



**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-02177652>**

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.

## 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](mailto: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>

*2<sup>e</sup> 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**

**AOPROTEINES ET NUTRITION**

**T H E S E**

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

Par :

Mademoiselle **DELIGNETTE Emmanuelle**

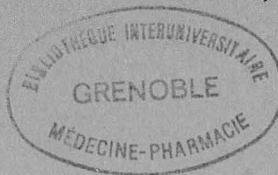
[Données à caractère personnel]

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.



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**

**AOPROTEINES ET NUTRITION**

**T H E S E**

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. SERBENT, 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

<b><u>I.- INTRODUCTION</u></b>	1
<b><u>II.- RAPPEL SUR LE METABOLISME DES LIPOPROTEINES</u></b>	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
<b><u>III.- GENERALITES SUR LES APOLIPOPROTEINES</u></b>	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 : néphélométrie et turbidimétrie	26
III.4.1.4.- Immunoenzymologie : ELISA	26
III.4.2.- Problèmes de calibration	27
<b>IV.- APOLIPOPROTEINE A<sub>I</sub> ET NUTRITION</b>	<b>28</b>
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 <sub>I</sub> 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 <sub>I</sub> 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 $\omega_3$ , des huiles de poisson	58
IV.3.2.4.- Application : effets du lait sur l'apo A <sub>I</sub>	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 <sub>I</sub> et fibres et céréales	67
IV.4.1.- Chez l'homme	67
IV.4.2.- Chez l'animal	71
IV.5.- Apolipoprotéines A <sub>I</sub> et sucre	73
IV.6.- Apolipoprotéine A <sub>I</sub> et alcool	76
IV.7.- Apolipoprotéine A <sub>I</sub> et café	79
IV.8.- Apolipoprotéine A <sub>I</sub> et vitamines	79

IV.9.- Apolipoprotéine A <sub>I</sub> et minéraux	80
IV.9.1.- Fer	80
IV.9.2.- Magnésium	80
IV.9.3.- Zinc	81
IV.10.- Apolipoprotéine A <sub>I</sub> et cigarette	83
IV.11.- Tableau récapitulatif	85
<b><u>V.- APOLIPOPROTEINE A<sub>II</sub> ET NUTRITION</u></b>	<b>86</b>
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 <sub>II</sub> 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 <sub>II</sub> 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 $\omega_3$ des huiles de poisson	92
V.3.2.3.- Application : effets du lait sur l'Apo A <sub>II</sub>	93
V.3.3.- Mode d'administration des graisses	93
V.3.3.1.- Nutrition parentérale	93
V.4.- Tableau récapitulatif	94
<b><u>VI.- APOLIPOPROTEINE A<sub>IV</sub> ET NUTRITION</u></b>	<b>95</b>
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 <sub>IV</sub> et calories	98
VI.2.1.- Cas particulier de la dénutrition protéique	98
VI.3.- Apolipoprotéine A <sub>IV</sub> 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 <sub>IV</sub> et fibres	100
VI.5.- Apolipoprotéine A <sub>IV</sub> et sucre	101
VI.6.- Apolipoprotéine A <sub>IV</sub> et minéraux	101
VI.6.1.- Magnésium	101
VI.7.- Tableau récapitulatif	102
<b><u>VII.- APOLIPOPROTEINE B ET NUTRITION</u></b>	<b>103</b>
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 $\omega_3$ 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
<b><u>VIII.- APOLIPOPROTEINES C ET NUTRITION</u></b>	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 protéique	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
VIII.6.2.- Zinc	132
VIII.7.- Tableau récapitulatif	133

<b><u>IX.- APOLIPOPROTEINE E ET NUTRITION</u></b>	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
<b><u>X.- CONCLUSION</u></b>	142
<b><u>XI.- REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES</u></b>	145

# I. - I N T R O D U C T I O N

.

## 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<sub>I</sub> 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 impératif de maîtriser 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.

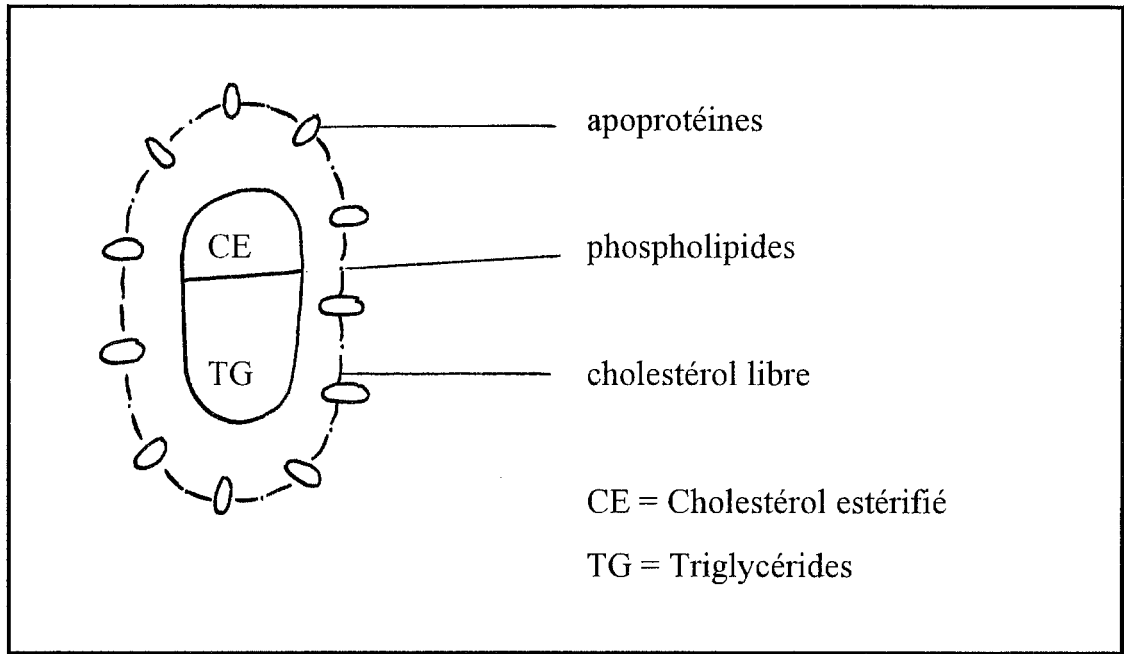
Il existe **quatre lipoprotéines principales**, toutes formées d'une partie protéique et d'une partie lipidique, mais en proportion différente, selon le type de la lipoprotéine :

- 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
CHDL	= Cholestérol des HDL
CVLDL	= Cholestérol des VLDL
CT	= 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	$10^2 - 10^3$	$5 \cdot 10^9$	Point de dépôt
VLDL	0,94 - 1,006	30 - 70	$7,5 \cdot 10^6$	Pré-béta
LDL <sub>1</sub> ou IDL	1,006 - 1,019			
LDL		15 - 25	$2,5 \cdot 10^6$	Béta
LDL <sub>2</sub>	1,019 - 1,063			
HDL <sub>2</sub>	1,063 - 1,125	6 - 14	$3,9 \cdot 10^5$	
HDL				Alpha
HDL <sub>3</sub>	1,125 - 1,210	6 - 10	$1,9 \cdot 10^5$	

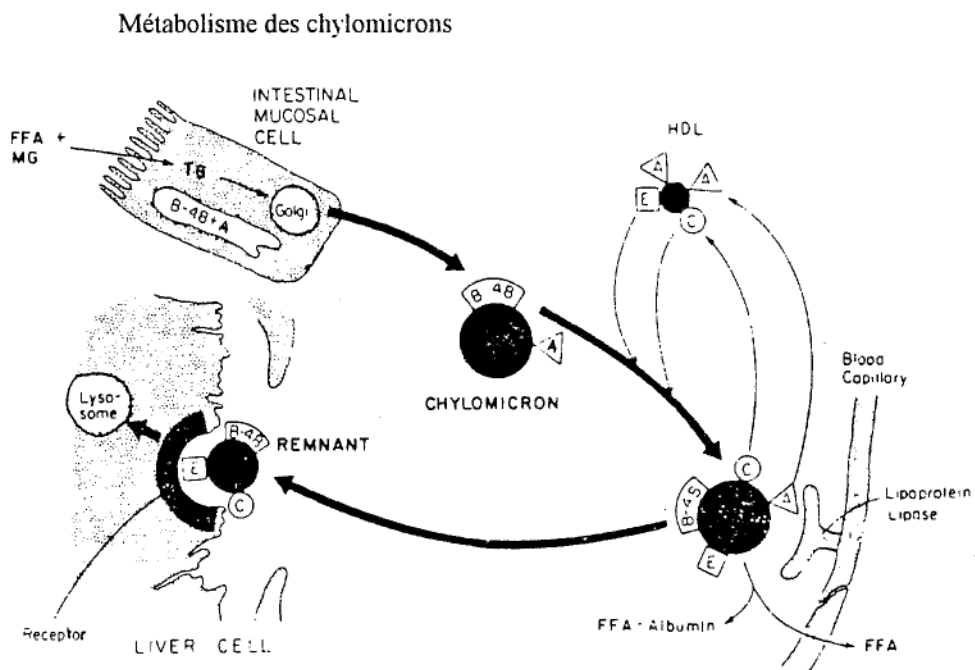
### II.3.- COMPOSITION DES LIPOPROTEINES

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

Composition des lipoprotéines									
Lipoprotéines	Différentes protéines (en % de protéines totales)			Protéines (en %)	CL (en % de la masse totale de lipoprotéines)	CE (en % de la masse totale de lipoprotéines)	TG (en % de la masse totale de lipoprotéines)	PL (en % de la masse totale de lipoprotéines)	Remarques
Chylomicrons	B48 20 %	C 66 %	A1, AII, E 14 %	2-4	1-3	2-4	85-95	3-6	
VLDL (IDL)	B100 37 %	C 50 %	E A 13 %	6-10	4-8	16-22	50-65	15-20	
LDL	(Intermédiaire VLDL-LDL)			18-22	6-8	45-50	4-8	18-24	
HDL2	B100 96 %	C 2 %	D E	40-45	5,5	21	2,2	31	A1/AII 3
HDL3	AI 46 à 65	AII 10-23	E 2-8	52-55	2,8	17	1,4	26	A1/AII 2
Lp(a)	C = 10-25	D = 5 %		29		Identique LDL			riche en hydrates de carbone
LpX	B100 65 %	ApoLp(a) 20-30	Album. 15 %	6					Riche en cholestérol libre
	C 60 %	Alb. 40 %							

### II.4.- METABOLISME DES CHYLOMICRONS

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



Comme l'illustre la figure 1, la **synthèse intestinale** de chylomicrons débute rapidement après un repas. Ceux-ci 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<sub>48</sub>** 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<sub>I</sub>** et **A<sub>IV</sub>**.

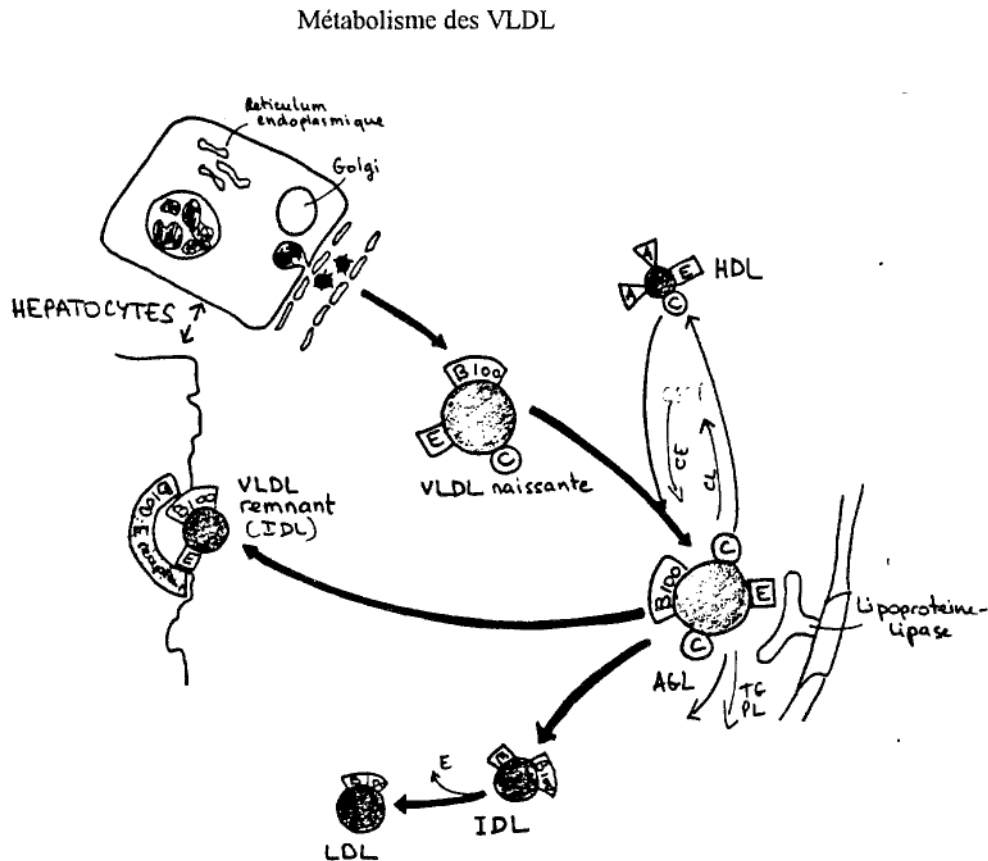
L'apolipoprotéine C<sub>II</sub> permet aux chylomicrons d'être **reconnus par la lipoprotéine lipase**. Celle-ci, activée par l'apolipoprotéine C<sub>II</sub>, **hydrolyse les triglycérides** : les acides gras libérés sont captés par les tissus et utilisés ou stockés.

