



**HAL**  
open science

# Lipoprotéines et métabolisme lipidiques associés : étude bibliographique comparative entre l'Homme et les animaux domestiques (chien, chat, cheval)

Emma Combeaud

## ► To cite this version:

Emma Combeaud. Lipoprotéines et métabolisme lipidiques associés : étude bibliographique comparative entre l'Homme et les animaux domestiques (chien, chat, cheval). Médecine vétérinaire et santé animale. 2023. dumas-04163440

**HAL Id: dumas-04163440**

<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-04163440v1>

Submitted on 17 Jul 2023

**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.

# LIPOPROTEINES ET METABOLISMES LIPIDIQUES ASSOCIES : ETUDE BIBLIOGRAPHIQUE COMPARATIVE ENTRE L'HOMME ET LES ANIMAUX DOMESTIQUES (CHIEN, CHAT, CHEVAL)

---

THESE D'EXERCICE

pour obtenir le titre de  
DOCTEUR VETERINAIRE

DIPLOME D'ETAT

*présentée et soutenue publiquement  
devant l'Université Paul-Sabatier de Toulouse*

*par*

**COMBEAUD Emma, Laura**

**Directrice de thèse : Mme Lydie BRET**

---

**JURY**

PRESIDENTE :  
**Mme Nathalie PRIYMENKO**

Docteure à l'Ecole Nationale Vétérinaire de TOULOUSE

ASSEESSEURES :  
**Mme Lydie BRET**  
**Mme Elodie LALLEMAND**

Maître de Conférences à l'Ecole Nationale Vétérinaire de TOULOUSE  
Maître de Conférences à l'Ecole Nationale Vétérinaire de TOULOUSE



ANNEE 2023 THESE : 2023 – TOU 3 – 4022

---

# LIPOPROTEINES ET METABOLISMES LIPIDIQUES ASSOCIES : ETUDE BIBLIOGRAPHIQUE COMPARATIVE ENTRE L'HOMME ET LES ANIMAUX DOMESTIQUES (CHIEN, CHAT, CHEVAL)

---

THESE D'EXERCICE

pour obtenir le titre de  
DOCTEUR VETERINAIRE

DIPLOME D'ETAT

*présentée et soutenue publiquement  
devant l'Université Paul-Sabatier de Toulouse*

*par*

**COMBEAUD Emma, Laura**

Née le 08/04/1998 à AUCH (32)

**Directrice de thèse : Mme Lydie BRET**

---

**JURY**

PRESIDENTE :  
**Mme Nathalie PRIYMENKO**

Docteure à l'Ecole Nationale Vétérinaire de TOULOUSE

ASSEESSEURES :  
**Mme Lydie BRET**  
**Mme Elodie LALLEMAND**

Maître de Conférences à l'Ecole Nationale Vétérinaire de TOULOUSE  
Maître de Conférences à l'Ecole Nationale Vétérinaire de TOULOUSE



## Liste récapitulative des enseignants

Directeur : Professeur Pierre SANS

### **PROFESSEURS CLASSE EXCEPTIONNELLE**

- M. BERTAGNOLI Stéphane, *Pathologie infectieuse*
- M. BOUSQUET-MELOU Alain, *Pharmacologie, thérapeutique*
- M. BRUGERE Hubert, *Hygiène et industrie des aliments d'origine animale*
- Mme CHASTANT-MAILLARD Sylvie, *Pathologie de la reproduction*
- M. CONCORDET Didier, *Mathématiques, statistiques, modélisation*
- M. DELVERDIER Maxence, *Anatomie pathologique*
- M. ENJALBERT Francis, *Alimentation*
- Mme GAYRARD-TROY Véronique, *Physiologie de la reproduction, endocrinologie*
- Mme HAGEN-PICARD Nicole, *Pathologie de la reproduction*
- M. MEYER Gilles, *Pathologie des ruminants*
- M. SCHELCHER François, *Pathologie médicale du bétail et des animaux de basse-cour*
- Mme TRUMEL Catherine, *Biologie médicale animale et comparée*

### **PROFESSEURS 1<sup>ère</sup> CLASSE**

- M. BAILLY Jean-Denis, *Hygiène et industrie des aliments*
- Mme BOURGES-ABELLA Nathalie, *Histologie, anatomie pathologique*
- Mme CADIERGUES Marie-Christine, *Dermatologie vétérinaire*
- M. DUCOS Alain, *Zootéchnie*
- M. FOUCRAS Gilles, *Pathologie des ruminants*
- M. GUERIN Jean-Luc, *Aviculture et pathologie aviaire*
- M. JACQUIET Philippe, *Parasitologie et maladies parasitaires*
- Mme LACROUX Caroline, *Anatomie pathologique, animaux d'élevage*
- Mme LETRON-RAYMOND Isabelle, *Anatomie pathologique*
- M. LEFEBVRE Hervé, *Physiologie et thérapeutique*
- M. MAILLARD Renaud, *Pathologie des ruminants*
- M. MATHON Didier, *Pathologie chirurgicale*

### **PROFESSEURS 2<sup>ème</sup> CLASSE**

- Mme BOULLIER Séverine, *Immunologie générale et médicale*
- M. CORBIERE Fabien, *Pathologie des ruminants*
- Mme DIQUELOU Armelle, *Pathologie médicale des équidés et des carnivores*
- M. GUERRE Philippe, *Pharmacie et toxicologie*
- Mme MEYNADIER Annabelle, *Alimentation animale*
- M. MOGICATO Giovanni, *Anatomie, imagerie médicale*
- Mme PAUL Mathilde, *Epidémiologie, gestion de la santé des élevages avicoles*
- M. RABOISSON Didier, *Médecine de population et économie de la santé animale*
- M. VOLMER Romain, *Microbiologie et infectiologie*

### **MAITRES DE CONFERENCES HORS CLASSE**

- M. BERGONIER Dominique, *Pathologie de la reproduction*
- Mme BIBBAL Delphine, *Hygiène et industrie des denrées alimentaires d'origine animale*
- Mme CAMUS Christelle, *Biologie cellulaire et moléculaire*
- M. JAEG Jean-Philippe, *Pharmacie et toxicologie*
- M. LYAZRHI Faouzi, *Statistiques biologiques et mathématiques*

Mme **PALIERNE Sophie**, *Chirurgie des animaux de compagnie*  
Mme **PRIYMENKO Nathalie**, *Alimentation*

#### **MAITRES DE CONFERENCES CLASSE NORMALE**

M. **ASIMUS Erik**, *Pathologie chirurgicale*  
Mme **BRET Lydie**, *Physique et chimie biologiques et médicales*  
Mme **BOUHSIRA Emilie**, *Parasitologie, maladies parasitaires*  
M. **CARTIAUX Benjamin**, *Anatomie, imagerie médicale*  
M. **CONCHOU Fabrice**, *Imagerie médicale*  
Mme **DANIELS Hélène**, *Immunologie, bactériologie, pathologie infectieuse*  
Mme **DAVID Laure**, *Hygiène et industrie des aliments*  
M. **DIDIMO IMAZAKI Pedro**, *Hygiène et industrie des aliments*  
M. **DOUET Jean-Yves**, *Ophthalmologie vétérinaire et comparée*  
Mme **FERRAN Aude**, *Physiologie*  
Mme **GRANAT Fanny**, *Biologie médicale animale*  
Mme **JOURDAN Géraldine**, *Anesthésie, analgésie*  
M. **JOUSSERAND Nicolas**, *Médecine interne des animaux de compagnie*  
Mme **LALLEMAND Elodie**, *Chirurgie des équidés*  
Mme **LAVOUE Rachel**, *Médecine Interne*  
M. **LE LOC'H Guillaume**, *Médecine zoologique et santé de la faune sauvage*  
M. **LIENARD Emmanuel**, *Parasitologie et maladies parasitaires*  
Mme **MEYNAUD-COLLARD Patricia**, *Pathologie chirurgicale*  
Mme **MILA Hanna**, *Elevage des carnivores domestiques*  
M. **NOUVEL Laurent**, *Pathologie de la reproduction*  
M. **VERGNE Timothée**, *Santé publique vétérinaire, maladies animales règlementées*  
Mme **WASET-SZKUTA Agnès**, *Production et pathologie porcine*  
Mme **PALIERNE Sophie**, *Pathologie chirurgicale*  
M. **GAIDE Nicolas**, *Anatomie Pathologique*

#### **INGENIEURS DE RECHERCHE**

M. **AUMANN Marcel**, *Urgences, soins intensifs*  
M. **AUVRAY Frédéric**, *Santé digestive, pathogénie et commensalisme des entérobactéries*  
M. **CASSARD Hervé**, *Pathologie des ruminants*  
M. **CROVILLE Guillaume**, *Virologie et génomique cliniques*  
Mme **DEBREUQUE Maud**, *Médecine interne des animaux de compagnie*  
Mme **DIDIER Caroline**, *Anesthésie, analgésie*  
Mme **DUPOUY GUIRAUTE Véronique**, *Innovations thérapeutiques et résistances*  
Mme **GAILLARD Elodie**, *Urgences, soins intensifs*  
Mme **GEFFRE Anne**, *Biologie médicale animale et comparée*  
Mme **GRISEZ Christelle**, *Parasitologie et maladies parasitaires*  
Mme **JEUNESSE Elisabeth**, *Bonnes pratiques de laboratoire*  
Mme **PRESSANTI Charline**, *Dermatologie vétérinaire*  
M. **RAMON PORTUGAL Félipe**, *Innovations thérapeutiques et résistances*  
M. **REYNOLDS Brice**, *Médecine interne des animaux de compagnie*  
Mme **ROUCH BUCK Pétra**, *Médecine préventive*  
M. **DELPONT Mattias**, *Clinique Aviaire*  
Mme **POUJADE Agnès**, *Anatomie pathologique Vétérinaire*  
Mme **LAYSSOL-LAMOUR Catherine**, *Imagerie Médicale*  
Mme **SAADA Chloé**, *Gestion intégrée de la santé des ruminants*

## Remerciements

A notre Présidente de thèse,

### **A Madame le Docteur Nathalie Priymenko**

Maître de conférences de l'Ecole Nationale Vétérinaire de Toulouse  
*Alimentation*

Qui nous a fait l'honneur d'accepter la présidence de notre jury de thèse,  
Hommages respectueux.

A notre jury de thèse,

### **A Madame le Docteur Lydie Bret**

Maître de conférences à l'Ecole Nationale Vétérinaire de Toulouse,  
*Physique et chimie biologiques et médicales*

Qui m'a confié ce sujet de thèse et guidée tout au long de ce travail,  
Sincères remerciements pour votre disponibilité, vos conseils, votre aide et votre implication

### **A Madame le Docteur Elodie Lallemand**

Maître de conférences à l'Ecole Nationale Vétérinaire de Toulouse,  
*Chirurgie des Equidés*

Pour avoir accepté de prendre part à ce jury de thèse. Sincères remerciements.

A ma famille,

Je remercie ma sœur pour son soutien sans faille.

Je remercie Maman pour m'avoir entourée d'amour.

Je remercie Papa pour m'avoir appris l'ambition et la détermination.





## **Table des matières**

Abréviations .....	11
Introduction :.....	17
ETUDE COMPARATIVE DES LIPOPROTEINES CHEZ L'HOMME ET LES ANIMAUX DOMESTIQUES (CHIEN, CHAT, CHEVAL).....	19
A. Organisation structurale générale des lipoprotéines .....	21
I. Classification structurale et métabolique des lipoprotéines .....	21
1. Les chylomicrons et la voie exogène .....	25
2. Les VLDL/LDL et la voie endogène.....	25
3. Les HDL et la voie du transport inverse du cholestérol.....	26
II. Les apolipoprotéines .....	26
1. Caractéristique structurale .....	28
2. Cofacteurs.....	28
3. Reconnaissance des lipoprotéines .....	30
III. Les enzymes et protéines de transfert .....	31
1. Lipoprotéine lipase .....	31
2. Lécithine cholestérol acyl transférase .....	31
3. « Cholesterol Ester Transfer Protein » .....	31
B. Les lipoprotéines chez les animaux domestiques.....	33
I. Chez le chien :.....	33
1. Composition :.....	33
2. Variabilité intra-espèce :.....	38
a. Age .....	38
b. Race.....	38
c. Sexe.....	38
3. Les apolipoprotéines [Tableau V] .....	38

II.	Chez le chat .....	40
1.	Composition :.....	40
2.	Variabilité intra-espèce :.....	40
a.	Âge .....	40
b.	Sexe .....	40
3.	Les apolipoprotéines [Tableau V] .....	40
III.	Chez le cheval .....	41
1.	Composition.....	41
2.	Variabilité intra-espèce.....	41
3.	Les apolipoprotéines [Tableau V] .....	42
GENESE ET UTILISATION DES LIPOPROTEINES ASPECT DU METABOLISME LIPIDIQUE.....		45
A.	Genèse des différentes lipoprotéines.....	47
I.	Cas des chylomicrons .....	47
II.	Cas des VLDLs .....	55
1.	Obtention des triglycérides = lipogenèse.....	55
a.	Possibilité de biosynthèse des acides gras .....	55
b.	Formation des triglycérides .....	67
2.	Synthèse du cholestérol .....	71
a.	Sites et étapes.....	71
b.	Régulation de la synthèse du cholestérol .....	75
III.	Association des lipoprotéines et des apolipoprotéines dans le cas des chylomicrons et des VLDLs .....	78
IV.	Cas des HDLs.....	78
B.	Utilisation des lipides transférés par les différentes lipoprotéines.....	79
I.	Cas des lipides de faible densité (chylomicrons, VLDLs, LDLs) : circulation aller.....	79
1.	Devenir des acides gras .....	79
2.	Devenir du cholestérol .....	80

II. Devenir des lipides associés aux HDL : circulation retour.....	84
ANOMALIES QUANTITATIVES ET QUALITATIVES DES LIPOPROTEINES CHEZ L’HOMME ET LES ESPECES DOMESTIQUES (CHIEN, CHAT, CHEVAL) .....	89
I. Athérosclérose et toute hypercholestérolémie liée à un excès de LDL circulantes ....	91
1. Athérosclérose : définition et origine.....	91
2. Régulation hormonale des concentrations plasmatiques des lipoprotéines.....	93
a. Cas des androgènes .....	93
b. Mécanismes déclencheurs et d’entretien d’une insulino-résistance.....	93
3. Défaut de capture des LDL .....	102
4. Apports excessifs en exogènes lipidiques .....	102
II. Anomalies génétiques du profil lipidique .....	103
1. Altérations génétiques de la circulation aller.....	103
2. Altérations génétiques de la circulation retour .....	105
3. Altérations génétiques concomitantes des circulations aller et retour .....	105
Conclusion .....	109
ANNEXE 1: Combeaud et al. 2022 .....	111
Bibliographie .....	121



