W., RIDDELL-MASON S., GUSTAFSON N.J., SMITH S.F., MACKEY M.
Cholesterol-lowering effects of psyllium-enriched cereal as an adjunct to a prudent diet in the treatment of mild to moderate hypercholesterolemia.
Am-J-Clin-Nutr., 1992 Jul., 56, 1, 93-98.

5 - ANSART M.C., GIRARD-GLOBA A.
Influence of dietary lipids on serum apoproteins A_I and B and on intestinal synthesis of apo AI in the early weaning of piglets : comparison of saturated, unsaturated, and medium-chain triglycerides.
Am-J-Clin-Nutr., 1990 Jan., 51, 1, 47-52.

6 - ANTIKAINEN M., HOLMBERG C., TASKINEN M.R.,
Growth, serum lipoproteins and apoproteins in infants with congenital nephrosis.
Clin-Nephrol., 1992 Nov., 38, 5, 254-263.

7 - BADGER T.M., RONIS M.J., LUMPKIN C.K., VALENTINE C.R., SHAHARE M., IRBY D., HUANG J., MERCADO C., THOMAS P., INGELMAN-SUNDBERG M., et al.
Effects of chronic ethanol on growth hormone secretion and hepatic cytochrome P450 isozymes of the rat.
J-Pharmacol-Exp-Ther., 1993 Jan., 264, 1, 438-40.

8 - BADIMON J.J., AEMING C.R., PATTON J., MAO S.J.T.
Changes of plasma levels of apolipoproteins A_I, A_{II}, and B and their isoforms in patients with intestinal failure receiving long-term parenteral nutrition.
Am-J-Clin-Nutr., 1987, 45, 414, 422.

9 - BARR S.L., RAMAKRISHNAN R., JOHNSON C., HOLLERAN S., DELL R.B., GINSBERG H.N.
Reducing total dietary fat without reducing saturated fatty acids does not significantly lower total plasma cholesterol concentrations in normal males.
Am-J-Clin-Nutr., 1992 Mar., 55, 3,675-681.

10 - BAUM C.L., TENG B.B., DAVIDSON J.O.
Apolipoprotein B. messenger RNA editing in the rat liver.
J-Biol-Chem., 1990, 265, 19263-19270.

11 - BHATNAGAR D., DURRINGTON P.N., ARROL S.
Postprandial plasma lipoprotein responses to a mixed meal in subjects with hyperapobetalipoproteinaemia.
Clin-Biochem., 1992 Oct., 25, 5, 341-343.

12 - BLACK D.D., ROHWER-NUTTER P.L., DAVIDSON N.O.
Intestinal apolipoprotein A_{IV} gene expression in the piglet.
J. Lipid Res., 1990 Mar., 31, 3, 497-505.

13 - BOEDIMAN D., MURAKAMI R., NAKAMURA H., MATSUO T.
Plasma apolipoprotein and lipid profiles in infants in the first year of life.
Kobe-J-Med-Sci., 1989 Jun., 35, 3, 165-176.

14 - BROWN G., ALBERS J.J., FISCHER L.D., SCHAEFER S.M., LIN J.T., KAPLAN C., ZHAO-X.Q., BISSON B.D., FITZPATRICK V.F., DODGE H.T.
Regression of coronary artery disease as a result of intensive lipid-lowering therapy in men with high levels of apolipoprotein B.
N-Engl-J-Med., 1990 Nov., 323, 19, 1289-98.

15 - CARLSON T.L., KOTTKE B.A.
Effect of coconut oil on plasma apo A_I levels in WHHL and NZW rabbits.
Biochim-Biophys-Acta, 1991 Jun., 1083, 3, 221-229.

16 - CATTOIRE C., BOUKAIBA N., LEMONNIER D.
Intérêt des apolipoprotéines A_I et B dans l'évaluation de l'état nutritionnel du sujet âgé au décours de l'inflammation.
Nutr-Clin-Métabol., 1991, 5, 175-181.

17 - CLAVEY V., DELATTRE S.
Structure et métabolisme des lipoprotéines plasmatiques.
Monit-intern.(Paris), 19, 5-11;

18 - CLIFTON P.M., KESTIN M., ABBEY M., DRYSDALE M., NESTEL P.J.
Relationship between sensitivity to dictary fat and dietary cholesterol.
Arteriosclerosis, 1990 May-Jun., 10, 3, 394-401.