Une partie des apo C et apo A<sub>I</sub> des chylomicrons est transférée aux HDL. Les chylomicrons résiduels appelés "**remnants**" constitués d'apo B<sub>48</sub>, 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)



Comme l'illustre la figure 2, les VLDL sont synthétisées par l'hépatocyte permettant la sécrétion 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<sub>100</sub> 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 CII.

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.

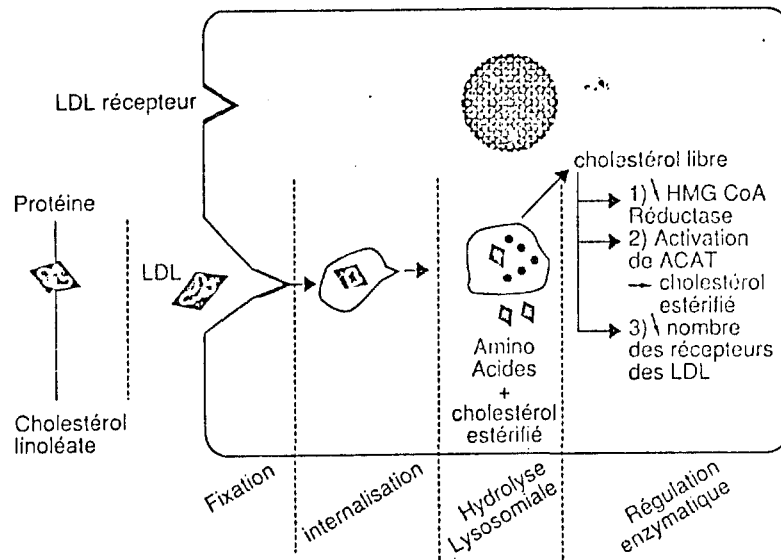
Une partie des IDL est transformée en LDL. En fait, les remnants de VLDL seront captés par les récepteurs spécifiques, alors que les IDL donneront des LDL par dégradation. Donc toutes les VLDL ne donneront pas des LDL.

## II.6.- METABOLISME DES LDL

L'apolipoprotéine B<sub>100</sub> 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)

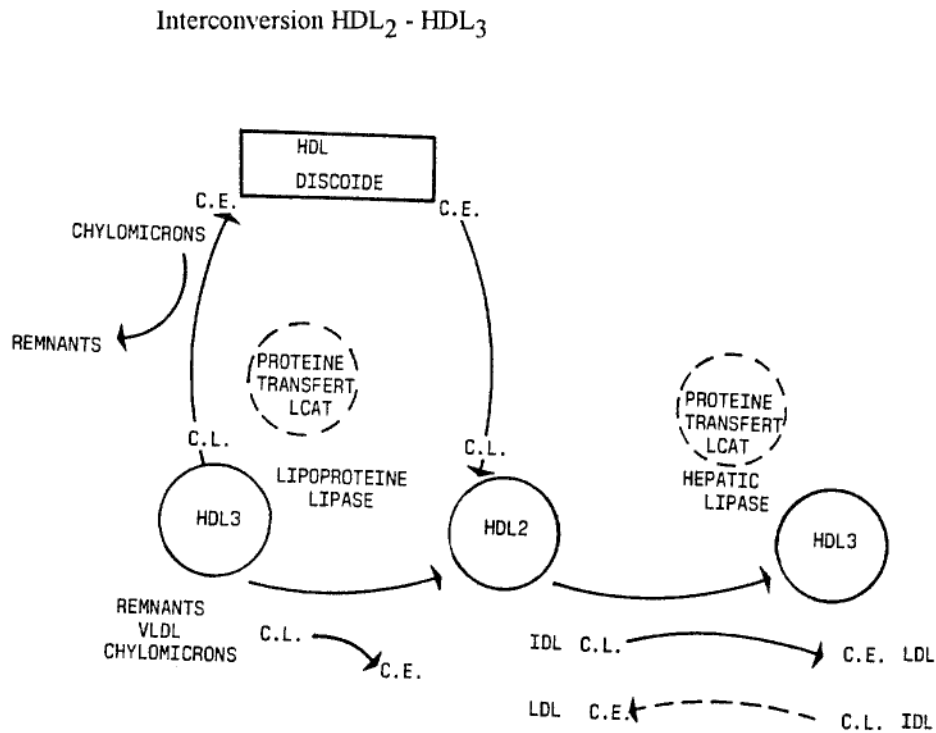


Comme l'illustre la figure 3, les LDL sont **internalisées dans les cellules et dégradées**.

Le 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)



Les HDL sont synthétisées essentiellement dans le foie.

Les **HDL naissantes sont discoïdales** (figure 4), constituées de phospholipides, de cholestérol, d'apolipoprotéines E, A<sub>I</sub>, C et de LCAT.

Après action de la lipoprotéine lipase, des apo C, A<sub>I</sub>, 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<sub>I</sub>. Ce cholestérol migre alors dans les HDL qui se transforment en **HDL<sub>3</sub> globulaires**.

Le cholestérol cellulaire peut s'y incorporer également.

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

On obtiendra des **HDL plus volumineuses et plus légères, les HDL<sub>2</sub>**.

Au niveau hépatique, les phospholipides et les triglycérides des HDL<sub>2</sub> sont alors hydrolysés par la triglycéride lipase hépatique. Les apo C et E s'éliminent donnant à nouveau les HDL<sub>3</sub>, ou les HDL<sub>2</sub> sont captés par le foie, le rein ou les surrénales.

**Cas particulier du transport réverse du cholestérol.**

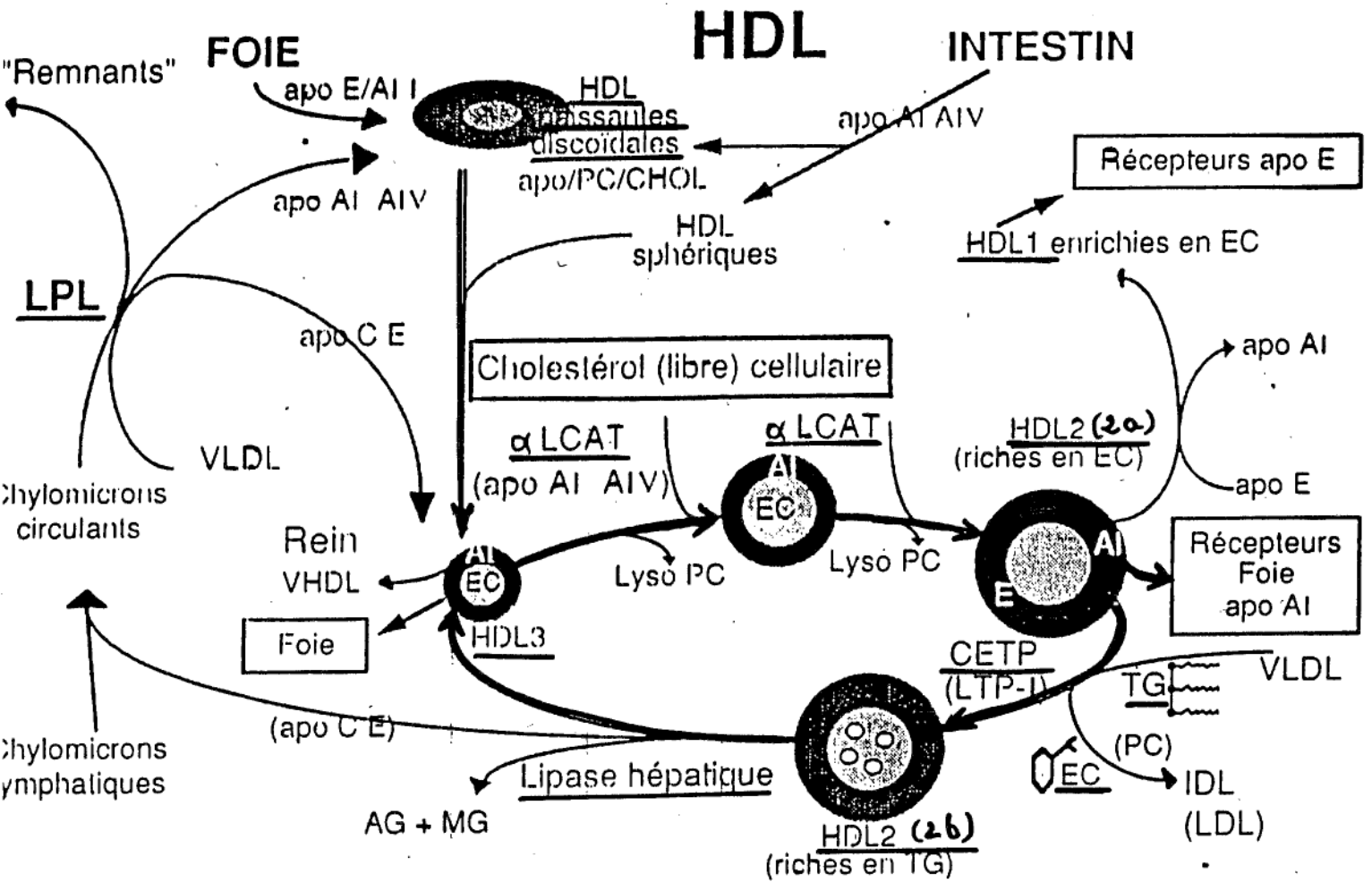
(Figure 5).

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

# 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 <sub>I</sub> A <sub>II</sub> A <sub>IV</sub>	A <sub>I1</sub> A <sub>I2</sub>
LP-B	B		
LP-C	C	C <sub>I</sub> C <sub>II</sub> C <sub>III</sub>	C <sub>III0</sub> C <sub>III1</sub> C <sub>III2</sub> (*)
LP-D	D		
LP-E	E		E <sub>1</sub> ,E <sub>2</sub> ,E <sub>3</sub> E <sub>4</sub>

(\*) 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<sub>I</sub>, A<sub>II</sub>, ...) 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<sub>I1</sub>, A<sub>I2</sub>, ...) 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 de la lipoprotéine sécrétée jusqu'à son catabolisme final dans les lysosomes d'une cellule.

Dans la structure secondaire des autres apolipoprotéines, on trouve en général plusieurs régions organisées en  $\alpha$  - hélices amphiphile.

Ces  $\alpha$ -hélices ont une très forte affinité pour les phospholipides auxquels elles s'associent pour donner des **lipoprotéines de sécrétion, 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'athérome.

**\* 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<sub>I</sub>, A<sub>II</sub>, A<sub>IV</sub>** associées aux phospholipides ou incluses dans les lipoprotéines.

Pour les apolipoprotéines A<sub>I</sub> et A<sub>IV</sub>, 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<sub>I</sub>** principalement et les apo C<sub>I</sub>, C<sub>II</sub>, C<sub>III</sub>, D et A<sub>IV</sub>.

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

L'**apolipoprotéine C<sub>III</sub>** serait un **inhibiteur de la LPL**.

### III.3.- PRINCIPALES CARACTERISTIQUES

Tableau III : Selon Peynet, 1992 (86)

Apolipoprotéines 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<sub>I</sub>.