## **Abréviations**

ABCA1: "ATP Binding Cassette Transporter A1"

ACAT: AcylCoA Cholesterol Acyl Transférase

ACP: "Acyl Carrier Protein"

Acétyl-CoA: Acétyl-coenzyme A

ADN: Acide désoxyribonucléique

ALAT: Alanine aminotransférase

Apo: Apolipoprotéine

$\beta$  HMGCoA:  $\beta$  hydroxy-méthyl-glutaryl-CoenzymeA

CAT: Carnitine Acyl Transférase

CETP: "Cholesterol Ester Transfer Proteins"

FABP: "Fatty Acid Binding Protein"

INSIG: "insulin induced gene"

HDL: "High Density Lipoprotein"

IDL: "Intermediate Density Lipoprotein"

LCAT: Lécithine Cholestérol Acyl Transférase

LDL: "Low Density Lipoprotein"

LDLR: "Low Density Lipoprotein Receptor"

LPL: Lipoprotéine lipase

LRP: "LDL Receptor-related Protein"

MAPK: "Mitogen-Activated Protein Kinase"

MTTP: "Microsomal Triglycéride Transfert Protein"

PI3K: "Phosphatidyl-Inositol 3 Kinase"

PKA: Protéine Kinase AMPc dépendante

S: stérides

SCAP: "SREBP cleavage activating protein"

SME: Syndrome Métabolique Equin

SRE: "Sterol Response Element"

SREBP1: "Sterol Response Element Binding Protein 1"

SREBP2: "Sterol Response Element Binding Protein 2"

SRB1: "Scavenger Receptor" de classe B1

TG: triglycérides

T3: 3-5-3'-tri-iodothyronine

TRE: "Thyroid Response Element"

TRH: "Thyrotropin-Releasing Hormon"

VLDL: "Very Low-Density Lipoprotein"

VLDLR: "Very Low-Density Lipoprotein Receptor"

## Table des figures

Figure 1 : Schéma de l'organisation générale des lipoprotéines en coupe transversale .....	24
Figure 2 : Conformation de l'ApoA1 d'après COOKE et al. 2018 .....	29
Figure 3 : Interactions entre les différentes classes de lipoprotéines (schéma) .....	32
Figure 4 : Réactions catalysées par les enzymes associées aux lipoprotéines .....	32
Figure 4a : Action de la lipoprotéine lipase.....	32
Figure 4b : Action de la Lécithine cholestérol acyl transférase .....	32
Figure 5 : Variations des HDL chez les animaux domestiques dans la circulation retour du cholestérol d'après (Bret, Delcamps 2020).....	34
Figure 6 : Variations des VLDLs et des LDLs chez les animaux domestiques dans la circulation aller du cholestérol d'après (Bret, Delcamps 2020).....	36
Figure 7 : Modalités d'extraction plasmatique des VLDLs et LDLs chez le chien.....	37
Figure 8 : Modalités d'apport des lipides exogènes lors de la formation des chylomicrons...	49
Figure 9 : Composition du cœur lipidiques des chylomicrons .....	50
Figure 10 : Apports indirecte en rétinol (vitamine A) : mécanismes .....	52
Figure 11 : Biosynthèse de la vitamine D3 (cholécalférol)/voies d'activation des vitamines D .....	54
Figure 12 : Synthèse des possibilités d'obtention de l'acétylCoA, précurseur de synthèse des acides gras d'après Botham et al. 2017 .....	57
Figure 12a : Formation de l'acétyl-CoA à partir du pyruvate.....	57
Figure 12b : Réactions de la cétolyse .....	60
Figure 12c : Etape de la $\beta$ oxydation .....	60
Figure 12d : Formation de l'acétyl-CoA à partir de l'acétate.....	60
Figure 13: Séquence réactionnelle conduisant à la formation du palmityl-SACP à partir de résidus d'acétyl-CoA : fonctionnement de l'acylgras synthase .....	63
Figure 14 : Mécanismes de régulation de l'acétyl-CoA carboxylase.....	66



Figure 15 : Voies de régulation de l'expression de l'acylgras synthase .....	66
Figure 16 : Réactions de la biosynthèse des triglycérides.....	68
Figure 17 : Mécanismes de régulation de la phosphatidate phosphatase et de la synthèse des triglycérides .....	70
Figure 18a: Biosynthèse du cholestérol : première série d'étapes : formation des unités isoprènes (5 carbones) .....	72
Figure 18b : Biosynthèse du cholestérol : seconde série d'étapes : synthèse terpénique et conversion du lanostérol en cholestérol.....	74
Figure 19 : Schéma récapitulatif des modalités de régulation de la biosynthèse du cholestérol .....	77
Figure 20 : Schéma de la stéroïdogénèse : conversion du cholestérol en hormones stéroïdes .....	81
Figure 21 : Régulation de l'afflux des LDLs sur les cellules périphériques par le cholestérol et les hormones stéroïdes .....	83
Figure 22 : Etapes de conversion du cholestérol en acides biliaires.....	85
Figure 23 : Vue d'ensemble des voies du métabolisme lipidique associées à la genèse et à la distribution des lipoprotéines .....	87
Figure 24 : Formation d'une plaque d'athérosclérose : mécanismes déclenchants .....	92
Figure 25 : Mécanismes inducteurs et mécanismes d'entretien d'une situation d'insulino-résistance .....	95
Figure 26 : Boucle de régulation négative des acides gras libres sur leur distribution au sein de l'organisme : implication des PPAR.....	101

## Table des tableaux

<b>Tableau I</b> : Lipides liés aux lipoprotéines .....	22
<b>Tableau II</b> : Classification des lipoprotéines .....	23
<b>Tableau III</b> : Concordance des lipoprotéines entre les données d'électrophorèse et celles de l'ultracentrifugation (Oda et al. 2017, Weisgraber et al. 1978).....	24
<b>Tableau IV</b> : Les apolipoprotéines, lieu de synthèse et fonction(s) chez l'Homme (Nakajima et al. 2014; Greeve et al. 1993; Delignette 1993) .....	27
<b>Tableau V</b> : Apolipoprotéines détectées chez les animaux domestiques, comparaison avec l'espèce humaine .....	39
<b>Tableau VI</b> : Besoin et dose toxique estimées de rétinol par 1µg de rétinol/kg de matière sèche chez les animaux domestiques (chien, chat, cheval).....	50
<b>Tableau VII</b> : Liste des acides $\alpha$ -aminés céto-gènes et glucoformateurs .....	58
<b>Tableau VIII</b> : Synthèse des modifications quantitatives et qualitatives des lipoprotéines selon les espèces .....	107



## **Introduction :**

Les lipoprotéines sont des macromolécules amphiphiles constituées par un cœur lipidique encerclé de protéines périphériques. Elles ont pour rôle majeur le transport des lipides dans les zones aqueuses. L'hypothèse de l'existence d'un système permettant de transporter les lipides a été émise en 1929 (Shah et al. 2013 ; Siri-Tarino, Krauss 2016). Une fois les méthodes d'ultracentrifugation et d'électrophorèse (Chargaff 1942) disponibles, les études de caractérisation des lipoprotéines se multiplient chez l'Homme, mais aussi chez la vache, le cheval (Mcfarlane, 1935), le chien, le lapin et le rat. La connaissance des lipoprotéines des animaux est portée aussi par l'utilisation de ces derniers comme modèles expérimentaux d'étude du métabolisme des lipoprotéines et des lipides chez l'Homme.

Les lipoprotéines peuvent être séparés en différents groupes selon leur densité, qui reflète leur composition relative en lipides et en protéines. On a identifié cinq catégories chez l'Homme : les chylomicrons, les « Very Low Density Lipoproteins » (VLDLs) de densité  $<1,006$ , les « Intermediate Density Lipoproteins » (IDLs) de densité comprise entre 1,01 et 1,02, les « Low Density Lipoproteins » (LDLs) de densité comprise entre 1,020 et 1,063, les « High Density Lipoproteins » (HDLs) de densité comprise entre 1,063 et 1,22. Certaines catégories de lipoprotéines peuvent être redivisées en sous-catégories (cas des HDLs). A leur surface, les lipoprotéines possèdent des protéines amphiphiles appelées apolipoprotéines (Apo) qui peuvent leur être spécifiques.

Certaines apolipoprotéines et enzymes associées sont impliquées dans la stabilité et l'évolution des particules lipidiques dans la circulation générale, leur déficit pouvant être impliqué dans l'évolution ou le développement de maladie. On décrit notamment un lien entre la présence de ApoE  $\epsilon 4$  et un déclin plus rapide des patients atteints de la maladie d'Alzheimer (Yu et al. 2013) ou entre une concentration plasmatique faible en ApoCII et une activité de la lipoprotéine lipase défailante (Watson 1991).

L'étude du transport des lipides, et plus précisément du cholestérol, chez certaines espèces qui ont servi de modèle d'étude a permis de mieux comprendre les maladies cardiovasculaires et les mécanismes de développement de l'athérosclérose (Lalla, Gofman 2006). Les lipoprotéines peuvent alors servir de biomarqueurs et ont un rôle important dans la première

cause de mortalité chez l'Homme : les maladies cardiovasculaires (Champain 2012), alors que chez le cheval ce type de maladie est la 8<sup>ème</sup> cause de mortalité (Leblond, Sasco, Sabatier 2001), chez le chien, la 7<sup>ème</sup> (Beaujard 2018) et la 6<sup>ème</sup> chez le chat (Egenvall et al. 2009).

Les maladies cardiovasculaires ne sont qu'un exemple parmi d'autres maladies associées à des dyslipoprotéinémies telles que uvéites, boiteries, coliques... Néanmoins, la fréquence de ses affections apparait plus faible chez les animaux domestiques (chien, chat, cheval) que dans l'espèce humaine.

Ainsi, dans ce manuscrit, l'organisation générale structurale des lipoprotéines ainsi que les particularités spécifiques d'espèce sont présentées dans une première partie, tandis que les voies du métabolisme lipidique associées à la genèse et à l'utilisation des lipoparticules sont détaillées dans une deuxième partie. Enfin, la dernière partie est consacrée à la comparaison des dyslipoprotéinémies entre l'espèce humaine et les espèces domestiques (chien, chat, cheval) en fonction de leur mécanisme d'installation et de développement.

## **PARTIE I :**

ETUDE COMPARATIVE DES LIPOPROTEINES  
CHEZ L'HOMME ET LES ANIMAUX  
DOMESTIQUES (CHIEN, CHAT, CHEVAL)



## **A. Organisation structurale générale des lipoprotéines**

### **I. Classification structurale et métabolique des lipoprotéines**

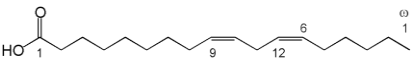
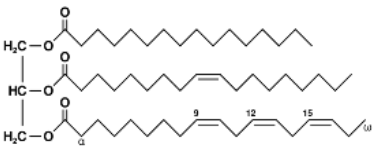
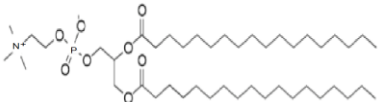
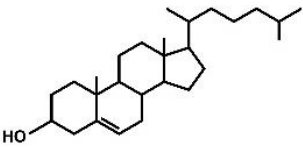
Les lipoprotéines permettent le transport des lipides générant des flux lipidiques spécifiquement orientés d'un tissu vers d'autres au sein de l'organisme [Tableau I]. Quelle que soit leur classe, elles possèdent une organisation commune. Elles sont composées d'un cœur lipidique composé de stérides et triglycérides. En périphérie, on trouve une couche de molécules de cholestérol libre et de phospholipides entrecoupées d'apolipoprotéines dont la face interne est hydrophobe et la face externe est hydrophile, ce qui permet la solvatation de cette organisation supramoléculaire, appelée lipoprotéine [Figure 1].

En fonction de leurs propriétés physiques et en particulier de leur densité déterminée par ultracentrifugation, on distingue plusieurs classes de lipoprotéines [Tableau II]. La proportion globale de lipides au sein des particules influe directement sur leur densité, leur poids moléculaire et leur taille ; ainsi, les lipoprotéines les plus riches en lipides, les chylomicrons, présentent des densités les plus faibles mais elles sont les plus volumineuses et les plus lourdes tandis que les moins riches en lipides, les HDLs, sont les plus denses mais les plus légères et les plus petites.

Les apolipoprotéines participent, avec des points isoélectriques variés, aux différentes mobilités en électrophorèse des lipoprotéines, à l'origine de trois zones de migration en électrophorèse ( $\alpha$ ,  $\beta$ ,  $\gamma$ ). Chaque lipoprotéine migre spécifiquement sur une de ces zones (Raisonnier 2003a) [Tableau III].