19 - COLE T.G., BOWEN P.E., SCHMEISSER D., PREWITT T.E., AYE P., LANGENBERG P., DOLECEK T.A., BRACE L.D., KAMATH S.
Differential reduction of plasma, cholesterol by the American Heart Association Phase 3 Diet in moderately hypercholesterolemic, premenopausal women with different body mass indexes.
Am-J-Clin-Nutr., 1992 Feb., 55, 2, 385-394.

20 - CUESTA C., SANCHEZ-MUNIZ F.J., GARCIA LA CUESTA A., GARRIDO R., CASTRO A., SAN-FELIX B., DOMINGO A.
Effects of age and cigarette smoking on serum concentrations of lipids and apolipoproteins in a male military population.
Atherosclerosis, 1989 Nov., 80, 1, 33-39.

21 - D'AMICO G., GENTILE M.G., MANNA G., FELLIN G., CICERI R., COFANO F., PETRINI C., LAVARDA F., PEROLINI S., PORRINI M.
Effect of vegetarian soy diet on hyperlipidaemia in nephrotic syndrome.
Lancet, 1992 May 9, 339, 8802, 1131-1134.

22 - DAVIDOFF P.
Lp(a) lipoprotein : a new independent risk factor for atherogenesis.
Rev-Med-Chil., 1991 Jan., 119, 1, 64-68.

23 - DAVIDSON N.O., GLICKMAN R.M.
Apolipoprotein A_I synthesis in rat small intestine : regulation by dietary triglyceride and biliary lipid.
J-Lipid Res., 1985, 26, 368-379.

24 - DAVIDSON N.O., KOLLMER M.E., GLICKMAN R.M.
Apolipoprotein B synthesis in rat small intestine : regulation by dietary triglyceride and biliary lipid.
J-Lipid Res., 1986, 27,30-39.

25 - DE KNIJFF P., ROSSENEU M., BEISIEGEL U., DE KEERSGIETER W., FRANTS R.R., HAVEKES L.M.
Apolipoprotein A_{IV} polymorphism and its effect on plasma lipid and apolipoprotein concentration.
J-Lipid Res., 1988, 29, 1621-1627.

26 - DEMKE D.M., PETERS G.R., LINET O.I., METZLER C.M., KLOTT K.A.
Effects of a fish oil concentrate in patients with hypercholesterolemia.
Atherosclerosis, 1988, 70, 73-80.

27 - DIBBLE J.B., YOUNG G.A., HOBSON S.M., BROWNJOHN A.M.
Amino-acid-based continious ambulatory peritonel dialysis (CAPD) fluid over twelve weeks : effects on carbohydrate and lipid metabolism.
Perit-Dial-Int., 1990, 10, 1, 71-77.

28 - DREON D.M., VRANIZAN K.M., KRAUSS R.M., AUSTIN M.A., WOOD P.D.
The effects of polyunsaturated fat vs monounsaturated fat on plasma lipoproteins.
JAMA, 1990 May, 263, 18, 2462-2466.

29 - DULLAART R.P., BEUSEKAMP B.J., MEIJER S., VAN-DOORMAAL J.J., SLUITER W.J.
Long-term effects of protein-restricted diet on albuminuria and renal function in IDDM patients without clinical nephropathy and hypertension.
Diabete-Care., 1993 Feb., 16, 2, 483-492.

30 - FALL C.H., BARKER D.J., OSMOND C., WINTER P.D., CLARK P.M., HALES C.N.
Relation of infant feeding to adult serum cholesterol concentration and death from ischaemic heart disease.
BMJ, 1992 Mar. 28, 304, 6830, 801-805.

31 - FORTE T.M., GENZEL-BOROVICZENY O., AUSTIN M.A., KAO L.C., SCOTT C., ALBERS J.J., D'HARLINGUE A.E.
Effect of total parenteral nutrition with intravenous fat on lipids and high density lipoprotein heterogeneity in neonates.
JPEN-J-Parenter-Enteral-Nutr., 1989, 13, 5, 490-500.