#### III.4.1.- Techniques utilisées

##### III.4.1.1.- Electroimmunodiffusion de Laurell

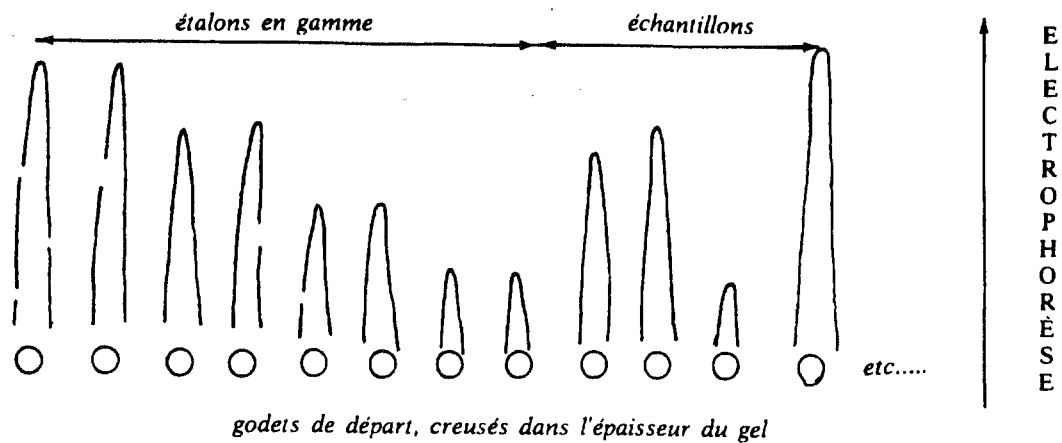
C'est la **meilleure méthode**, mais elle est longue. Elle présente un avantage sur l'immunodiffusion radiale car la diffusion est électrique.

Une plaque de gel d'agarose lâche contient une concentration uniforme et constante d'un immunosérum 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 repère 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 : néphélométrie et turbidimétrie**

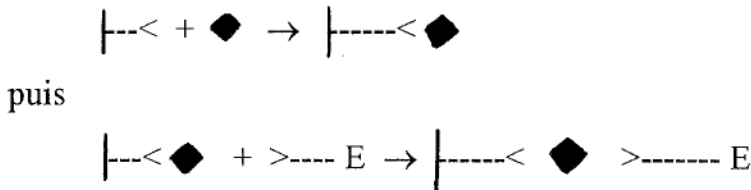
On met en présence l'étalon ou l'échantillon, en milieu liquide, avec son anticorps, le plus souvent monoclonal ; on peut apprécier la cinétique de formation du précipité sur sa capacité à retenir telle fraction du rayon incident au temps t par néphélométrie ou turbidimétrie.

**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 :



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 antiserum 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<sub>I</sub> ET NUTRITION**

### **IV.1.- Généralités**

#### **IV.1.1.- Localisation**

L'apolipoprotéine A<sub>I</sub> (apo A<sub>I</sub>) 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<sub>I</sub> **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<sub>I</sub> **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<sub>I</sub> 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<sub>I</sub> 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<sub>I</sub>.

Par **isoélectrofocalisation**, on trouve **plusieurs isoformes** : dans le plasma frais ou le sérum, on révèle, en général, seulement l'**isoforme majeure : apo A<sub>I-1</sub>** (pHi 5,6 - 5,7) et parfois une **isoforme plus mineure : apo A<sub>I-2</sub>** (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<sub>I</sub> se trouve sur le **chromosome 11**, étroitement lié au gène de l'apo A<sub>IV</sub> et de celui de l'apo C<sub>III</sub>.

Il est établi que l'origine du polymorphisme de l'apo A<sub>I</sub> est **post translationnelle** :

une pro-apo A<sub>I</sub>, 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<sub>I</sub> (apo A<sub>I+2</sub>) est rapidement transformée dans la lymphe et le plasma par une enzyme libérant un hexapeptide et l'apo A<sub>I</sub> mature, ayant perdu deux charges, c'est l'apo A<sub>IO</sub>.

Des déamidifications successives de l'apo A<sub>IO</sub> dans le plasma conduisent à des formes plus acides (apo A<sub>I-1</sub> et apo A<sub>I-2</sub>) ne présentant pas de devenir métaboliques distincts.

#### **IV.1.6.- Fonctions (70)**

L'augmentation de l'apo A<sub>I</sub> plasmatique est liée à une **diminution du risque d'athérosclérose.**

Dans les lipoprotéines ayant capté le cholestérol cellulaire, l'apo A<sub>I</sub> 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<sub>I</sub> - récepteur HDL permet **l'efflux de cholestérol cellulaire.**

## IV.2.- APOLIPOPROTEINE A<sub>I</sub> 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<sub>I</sub> 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<sub>I</sub> 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<sub>I</sub> **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<sub>I</sub> 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	Significance by ANOVA (two-way)
	Before study	After first VLCD	After second LCD	
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 <sub>2</sub> -C (mmol/L)	0.76 ± 0.06	0.57 ± 0.05†	0.73 ± 0.02§	P < 0.05
HDL <sub>3</sub> -C (mmol/L)	0.40 ± 0.02	0.38 ± 0.01	0.36 ± 0.02	NS
HDL <sub>2</sub> -C-HDL <sub>3</sub> -C ratio	1.93 ± 0.11	1.49 ± 0.14	2.05 ± 0.11§	P < 0.05
LPL (mmol FFA · h <sup>-1</sup> · L <sup>-1</sup> )	3.3 ± 0.4	2.8 ± 0.4	2.1 ± 0.2	P < 0.05
HTGL (mmol FFA · h <sup>-1</sup> · L <sup>-1</sup> )	9.3 ± 1.5	6.1 ± 1.4	5.5 ± 0.6	P < 0.05
LCAT (mmol · h <sup>-1</sup> · L <sup>-1</sup> )	444 ± 47	331 ± 36†	315 ± 49	P < 0.05

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

† 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<sub>I</sub> 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<sub>I</sub> et l'apo B. Effectivement les taux circulants des apo A<sub>I</sub> 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<sub>I</sub> 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<sub>I</sub>, contrairement à celle de l'apo B, a été décrite de façon constante chez les sujets dénutris.

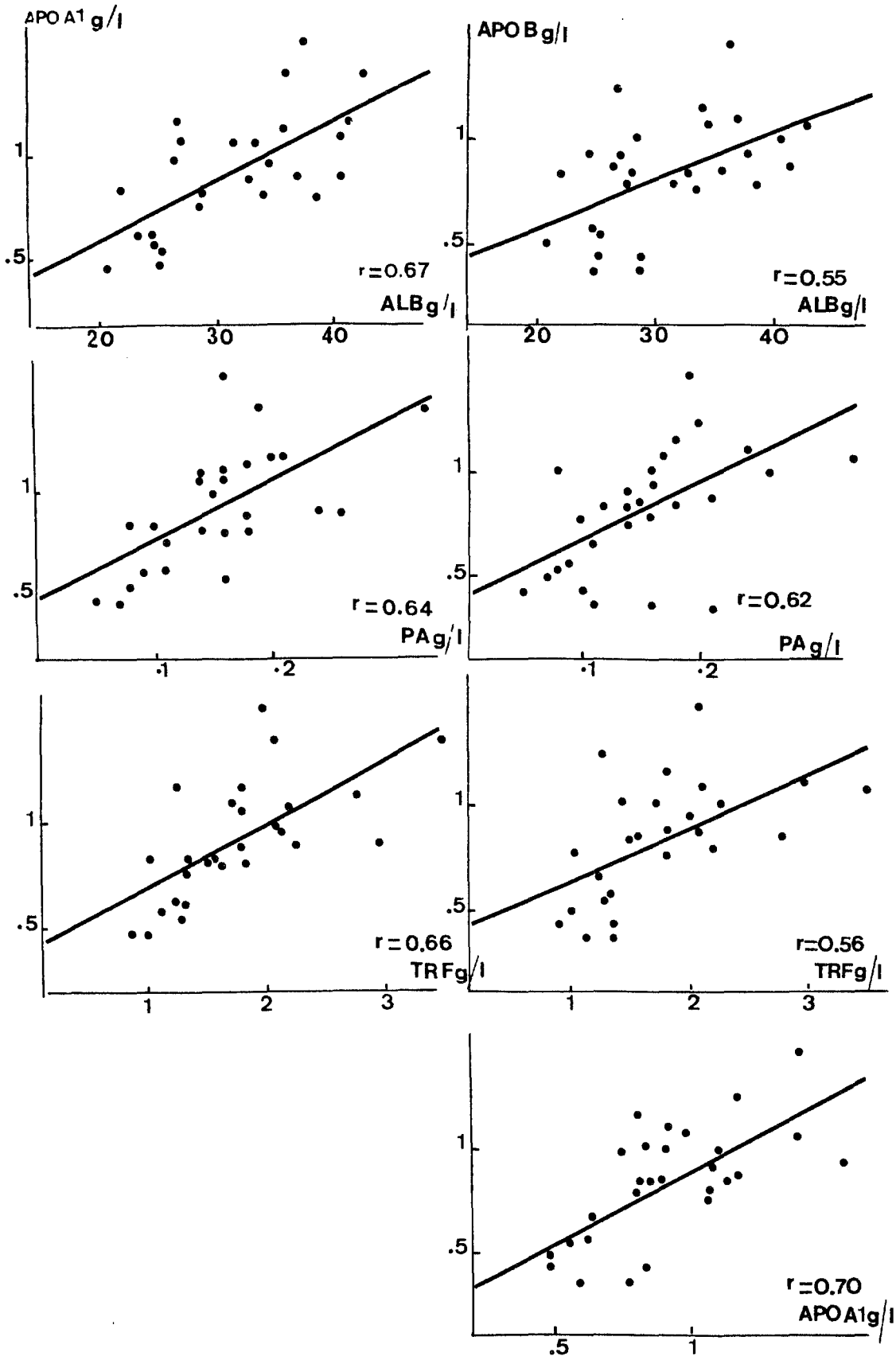
Cependant, l'interprétation du taux plasmatique d'apo A<sub>I</sub> comme indicateur de l'état nutritionnel doit tenir compte de la fonction intestinale du sujet. L'apo A<sub>I</sub> est également abaissée au cours de syndrômes inflammatoires et d'états d'agression grave.

Des chutes d'apo A<sub>I</sub> 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<sub>I</sub> chez le rat. Il existe des corrélations entre les apo A<sub>I</sub> 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 A1 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<sub>I</sub>.

## CONCLUSION

Un régime pauvre en protéines affecte la concentration plasmatique d'apo A<sub>I</sub> 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<sub>I</sub> 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<sub>I</sub> ET GRAISSES**

L'apo A<sub>I</sub>, 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<sub>I</sub>, 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<sub>I</sub> (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<sub>I</sub> suit ces données.

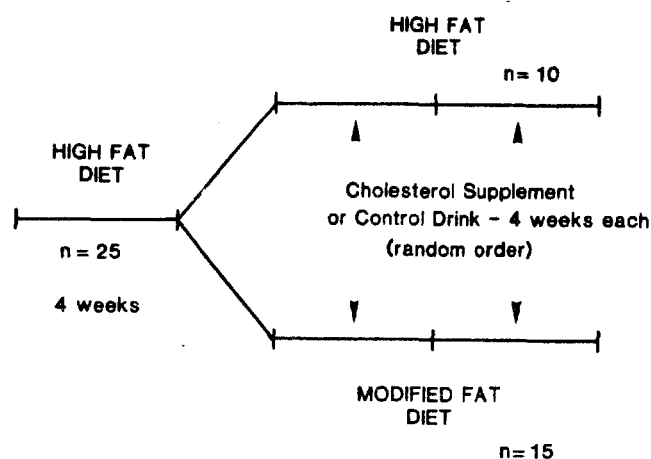
. **Patterson et al., 1992 (85)** étudient donc la variation de l'apo AI avec un régime riche en cholestérol sur **des cochons nouveaux nés génétiquement maigres ou obèses**.

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 AI.

. **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 <sub>12:0</sub> -C <sub>16:0</sub> 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 ± 2.6
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*		Change
	Low cholesterol	High cholesterol	
	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<sub>I</sub> chez des normocholestérolémiques.

## CONCLUSION

Un régime riche en cholestérol augmente le taux d'apo A<sub>I</sub> chez les hypercholestérolémiques, alors qu'il ne modifie rien chez les normocholestérolémiques.

Cela voudrait-il signifier que le taux d'apo A<sub>I</sub>, 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
<i>Cholesterol (mmol/l)</i>			
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)
<i>Phospholipids (mmol/l)†</i>	3.82 (1.23)	3.02 (0.90)‡	3.69 (0.70)
<i>Apolipoproteins (g/l)</i>			
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)
<i>Triglycerides (g/l)</i>	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<sub>I</sub> lors de ce régime pauvre en graisses animales.