**Tableau I :** Lipides liés aux lipoprotéines d'après Touitou, 2005.

Lipides	Structure	Rôle	Lipoprotéines	Précurseurs	Enzyme clé de régulation
Acide gras	Ex : acide linoléique $\omega 6$ 	Source d'énergie	CM VLDL	Acétyl-CoA	Acétyl-CoA carboxylase Acide gras synthétase
Triglycéride		Réserve énergétique	CM VLDL	Endogène : acide gras et glycérol  Exogène : acide gras et monoglycérol	Lipases tissulaires (dégradation)  Phosphatidate phosphatase (synthèse)
Glycéro-phospholipide		Structure membranaire	HDL	Intermédiaire formation triglycérides : phosphatidate /diacylglycérol	Phospholipases  Transférases
Cholestérol  Stérides (=ester de cholestérol)		Régulation de la fluidité membranaire  Précurseur des hormones stéroïdiennes, des acides biliaires et de la vitamine D3	VLDL (cholestérol) HDL naissante  LDL HDL (stérides)	Endogène  Exogène ( <b>sauf chez les herbivores</b> )	HMGCoA réductase  Enzymes de la synthèse terpénique
Vitamines liposolubles : Vitamine A, K, E, D		A : vision, croissance, différenciation des épithéliums K : hémostase E : antioxydant D : équilibre phosphocalcique	CM	Exogène	

**Différence entre chien, chat, cheval et Homme**

CM : chylomicron; VLDL : « Very Low Density Lipoprotein » ; LDL : « Low Density Lipoprotein » ; HDL : « High Density Lipoprotein »

**Tableau II :** Classification des lipoprotéines d'après Delignette, 1993 ; Nakajima et al. 2014.

		<b>Chylomicron</b>	<b>VLDL</b>	<b>LDL</b>	<b>HDL</b>
<b>Lipides</b>	% de la composition totale	98	90	75-80	50
	Lipides majoritaires (% des lipides)	Triglycérides 88	Triglycérides 55	Stérides 50	Phospholipides 50
<b>Protéines</b>	% de la composition totale	2	10	15-20	50
	Apolipoprotéines (majoritaires)	<b>B48</b> , AI, AII, AIV, CI, CII, CIII, E	<b>B100</b> , CI, CII, CIII, E	<b>B100</b> , CI, CII, CIII, E	<b>AI</b> , AII, AIII, CI, CII, CIII, E
<b>Propriétés physiques</b>	Densité (g/cm <sup>3</sup> )	0.92-0.96	0.96-1.006	1.02-1.06	1.07-1.22
	Diamètre moyen (nm)	100-600	50	20	10
	Poids moléculaires (10 <sup>6</sup> Dalton)	500	75	2	0.2
<b>Origine</b>		Intestin	Foie	Produit à partir des VLDL	Toutes les cellules
<b>Fonction</b>		Transport des triglycérides endogènes vers le foie	Transport des triglycérides du foie vers les tissus		Transport inverse du cholestérol

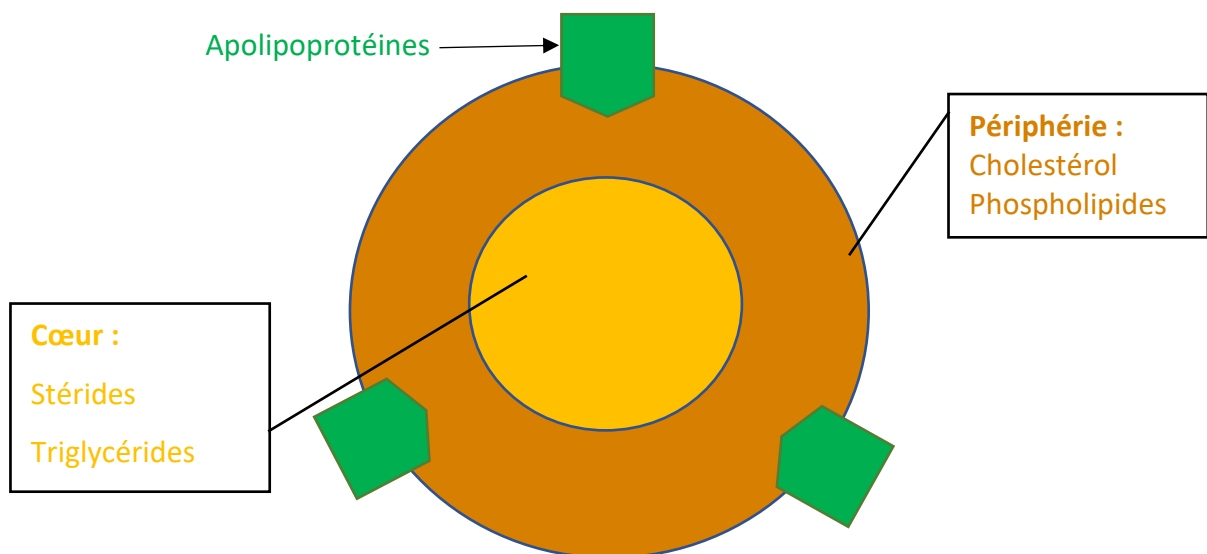
Les Apo indiquées en gras sont les Apo majoritaires de la classe considérée de lipoprotéines.

VLDL: « very low density lipoprotein »; LDL: « low density lipoprotein »; HDL: « high density lipoprotein »

**Tableau III :** Concordance des lipoprotéines entre les données d'électrophorèse et celles de l'ultracentrifugation d'après Oda et al. 2017 ; Weisgraber et al. 1978.

Ultracentrifugation	Densité	Electrophorèse
VLDL	<1.006	Pré $\beta$ lipoprotéine
LDL	1.006-1.063	$\beta$ lipoprotéine
HDL	1.063-1.220	$\alpha$ lipoprotéine

VLDL: « very low density lipoprotein »; LDL: « low density lipoprotein »; HDL: « high density lipoprotein »



**Figure 1 :** Schéma de l'organisation générale des lipoprotéines en coupe transversale.

## **1. Les chylomicrons et la voie exogène**

Les chylomicrons sont les lipoprotéines les plus riches en lipides (98%), majoritairement des triglycérides (Tableau II). Cette composition leur confère la plus faible densité mais aussi la plus grande taille parmi les lipoprotéines.

Ils ne sont présents dans l'organisme qu'en période post-prandiale, car les chylomicrons sont synthétisés dans les entérocytes avec les lipides provenant de l'alimentation. Une fois formés, les chylomicrons se déplacent dans la circulation lymphatique et dans la veine porte à un moindre degré, puis les chylomicrons natifs sont déversés dans la circulation sanguine systémique atteignant le foie. Durant ce transport, ils sont réduits par hydrolyse progressive des triglycérides, grâce à l'action de la lipoprotéine lipase (LPL) et les chylomicrons s'enrichissent en apolipoprotéines et en stérides provenant des HDLs. Les échanges sont favorisés par la « cholesterol ester transfert protein » (CETP). Les chylomicrons s'enrichissent en apolipoprotéines : ApoCII, ApoAI, ApoE. Ces modifications permettent de passer d'un chylomicron natif à un chylomicron « remnant » ou résiduel, plus dense et plus petit.

Les chylomicrons possèdent une ApoB48 qui est une forme tronquée de l'ApoB100.

## **2. Les VLDLs/LDLs et la voie endogène**

Sécrétés par le foie, les VLDLs sont riches en triglycérides endogènes [Tableau II].

Les LDLs sont le résultat de la dégradation progressive des VLDLs dans le plasma sanguin par échange de leurs triglycérides contre le cholestérol estérifié des HDLs grâce à la CETP. Ainsi les VLDLs sont progressivement transformées en LDLs dans le torrent circulatoire et des particules à un stade intermédiaires de transformation, dénommées IDLs, identifiables par des critères physiques (densité, poids moléculaires et diamètre) compris entre ceux des VLDLs et des LDLs ont été mis en évidence chez l'Homme. En parallèle, la lecithine cholesterol acyl transférase (LCAT) et la LPL participent aux modifications structurales des VLDLs contribuant à l'enrichissement en stérides et à l'appauvrissement en triglycérides de ces structures, respectivement. A l'instar des chylomicrons, les LDLs s'enrichissent en apolipoprotéines : ApoCII, ApoE, Apo AI. L'ApoB100 reste l'apolipoprotéine majoritaire et spécifique des VLDLs, IDLs et LDLs chez l'Homme.

Les VLDLs et les LDLs permettent le transport du cholestérol du foie vers les cellules périphériques. Le cholestérol peut être incorporé à la membrane cellulaire et stabiliser la

fluidité de la bicouche lipidique ou stocké dans les vésicules lipidiques grâce à l'acylCoA cholesterol acyl transferase (ACAT) cytosolique.

### **3. Les HDLs et la voie du transport inverse du cholestérol**

Les HDLs sont les lipoprotéines les plus riches en protéines (50%), leurs lipides majoritaires sont les phospholipides et le cholestérol estérifié (respectivement 50% et 30% des lipides constitutifs) [Tableau I]. Etant pauvres en lipides, ce sont les lipoprotéines les plus petites et les plus denses.

Les HDLs sont synthétisées dans les tissus périphériques à partir des produits de la dégradation des autres lipoprotéines. Les HDLs naissantes ou HDL1 ont une forme discoïdale aplatie. Leur maturation consiste en l'enrichissement de leur cœur hydrophobe en stérides grâce à la LCAT, ce qui permet de passer à l'intermédiaire HDL3 sphérique, et en triglycérides grâce à la CETP, ce qui permet d'obtenir la forme mature HDL2 (Eieenberg, 1984). Ces modifications progressives entraînant l'acquisition d'une forme complètement sphérique des particules.

Les HDLs participent à la voie du transport dite « inverse » du cholestérol c'est-à-dire des tissus périphériques vers le foie. Elles permettent d'éliminer le cholestérol qui n'a pas été utilisé par les tissus périphériques sous forme de catabolites, les acides biliaires. C'est pour cela qu'on peut appeler les HDLs le « bon cholestérol ». Par conséquent, ce n'est pas la cholestérolémie totale qui est intéressante pour explorer un métabolisme ou une dérégulation mais le type de transporteur du cholestérol.

De plus, elles ont un rôle majeur dans la maturation des autres lipoprotéines en assurant leur enrichissement en apolipoprotéines et en stérides.

## **II. Les apolipoprotéines**

Les rôles des apolipoprotéines sont synthétisés dans le tableau IV.

**Tableau IV :** Les apolipoprotéines, lieu de synthèse et fonction(s) chez l'Homme d'après Nakajima et al. 2014; Greeve et al. 1993; Delignette 1993.

<b>Apolipoprotéines</b>	<b>Lieu de synthèse</b>	<b>Fonction(s)</b>
<b>ApoA</b>	AI Foie et intestin Autres cellules	Activateur allostérique LCAT Activateur CETP Structure des HDL Reconnaissance HDL
		AII Inhibiteur CETP
	AIV Intestin	Activateur CETP
<b>ApoB</b>	B-48 B-100 Foie / intestin	Reconnaissance chylomicrons
		Reconnaissance LDL
<b>ApoC</b>	CI CII CIII Foie	Inhibiteur CETP
		Activateur de la LPL
		Inhibiteur de la LPL
<b>ApoE</b>	Foie, macrophages, système nerveux	Reconnaissance LDL Reconnaissance chylomicrons

VLDL : « very low density lipoprotein »; LDL : « low density lipoprotein »; HDL : high density lipoprotein »; LCAT : lécithine cholestérol acyl transférase; CETP : « cholesterol ester transfer protein »; LPL : lipoprotéine lipase

## 1. Caractéristique structurale

Il existe différentes classes d'apolipoprotéines. Les plus connues sont les ApoA, les ApoB, les ApoC et les ApoE, mais il en existe d'autres (ApoD, ApoF, ApoI...), moins importantes quantitativement et qualitativement. L'une des dernières apolipoprotéines découverte est l'ApoO (Lamant 2006). Les apolipoprotéines sont dénommées par une lettre de l'alphabet selon la nomenclature d'Alaupovic. Cette lettre peut être suivie d'un chiffre (AI, AII, ...) lorsque, au sein d'une même famille d'apolipoprotéines, la structure primaire varie (Delignette 1993). L'ApoB existe sous deux isoformes : l'ApoB100 et l'ApoB48. L'ApoB48 est le résultat d'un épissage alternatif du transcrit de l'ApoB. L'ApoB48 a 48% d'homologie avec l'ApoB100. Chez l'Homme, l'ApoB48 est utilisée comme marqueur des chylomicrons (Botham et al. 2017).

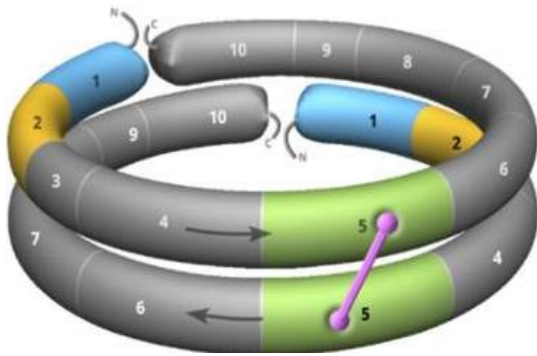
Les apolipoprotéines assurent la cohésion du complexe lipoprotéique. Elles sont composées d'hélices  $\alpha$ -amphiphiles. Plus les lipoprotéines sont chargées en phospholipides, plus le complexe est stable, car les hélices  $\alpha$  ont une très grande affinité pour les phospholipides. Les HDLs ont une forme discoïdale très stable grâce à l'importance quantitative des apolipoprotéines. Au contraire, plus il y a de lipides, moins le complexe est stable. Cette faible stabilité permet aux apolipoprotéines de jouer leur rôle dans le métabolisme des lipoprotéines en permettant les échanges de lipides (Delignette 1993).

## 2. Cofacteurs

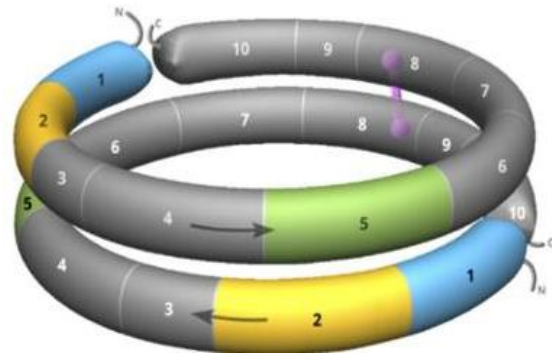
Certaines apolipoprotéines sont des cofacteurs indispensables au bon fonctionnement des enzymes du métabolisme lipidique.

Selon l'état de conformation de l'ApoAI, elle peut activer ou non la LCAT. L'ApoAI est composée de dix hélices- $\alpha$  organisées sur deux anneaux liés par un pont disulfure et orientés de manière antiparallèle. Selon l'orientation relative des deux anneaux, l'effet de l'ApoAI sur la LCAT change. On a pu observer au moins deux états de conformation : l'état 5/5 (hélice- $\alpha$  n°5 du premier anneau est lié à l'hélice- $\alpha$  n°5 du deuxième anneau par un pont disulfure) et l'état 5/2 (hélice- $\alpha$  n°5 du premier anneau est en face de l'hélice- $\alpha$  n°2 du deuxième anneau, et les hélices n°8 des deux anneaux sont reliées par un pont disulfure). L'orientation 5/5 a une meilleure activité sur la LCAT que l'orientation 5/2 (Cooke et al. 2018) [Figure 2].