32 - GERASIMOVA E.N., LEVACHEV M.M., OZEROUA I.N., POLESSKII V.A., SHCHERBAKOVA I.A., METEL'SKAIA V.A., KULAKOVA S.N., ASTAKHOVA T.I., NIKITIN I.U.P., PEROVA N.V.
Comparative analysis of the lipid-protein spectrum of lipoproteins and fatty acid composition of lipids in plasma and erythrocytes of native populations of Chukotka and Moscow.
Vopr-Med-Khim., 1989, 35, 5, 7-11.

33 - GERHARD G.T., PATTON B.D., LINDQUIST S.A., WANDER R.C.
Comparison of three species of dietary fish : effects on serum concentrations of low-density-lipoprotein cholesterol and apolipoprotein in normotriglyceridemic subjects.
Am-J-Clin-Nutr., 1991 Aug., 54, 2, 334-9.

34 - GO M.F., SCHONFELD G., PFLEGER B., COLE T.G., SUSSMAN N.L., ALPERS D.H.
Regulation of intestinal and hepatic apoprotein synthesis after chronic fat and cholesterol feeding.
J-Clin-Invest., 1988 May, 81, 1615-1620.

35 - GOUACHE P., LE-MOULLAC B., BLEIBERG-DANIEL F., AUBERT R., FLAMEN C.
Changes in rat plasma apolipoproteins and lipoproteins during moderate protein deficiency : potential use in the assessment of nutritional status.
J-Nutr., 1991 May, 121, 5, 653-662.

36 - GOULET O., POSTAIRE M., DE-POTTER S., BOYA I., JOUNIAUX A.M., BEREZIAT G., RICOUR C.
Medium-chain triglycerides and long-term parenteral nutrition in children.
Nutrition, 1992 Sep-Oct., 8, 5, 333-337.

37 - GRUNDY S.M.
Monounsaturated fatty acids, plasma cholesterol, and coronary heart disease.
Am-J-Clin-Nutr., 1987, 45, 1168-1175.

38 - GUEUX E., MAZUR A., CARDOT P., RAYSSIGUIER Y.
Magnesium deficiency affects plasma lipoprotein composition in rats.
J-Nutr., 1991 Aug., 121, 8, 1222-1227.

39 - HAFFNER S.M., GRUBER K.K., MORALES P.A., HAZUD H.P., VADEZ R.A., MITCHELL B.D., STERN M.P.
Lipoprotein (a) concentrationis in Mexican Americans and non-Hispanic whites : the San Antonio Heart Study.
Am-J-Epidemiol., 1992 Nov., 136, 9, 1060-1068.

40 - HAJRI T., FEREZOU J., STEINMETZ P., LUTTON C.
Total parenteral nutrition and plasma lipoproteins in the rat : evidence for accelerated clearance of apo AI-rich HDL.
Biochim-Biophys-Acta, 1993 Feb., 1166, 1, 84-91.

41 - HAMILTON J.J., SYNNES A., INNIS S.M.
Plama cholesterol and lathosterol levels in term infants in the early neonatal period.
Pediatr-Res., 1992 Apr., 31, 4Pt1, 396-400.

42 - HANNINEN O.O., AGREN J.J., LAITINEN M.V., JAASKELAINEN I.O., PENTTILA I.M.
Dose-response relationships in blood lipids during moderate freshwater fish-diet.
Ann-Med., 1989 Jun., 21, 3, 203-207.

43 - HARTUNG G.H., FOREYT J.P., REEVES R.S., KROCK L.P., PATSCH W., PATSCH J.R., GOTTO A.M.Jr.
Effect of alcohol dose on plasma lipoprotein subfractions and lipolytic enzyme activity in active and inactive men.
Metabolism., 1990 Jan., 39, 1, 81-86.

44 - HAYES K.C., PRONCZUK A., WOOD R.A., GUY D.G.
Modulation of infant formula fat profile alters the low-density lipoprotein/high-density lipoprotein ratio and plasma fatty and distribution relative to those with breast-feeding.
J-Pediatr., 1992 Apr., 120, 4 Pt2, S109-S116.

45 - HEGELE R.A.
Gene-environment interactions in atherosclerosis.
Mol-Cell-Biochem., 1992 Aug.18, 113, 2, 177-186.

46 - HING S.A., LEI K.Y.
Copper deficiency and hyperlipoproteinemia induced by a tetramine cupruretic agent in rabbits.
Biol-Trace-Elem-Res., 1991 Mar., 28, 3, 195-211.