### CONCLUSION

Cette diminution de l'apo A<sub>I</sub> 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<sub>I</sub>

##### 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 hypocholestérolémiant 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<sub>I</sub>**.

. 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).

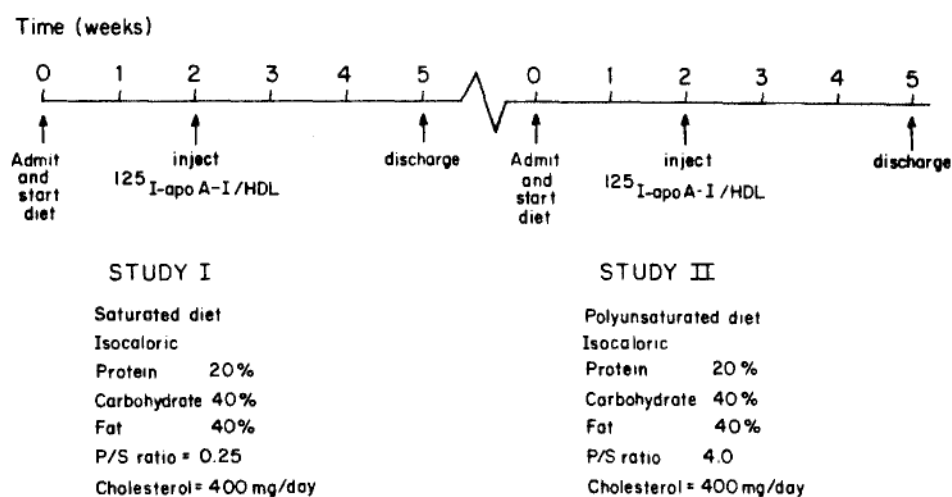
. Shepherd et al., 1978 (99) étudient l'effet des graisses alimentaires saturées et polyinsaturées sur les propriétés des HDL et sur le métabolisme de l'apo A<sub>I</sub>, sur des hommes en bonne santé.

Protocole expérimental : voir figure 9.

Résultats : voir tableaux XI, XII, XIII.

On s'aperçoit que les graisses polyinsaturées diminuent la concentration d'apo A<sub>I</sub>, 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

Subject	Free cholesterol		Cholesteryl esters		Triglyceride		Phospholipid		ApoA-I total protein		Phospholipid protein ratio		Protein	
	S	P	S	P	S	P	S	P	S	P	S	P	S	P
	%		%		%		%		%		%		%	
1	27	24	22.7	21.8	4.5	4.8	26.6	30.6	66	67	0.61	0.76	43.5	40.4
2	29	29	23.8	22.8	4.1	4.3	26.1	29.8	65	66	0.61	0.74	43.0	40.2
3	33	31	24.5	24.6	4.4	4.6	29.2	31.4	65	65	0.76	0.87	38.6	36.3
4	29	34	25.5	27.1	3.8	4.8	25.6	28.2	52	65	0.58	0.77	44.1	36.5
Mean ± 1SD	30 ± 0.3	30 ± 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 ± 0.08	0.79 ± 0.06	42.3 ± 2.5	38.3 ± 2.3
<i>t</i>	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	2,626 ± 116	3,253 ± 344	2,580 ± 244	66 ± 5	74 ± 7
P	<0.0111		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).

11 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.

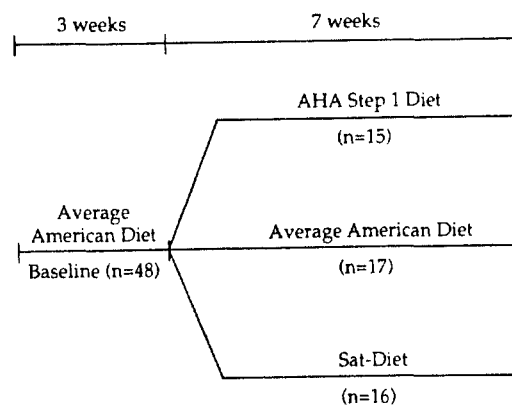
. Barr et al., 1992 (9) proposent de comparer les effets d'un régime américain moyen ("AAD") avec des régimes plus pauvres en graisses.

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.

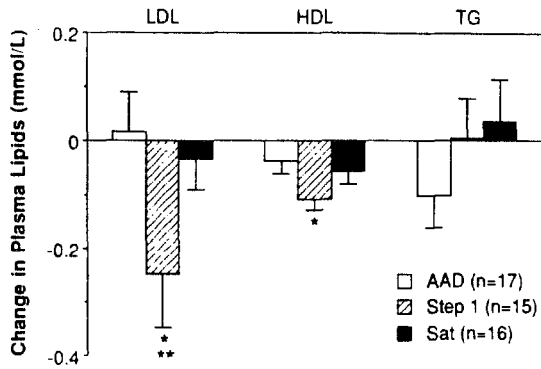
Figure 10 selon Barr et al. (9)



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\*

	AAO (n = 17)	Step 1 (n = 15)	Sat (n = 16)
<b>Apo A-I</b>			
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
<b>Apo B</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

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

Il y a **diminution significative de l'apo A<sub>I</sub>** 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, dues à une diminution des acides gras saturés, entraîne une diminution de la concentration d'apo A<sub>I</sub>**.

. **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<sub>I</sub> 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<sub>I</sub> 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<sub>I</sub> au niveau intestinal.

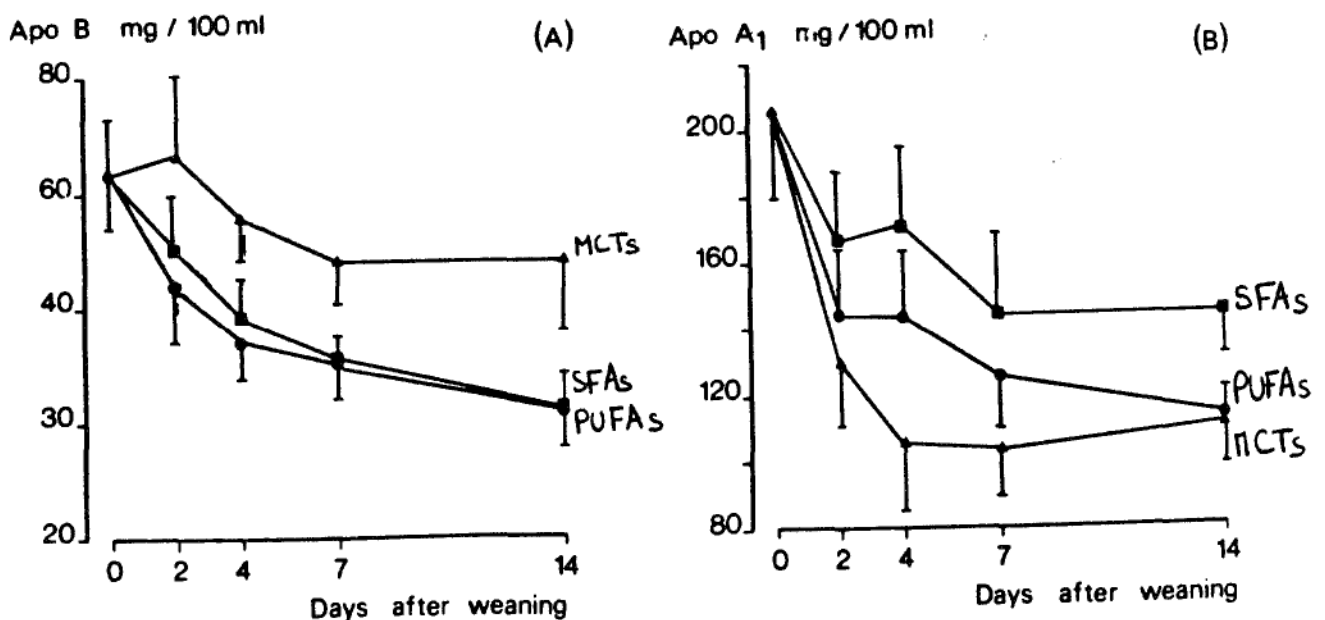
Le sevrage précoce des cochons, passant à un régime pauvre en lipides entraîne une diminution marquée de toutes les fractions de lipoprotéines et des HDL.

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<sub>I</sub> 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 chaîne moyenne (MCTs).

Résultats :

Figure 12 selon Ansart et al (5)



Plasma apoproteins (apo) after weaning. (A), apo B; (B), apo A<sub>I</sub>.



Comme on le voit sur la figure 12, avec les **acides gras saturés**, la concentration d'apo A<sub>I</sub> reste la plus élevée au 14ème jour.

Cela suggère que la **synthèse intestinale est maintenue à un niveau plus élevé pour l'apo A<sub>I</sub> avec les acides gras saturés.**

La variation d'apo A<sub>I</sub> 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 différence 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.

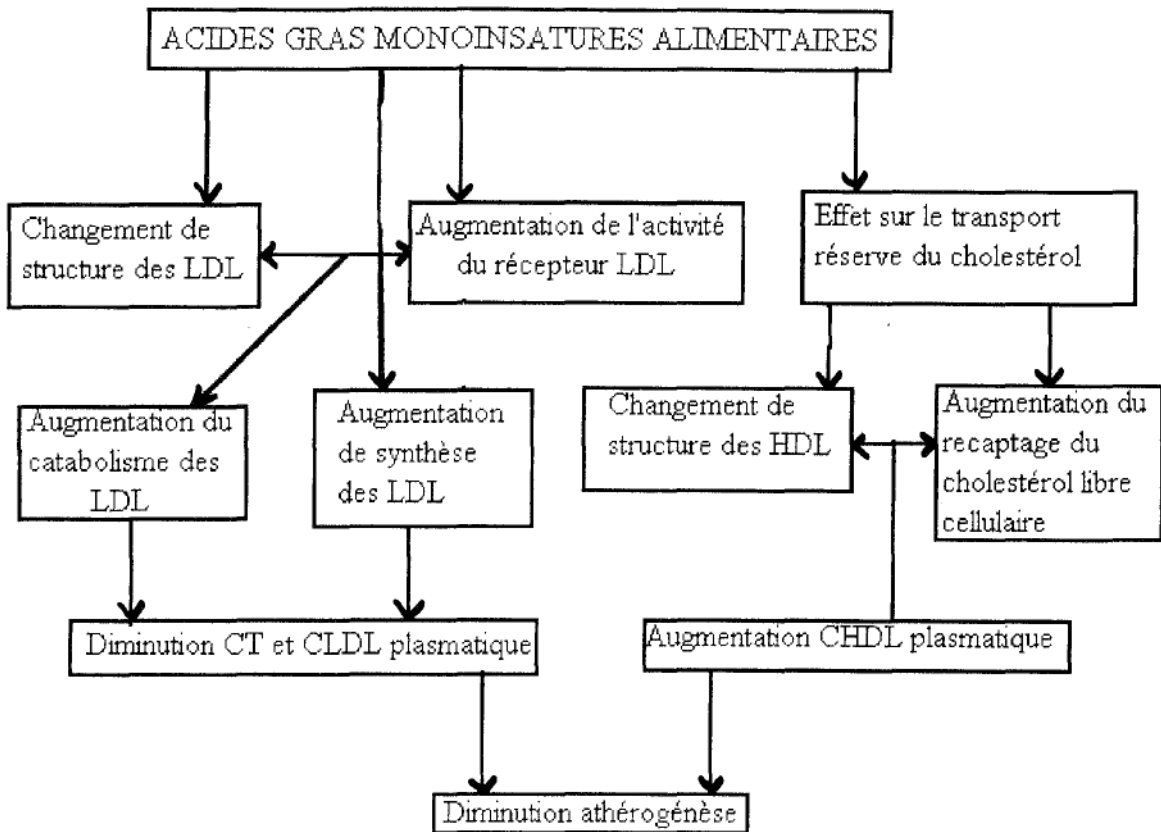
Mais les graisses alimentaires apparaissent encore plus importantes pour le taux de cholestérol.

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 <sub>2</sub>	0.27 ± 0.27	0.18 ± 0.20	0.09 ± 0.03	50.0	.004
HDL <sub>3</sub>	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<sub>I</sub> avec les graisses poly et monoinsaturées.

En fait, les graisses polyinsaturées et monoinsaturées ont des influences similaires sur les lipoprotéines et apoprotéines, lorsque la 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

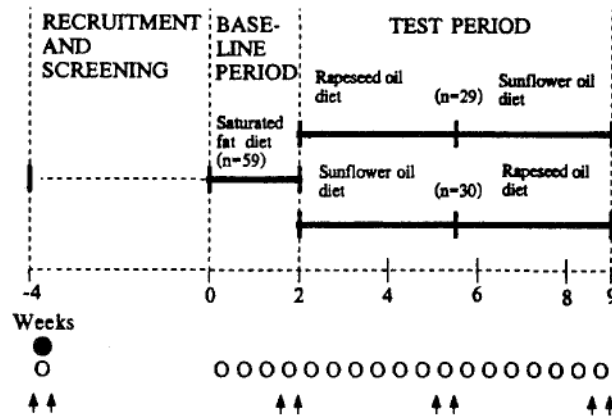


Chart showing study design. ●, Health and dietary questionnaire; ○, weight control; ↑, blood sampling.