Orientation 5/5



Orientation 5/2



Les traits violets correspondent aux ponts disulfures.  
Chaque anneau est divisé en dix portions représentant les dix hélices- $\alpha$ .

**Figure 2 :** Conformation de l'ApoA1 d'après Cooke et al. 2018.



L'ApoCII est un activateur allostérique indispensable de la LPL. Lorsque la LPL reconnaît l'ApoCII, l'enzyme change de conformation et d'orientation à l'interface lipide-eau (Fickers, Destain, Thonart 2008). Cela permet un rapprochement entre les deux acteurs hydrophobes : le site catalytique de l'enzyme et son substrat, les lipides (les triglycérides et les esters de cholestérol). Ainsi, l'ApoCII participe au catabolisme des lipoprotéines riches en triglycérides et un défaut en ApoCII induit ainsi une hypertriglycéridémie et une réduction des concentrations de HDLs sphériques circulantes (Datta et al. 1987).

A l'inverse, l'ApoCIII est un inhibiteur allostérique de la LPL (Taskinen, Packard, Borén 2019).

La CETP est activée par l'ApoAI et l'ApoAIV et elle est inhibée par l'ApoAII et l'ApoCI. L'ApoAII est sous forme homodimérique chez l'Homme et le cheval et monomérique chez d'autres espèces telle que le chien (Puppione et al. 2004; Chapman 1980). Les deux monomères sont reliés par un pont disulfure impliquant la cystéine placée en position 6. Néanmoins, l'état de conformation, dimérique ou monomérique, ne semble avoir d'effet ni sur la taille des HDLs *in vivo*, ni sur la fonction de l'ApoAII (Lund-Katz et al. 1996; Gong et al. 1996).

### **3. Reconnaissance des lipoprotéines**

L'ApoAI interagit avec différents récepteurs tels que le « Scavenger Receptor » de classe B1 (SRB1) pour effectuer des échanges lipidiques entre les lipoprotéines et les cellules. Le récepteur SRB1 étant essentiellement exprimé par les hépatocytes, la reconnaissance des ApoAI, majoritaire sur les HDLs, permet donc l'épuration plasmatique en HDLs et le catabolisme du cholestérol en acides biliaires, éliminés ensuite par voie biliaire. L'ApoAI participe donc à la protection de l'organisme face à une cholestérolémie excessive et s'oppose à la formation de plaque d'athérosclérose (cf. *infra*) (Lamant 2006).

L'ApoB100 participe à la reconnaissance des LDLs par les « low density lipoprotein receptor » (LDLR) en association avec les ApoE. On trouve des récepteurs similaires pour les chylomicrons : les chylomicrons contenant de l'ApoB48 et enrichis en ApoE sont reconnus par les récepteurs hépatiques des chylomicrons c'est-à-dire les « LDL receptor-related protein » (LRPs) et les LDLR (Vergès 2018). Cette organisation engendre l'existence d'interactions entre les ApoB100/ApoB48 et les récepteurs LDLR et LRP (Vergès, 2018).

### **III. Les enzymes et protéines de transfert**

#### **1. Lipoprotéine lipase**

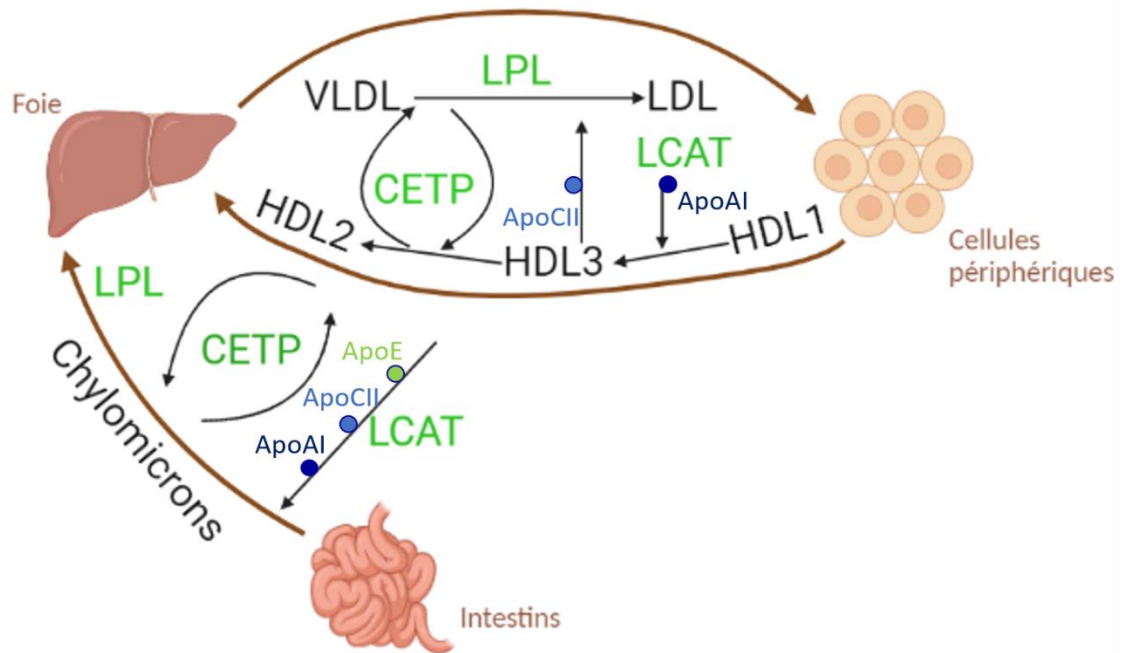
La LPL est une enzyme plasmatique de 475 acides aminés ayant un poids moléculaire de 51 kDa (Bergeron, Julien, Murthy 1991). Elle hydrolyse les triglycérides des lipoprotéines plasmatiques telles que les chylomicrons et les VLDLs [Figures 3 et 4a]. Elle est synthétisée dans les cellules musculaires et adipeuses. Elle est transportée par un mécanisme encore inconnu (Mamputu 1999) à la surface des capillaires sanguins où elle est activée par la présence d'héparine (Kaneko, Harvey, Bruss 2008; Jacotot, Campillo 2003). Les tissus irrigués par ces capillaires peuvent ainsi récupérer des acides gras libres circulants et les utiliser comme substrats énergétiques (Raisonnier 2003b). La LPL ne peut fonctionner qu'en présence de l'ApoCII (activateur allostérique) (cf. *supra*). Les déficits génétiques en LPL conduisent à l'accumulation dans le sang de chylomicrons et de VLDLs riches en triglycérides, même loin des repas (cf. *infra*).

#### **2. Lécithine cholestérol acyl transférase**

La LCAT est une glycoprotéine de 416 acides aminés ayant un poids moléculaire de 63 kDa (Baass 2009). Elle est produite essentiellement par le foie. La LCAT hydrolyse les lécithines des lipoprotéines plasmatiques et transfère l'aide gras récupéré sur le cholestérol générant ainsi des esters de cholestérol [Figure 4b]. Activée par l'ApoAI, elle agit sur les HDLs1 et les HDLs3, et conduit à la formation des HDLs2, riches en ester de cholestérol de forme globulaire (Raisonnier 2003c). De manière simplifiée, la LCAT « engraisse les HDLs » et, à ce titre, elle est indispensable au transport inverse du cholestérol [Figure 3].

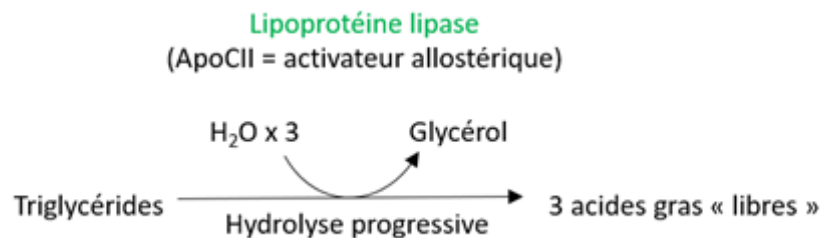
#### **3. « Cholesterol Ester Transfer Protein »**

La CETP est une glycoprotéine hydrophobe de 74 kDa composée de 476 acides aminés (Lamant 2006). Elle participe aux échanges lipidiques entre les VLDLs et les HDLs [Figure 3]. Les HDLs transfèrent des stérides en échange de triglycérides. Chez l'Homme, cette activité permettrait à plus de 70% des esters de cholestérol présents sur les HDLs d'être transférés sur les LDLs (Krempf 2014). Cette voie métabolique peut être considérée comme particulièrement athérogène puisqu'elle ajoute des esters de cholestérol aux LDLs (Champain 2012).

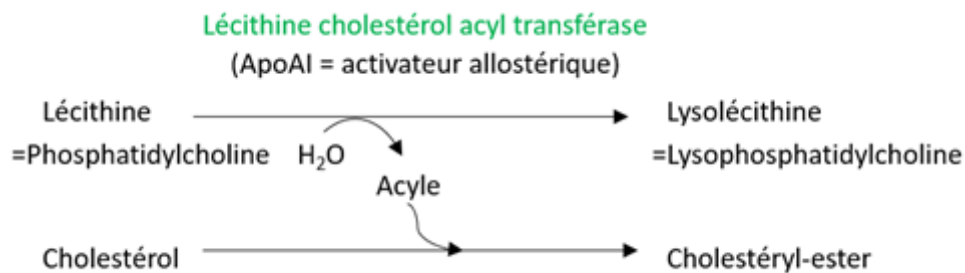


**Figure 3 :** Interactions entre les différentes classes de lipoprotéines (schéma).

VLDL : « very low density lipoprotein; LDL : « low density lipoprotein; HDL : « high density lipoprotein; LCAT : lécithine cholestérol acyl transférase; CETP : « cholesterol ester transfer protein; LPL : lipoprotéine lipase



**Figure 4a :** Action de la lipoprotéine lipase.



**Figure 4b :** Action de la Lécithine cholestérol acyl transférase.

**Figure 4 :** Réactions catalysées par les enzymes associées aux lipoprotéines.

## **B. Les lipoprotéines chez les animaux domestiques**

La classification générale des lipoprotéines est la même chez les animaux domestiques que chez l'Homme (Oda et al. 2017; Weisgraber, Bersot, Mahley 1978) [Tableau III]. En revanche, les IDLs n'ont jamais été identifiés chez les animaux (Oda et al. 2017). Chez les animaux, l'ApoAI est majoritaire dans les HDLs (Hollanders et al. 1986) comme chez l'Homme (Shi et al. 2018).

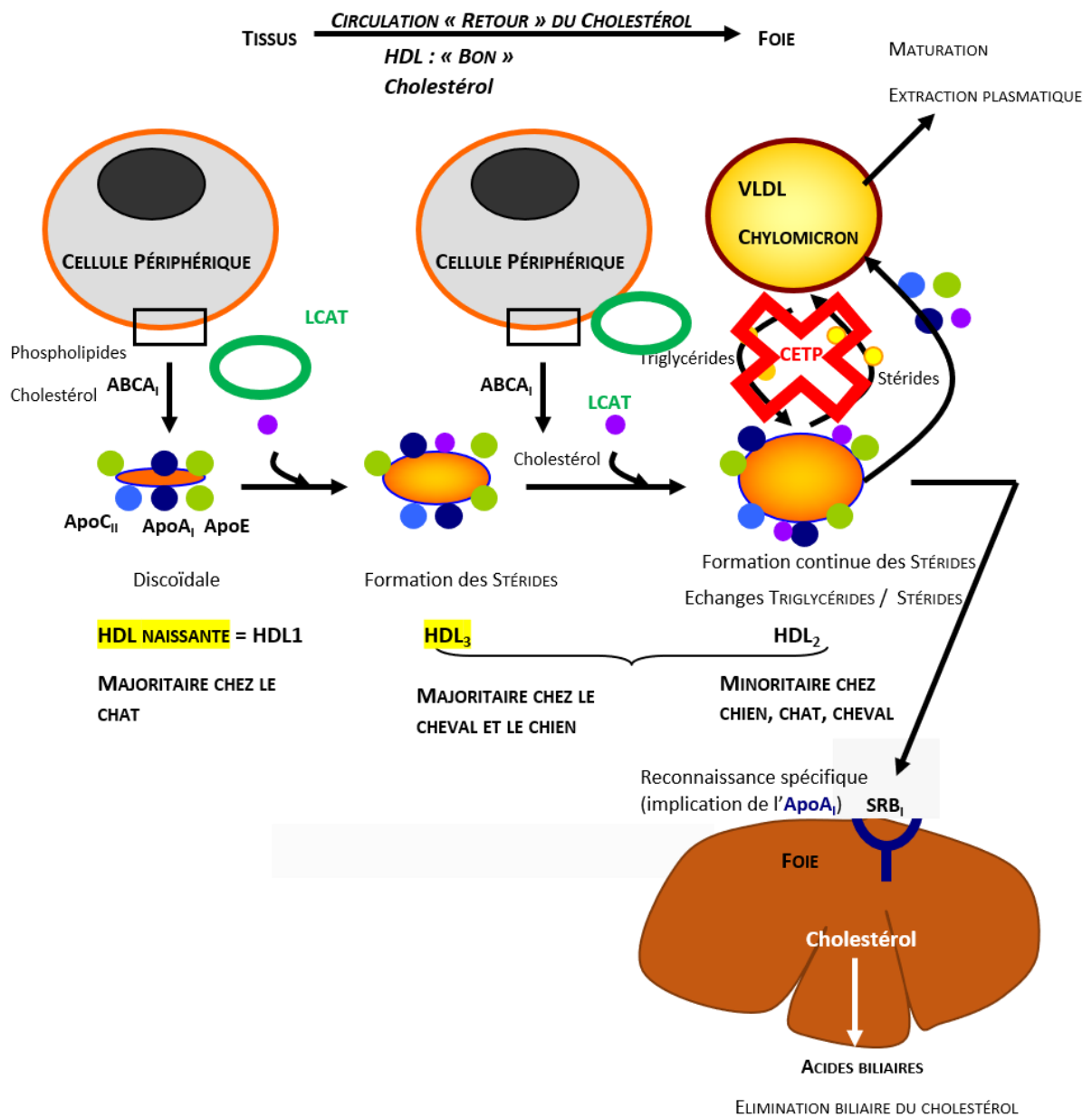
### **I. Chez le chien :**

Le chien est l'animal de compagnie dont les lipoprotéines sont les plus étudiées parmi les animaux domestiques, puisque cette espèce est souvent utilisée comme modèle (Hoffman, Creevy, et al. 2018).