47 - HOJNACKI J.L., DESCHENES R.N., CLUETTE-BROWN J.E., MULLIGAN J.J., OSMOLSKI T.V., RENCRICCA N.J., BARBORIA J.J.
Effect of drinking pattern on plasma lipoproteins and boby weight.
Atherosclerosis, 1991 May, 88, 1, 49-59.

48 - KALLIO M.J., SALMENPERA L., SIIMES M.A., PERHEENTUPA J., MIETTINEN T.A.
Exclusive breast-feeding and weaning : effect on serum cholesterol and lipoprotein concentrations in infants during the first year of life.
Pediatrics, 1992 Apr., 89, 4 Pt1, 663-666.

49 - KALLIO M.J., SIIMES M.A., PERHEENTUPA J., SALMENPERA L., MIETTINEN T.A.
Serum cholesterol and lipoprotein concentrations in mothers during and after prolonged exclusive lactation.
Metabolism, 1992 Dec., 41, 12, 1327-1330.

50 - KASHYAP M.L., BARNHART R.L., SRIVASTAVA L.S., PERISUTTI G., VINK P., ALLEN C., HOGG E., BRADY D., GLUECK C.J., JACKSON R.L.
Effects of dietary carbohydrate and fat on plasma lipoproteins and apolipoproteins C_{II} and C_{III} in healthy men.
J-Lipid Res., 1982, 23, 877-886.

51 - KESTELOOT H., OVIASU V.O., OBASOHAN A.O., OLOMU A., COBBAERT C., LISSENS W.
Serum lipid and apolipoprotein levels in a Nigerian population sample.
Atherosclerosis, 1989 Jul., 78, 1, 33-38.

52 - KESTIN M., CLIFTON P.M., ROUSE I.L., NESTEL P.J.
Effect of dietary cholesterol in normolipidemic subjects is not modified by nature and amount of dietary fat.
Am-J-Clin-Nutr., 1989 Sep., 50, 3, 528-532.

53 - KESTIN M., MOSS R., CLIFTON P.M., NESTE P.J.
Comparative effects of three cereal brans on plasma lipids, blood pressure and glucose metabolism in mildly hypercholesterolemic men.
Am-J-Clin-Nutr., 1990 Oct., 52, 4, 661-666.

54 - KIM M.H., NAKAYAMA R., MANOS P., TOMLINSON J.E., CHOI E., N.G. J.D., HOLTEN D.
Regulation of apolipoprotein E synthesis and mRNA by diet and hormones.
J-Lipid-Res., 1989 May, 30, 5, 663-671.

55 - KNUTSON A., ANDERSON A., BERGLUND V.
Serum lipoproteins in day and shift workers : a prospective study.
Br-J-Ind-Med., 1990 Feb., 47, 2, 132-134.

56 - KOO S.T., LEE C.C.
Cholesterol and apolipoprotein distribution in plasma high-density-lipoprotein subclasses from zinc-deficient rats.
Am-J-Clin-Nutr., 1989 Jul., 50, 1, 73-79.

57 - KUMPUSALO E., KARINPAA A., JAUHIAINEN M., LAITINEN M., LAPPETELAINEN R., MAENPAA P.H.
Multivitamin supplementation of adult omnivores and lactovegetarians : circulating levels of vitamin A, D and E, lipids, apolipoproteins and selenium.
Int-J-Vitam-Nutr-Res., 1990, 60, 1, 58-66.

58 - KUUSSI T., EHNHOLM C., HUTTUNEN J.K., KOSTIAINEN E., PIETINEN P., LEINO U., UUSITALO U., NIKKARI T., IACONO J.M., PUSKA P.
Concentration and composition of serum lipoproteins during a low-fat diet at two levels of polyunsaturated fat.
J-Lipid-Res., 1985, 26, 360-367.

59 - LAMPE J.W., SLAVIN J.L., BAGLIEN K.S., THOMPSON W.O., DUANE W.C., ZAVORAL J.H.
Serum lipid and fecal bile acid changes with cereal, vegetable, and sugar - beet fiber feeding.
Am-J-Clin-Nutr., 1991 May, 53, 5, 1235-1241.

60 - LAURIN D., JACQUES H., MOORJANI S., STEINKE F.H., GAGNE C., BRUN D., LUPIEN P.J.
Effects of a soy-protein beverage on plasma lipoproteins in children with familial hypercholesterolemia.
Am-J-Clin-Nutr., 1991 Jul., 54, 1, 98-103.