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
<b>Cholesterol (mmol/l)</b>				
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 <sub>1</sub> total	1.33±0.28	1.34±0.26	1.34±0.26	NS
HDL <sub>2</sub>	0.98±0.35	0.92±0.33	0.95±0.32	*
HDL <sub>3</sub>	0.55±0.08	0.52±0.10	0.51±0.08	NS
<b>Triglycerides (mmol/l)</b>				
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
<b>Phospholipids (mmol/l)</b>				
Apolipoprotein A-I (g/l)	2.85±0.45	2.50±0.46	2.92±0.60	‡
Apolipoprotein B (g/l)	1.50±0.36	1.23±0.24	1.45±0.25	‡
Apolipoprotein A-I/apolipoprotein B	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<sub>I</sub> 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<sub>I</sub> avec les polyinsaturés est plus basse que l'apo A<sub>I</sub> avec les monoinsaturés.

Cette réduction de l'apo A<sub>I</sub> 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
<b>Cholesterol (mmol/l)</b>				
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 <sub>2</sub>	1.15±0.34	1.09±0.28	1.12±0.28	NS
HDL <sub>3</sub>	0.53±0.07	0.50±0.09	0.51±0.09	NS
<b>Triglycerides (mmol/l)</b>				
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
<b>Phospholipids (mmol/l)</b>				
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
<b>Cholesterol (mmol/l)</b>				
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 <sub>2</sub>	0.81±0.27	0.74±0.28	0.78±0.25	†
HDL <sub>3</sub>	0.58±0.09	0.53±0.11	0.51±0.07	NS
<b>Triglycerides (mmol/l)</b>				
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
<b>Phospholipids (mmol/l)</b>				
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<sub>I</sub>. 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								
A <sub>I</sub>	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<sub>I</sub> 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<sub>I</sub> 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<sub>I</sub>, 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'entraîne pas de variation de l'apo A<sub>I</sub>.

Les acides gras saturés maintiennent l'apo A<sub>I</sub> à un niveau élevé en favorisant sa synthèse intestinale. Une diminution des acides gras saturés entraîne donc une diminution du taux d'apo A<sub>I</sub>.

La consommation d'acides gras polyinsaturés diminue la concentration d'apo A<sub>I</sub> alors que celle d'acides gras monoinsaturés ne l'altère pas, voire l'augmente.

**IV.- 3.2.3.- Acides polyinsaturés de la série des  $\omega_3$  = 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  $\omega_3$** , (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<sub>I</sub>**.

L'effet bénéfique ne semble pas être dû à l'apo A<sub>I</sub>.

. **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<sub>I</sub>.

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
	<i>% of total fatty acids</i>	
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 différence significative en ce qui concerne l'apo A<sub>I</sub> lors du régime de poisson et l'apo A<sub>I</sub> dans le groupe contrôle.

**Nous allons voir que les huiles de poisson ont une influence sur le taux d'apo A<sub>I</sub> :**

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 <i>mg/dl</i>	Habitual (control)	Fish oil	Fish oil- cholesterol
Plasma Apo-A <sub>1</sub>	124 ± 5*	91 ± 19	93 ± 17
Plasma Apo-A <sub>4</sub>		12 ± 1	12 ± 1
Plasma Apo-E		9 ± 1	9 ± 1
Plasma Apo-B	88 ± 22*	74 ± 23	75 ± 25
VLDL <sub>1</sub> Apo-B		2.25 ± 0.5	1.5 ± 1
VLDL <sub>2</sub> Apo-B		2.75 ± 0.5	3.5 ± 1
LDL Apo-B		70 ± 23	70 ± 23
LDL Apo-B		0.68	0.65
LDL Cholesterol			

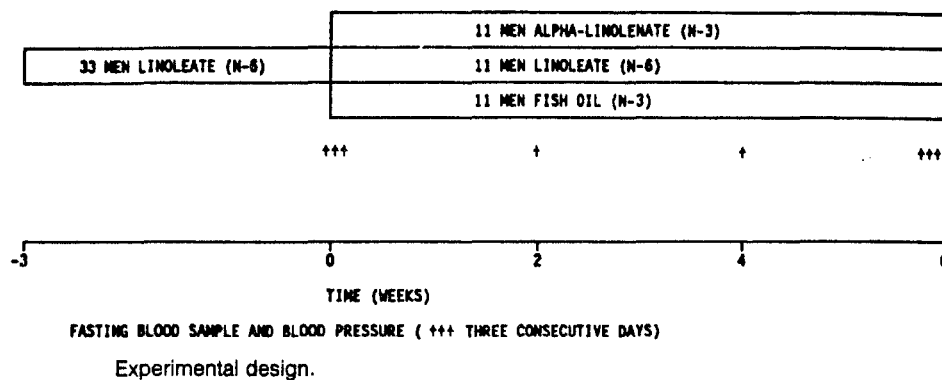
\* Significantly higher than during fish oil and fish oil-cholesterol diets (p < 0.01 on paired t test).

L'apo A<sub>1</sub> 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<sub>1</sub>.

. 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.



Le protocole expérimental est expliqué par la figure 15.

. l'huile de carthame apporte l'acide linoléique

. l'huile de lin apporte l'acide  $\alpha$  linoléique

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

Tableau XXVI selon Abbey et al. (1)

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)

Apolipoprotein	Effects of Various Dietary Lipids on Apolipoproteins					
	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 baseline, § $p < 0.01$  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<sub>I</sub> diminue dans les trois groupes sans différence entre les trois.

Le ratio apo A<sub>I</sub>/apo A<sub>II</sub> 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<sub>I</sub> et l'apo A<sub>II</sub> selon un ratio fixe de 2/1, une augmentation signifie qu'il y a :

- . **augmentation du nombre de particules contenant seulement l'apo A<sub>I</sub>**
- . diminution des particules contenant l'apo A<sub>I</sub> et l'apo A<sub>II</sub>.

La fraction HDL<sub>2</sub> contenant de façon prédominante apo A<sub>I</sub>, cela signifie qu'il y a **augmentation des HDL<sub>2</sub>** 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  $\omega_3$  aux acides gras de la série  $\omega_6$  de l'huile de carthame.

A savoir, **diminution de l'apo A<sub>I</sub> 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<sub>I</sub> sur le foie du rat, concluent qu'il y a une **diminution de la synthèse et de la sécrétion de l'apo A<sub>I</sub> sans modification de l'ARNm de l'apo A<sub>I</sub>.**

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<sub>I</sub>.

**L'huile de poisson, par contre, diminue le taux d'apo A<sub>I</sub> 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<sub>I</sub> à son niveau initial.

**IV.-3.2.4.- Application : effets du lait sur l'apo A<sub>I</sub> (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 entraîne une augmentation de l'apo A<sub>I</sub>**. Sans nul doute à cause **des acides gras saturés**.

Alors que le lait écrémé **n'apporte aucune modification** au taux d'apo A<sub>I</sub>.

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<sub>I</sub>** 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<sub>I</sub>** 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		Bottle fed n = 25	All groups No of men n = 485	Standard deviation
		Weaned at 1 year n = 253	Not weaned at 1 year n = 91			
Cholesterol, mmol/l	6.6	6.6	6.9*	7.0*	6.7 485	1.2
Non-tasting 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 <sup>2</sup>	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<sub>I</sub>.**

Ainsi l'alimentation de la première année n'influence pas ou peu le taux d'apo A<sub>I</sub> chez l'adulte.

## CONCLUSION

Le taux d'apo A<sub>I</sub> 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<sub>I</sub> 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<sub>I</sub> associée au métabolisme des HDL.

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

**Résultats** après 6 mois de nutrition parentérale totale : dès le premier mois, le taux d'apo A<sub>I</sub> 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<sub>I</sub> élevé. Et donc améliore l'état nutritionnel de ces enfants en apportant les calories nécessaires

#### **IV.4.- APOLIPOPROTEINES A<sub>I</sub> 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<sub>I</sub>.

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-ils 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)		p
	Mean	SD	Mean	SD	
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)		p
	Mean	SD	Mean	SD	
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 <sub>6</sub>	2.3	0.3	1.9	0.5	0.05
Vitamin B <sub>12</sub> (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 p
	Change %	p	Change %	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*

<i>Dietary item</i>	<i>apoB</i>	<i>apoA-1</i>	<i>apoB: ApoA-1</i>
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<sub>I</sub> diminue pour ces postés.**

Le tableau XXXII montre une corrélation (positive mais faible) entre la baisse d'apo A<sub>I</sub> et la diminution de la consommation de fibres.

**Les fibres ont donc une petite influence sur l'apo A<sub>I</sub>.**

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

. **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<sub>I</sub>** 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 A<sub>I</sub>, 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†

\*  $\bar{x} \pm SE$ ;  $n = 10$  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 <sub>2</sub> cholesterol (mmol/L)	0.12 ± 0.02 (-4.3 ± 14.8)	0.10 ± 0.02 (+22.7 ± 30.6)
HDL <sub>3</sub> 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)†
Apolipoprotein 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)†

\*  $\bar{x} \pm SE$ . 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<sub>I</sub> 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<sub>I</sub>.**

. **Anderson et al., 1992 (4) étudient l'influence de la graine de psyllium.**

**Ils n'observent aucune variation de l'apo A<sub>I</sub>.**

#### **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<sub>I</sub>.**

. **Redard et al., 1992 (92) confirme l'absence d'influence de la cellulose et de l'avoine sur l'apo A<sub>I</sub> du rat.**

## CONCLUSION

Les fibres alimentaires apportées par différentes sortes de légumes semblent permettre de garder un taux d'apo A<sub>I</sub> 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<sub>I</sub>.

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

Seule la pectine, fibre soluble, semble abaisser le taux d'apo A<sub>I</sub> chez le rat.



#### IV.5.- APOLIPOPROTEINE A<sub>I</sub> ET SUCRE

En ce qui concerne les apolipoprotéines A<sub>I</sub>, 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<sub>I</sub>, 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 sécrétion 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<sub>I</sub> 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  $\pm$  S.D.) are given in ng or  $\mu$ g/mg cell protein/h for apolipoproteins or triglycerides (TG), respectively.

Diet	ApoE	ApoB	ApoA-I	TG
Control	138.4 $\pm$ 22.2 (n = 16)	30.5 $\pm$ 8.6 (n = 22)	8.1 $\pm$ 1.1 (n = 8)	2.5 $\pm$ 0.3 (n = 5)
Sucrose	263.8 $\pm$ 57.2 <sup>a</sup> (n = 5)	36.0 $\pm$ 10.6 (n = 5)	6.5 $\pm$ 1.6 (n = 5)	3.5 $\pm$ 0.2 <sup>a</sup> (n = 3)

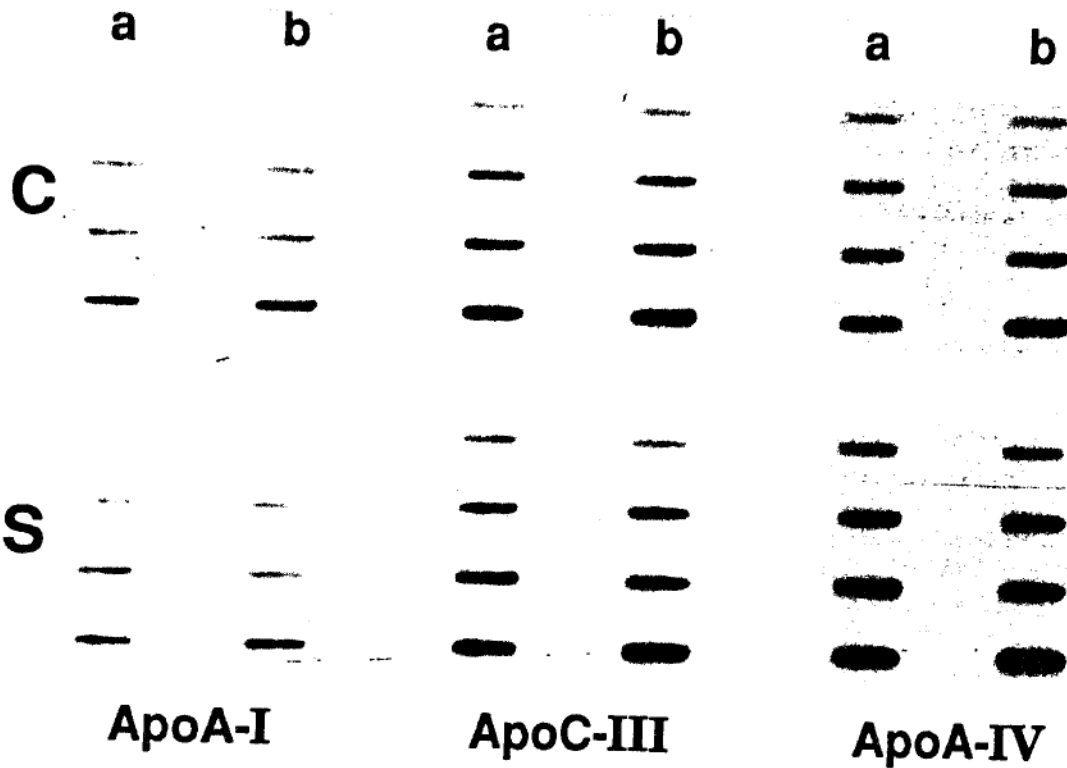
<sup>a</sup> p < 0.01, unpaired t test.