#### **1. Composition :**


Le chien possède la cholestérolémie la plus élevée parmi les espèces étudiées (Guyard-Dangremont et al. 1998). En parallèle, c'est l'espèce ayant le rapport (VLDL+LDL)/HDL (=0.26) le plus bas (Greeve et al. 1993).

Dans cette espèce, les transporteurs majoritaires du cholestérol (supérieur à 65%) sont les HDLs [Figure 5]. En effet, la LCAT dont la fonction principale est l'estérification et la séquestration de cholestérol dans les HDLs a une activité élevée chez le chien. Cette situation est particulièrement marquée chez les Cairn terriers où 82% du cholestérol sanguin de l'organisme est transporté par les HDLs (Downs et al. 1993). La classe des HDL est subdivisée en 3 sous-classes : les HDL1 initiales enrichies en cholestérol se transforment en HDL3, présentant une densité plus faible. Les chiens présentent une proportion élevée de HDL3 parce que l'activité de la LCAT est élevée et la CETP (Hollanders et al. 1986) qui favorise les échanges lipidiques entre HDL et VLDL, est pratiquement absente (Xenoulis, Steiner 2010) [Figure 5].



**Figure 5 :** Variations des HDL chez les animaux domestiques dans la circulation retour du cholestérol d'après Bret, Delcamps 2020.

 **Activité augmentée chez le chien**

 **Activité réduite chez le chien, le chat et le cheval**

VLDL : « very low density lipoprotein »; LDL : « low density lipoprotein »; HDL : « high density lipoprotein »; LCAT : lécithine cholestérol acyl transférase; CETP : « cholesterol ester transfer protein »; ABCA1 : « ATP Binding Cassette A1 »; SRB : « scavenger receptor class B type 1 »

Remarque : La nomenclature retenue des HDLs est celle utilisée en médecine humaine

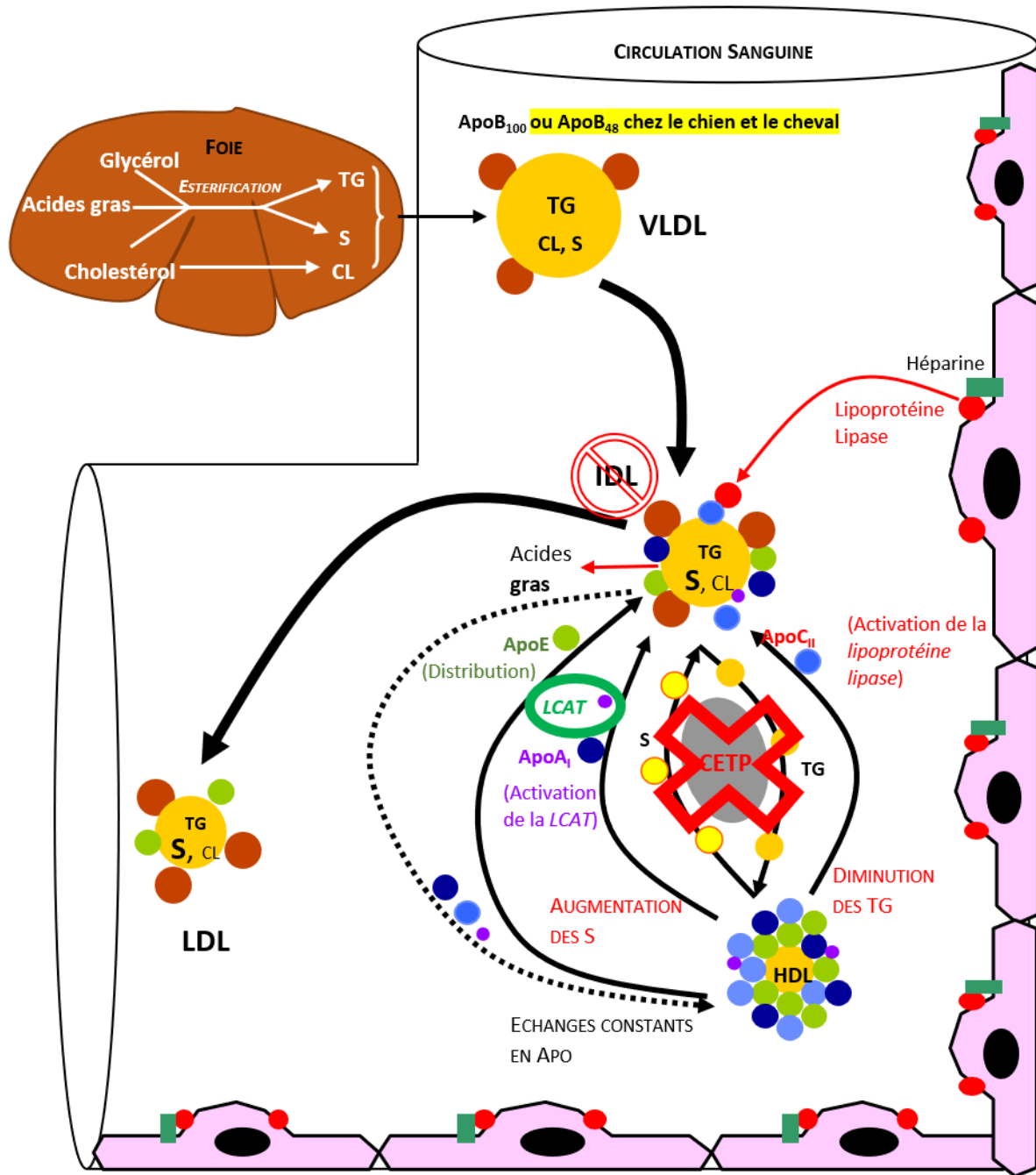
La quantité circulante de VLDLs est faible dans cette espèce à cause du puissant mécanisme de capture des VLDLs en cours de transformation par les « very low density lipoprotein receptor » (VLDLR) (Dieckmann, Dietrich, Herz 2010). En conséquence, la quantité circulante en LDLs est aussi plus basse que chez l'Homme puisque les LDLs sont formées à partir de vestiges de VLDLs (Jeusette, Istasse, Diez 2004) [Figure 6].

Il a été montré que, chez le chien, l'ApoB48 est présente non seulement à la surface des chylomicrons mais aussi sur les VLDLs en raison d'une capacité de synthèse de cette dernière étendue aux hépatocytes en plus des entérocytes contrairement à l'Homme (Greeve et al. 1993; Jeusette, Istasse, Diez 2004).

Ainsi, les proportions d'ApoB48 et ApoB100 au sein des VLDLs et LDLs sont d'environ 50% chacune (Chikamune et al. 1998). Cette différence de composition en apolipoprotéines des VLDLs avec l'Homme présente un impact fonctionnel : en effet, les VLDLs et les LDLs peuvent être extraites de la circulation sanguine grâce à des récepteurs membranaires relativement spécifiques, respectivement le VLDL-R, capable d'extraire plus particulièrement les VLDLs et le LR plus spécifique des LDLs. Alors que le LR peut fixer strictement des particules lipidiques possédant l'ApoB100 associée à l'ApoE (cas des LDLs ayant l'ApoB100), le VLD-R peut se combiner à des VLDLs possédant l'ApoB100 ou l'ApoB48 (Jeusette, Istasse, Diez 2004).


Il est par conséquent probable que les particules à ApoB100 soient extraites de la circulation sanguine par le LR sous forme de LDLs et ne puissent donc pas s'accumuler sous forme de VLDLs alors que les particules à ApoB48 ne soient extraites que par le VLDL-R sous forme de VLDLs et ne soient que faiblement converties en LDL.

Ainsi, même si ce récepteur présente *in vitro* une affinité plus grande pour l'ApoB100 que pour l'ApoB48 (Hui et al. 1984), sa présence sur les cellules périphériques entraîne une extraction privilégiée et plus importante des VLDLs possédant l'ApoB48 [Figure 7].



**Figure 6 :** Variations des VLDL et des LDL chez les animaux domestiques dans la circulation aller du cholestérol d'après Bret, Delcamps 2020.

 **Activité augmentée chez le chien**

 **Activité réduite chez le chien, le chat et le cheval**

TG: triglycérides; S: stérides; CL: cholestérol; VLDL : « very low density lipoprotein »; LDL : « low density lipoprotein »; IDL : « intermediate density lipoprotein »; HDL : « high density lipoprotein »; LCAT : **lécithine cholestérol acyl transférase**; CETP : « cholesterol ester transfer protein »



**Figure 7 :** Modalités d'extraction plasmatique des VLDLs et LDLs chez le chien.

---> Voie minoritaire      —> Voie majoritaire

VLDL : « very low density lipoprotein »; LDL : « low density lipoprotein »; VLDL-R : récepteur à VLDL; LR : récepteur à LDL



## 2. Variabilité intra-espèce :

### a. Age

On ne peut pas comparer les lipoprotéines d'un chiot et d'un chien adulte puisque le chiot n'est jamais à jeûn pendant la période d'allaitement (Gros Lambert et al. 1985). Cependant, les LDLs semblent diminuer au cours de la vie de l'animal (Gros Lambert et al. 1985).

### b. Race

Certaines études (Oda et al. 2017; Downs et al. 1993) ont mis en évidence des différences dans les proportions respectives des lipoprotéines en fonction des races. L'hypercholestérolémie de certaines races tels que les Schnauzers miniatures, Beagles et Bergers des Shetland serait associée à une forte quantité de HDLs chez les Bergers de Shetland, et à une diminution du rapport LDL/VLDL, chez les Schnauzers miniatures et les Beagles (Xenoulis et al. 2008).

### c. Sexe

Il n'y a pas de différence significative de composition entre les mâles et les femelles (Gros Lambert et al. 1985), contrairement à l'Homme qui possède moins de HDLs et plus de VLDLs et LDLs que la femme (Vienne 1994) et qui présente donc une susceptibilité accrue à l'athérosclérose (cf. *infra*). Chez le chien, aucune différence en terme de prévalence des maladies métaboliques lipidiques n'est liée au sexe chez l'adulte comme par exemple, l'hypertriglycéridémie chez des schnauzers nains (Xenoulis, Steiner 2010).

## 3. Les apolipoprotéines [Tableau V]

Le chien est l'espèce dont l'Apo AI a la structure la plus similaire à celle de l'Homme bien que la séquence ADN ne présente que 83% d'homologie (Swaney 1980; Demoor 1996).

Malgré une mise en évidence tardive de l'Apo AII au sein des HDLs chez le chien (Edelstein et al. 1976), cette dernière est identique à la protéine humaine (Hollanders et al. 1986).

L'ApoAIV du chien est plus petite que celle de l'Homme (Weisgraber, Bersot, Mahley 1978).

**Tableau V :** Apolipoprotéines détectées chez les animaux domestiques et comparaison avec les molécules humaines.

Espèce	Lipoprotéines	Apolipoprotéines			
		A	B	C	E
Chien	Chylomicrons		B48 (1)	CII (2) CIII (2)	
	VLDL		<b>B48</b> (1) B100(3)		
	LDL		B100(3)		
	HDL	AI (3) AII (3) AIII (3) AIV (3, 4)		CII (2) CIII (2)	
Chat	Chylomicrons		B48 (5)		
	VLDL		B100 (5)		
	LDL		B100 (5)		
	HDL	<b>AI (6)</b>			
Cheval	Chylomicrons	AI (7, 8) AIV (8)	B48 (6)	CII (7,8)	E (8)
	VLDL		B100 (7,8) <b>B48</b> (7)	CI (8) CII (7, 8) CIII (7, 8)	
	LDL		B100 (6)	CII (6, 7) CIII (6, 7)	ApoE like (7)
	HDL	<b>AI (6)</b> AII (6) AIV (6)		CII (6, 7) CIII (7)	

Sources : (1)(Jeusette, Istasse, Diez 2004) ; (2)(Datta et al. 1987) ;(3)(Solyom, Bradford, Furman 1971) ; (4)(Juneja et al. 1989) ;(5)(Greeve et al. 1993) ; (6)(Hollanders et al. 1986) ; (7)(Watson, Packard, Shepherd 1993) ; (8)(Watson 1991)

Les Apo indiqués en gras sont les Apo majoritaires dans la classe considérée des lipoprotéines.

**Variation par rapport à l'Homme**

VLDL : « very low density lipoprotein »; LDL : « low density lipoprotein »; IDL: « intermediate density lipoprotein »; HDL: « high density lipoprotein »

## **II. Chez le chat**

N'étant pas utilisé comme modèle d'athérosclérose contrairement au chien, les lipoprotéines du chat ont été moins étudiées (Ginzinger et al. 1996). En revanche, depuis une vingtaine d'année le chat a été utilisé comme modèle d'étude d'un défaut en lipoprotéine lipase (Ginzinger et al. 1999). De plus, les modifications des profils lipidique et lipoprotéique sont comparables chez l'Homme et le chat dans le cas d'obésité et de diabète de type 2 (Solyom et al. 1971). Cependant, le chat est peu utilisé dans l'étude des lipoprotéines puisqu'il s'agit d'un grignoteur. Par conséquent, la mesure post-prandiale des lipoprotéines est difficile.

### **1. Composition :**

Les lipoprotéines majoritaires chez le chat sont les HDLs (Chapman 1980) [Figure 5]. Les HDLs sont subdivisées en deux catégories dans cette espèce (HDL1 et HDL2). Chez le chat une petite proportion de HDLs sphériques a été mise en évidence (Demacker et al. 1987). Comme chez le chien, cette faible proportion de HDLs sphériques serait en relation avec une faible expression de la protéine CETP (Guyard-Dangremont et al. 1998) [Figure 24].

Les proportions respectives des trois catégories de lipoprotéines (VLDL, LDL et HDL) sont équivalentes chez le chien et le chat (Watson 1996) [Figure 6].

### **2. Variabilité intra-espèce :**

#### *a. Âge*

La proportion des HDLs diminue au profit de celle des LDLs, avec l'âge (Muranaka et al. 2011).