61 - LEMONNIER D., ACHER S., BOUKAIBA N., FLAMENT C., DOUCET C., PIAU A., CHAPPUIS P.
Discrepancy between anthropometry and biochemistry in the assessment of the nutritional status of the elderly.
Eur-J-Clin-Nutr., 1991 Jun., 45, 6, 281-286.

62 - LINDGREN F.T., ADAMSON G.L., SHORE V.G., NELSON G.J., SCHMIDT P.C.
Effect of a salmon diet on the distribution of plasma lipoproteins and apolipoproteins in normolipidemic adult men.
Lipids, 1991 Feb., 26, 2, 97-101.

63 - MAGUN A.M., MISH B., GLICKMAN R.M.
Intracellular apo A_I and apo B distribution in rat intestine is altered by lipid feeding.
J-Lipid-Res., 1988, 29, 1107-1116.

64 - MAHLEY R.W., INNERARITY T.L., RALL S.C.Jr., WEISGRABER K.H.
Plasma lipoproteins : apolipoprotein structure and function.
J-Lipid-Res., 1984, 25, 1277-1294.

65 - MANTTARI M., KOSKINEN P., EHNHOLM C., HUTTUNEN J.K., MANNINEN V.
Apolipoprotein E polymorphism influences the serum cholesterol response to dietary intervention.
Metabolism, 1991 Feb., 40, 2, 217-221.

66 - MARNIEMI J., SEPPANEN A., HAKALA P.
Long-term effects on lipid metabolism of weight reduction on lactovegetarian and mixed diet.
Int-J-Obes., 1990 Feb., 14, 2, 113-125.

67 - MAQUEZ-RUIZ G., RICHTER B.D., SCHNEEMAN B.O.
Modification of triacylglycerides and apolipoprotein B in rats fed diets containing whole milk, skim milk and milk proteins.
J-Nutr., 1992 Sep., 122, 9, 1840-1846.

68 - MARUYAMA C., EZAWA I.
The effect of milk and skim milk intake on serum lipids and apoproteins in young females.
J-Nutr-Sci-Vitaminol-Tokyo, 1991 Feb., 37, 1, 53-62.

69 - MARUYAMA C., NAKAMURA M., ITO M., EZAWA I.
The effect of milk and skim milk intake on serum lipids and apoproteins in postmenopausal females.
J-Nutr-Sci-Vitaminol-Tokyo, 1992 Apr., 38, 2, 203-213.

70 - MASSE J.
Effects of diet on serum lipids and apolipoproteins [letter].
Am-J-Clin-Nutr., 1990 Oct., 52, 4, 765.

71 - MAZUR A., CARDOT P., FELGINES C., REMESY C., RAYSSIGUIER Y.
Apolipoprotein E gene expression in the liver of genetically obese Zucker rats : the effect of high-fiber diet.
Horm-Metab-Res., 1991 Jul., 23, 7, 347-348.

72 - MAZUR A., FELGINES C., NASSIR F., BAYLE D., GUEUX E., REMESY C., RAYSSIGUIER Y., CARDOT P.
Apolipoprotein B gene expression in rat intestine. The effect of dietary fiber.
FEBS-Lett., 1991 Jun. 17, 284, 1, 63-65.

73 - MBEWU A.D., DURRINGTON P.N.
Lipoprotein (a) : structure, properties and possible involvement in thrombogenesis and atherogenesis.
Atherosclerosis, 1990, 85, 1-14.

74 - MCCALL M.R., MEHTA T., LEATHERS C.W., FOSTER D.M.
Psyllium husk.II : Effect on the metabolism of apolipoprotein B in African green monkeys.
Am-J-Clin-Nutr., 1992 Aug., 56, 2, 385-393.

75 - MENSINK R.P., DE-GROOT M.J., VAN-DEN-BROEKE L.T., SEVERIJNEN-NOBELS A.P., DEMACKER P.N., KATAN M.B.
Effects of monounsaturated fatty acids vs complex carbohydrates on serum lipoproteins and apoproteins in healthy men and women.
Metabolism, 1989 Feb., 38, 2, 172-178.