Résultats : voir tableau XXXV.

Il n'existe pas de différence significative pour l'apo A<sub>I</sub> entre les rats contrôlés et les rats nourris au sucre.

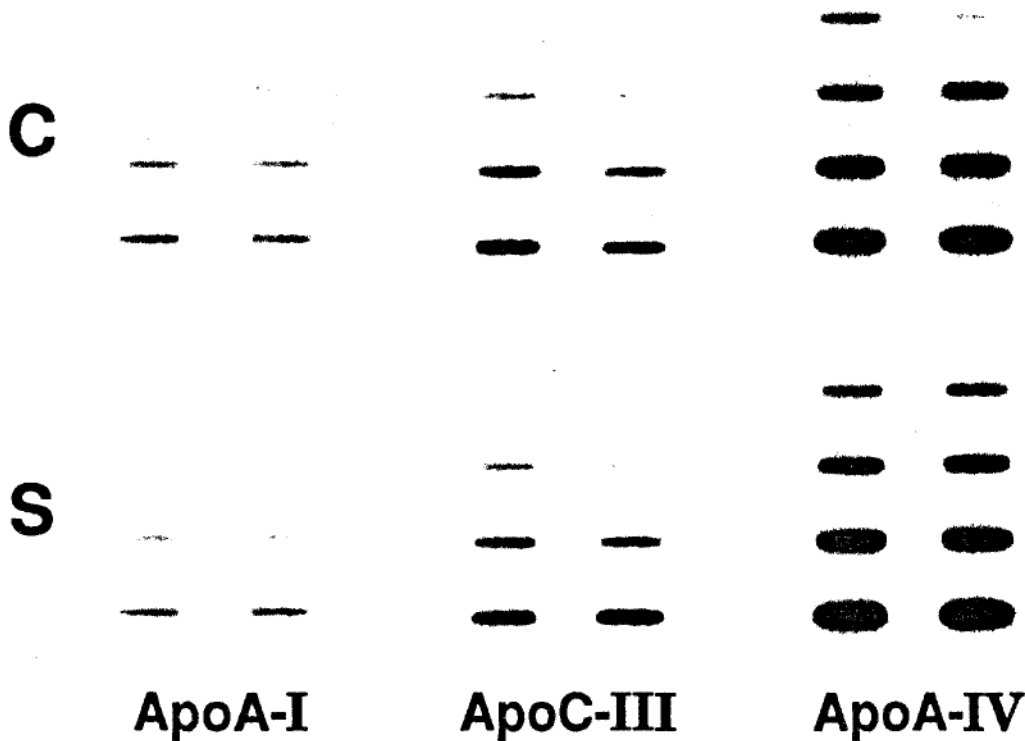
. Radosavljevic et al., 1992 (91) ont essayé de comprendre les mécanismes impliqués dans la régulation de la biosynthèse des apolipoprotéines.

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 <sup>32</sup>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 <sup>32</sup>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 <sup>32</sup>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<sub>I</sub>, 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 <sup>a</sup>	Abundance of nuclear RNA <sup>b</sup>
Apo A-I	93 ± 11	98 ± 15
Apo C-III	104 ± 15	104 ± 27
Apo A-IV	185 ± 21*	142 ± 22*

<sup>a</sup>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.

<sup>b</sup>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<sub>I</sub>.

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'entraîne pas de variation de la sécrétion hépatique de l'apo A<sub>I</sub>.

#### IV.6.- APOLIPOPROTEINE A<sub>I</sub> 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<sub>I</sub> diminue de 7%** et cela parallèlement au cholestérol HDL<sub>2</sub>.

**Après consommation régulière de bière : augmentation de l'apo A<sub>I</sub> 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

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

<sup>a</sup> 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 <sup>a,b</sup>	72 ± 3 <sup>b</sup>	82 ± 4 <sup>b</sup>
Apolipoprotein B	102 ± 4 <sup>b</sup>	101 ± 5 <sup>b</sup>	120 ± 9 <sup>b</sup>
HDL <sub>2</sub> (%)	76 ± 2 <sup>c,d</sup>	82 ± 2 <sup>d</sup>	79 ± 2
HDL <sub>3</sub> (%)	24 ± 2 <sup>d</sup>	18 ± 2 <sup>d</sup>	21 ± 2
HDL <sub>2</sub> /HDL <sub>3</sub> ratio	3.3 ± 0.3	4.8 ± 0.6	3.9 ± 0.5
HDL <sub>2</sub> apolipoprotein A-I (mg/dl)	195 ± 20	230 ± 20	203 ± 30
HDL <sub>3</sub> apolipoprotein A-I (mg/dl)	60 ± 8	50 ± 4	54 ± 9

<sup>a</sup> LDL values represent mean ± SEM of 6 monthly measurements for 7 monkeys/group expressed as mg/dl.

<sup>b</sup> Binge drinker mean significantly different ( $P < 0.05$ ) from means of other groups with superscript <sup>b</sup>.

<sup>c</sup> HDL values represent mean ± SEM after 6 months of treatment for 5 monkeys/group.

<sup>d</sup> Regular drinker mean significantly different ( $P < 0.05$ ) from means of other groups with superscript <sup>d</sup>.

Après six mois de traitement décrit précédemment, **il y a augmentation de l'apo A<sub>I</sub> des HDL<sub>2</sub> pour les buveurs réguliers.**

Pour les autres, pas de variation.

## **CONCLUSION**

En ce qui concerne l'apo A<sub>I</sub>, une consommation modérée mais régulière d'alcool, entraîne une augmentation de son taux dans les HDL<sub>2</sub>.

Mais une consommation aigüe occasionnelle n'affecte pas le taux d'apo A<sub>I</sub>.

#### **IV.7.- APOLIPOPROTEINE A<sub>I</sub> 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<sub>I</sub>.

#### **IV.8.- APOLIPOPROTEINE A<sub>I</sub> 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<sub>I</sub> plus bas que celui des omnivores.

Résultats :

Chez les **lactovégétariens, pas de variation** de l'apo A<sub>I</sub>.

Chez les **omnivores, diminution** de l'apo A<sub>I</sub>.

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

## IV.9.- APOLIPOPROTEINE A<sub>I</sub> ET MINERAUX

### IV.9.1.- Apolipoprotéine A<sub>I</sub> et fer

. **Pietrangelo et al.**, 1990 (88) veulent connaître la pathogénicité de la surcharge hépatique en fer sur le taux d'apo A<sub>I</sub>.

Ils instaurent donc un régime surchargé en fer pendant 10 semaines afin d'étudier les effets sur l'expression du gène de l'apo A<sub>I</sub>, 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<sub>I</sub>.

### IV.9.2.- Apolipoprotéine A<sub>I</sub> et magnésium

. **Gueux et al.**, 1991 (38) étudient les effets d'une déficience en magnésium sur le taux d'apo A<sub>I</sub>.

Ils travaillent sur des rats pendant 8 jours.

#### Résultats :

La déficience en magnésium entraîne, par un mécanisme inconnu, une augmentation de l'apo A<sub>I</sub> dans les HDL.



### IV.9.3.- Apolipoprotéine A<sub>I</sub> 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

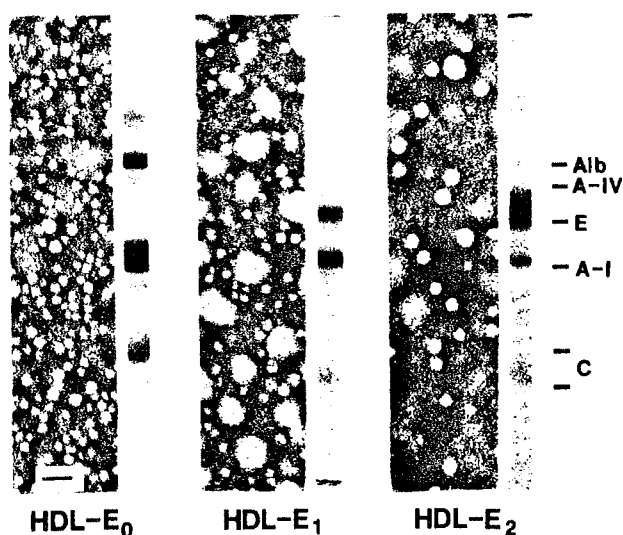
Plusieurs sous-classes de HDL se distinguent :

- . HDL-E<sub>0</sub> = ne contiennent pas d'apo E
- . HDL-E<sub>1</sub> = les apo E représentent 20-25% des apoprotéines totales
- . HDL-E<sub>2</sub> = 67-73% d'apo E.

La déficience en zinc entraîne **une diminution du taux d'apo A<sub>I</sub> dans les HDL-E<sub>0</sub> surtout.**

**La déficience entraînerait donc une diminution de synthèse ou de sécrétion 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 <sub>0</sub>				
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 <sub>1</sub>				
ZD	3.6 ± 0.8 <sup>a</sup>	19.9 ± 2.7	56.8 ± 3.4	19.7 ± 2.6
PF	2.6 ± 0.4 <sup>ab</sup>	25.2 ± 2.0	53.5 ± 3.5	18.7 ± 2.8
CT	1.1 ± 0.5 <sup>b</sup>	25.0 ± 2.2	49.4 ± 3.9	24.5 ± 3.9
HDL-E <sub>2</sub>				
ZD	0	67.8 ± 0.7 <sup>a</sup>	23.1 ± 1.7 <sup>a</sup>	9.1 ± 1.9
PF	0	67.1 ± 1.2 <sup>a</sup>	25.9 ± 0.7 <sup>a</sup>	7.0 ± 1.5
CT	0	73.4 ± 1.7 <sup>b</sup>	17.7 ± 1.0 <sup>b</sup>	8.9 ± 1.7

\*  $\bar{x} \pm \text{SEM}$ ;  $n = 5$  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 <sub>0</sub>				
ZD	9.8 ± 2.2	0	208.1 ± 13.9 <sup>a</sup>	77.5 ± 7.9 <sup>a</sup>
PF	12.4 ± 5.5	0	341.0 ± 19.8 <sup>b</sup>	142.6 ± 13.5 <sup>b</sup>
CT	10.1 ± 2.5	0	306.0 ± 27.3 <sup>b</sup>	143.2 ± 12.6 <sup>b</sup>
HDL-E <sub>1</sub>				
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 <sub>2</sub>				
ZD	0	29.0 ± 2.4 <sup>a</sup>	9.8 ± 1.4	3.8 ± 0.8 <sup>a</sup>
PF	0	42.0 ± 2.7 <sup>a</sup>	15.9 ± 1.0	4.3 ± 1.1 <sup>a</sup>
CT	0	67.4 ± 10.6 <sup>b</sup>	16.0 ± 2.6	7.8 ± 3.9 <sup>b</sup>

\*  $\bar{x} \pm \text{SEM}$ ;  $n = 5$  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<sub>I</sub> ET CIGARETTE

Le cholestérol et l'apo B augmentent avec l'âge alors que l'apo A<sub>I</sub> 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 A<sub>I</sub> 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 <sup>a</sup> (69)	5.21 ± 0.90 <sup>b</sup> (42)	5.40 ± 0.82 <sup>b</sup> (36)
Triglycerides (mmol/l)	0.99 ± 0.33 <sup>a</sup> (80)	1.25 ± 0.42 <sup>b</sup> (42)	1.37 ± 0.58 <sup>b</sup> (31)
HDL-cholesterol (mmol/l)	1.60 ± 0.26 <sup>a</sup> (68)	1.50 ± 0.28 <sup>a</sup> (42)	1.54 ± 0.33 <sup>a</sup> (36)
LDL-cholesterol (mmol/l)	2.67 ± 0.90 <sup>a</sup> (66)	3.17 ± 0.90 <sup>b</sup> (42)	3.25 ± 0.92 <sup>b</sup> (34)
Cholesterol/ HDL-cholesterol	2.98 ± 0.75 <sup>a</sup> (68)	3.60 ± 1.00 <sup>b</sup> (42)	3.61 ± 0.93 <sup>b</sup> (34)
Apolipoprotein A-I (g/l)	1.37 ± 0.37 <sup>a</sup> (82)	1.68 ± 0.39 <sup>a</sup> (42)	1.70 ± 0.39 <sup>a</sup> (42)
Apolipoprotein B (g/l)	0.88 ± 0.24 <sup>a</sup> (80)	0.94 ± 0.21 <sup>ab</sup> (42)	1.02 ± 0.28 <sup>b</sup> (42)
Apolipoprotein A-I/apolipoprotein B	2.01 ± 0.88 <sup>a</sup> (80)	1.90 ± 0.71 <sup>a</sup> (42)	1.83 ± 0.71 <sup>a</sup> (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<sub>I</sub> n'est pas affecté par l'âge chez l'homme .