#### *b. Sexe*

La seule différence significative, bien que faible, entre le mâle et la femelle est la taille des LDLs qui est supérieure chez le mâle (Mitutani et al. 2016). Ceci pourrait s'expliquer par une activité légèrement plus élevée de la LPL chez la femelle (Demacker et al. 1987).

### **3. Les apolipoprotéines [Tableau V]**

Les séquences des apolipoprotéines n'ont pratiquement pas été déterminées dans cette espèce. Comme chez l'Homme, l'ApoB48 est uniquement exprimé par les entérocytes. Chez le chat, l'ApoB48 ne serait présente que sur les chylomicrons à l'inverse du chien et du cheval (Greeve et al. 1993).

Comme dans toutes les espèces animales, l'ApoAI est majoritaire dans les HDLs du chat (Hollanders et al. 1986).

### **III. Chez le cheval**

#### **1. Composition**

La concentration totale de lipoprotéines dans le sang chez le cheval est inférieure à celle de l'Homme, avec 5.9 g/l et 7.9 g/l respectivement. Le cheval possède la cholestérolémie la plus faible parmi les espèces étudiées (Guyard-Dangremont et al. 1998; Vitić, Stevanović 1993), mais le rapport (VLDL+LDL)/HDL (=0.44) est plus élevé que chez le chien et comparable à celui du chat (rapport (VLDL+LDL)/HDL= 0.47) (Greeve et al. 1993).

Les HDLs sont les lipoprotéines majoritaires contrairement à l'Homme dont les lipoprotéines majoritaires sont les LDLs (Vitić, Stevanović 1993). Les HDLs représentent en moyenne 60% des lipoprotéines (Watson, Packard, Shepherd 1993) pouvant aller jusqu'à 70,7% voire 81,1% en fonction des études (Leat et al. 1979). La classe des HDL3 (stade intermédiaire de maturation) semble être majoritaire (Coleman et al. 2019) malgré une activité de la LCAT comparable à celle de l'Homme, mais comme pour les carnivores domestiques, l'activité de la CETP est faible (Guyard-Dangremont et al. 1998; Watson, Packard, Shepherd 1993) [Figure 5].

Dès 1988, les LDL étaient divisés en deux sous classes minoritaires et une sous classe minoritaire supplémentaire caractérisée comme intermédiaire (Le Goff et al. 1989). En 1993, elles ont été plus clairement divisées en trois fractions en fonction de leur densité allant de LDL1 à LDL3 c'est-à-dire de la moins dense à la plus dense, avec les LDL2 comme fraction majoritaire (Watson 1991; Watson, Packard, Shepherd 1993), leurs caractéristiques physiques étant analogues à celles des LDLs (Champain 2012) [Figure 6].

Les VLDLs semblent difficiles à mesurer dans cette espèce et confluent en zone  $\beta$  à l'électrophorèse avec les LDLs (Leat et al. 1979; Asadi et al. 2011).

#### **2. Variabilité intra-espèce**

Chez le cheval, il ne semble pas y avoir de différence selon la race (Asadi et al. 2006; 2011), le sexe (Coleman et al. 2019) ou l'âge (Coleman et al. 2019).

### **3. Les apolipoprotéines [Tableau V]**

L'ApoAII est dimérique chez le cheval (Puppione et al. 2004).

L'apolipoprotéine B48, synthétisée par les intestins et le foie, est présente sur les chylomicrons et sur les VLDLs, comme chez le chien (Watson, Packard, Shepherd 1993; Greeve et al. 1993).

En bilan, les lipoprotéines sont des formes de transport des lipides dans la circulation systémique. Suivant l'origine tissulaire de leur formation, elles assurent des flux lipidiques orientés au sein de l'organisme. Ainsi, les chylomicrons d'origine entérocytaire et les VLDLs d'origine hépatocytaire assurent la distribution des acides gras grâce à l'action de la lipoprotéine lipase endothéliale aux différents tissus, essentiellement à des fins énergétiques (cas des muscles) mais aussi de synthèse de triglycérides (mamelle, tissu adipeux). Ces mêmes particules sont également impliquées dans le circuit aller du cholestérol soit exogène, d'origine alimentaire dans le cas des chylomicrons, soit endogène issu de la biosynthèse hépatique dans le cas des VLDLs progressivement transformées en LDLs dans le torrent circulatoire. Le cholestérol libre participe à la constitution des bicouches lipidiques membranaires dont il régule la fluidité au sein de l'ensemble des tissus périphériques et il intervient également comme précurseur de la synthèse des hormones stéroïdes dans les gonades et dans les corticosurrénales.

Les transformations plasmatiques des chylomicrons, VLDLs, LDLs résultent principalement de leur enrichissement en apolipoprotéines et de la modification consécutive de leur composition lipidique grâce à l'action combinée d'enzymes et de protéines de transfert.

Ces processus de maturation sont conditionnés par la présence de HDLs qui peuvent être considérées comme pourvoyeurs d'apolipoprotéines et d'enzymes ainsi que de stérides. Cette dernière classe de lipoprotéines est dévolue à la circulation retour du cholestérol des tissus périphériques au foie dans lequel l'alcool terpénique polycyclique est catabolisé en acides biliaires et est donc éliminé.

Chez les animaux domestiques (chien, chat, cheval), les différentes classes de lipoprotéines ont été identifiées et sont tout à fait comparables aux particules humaines en terme de caractéristiques physiques (densité, poids moléculaire et diamètre). De plus, les apolipoprotéines constitutives présentent d'importantes homologues avec les molécules humaines et adoptent une répartition globalement similaire en fonction des types de particules.

Cependant, plusieurs différences peuvent être pointées. D'une part, les HDLs s'avèrent être des lipoprotéines circulantes majoritaires, notamment chez le chien. En raison d'une activité

CETP réduite en dépit d'une activité enzymatique LCAT plus élevée, notamment chez le chien et le chat, les HDLs mûres et sphériques apparaissent minoritaires chez les animaux domestiques tandis que les HDLs jeunes sont majoritaires au stade naissant (forme discoïdale) chez le chien et le chat ou à un stade plus avancé (forme arrondie) chez le cheval.

Concernant les lipoprotéines d'origine hépatocytaire, elles peuvent contenir non seulement l'ApoB100 mais aussi l'ApoB48 chez le chien et le cheval. En outre, chez les équidés, plusieurs stades de maturation des LDLs ont été mis en évidence.

Comme les concentrations circulantes des lipoprotéines résultent d'un équilibre entre les voies de genèse et celles de distribution et d'utilisation des lipides véhiculés, l'analyse de ces dernières ainsi que les mécanismes de régulation et d'éventuelles particularités métaboliques interspécifiques sont traitées dans la partie suivante.

## **PARTIE II :**

### **GENESE ET UTILISATION DES LIPOPROTEINES**

### **ASPECT DU METABOLISME LIPIDIQUE**





## **A. Genèse des différentes lipoprotéines**

La biosynthèse des différentes lipoprotéines dépend de l'expression tissulaire, des apolipoprotéines qui les caractérisent (cf. *supra*) et de l'accumulation locale des lipides qui les constituent. Il apparaît donc que la genèse des différentes classes de lipoprotéines obéit à une spécificité tissulaire plus ou moins étroite.

### **I. Cas des chylomicrons**

Les lipides qui les constituent sont d'origine exogène. Les acides gras retrouvés dans ces particules sont apportés par les graisses alimentaires, directement dans le cas des huiles végétales, ou directement dans la lumière duodénale et jéjunale après hydrolyse des esters de glycérol (glycérides) sous l'action des lipases pancréatiques au cours du processus de digestion. L'efficacité des hydrolases digestives amphiphiles est proportionnelle à la surface de l'interface milieu aqueux/lipides et s'avère optimale lorsque les micelles initiales sont été fragmentées en micromicelles grâce au péristaltisme intestinal et à la présence de sels biliaires qui agissent comme des agents tensioactifs.

L'hydrolyse des triglycérides dans le tube digestif est indispensable pour l'absorption des acides gras dans les cellules intestinales. Les lipases gastriques et salivaires permettent d'amorcer l'hydrolyse des triglycérides dans l'estomac permettant la formation de diglycérides qui seront hydrolysés par la lipase pancréatique dans le duodénum. Tous les triglycérides ne sont pas hydrolysés dans l'estomac. La lipase pancréatique est la plus efficace pour hydrolyser les triglycérides provenant de l'alimentation. L'activité de la lipase pancréatique requière un cofacteur : la colipase. Elle permet l'ancrage de l'enzyme sur une gouttelette lipidique émulsifiée (Pierre, Viémond-Desplanque, 2020).

La particularité de la lipase gastrique est qu'elle intervient dans la régulation de la lipase pancréatique. En effet, les acides gras libérés dans l'estomac grâce à la lipase gastrique permettent la sécrétion de cholécystokinine. Cette hormone de l'intestin grêle induit un ralentissement de la vidange gastrique ainsi que la sécrétion d'enzymes pancréatiques dont la lipase pancréatique.

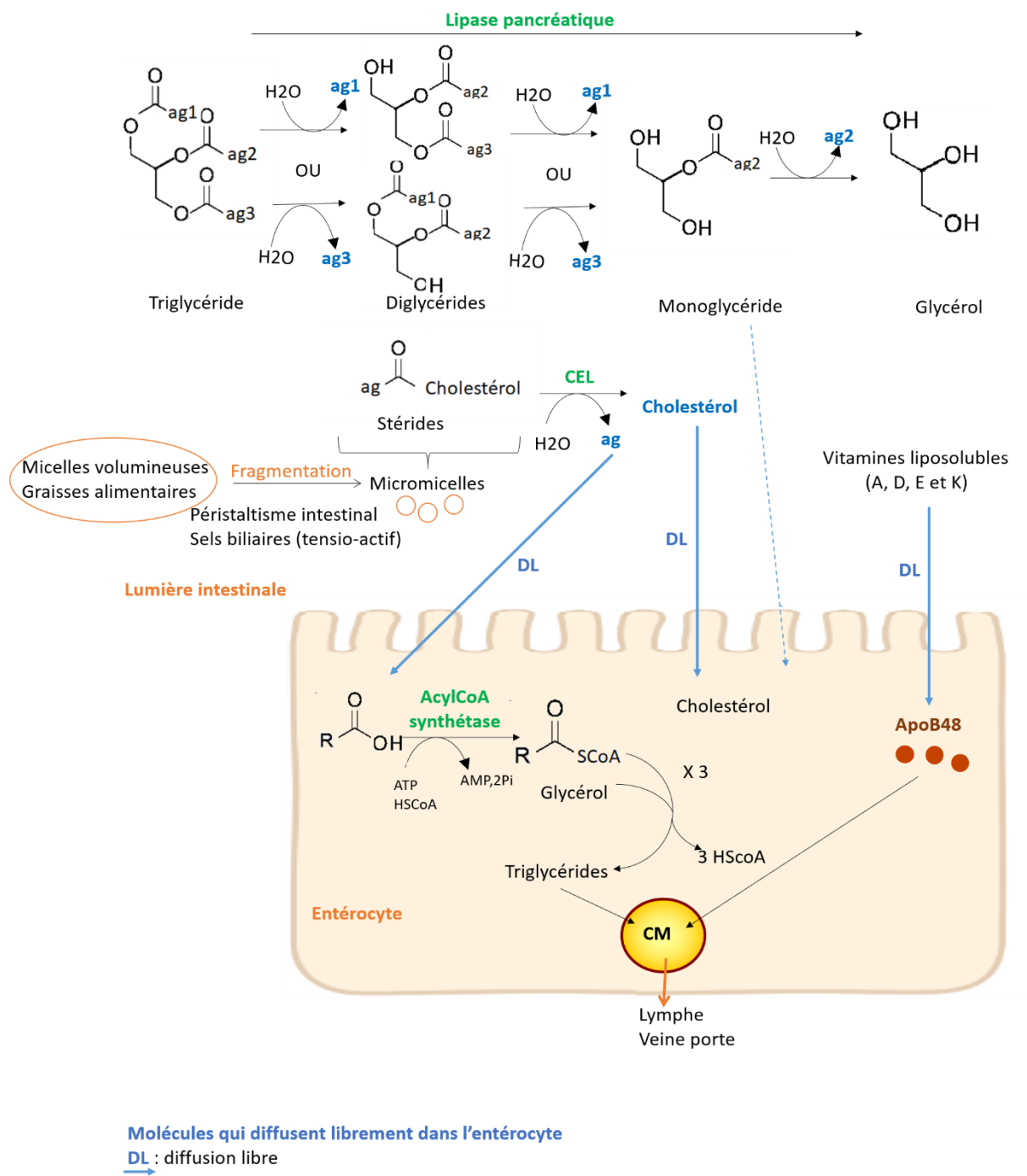
A l'issue du phénomène de digestion, les acides gras libérés par action séquentielle des lipases, le cholestérol d'origine alimentaire, ainsi que les vitamines liposolubles (vitamines A, D, E et

K) diffusent librement au travers des membranes plasmiques des entérocytes ainsi que quelques monoglycérides et de rares diglycérides [Figure 8]. Dans le cytosol, les acides gras libres après activation ATP-dépendante sous forme d'acyles-CoA sont à nouveau estérifiés avec les fonctions alcool disponibles au glycérol ou avec un 2-monoglycérol pour former des triglycérides complètement hydrophobes, qui, en raison de fortes interactions hydrophobes, s'agglutinent pour former le cœur lipidique du chylomicron [Figure 8].

Le cholestérol provenant de l'alimentation est absorbé au bord apical des entérocytes grâce à la carboxyle ester lipase (CEL) qui libère du cholestérol libre. La CEL se fixe sur la membrane des entérocytes et est activée par les acides biliaires. Dans les entérocytes, le cholestérol est à nouveau estérifié par l'acyl-CoA cholestérol acyl transférase (ACAT). Les esters de cholestérol sont assemblés avec des triglycérides, des phospholipides et des acides gras pour former des chylomicrons (cf. *infra*). Cette absorption est contrôlée indirectement par le foie qui produit des acides biliaires à partir du cholestérol (Chang et al. 2009).

Dans le chylomicron en cours de formation, alors que le cholestérol d'origine alimentaire reste essentiellement sous forme libre de même que les vitamines E, K et D, il existe des possibilités d'estérification intra-entérocytaire des rétinoles avec les acides gras. Les rétinyl-esters formés s'accumulent également au centre de la particule en raison de leur caractère fortement hydrophobe [Figure 9].