76 - MERRILL J.R., HOLLY R.G., ANDERSON R.L., RIFAI N., KING M.E., DEMEERSMAN R.
Hyperlipemic response of young traired and untrained men after a hight fat meal.
Arteriosclerosis, 1989 Mar.-Apr., 9, 2, 217-223.

77 - MEZDOUR H., NOMURA S., YAMAMURA T., YAMAMOTO A.
Concentration and distribution of apolipoprotein A_I and E in normolipidemic, WHHL and diet-induced hyperlipidemic rabbit sera.
Biochim-Biophys-Acta, 1992 Jul.29, 1127, 2, 116-123.

78 - MEZDOUR H., PARRA H.J., AGUIE-AGUIE G., FRUCHART J.C.
La lipoproteine (a) : un marqueur additionnel de l'athérosclérose.
Ann-Biol-Clin., 1990, 48, 139-153.

79 - NAGEL D., SEILER D., FRANZ H., LEITZMANN C., JUNG K.
Effects of an ultra-long-distance (1000 km) race on lipid metabolism.
Eur-J-Appl-Physiol., 1989, 59, 1-2, 16-20.

80 - NAITO C.
The effect of milk intake on serum cholesterol in healthy young females. Randomized controlled studies.
Ann-N-Y-Acad-Sci., 1990, 598, 482-490.

81 - NESTEL P.J.
Fish oil attenuates the cholesterol induced rise in lipoprotein cholesterol.
Am-J-Clin-Nutr., 1986 May, 43, 752-757.

82 - NESTEL P.J., CONNOR W.E., REARDON M.F., CONNOR S., WONG S., BOSTON R.
Suppression by diets rich in fish oil of very low density lipoprotein production in man.
J-Clin-Invest., 1984, 74, 82-89.

83 - NISHINA P.M., SCHNEEMAN B.O., FREEDLAND R.A.
Effects of dietary fibers on nonfasting plasma lipoprotein and apolipoprotein levels in rats.
J-Nutr., 1991 Apr., 121, 4, 431-437.

84 - PARENTI M., BABINI A.C., CECCHETTO M.E., DI-BARTOLO P., LUCHI A., SARETTA B., SORRENTI G., MOTTA R., MELCHIONDA N., BARBARA L.
Lipid, lipoprotein, and apolipoprotein assessment during an 8-wk wery-low-calorie diet.
Am-J-Clin-Nutr., 1992 Jul., 56, 1 Suppl, 2685-2705.

85 - PATTERSON B.W., WONG W.N., SHENG H.P., MERSMANN H.J., INSULL W., KLEIN P.D., FIOROTTO M.L., POND W.G.
Neonatal genetically lean and obese pigs respond differently to dietary cholesterol.
J-Nutr., 1992 Sep., 122, 9, 1830-1839.

86 - PEYNET J.
Place des apolipoproteines dans l'évaluation d'un état nutritionnel.
Nutr-Clin-Metabol., 1992, 6, 69-76.

87 - PFAFFINGER D., SCHUELKE J., KIM C., FLESS G.M., SCANU A.M.
Relationship between apo(a) isoforms and Lp(a) density in subjects with different apo(a) phenotype : a study before and after a fatty meal.
J-Lipid-Res., 1991, 32, 679-683.

88 - PIETRANGELO A., ROCCHI E., SCHIAFFONATI L., VENTURA E., CAIRO G.
Liver gene expression during chronic dietary iron overload in rats.
Hepatology, 1990 May, 11, 5, 798-804.

89 - PISTULKOVA H., POLEDNE R., KAUCKA J., SKODOVA, PETRZILKOVA Z., PACLT M., VALENTA Z., GRAFNETTER D., PISA Z.
Cholesterolaemia in school-age children and hypercholesteroldemia aggregation in the family.
Cor-Vasa., 1991, 33, 2, 139-149.

90 - POLONOVSKI J.
Métabolisme des lipoprotéines plasmatiques.
Rev. fr. Lab., 1990 sep., 211, 35-49.

91 - RADOSAVLJEVIC M., LIN-LEE Y.C., SOYAL S.M., STROBL W., SEELOS C., GOTTO A.M. Jr., PATSCH W.
Effect of sucrose diet on expression of apolipoprotein genes A_I, C_{III} and A_{IV} in rat liver.
Atherosclerosis, 1992 Aug., 95, 2-3, 147-156.