Dans le **groupe fumeurs de 20 à 29 ans** : l'apo A<sub>I</sub> **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<sub>I</sub>.

**L'apo A<sub>I</sub> 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**

	<b>Taux d'APO A<sub>I</sub></b>
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	Augmentation dans les HDL <sub>2</sub>
Alcool consommation occasionnelle aigüe	Pas de variation
Café	Pas de variation
Supplémentation vitaminique	Lactovégétariens : pas de variation Omnivores : diminution
Surcharge en fer	Pas de variation
Déficiences en magnésium	Augmentation dans les HDL
Déficiences en zinc	Diminution dans les HDL, surtout dans les HDL <sub>E-0</sub>
Cigarette	Pas de variation

**V.- APOLIPOPROTEINE AII  
ET NUTRITION**

## V.- APOLIPOPROTEINE A<sub>II</sub> ET NUTRITION

### V.1.- GENERALITES

#### V.1.1.- Localisation

L'apolipoprotéine A<sub>II</sub> (apo A<sub>II</sub>) 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<sub>II</sub> 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 modification post-translationnelle.

### V.1.5.- Génétique

Le gène de l'apo A<sub>II</sub> se trouve sur le **chromosome 1**.

### V.1.6.- Fonctions

Comme les autres apolipoprotéines, l'apo A<sub>II</sub> se lie aux lipides. **In vitro**, elle est connue pour sa capacité à **déplacer complètement l'apo A<sub>I</sub>** 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<sub>II</sub> 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<sub>II</sub> diminue comme l'apo A<sub>I</sub>
- en deuxième partie du régime : l'apo A<sub>II</sub> diminue toujours alors que l'apo A<sub>I</sub> augmente.

#### Conséquences sur le ratio apo A<sub>I</sub> / apo A<sub>II</sub> :

- 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<sub>I</sub> et apo A<sub>II</sub> très peu.

Par contre chez l'homme, l'apo A<sub>II</sub> comme l'apo A<sub>I</sub> semble être un marqueur de l'état nutritionnel.

Des chutes d'apo A<sub>II</sub> 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<sub>II</sub>** est diminuée de 43%.

## **CONCLUSION**

La dénutrition protéique entraîne une diminution de l'apo **A<sub>II</sub>**, comme c'était le cas pour l'apo **A<sub>I</sub>**.

### V.3.- APOLIPOPROTEINE A<sub>II</sub> 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<sub>II</sub> 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<sub>II</sub>.

L'apo A<sub>II</sub> diminue dans les HDL proportionnellement à l'apo A<sub>I</sub>, ce qui fait que le ratio apo A<sub>I</sub> / apo A<sub>II</sub> 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
<i>ratio ± SD</i>				
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 ω<sub>3</sub>, 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<sub>II</sub> diminue avec l'huile de poisson (n-3) et l'huile de lin (n-3) sans différence entre les deux.**

Le ratio apo A<sub>I</sub> / apo A<sub>II</sub> 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 A<sub>II</sub>

. **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<sub>II</sub>.**

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

Le taux d'apo A<sub>II</sub> 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 chaîne moyenne** en nutrition parentérale chez l'enfant.

Après six mois de traitement, **l'apo A<sub>II</sub> a augmenté** au premier, deuxième et troisième mois **parallèlement à l'apo A<sub>I</sub>.**

**V.4.- TABLEAU RECAPITULATIF**

	<b>Taux d'Apo AII</b>
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 chaîne moyenne	Augmentation

## **VI.- APOLIPOPROTEINE**

### **AIV ET NUTRITION**

## VI.- APOLIPOPROTEINE A<sub>IV</sub> ET NUTRITION

### VI.1.- GENERALITES

#### VI.1.1.- Localisation

L'apolipoprotéine A<sub>IV</sub> (apo A<sub>IV</sub>) 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<sub>IV</sub> est sécrétée 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<sub>I</sub>.

#### VI.1.4.- Structure

L'apo A<sub>IV</sub> 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<sub>IV</sub>-1 possède une unique charge acide de plus que apo A<sub>IV</sub>-2**. Fréquence de l'allèle apo A<sub>IV</sub>-1 = 0,90 et celle de l'allèle apo A<sub>IV</sub>-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<sub>I</sub>.

#### VI.1.5.- Génétique (12,25)

Le gène de l'apo A<sub>IV</sub> 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<sub>IV</sub> 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<sub>IV</sub> ET CALORIES

### VI.2.1.- Cas particulier de la dénutrition protéique

. Gouache et al., 1991 (35) ont suivi l'évolution de l'apo A<sub>IV</sub> au cours d'une période 28 jours de restriction protéique, chez le rat.

L'apo A<sub>IV</sub> diminue dès le quatorzième jour et reste très inférieur au contrôle au vingthuitième jour.

L'apo A<sub>IV</sub> est donc un bon marqueur de la dénutrition protéique.

## VI.3.- APOLIPOPROTEINE A<sub>IV</sub> ET GRAISSES

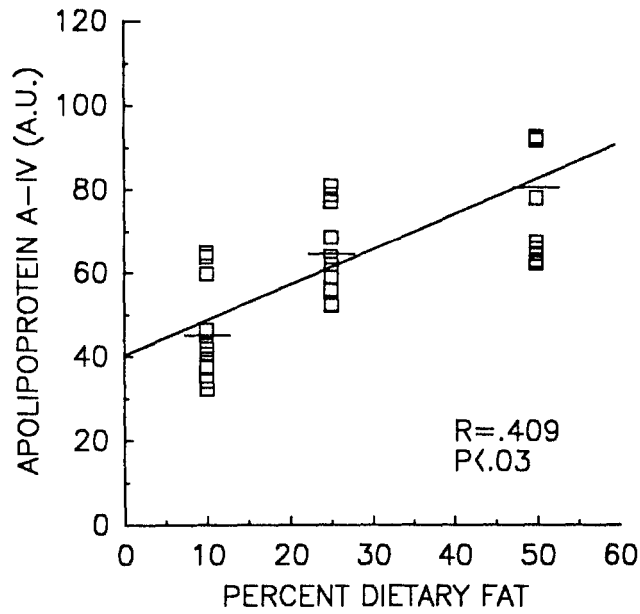
### VI.3.1.- Régime enrichi en graisses

. Weinberg et al., 1990 (115) rappellent que la synthèse de l'apo A<sub>IV</sub> est spécifiquement stimulée par l'absorption d'un régime gras : le niveau d'apo A<sub>IV</sub> 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.

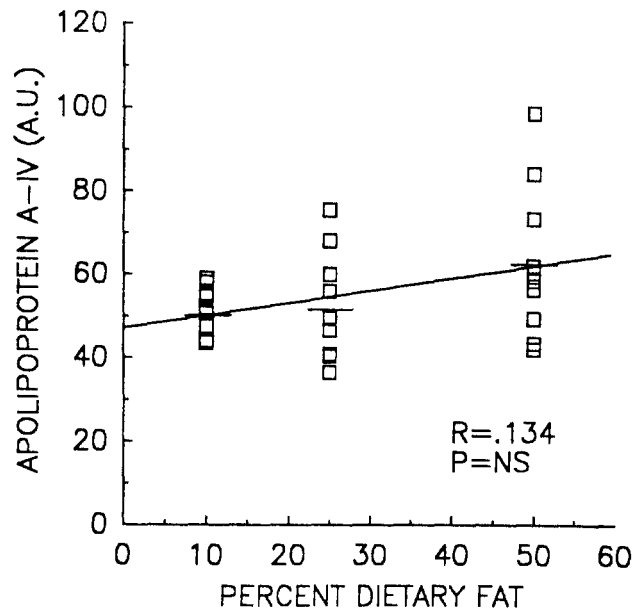
On voit sur les figures, que l'apo A<sub>IV</sub> est uniquement sensible aux changements aigus de la composition en graisses. Les valeurs de l'apo A<sub>IV</sub> changent à tout changement de régime.

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.



- Pendant la première semaine pauvre en graisses : l'apo A<sub>IV</sub> 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<sub>IV</sub> tend à revenir à la ligne de base, dans la direction opposée à la première semaine.

L'apo A<sub>IV</sub> 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<sub>IV</sub> n'est en rien influencé par les acides gras n-3 des huiles de poisson.

### VI.4.- APOLIPOPROTEINE A<sub>IV</sub> 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<sub>IV</sub> au niveau intestinal ou hépatique est supérieur chez les rats nourris avec de la cellulose.

## **VI.5.- APOLIPOPROTEINE A<sub>IV</sub> ET SUCRE**

. Radosavljevic et al., 1992 (91) rappellent que la biosynthèse de l'apo A<sub>IV</sub> 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 sécrétion de VLDL par le foie.**

Un régime sucré entraîne une augmentation de l'ARNm de l'apo A<sub>IV</sub> par augmentation de la transcription du gène de l'apo A<sub>IV</sub>.

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<sub>IV</sub> 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<sub>IV</sub>.**

**Peut-on supposer alors qu'un excès de magnésium entraînerait une augmentation de l'apo A<sub>IV</sub> ?**

**VI.7.- TABLEAU RECAPITULATIF**

	<b>Taux d'apo A<sub>IV</sub></b>
Dénutrition protéique	Rat : diminution
Régime riche en graisses	Augmentation si aigu 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 <sub>IV</sub>
Fibres : Avoine - Psyllium	Rat : pas de variation
Régime sucré	Augmentation par augmentation de l'ARNm de l'apo A <sub>IV</sub>
Déficiences 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 protéique des lipoprotéines de basse densité** : chylomicrons, VLDL, IDL et LDL.

La synthèse d'apo B apparaît nécessaire à la sécrétion 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<sub>100</sub>, d'origine hépatique**, liée aux VLDL, IDL, LDL et lipoprotéine (a) plasmatiques, et **l'apo B<sub>48</sub>, 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<sub>48</sub> à l'état de traces)

. Demi-vies :

apo B<sub>100</sub> : 3 jours

apo B<sub>48</sub> : 15 minutes



**L'apo B<sub>100</sub>** 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<sub>100</sub>.

**L'apo B<sub>48</sub>** 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<sub>100</sub>**, est une volumineuse **glycoprotéine** dont la chaîne peptidique contient **4536 acides aminés**. Sa **masse moléculaire apparente** est de **550 000 daltons**. L'étude des fragments du clivage de l'apo B<sub>100</sub> 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<sub>100</sub> 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<sub>48</sub>**, est le fragment amino-terminal de l'apo B<sub>100</sub> 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<sub>100</sub> et B<sub>48</sub> : il se trouve sur le chromosome 2.

L'apo B<sub>48</sub> est le produit d'un ARN messenger 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<sub>100</sub> est nécessaire à la sécrétion des VLDL et elle sert de ligand au récepteur des LDL.

L'apo B<sub>48</sub> est nécessaire à la sécrétion des chylomicrons.

## VII.2.- APOLIPOPROTEINE B ET CALORIES

### VII.2.1.- Cas de la réduction calorique

. Parenti et al., 1992 (84) 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<sub>100</sub>
- . par contre, l'apo B<sub>48</sub> 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

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

## 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<sub>I</sub> 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)

Plasma lipid and apoB concentrations				
Patient	Diet	Plasma Cholesterol	Plasma Triglycerides	Plasma ApoB
<i>mg/dl ± SD (n = 6)<sup>a</sup></i>				
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

<sup>a</sup> 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'entraînait 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 chaîne 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 due 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 $\omega_3$ 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<sup>(R)</sup> 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 sécrétion.** Ces modifications sont parallèles à la diminution de synthèse et de sécrétion 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 peroxydés.**

## **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<sub>I</sub> 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<sub>I</sub>.