Si la vitamine A est majoritairement distribuée dans l'organisme sous forme de rétinyl-ester inclus dans le cœur lipidique des chylomicrons chez l'Homme, elle est principalement véhiculée, toujours sous forme d'esters carboxyliques d'acide gras, par une calicyline spécifique, la RBP (« Rétinol Binding Protein ») dans le torrent circulatoire chez le chat (Green, Fascetti 2016). Il est probable que ces modalités de transport différentes soient à l'origine d'une capacité d'élimination accrue dans cette espèce et consécutivement de besoins accrus et d'une plus grande tolérance à des apports alimentaires excessifs comme le montre le tableau VI (Green, Fascetti 2016).

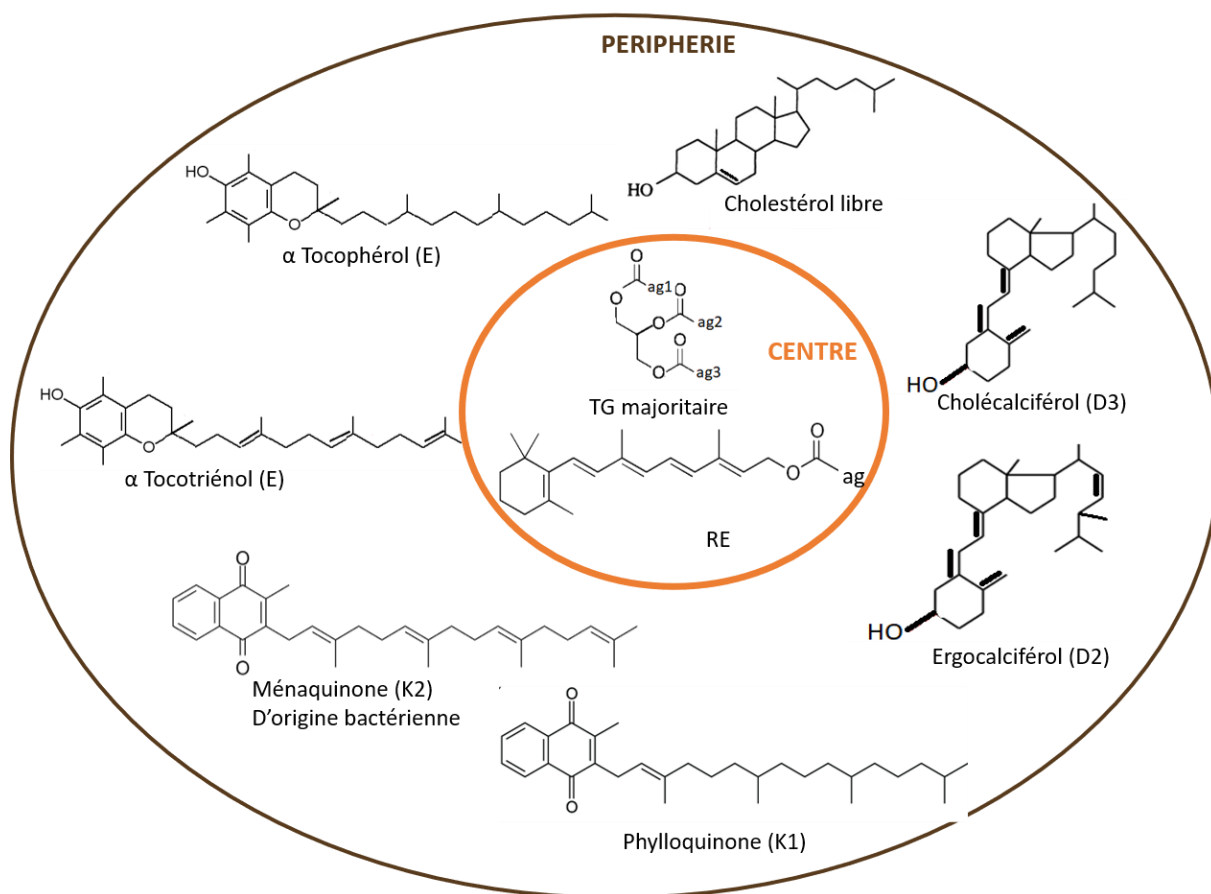


**Figure 8 :** Modalités d'apport des lipides exogènes lors de la formation des chylomicrons.

CM : chylomicron ; CEL : carboxyle ester lipase

**Tableau VI :** Besoins et dose toxique estimées de rétinol par 1µg de rétinol/kg de matière sèche, chez les animaux domestiques (chien, chat, cheval) d'après Green, Fascetti 2016.

Espèce	Besoins	Dose toxique
Chat	1000-2000	80 000-100 000
Chien	1212	15 000-64 000
Cheval	450-1110	4 800



**Figure 9 :** Composition du cœur lipidiques des chylomicrons.

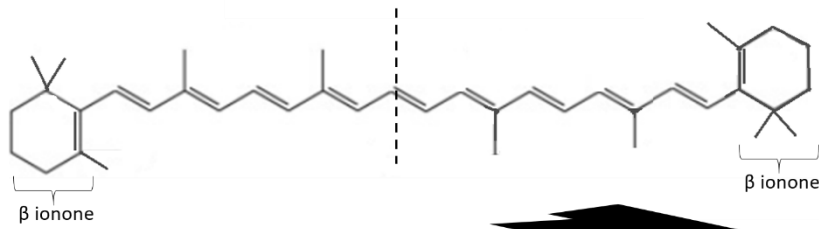
TG : triglycérides ; RE : rétinyl-ester

Les végétaux peuvent contenir des pigments dérivés isoprènes de 40 carbones, les caroténoïdes, qui sont responsables de diverses colorations. Parmi ses composés terpènes, certains constituent des sources possibles de vitamine A du moment que leur structure renferme au moins un noyau  $\beta$  ionone caractéristique ; ils sont alors qualifiés de provitamines A.

L'action d'une dioxygénase d'origine entérocytaire conduit dans la lumière jéjunale au clivage par le milieu de tels composés et en conséquence à la libération d'au moins une molécule de rétinol, parfois deux (cas des  $\beta$  carotènes). Néanmoins, ces possibilités d'apports indirects de rétinol restent limitées en raison d'un clivage excentrique (à partir des extrémités du terpène) et sont inféodés à l'expression de l'enzyme. Par exemple, le chat, qui est un carnivore strict, doit obligatoirement disposer d'apports directs en rétinol puisque d'une part, il ne consomme pas de végétaux et d'autre part, il n'exprime pas de dioxygénase [Figure 10].

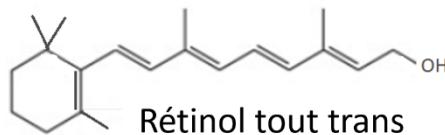
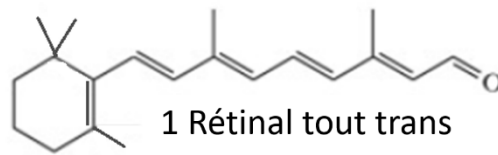
Caroténoïdes => Provitamines A

Exemple:  $\beta$  ( $\beta$ ) Carotènes



Clivage excentrique

Dioxygénase **ABSENTE CHEZ LE CHAT**  
(O<sub>2</sub>, P450, NADPH)



Voies d'activation  
(=réactions d'oxydation)

Estérification

11 cis Rétinal  
Acides rétinoïques tout trans  
et 9cis

Rétinyl-esters  
Forme de stockage et  
de distribution

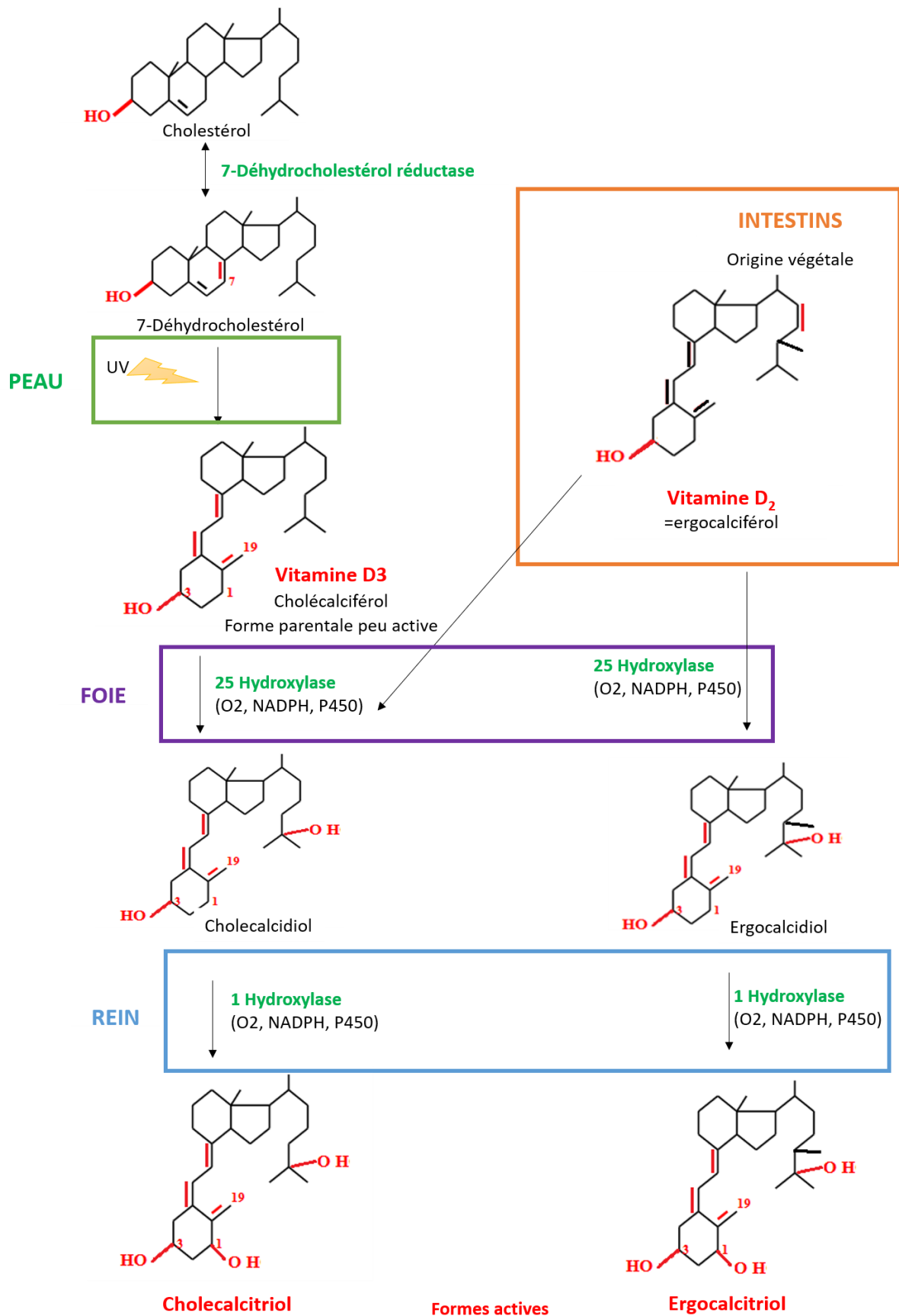
Formes actives de la vitamine A

**Figure 10** : Apports indirecte en rétinol (vitamine A) : mécanismes.

Il existe deux vitamines D, la vitamine D2 ou ergocalciférol, exclusivement d'origine végétale, et la vitamine D3 ou cholécalciférol d'origine animale et qui peut résulter d'une biosynthèse endogène à partir du 7 déhydrocholestérol présent dans la couche basale de l'épiderme. Brièvement, le cholestérol est oxydé en 7-déhydrocholestérol par la 7-Déhydrocholestérol réductase. Sous l'action des rayons ultra-violet, le noyau B du 7 déhydrocholestérol contenu dans les kératocytes est scindé donnant le cholécalciférol. Le cholécalciférol subit une double hydroxylation en position 25 dans le foie et ultérieurement en position 1 dans le rein ce qui permet d'obtenir la forme active de la vitamine D3 : le cholécalcitriol [Figure 11] (Miravet, Wilhelm 1985).

Les herbivores et les omnivores bénéficient, en conséquence, d'une double possibilité d'apports en vitamine D, endogène pour la vitamine D3 et alimentaire pour les vitamines D2 (denrées végétales) et D3 (denrées animales). En revanche, pour les carnivores, la biosynthèse du cholécalciférol reste limitée : la concentration en 7 déhydrocholestérol dans les cellules de la peau est plus faible que chez le rat. De plus, ce précurseur n'est pas significativement converti en prévitamine D par irradiation aux ultraviolets chez le chat et le chien, contrairement aux rats. Ces différences rendent le chat et chien dépendants de la vitamine D3 présente dans leur alimentation (How, Hazewinkel, Mol 1994) et sa mise en circulation par le biais des chylomicrons.





**Figure 11 :** Biosynthèse de la vitamine D3 (cholécalférol)/voies d'activation des vitamines D.

## II. Cas des VLDLs

Les lipides qui les constituent sont d'origine endogène et sont formés par les hépatocytes. Il s'agit majoritairement de triglycérides et de cholestérol libre à un moindre degré.

### 1. Obtention des triglycérides = lipogenèse

#### a. Possibilité de biosynthèse des acides gras

Il existe des possibilités de synthèse des acides gras par les hépatocytes à partir de l'acétyl-CoA, importante chez l'Homme (Bergen, Mersmann 2005) contrairement au chat et au chien pour lesquels la lipogenèse est quantitativement plus importante dans le tissu adipeux.