92 - REDARD C.L., DAVIS P.A., MIDDLETON S.J., SCHNEEMAN B.O.
Postprandial lipid response following a high fat meal in rats adapted to dietary fiber.
J-Nutr., 1992 Feb., 122, 2, 219-228.

93 - RIBEIRO A., MANGENEY M., CARDOT P., LORIETTE C., CHAMBAZ J., RAYSSIGUIER Y., BEREZIAT G.
Nutritional regulation of apolipoprotein genes. Effect of dietary carbohydrates and fatty acids.
Diabete-Metab., 1992, 18, 1 Pt2, 137-144.

94 - ROUSSEAU S., GUERBER F., VALENTI K., HADJIAN A.J.
Le polymorphisme de l'apolipoprotéine E : intérêt détermination simple par PCR.
Rev. fr. Lab., 1992 nov., 244, 89-97.

95 - SANDERS T.A., REDDY S.
The influence of rice bran on plasma lipids and lipoproteins in human volunteers.
Eur-J-Clin-Nutr., 1992 Mar., 46, 3, 167-172.

96 - SASSOLAS A., DUFFRENE F.
Métabolisme et exploration des lipoprotéines.
Lyon Pharm., 1990, 41, 1, 7-24.

97 - SEDOR F.A., SCHNEIDER K.A., HEYDEN S.
Effect of coffee on cholesterol and apolipoproteins, corroborated by caffeine levels.
Am-J-Prev-Med., 1991 Nov.-Dec., 7, 6, 391-396.

98 - SCHAEFER E.J., EISENBERG S., LEVY R.I.
Lipoprotein apoprotein metabolism.
J-Lipid-Res., 1978, 19, 667-685.

99 - SHEPHERD J., PACKARD C.J., PATSCH J.R., GOTTO A.M.Jr., TAUNTON O.D.
Effects of dietary polyunsaturated and saturated fat on the properties of higt density lipoproteins and the metabolism of apolipoprotein A_I.
J-Clin-Invest., 1978, 601, 1582-1591.

100 - SHERMAN J.R., WEINBERG R.B.
Serum apolipoprotein A_{IV} and lipoprotein cholesterol in patients undergoing total parenteral nutrition.
Gastroenterology, 1988, 95, 394-401.

101 - SHIMANO H., YAMADA N., KATSUKI M., SHIMADA M., GOTODA T., HARADA K., MURASE T., FUKAZAWA C., TAKAKU F., YAZAKI Y.
Overexpression of apolipoprotein E in transgenic mice : marked reduction in plasma lipoproteins except high density lipoprotein and resistance against diet-induced hypercholesterolemia.
Proc-Natl-Acad-Sci-U-S-A, 1992 Mar.1, 89, 5, 1750-1754.

102 - SHOJI T., NISHIZAWA Y., KOYAMA H., HAGIWARA S., ARATANI H., IZUMOTANI-SASAO K., KISHIMOTO H., TANISHITA H., MORII H.
Lipoprotein metabolism in normolipidemic obese women during very low calorie diet : changes in hight density lipoprotein.
J-Nutr-Sci-Vitaminol-Tokyo, 1991 Dec., 37 Supp., S 57-64.

103 - SHOJI T., NISHIZAWA Y., KOYAMA H., HAGIWARA S., ARATANI H., SASAO K., KISHIMOTO H., TANISHITA H., MORII H.
High-density-lipoprotein metabolism during a very-low-calorie diet.
Am-J-Clin-Nutr., 1992 Jul., 56, 1 Suppl., 2975-2985.

104 - SIRTORI C.R., TREMOLI E., GATTI E., MONTANARI G., SIRTORI M., COLLI S., GIANFRANCESCHI G., MADERNA P., DENTONE C.Z., TESTOLIN G., GALLI C.
Controlled evaluation of fat intake in the Mediterranean diet : comparative activities of olive oil and corn oil on plasma lipids and platelets in high-risk patients.
Am-J-Clin-Nutr., 1986, 44, 635-642.

105 - SORIGUER-ESCOFET F.J., ESCOLAR-CASTELLON J.L., ESTEVA-DE-ANTONIO I., VALDIVIESO-FELICES P., GONZALEZ-SANTOS P., GARCIA-ARNES J., TINAHONES-MADUENO F.
Diet and hypertriglyceridemia : influence of dietary modifications on plasma lipids, lipoproteins and apoproteins in patients with primary hypertriglyceridemia.
Med-Clin-Barc., 1992 May 2, 98, 17, 646-650.