. **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<sub>100</sub> avec adjonction de blé dans le régime. Par contre, avec les fibres solubles d'avoine, on voit une **nette diminution de l'apo B<sub>100</sub>**. 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 chaînes 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 sécrétion 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<sub>I</sub>.

#### **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**

	<b>Taux d'Apo B</b>
Régime à basses calories	Diminution puis retour au taux de base
Dénutrition protéique	Animal : diminution apo B <sub>48</sub> pas de variation apo B <sub>100</sub> 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 moléculaire, désignées par apo C<sub>I</sub>, C<sub>II</sub>, C<sub>III</sub> 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 des 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<sub>I</sub> : 0,04 à 0,06 g/l
- . apo C<sub>II</sub> : 0,03 à 0,05 g/l
- . apo C<sub>III</sub> : 0,12 à 0,14 g/l

#### VIII.1.4.- Structures

##### - Apo C<sub>I</sub> :

C'est la plus petite des apos C. L'apo C<sub>I</sub> 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<sub>II</sub> :

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<sub>III</sub> :

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

L'apo C<sub>III</sub> existe dans le plasma sous **trois isoformes** dépendantes du niveau de sialylation : C<sub>III0</sub>, C<sub>III1</sub>, C<sub>III2</sub>.

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<sub>I</sub> se trouve sur le **chromosome 19**, comme celui de l'apo C<sub>II</sub>.

Celui de l'apo C<sub>III</sub> se trouve sur le **chromosome 11**.

### **VIII.1.6.- Fonctions**

#### **- Apo C<sub>I</sub> :**

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

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

#### **- Apo C<sub>II</sub> :**

**C'est un activateur de la LPL.** Des malades avec une déficience en apo C<sub>II</sub> ont de sévères hypertriglycéridémies. L'apo C<sub>II</sub> serait aussi un activateur de la LCAT.

#### **- Apo C<sub>III</sub> :**

**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<sub>III</sub> diminue , l'apo C<sub>II</sub> augmente donc le ratio apo C<sub>III</sub> / apo C<sub>III</sub> diminue par augmentation du catabolisme des VLDL qui se transforme en LDL. L'apo C<sub>II</sub> 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<sub>III</sub> diminue significativement, tandis que le cholestérol tend à diminuer dans les HDL et dans les VLDL.

### **VIII.4.- APOLIPOPROTEINES C ET SUCRE**

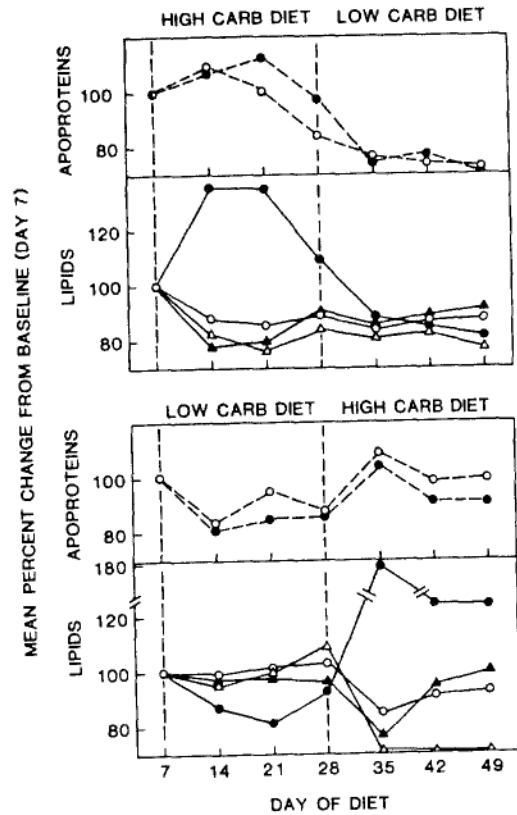
#### **VIII.4.1.- Etude chez l'homme :**

. Kashyap et al., 1982 (50) rappellent que l' apo C<sub>II</sub> et l' apo C<sub>III</sub> 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 (Δ — Δ), 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)						
Chol (mg/dl)	175.2 ± 9.35	154.6 ± 8.28 <sup>a</sup>	149.8 ± 9.95 <sup>a</sup>	157.6 ± 12.24 <sup>b</sup>	147.0 ± 10.27 <sup>a</sup>	152.4 ± 6.96 <sup>b</sup>
Trig (mg/dl)	104.8 ± 21.22	156.6 ± 55.87	137.0 ± 20.3 <sup>a</sup>	116.0 ± 27.21	82.8 ± 8.52	82.4 ± 11.05
HDL-chol (mg/dl)	52.0 ± 6.09	43.8 ± 5.78 <sup>a</sup>	40.0 ± 4.60 <sup>a</sup>	43.2 ± 3.55 <sup>a</sup>	41.8 ± 2.63	44.6 ± 5.26 <sup>b</sup>
LDL-chol (mg/dl)	102.4 ± 9.88	79.6 ± 7.35 <sup>b</sup>	82.4 ± 9.57 <sup>a</sup>	92.4 ± 9.72 <sup>b</sup>	89.0 ± 11.41 <sup>a</sup>	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 <sup>a,c</sup>	19.46 ± 1.97 <sup>b,d</sup>
ApoC-III (μg/ml)	123.4 ± 7.02	135.7 ± 13.63	140.6 ± 16.13 <sup>b</sup>	121.7 ± 16.68	91.8 ± 6.41 <sup>a</sup>	95.0 ± 8.95 <sup>d</sup>
Low 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 <sup>d</sup>
Trig (mg/dl)	71.0 ± 10.92	60.5 ± 6.56	57.0 ± 7.16 <sup>b</sup>	65.5 ± 9.84	137.0 ± 35.85 <sup>c</sup>	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 <sup>d</sup>	36.7 ± 1.38 <sup>d</sup>
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 <sup>c</sup>	21.24 ± 2.40 <sup>c</sup>
ApoC-III (μg/ml)	108.0 ± 7.60	89.1 ± 9.8 <sup>a</sup>	92.3 ± 8.71	94.6 ± 12.43	114.3 ± 12.61 <sup>c</sup>	99.5 ± 9.70

<sup>a</sup> Significance  $P < 0.01$  vs. day 7.

<sup>b</sup> Significance  $P < 0.05$  vs. day 7.

<sup>c</sup> Significance  $P < 0.01$  vs. day 28.

<sup>d</sup> 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<sub>II</sub> et apo C<sub>III</sub> 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<sub>II</sub> et apo C<sub>III</sub> en dépit d'une diminution de la concentration des HDL.

Bien que les apo C<sub>II</sub> et apo C<sub>III</sub> varient dans la même direction que les triglycérides, les variations de l'apo C<sub>II</sub> ne sont pas parallèles à l'apo C<sub>III</sub>.

#### 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 sécrétion des VLDL par le foie. Ces particules sont plus larges et enrichies en apo C<sub>III</sub>.

La synthèse de l'apo C<sub>III</sub> 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<sub>III</sub> 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<sub>II</sub> que les omnivores.

**Après la supplémentation** : seuls les omnivores ont une diminution de l'apo C<sub>II</sub>.

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**

	<b>Taux d'apos C.</b>
Régime basses calories	Apo C <sub>III</sub> : diminution Apo C <sub>II</sub> : augmentation
Dénutrition protéique	Rat : diminution
Pas de produits laitiers : peu de graisses	Apo C <sub>III</sub> : diminution
Régime sucré	Apo C <sub>II</sub> et C <sub>III</sub> : augmentation surtout dans les HDL <sub>2</sub>
Supplémentation vitaminique	Lactovégétariens : pas de variation Omnivores : apo C <sub>II</sub> diminution
Déficiences en magnésium	Augmentation dans les VLDL
Déficiences en zinc	Diminution dans les HDL-E <sub>0</sub>

**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 sécrétée 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  $\alpha$ -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 :

<b><u>MUTATIONS</u></b>			
	<b>E2</b>	<b>E3</b>	<b>E4</b>
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 sécrétion 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 sécrétion 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**

	<b>Taux d'apo E</b>
Dénutrition protéique	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 <sub>E1</sub> ET HDL <sub>E2</sub>

## **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<sub>II</sub>, A<sub>V</sub>I, 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<sub>I</sub> 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<sub>I</sub> limite l'élimination du cholestérol cellulaire.
- 2.- Un taux élevé d'apo B favorise l'accumulation du cholestérol.

L'ensemble des deux entraîne 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<sub>I</sub> et apo B sont dosées. On considère que la valeur moyenne, sur une population témoin, de l'index apo B/ apo A<sub>I</sub> 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<sub>I</sub> 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<sub>I</sub>. En revanche, la consommation aiguë 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.- BIBLIOGRAPHIE**

- 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 diet and physical fitness in relation to membrane and serum lipids, prostanoid 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<sub>I</sub> and B and on intestinal synthesis of apo A<sub>I</sub> 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<sub>I</sub>, A<sub>II</sub>, 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<sub>IV</sub> 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<sub>I</sub> 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<sub>I</sub> 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 dietary 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<sub>I</sub> 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<sub>IV</sub> 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., OZEROVA 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) concentrations in Mexican Americans and non-Hispanic whites : the San Antonio Heart Study.  
*Am-J-Epidemiol.*, 1992 Nov., 136, 9, 1060-1068.
- 40 - HAJRI T., FERZOU J., STEINMETZ P., LUTTON C.  
Total parenteral nutrition and plasma lipoproteins in the rat : evidence for accelerated clearance of apo A<sub>I</sub>-rich HDL.  
*Biochim-Biophys-Acta*, 1993 Feb., 1166, 1, 84-91.
- 41 - HAMILTON J.J., SYNNE S.A., INNIS S.M.  
Plasma 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 acid 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 cupruric 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 body 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<sub>II</sub> and C<sub>III</sub> 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., NESTEL 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., JAUHAINEN 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 - KUUSI 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<sub>I</sub> 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 trained and untrained men after a high 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<sub>I</sub> 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 hypercholesterolemia  
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<sub>I</sub>,  
C<sub>III</sub> and A<sub>IV</sub> 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.

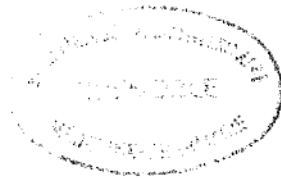
- 93 - RIBEIRO A., MANGENEY M., CARDOT P., LORIETTE C.,  
CHAMBAZ J., RAYSSIGUIER Y., BEREZIAT G.  
Nutritional regulation of apolipoprotein genes. Effect of dietary  
carbohydrates and fatty acids.  
Diabete-Metab., 1992, 18, 1 Pt2, 137-144.
- 94 - ROUSSEAU S., GUERBER F., VALENTI K., HADJIAN A.J.  
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 high density lipoproteins and the metabolism of apolipoprotein A<sub>I</sub>.  
J-Clin-Invest., 1978, 60, 1582-1591.
- 100 - SHERMAN J.R., WEINBERG R.B.  
Serum apolipoprotein A<sub>IV</sub> 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 high density lipoprotein.  
J-Nutr-Sci-Vitaminol-Tokyo, 1991 Dec., 37 Suppl., 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., JAUHAINEN 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 guidelines : 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<sub>IV</sub> 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 \_\_\_\_\_

\_\_\_\_\_

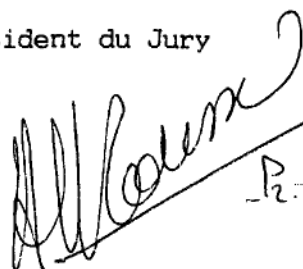
\_\_\_\_\_

CANDIDAT : M<sup>lle</sup> DELIGNETTE Emmanuelle

VU

GRENOBLE, le 25/11/93

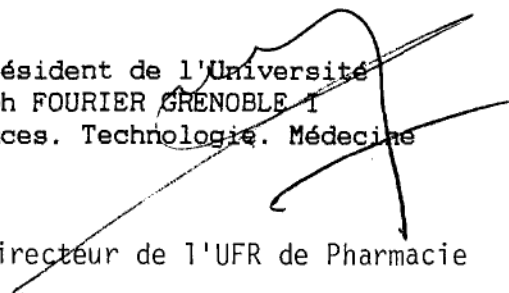
Le Président du Jury

  
R. 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