106 - STROBL W., GORDER N.L., FIENUP G.A., LIN-LEE Y.C., GOTTO A.M.Jr., PATSCH W.
Effect of sucrose diet on apolipoprotein biosynthesis in rat liver.
J-Biol-Chem., 1989, 264, 2, 1190-1194.

107 - THIESZEN S.L., HIXSON J.E., NAGENGAST D.J., WILSON J.E., MCMANUS B.M.
Lipid phenotypes, apolipoprotein genotypes and cardiovascular risk in nonagenarians.
Atherosclerosis, 1990, 83, 137-146.

108 - TURNBULL W.H., LEEDS A.R., EDWARDS G.D.
Effect of mycoprotein on blood lipids.
Am-J-Clin-Nutr., 1990 Oct., 52, 4, 646-50.

109 - UUSITUPA M.I., RUUSKANEN E., MAKINEN E., LAITINEN J., TOSKALA E., KERVINEN K., KESANIEMI Y.A.
A controlled study on the effect of beta-glucan-rich oat bran on serum lipids in hypercholesterolemic subjects : relation to apolipoprotein E phenotype.
J-Am-Coll-Nutr., 1992 Dec., 11, 6, 651-659.

110 - VALSTA L.M., JAUHIAINEN M., ARO A., KATAN M.B., MUTANEN M.
Effects of a monounsaturated rapeseed oil and a polyunsaturated sunflower oil diet on lipoprotein levels in humans.
Arterioscler. thromb., 1992, 12, 50-57.

111 - VAN-DOKKUM W., VAN-DER-BEEK E.J., DE PEE S., SCHAAFSMA G., WESSTRA A., WEDEL M.
Dutch dietary guideliness : impact on blood lipids, blood pressure, body composition and urinary mineral excretion of Dutch middle-aged men.
Eur-J-Clin-Nutr., 1991 Sep., 45, 9, 431-439.

112 - VAN-GOOL S., VAN-DAMME-LOMBAERTS R., COBBAERT C., PROESMANS W., EGGERMONT E.
Lipid and lipoprotein abnormalities in children on hemodialysis and after renal transplantation.
Transplant-Proc., 1991 Feb., 23, 1 Pt2, 1375-1377.

113 - VAN-HOUWELINGEN R., ZEVENBERGEN H., GROOT P., KESTER A., HORNSTRA G.
Dietary-fish effects on serum lipids and apolipoproteins, a controlled study.
Am-J-Clin-Nutr., 1990 Mar., 51, 3, 393-398.

114 - VEGA G.L., GROSZEK E., WOLF R., GRUNDY S.M.
Influence of polyunsaturated fats on composition of plasma lipoproteins and apolipoproteins.
J-Lipid-Res., 1982, 23, 811-822.

115 - WEINBERG R.B., DANTZKER C., PATTON C.S.
Sensitivity of serum apolipoprotein A_{IV} levels to changes in dietary fat content.
Gastroenterology, 1990 Jan., 98, 1, 17-24.

116 - XU C.F., BOERWINKLE E., TIKKANEN M.J., HUTTUNEN J.K., HUMPHRIES S.E., TALMUD P.J.
Genetic variation at the apolipoprotein gene loci contribute to response on plasma lipids to dietary change.
Genet-Epidemiol., 1990, 7, 4, 261-275.

117 - ZHANG J.X., LUNDIN E., ANDERSSON H., BOSAEUS I., DAHLGREN S., HALLMANS G., STENLING R., AMAN P.
Brewer's spent grain, serum lipids and fecal sterol excretion in human subjects with ileostomies.
J-Nutr., 1991 Jun., 121, 6, 778-784.

AUTORISATION D'IMPRESSION ET DE SOUTENANCE

De la Thèse dont l'intitulé est :

APOPROTEINES ET NUTRITION

CANDIDAT : Mlle DELIGNETTE Emmanuelle

VU

GRENOBLE, le 26/11/93

Le Président du Jury

Pr. A.M. Roussel

VU

GRENOBLE, le 26/11/93

P/ Le Président de l'Université
Joseph FOURIER GRENOBLE I
Sciences. Technologie. Médecine

Le Directeur de l'UFR de Pharmacie

J. ROCHAT