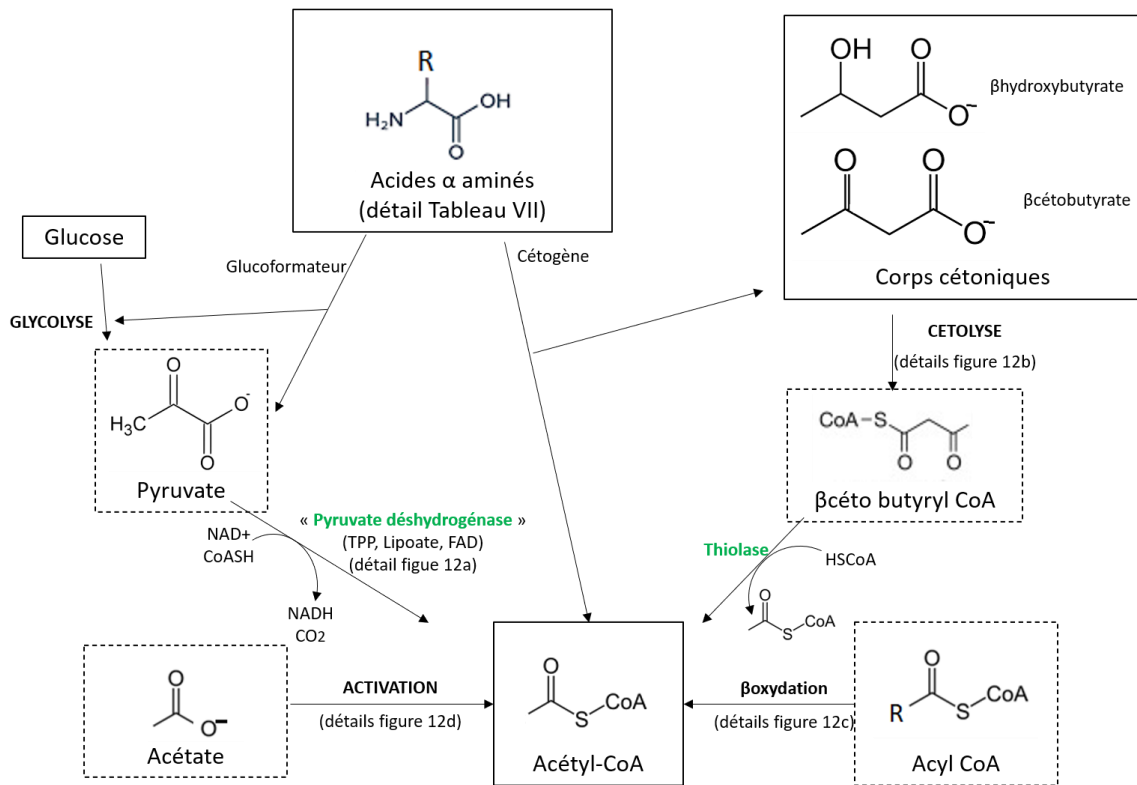
#### i. Précurseur : l'acétyl-CoA

Le précurseur des acides gras est l'acétyl-coenzyme A (acétyl-CoA). La formation d'acétyl-CoA est reliée aux voies métaboliques du glucose, des protéines et des lipides (Blavy 2010; Kaneko, Harvey, Bruss 2008) [Figure 12].

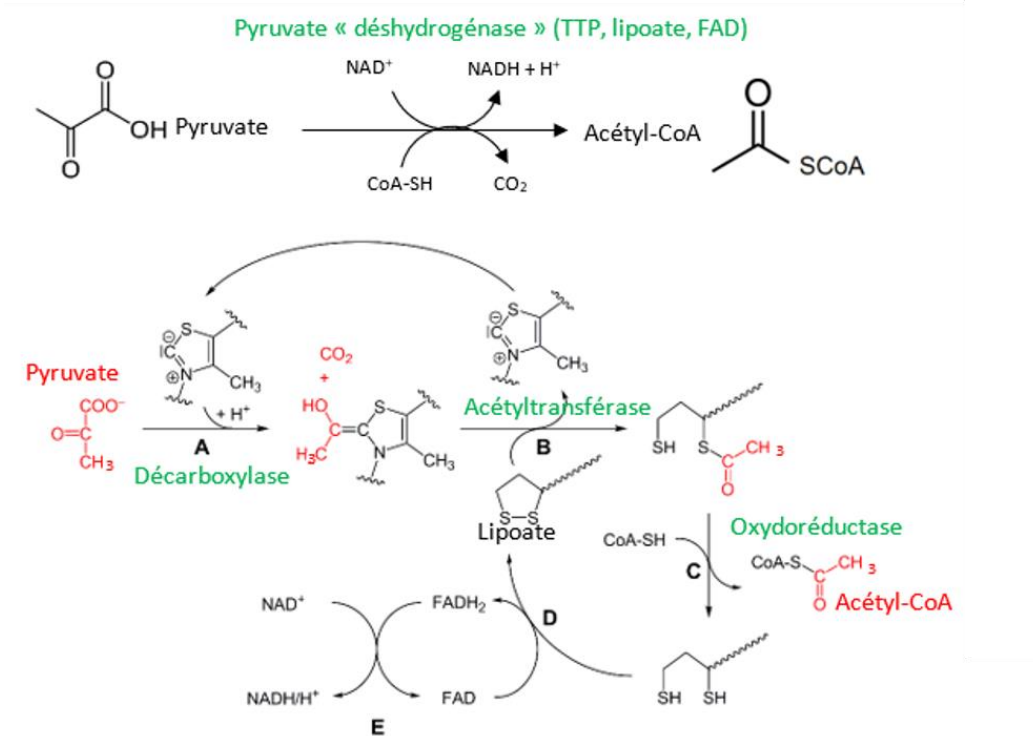
L'acétyl-CoA peut être obtenu au terme de la glycolyse à partir du pyruvate. La décarboxylation du pyruvate à l'aide de la pyruvate déshydrogénase présente sur la face interne des mitochondries permet la formation d'acétyl-CoA (Ciszak et al. 2003). La pyruvate déshydrogénase est un complexe de plusieurs enzymes : une décarboxylase, une acétyl-transférase et deux oxydo-réductases. La pyruvate déshydrogénase catalyse les étapes A et B avec la thiamine pyrophosphate (TPP). La dihydrolipoamide S-acétyltransférase catalyse l'étape C avec le lipoamide et la coenzyme A (CoA-SH). Deux déshydrogénases catalysent les étapes D et E avec respectivement le FAD et le NAD<sup>+</sup> [Figure 12a]. Chez l'Homme, cette voie d'obtention d'acétyl-CoA à partir du pyruvate et donc du glucose en est la modalité principale (Bergen, Mersmann 2005).

Les acides  $\alpha$ -aminés glucoformateurs (exemple de ceux à 3 carbones : alanine, sérine, cystéine) peuvent former du pyruvate et conduire à l'obtention de l'acétyl-CoA, si et seulement si la cellule est en déficit énergétique (dans le cas contraire, il y a orientation vers la néoglucogénèse). Les acides  $\alpha$ -aminés ont tous un potentiel glucoformateur à l'exception de la leucine et de la lysine [Tableau VII]

Les acides  $\alpha$ -aminés cétoènes conduisent à la formation de corps cétoniques (acétoacétate ou  $\beta$ -cétobutyrate,  $\beta$ -D-hydroxybutyrate et acétone) ou directement d'acétyl-CoA. L'acétone est le produit de dégradation non enzymatique de l'acétoacétate, et elle ne participe pas à la formation d'acétyl-CoA (Bonfont, Saudubray 1991). La formation des corps cétoniques à partir d'acides  $\alpha$ -aminés cétoènes est minoritaire comparée à la cétoenèse réalisée par le foie à partir des résidus d'acétyl-CoA obtenus par  $\beta$ -oxydation (Botham et al. 2017; Némorin 2010).



**Figure 12 :** Synthèse des possibilités d'obtention de l'acétyl-CoA, précurseur de synthèse des acides gras d'après Botham et al. 2017.



**Figure 12a :** Formation de l'acétyl-CoA à partir du pyruvate d'après Ciszak et al. 2003.

**Tableau VII :** Liste des acides  $\alpha$ -aminés cétogènes et glucoformateurs d'après Hall et al. 2018.

Acide $\alpha$ -aminés		
Glucoformateurs	Cétogènes	Cétogènes et glucoformateurs
Alanine	Leucine	<b>Isoleucine</b>
Arginine	<i>Lysine</i>	<b>Phénylanine</b>
Aspartate		Tryptophane
Cystéine		<b>Tyrosine</b>
Glutamate		
Glycine		
<b>Histidine</b>		
<i>Méthionine</i>		
Proline		
Sérine		
<b>Valine</b>		
<i>Thréonine</i>		

*Acide  $\alpha$ -aminés en plus grande quantité chez le chien que le chat*

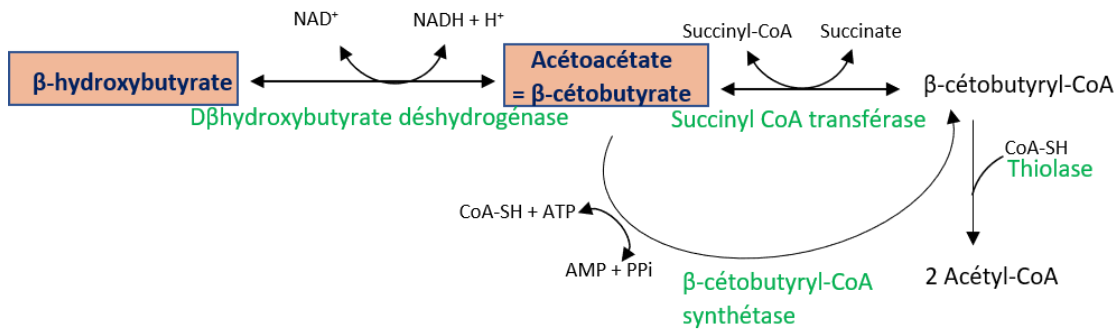
**Acide  $\alpha$ -aminés en plus grande quantité chez le chat que le chien**

Les acides  $\alpha$ -aminés ont des concentrations différentes chez le chat et le chien [tableau VII]. On peut remarquer que la plupart des acides  $\alpha$ -aminés cétoogènes et glucoformateurs sont présents en plus grande concentration chez le chat. De plus, les acides  $\alpha$ -aminés non essentiels sont présents en plus grande concentration chez le chat que chez le chien. Cette différence peut mettre en évidence une différence de métabolisme : le métabolisme du chat est potentiellement orienté vers l'utilisation massive des acides  $\alpha$ -aminés contrairement à celui du chien (Hall et al. 2018).

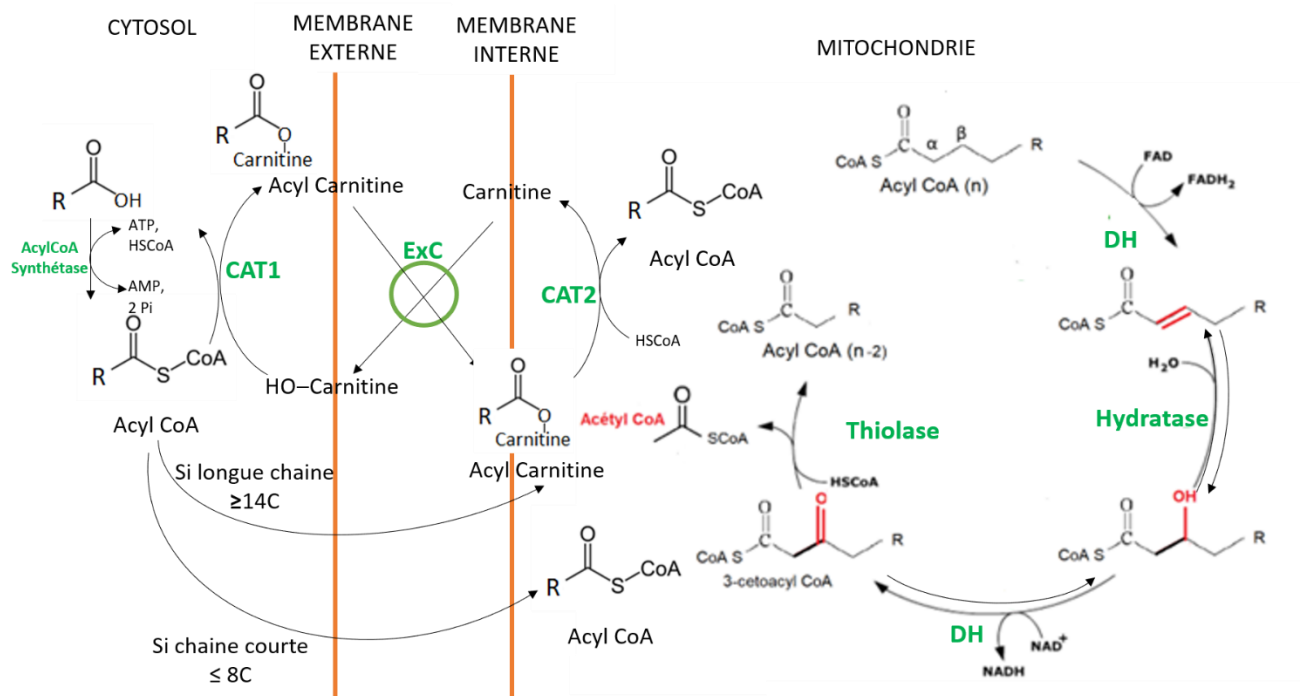
Les corps cétoniques sont hydrosolubles donc transportables dans le sang sans intermédiaire protéique contrairement aux lipides (Besson, Verwaerde, Bret-Bennis 2006). Ils sont convertis en acétyl-CoA dans les tissus périphériques à travers la cétolyse. La cétolyse comprend plusieurs étapes présentées dans la figure 12b.

L'acétyl-CoA peut être par  $\beta$  oxydation mitochondriale des acides gras [Figure 12c]. Néanmoins, cette voie métabolique reste négligeable dans les hépatocytes contrairement aux tissus utilisateurs tels que les muscles dans lesquels le métabolisme énergétique y est intense. Ces réactions en seront donc détaillées ultérieurement.

La source majoritaire de carbone de l'acétyl-CoA pour le chien et le chat est l'acétate (Bergen, Mersmann 2005). Il s'agit du plus petit acide gras avec seulement 2 carbones. Il est obtenu de manière systémique par fermentation des fibres dans le tube digestif ou par le foie lors de jeune ou localement en intracellulaire par désacétylation de métabolites acétylés (Moffett et al. 2020). L'acétyl-CoA est obtenu à partir de l'acétate grâce à l'acétyl-CoA synthétase ou acétate thiokinase. Ce complexe enzymatique transfère de l'AMP à partir de l'ATP sur le carbonyle, ce qui rend possible l'attaque nucléophile du thiol de la coenzyme A et la formation du thioester correspondant [Figure 12d].

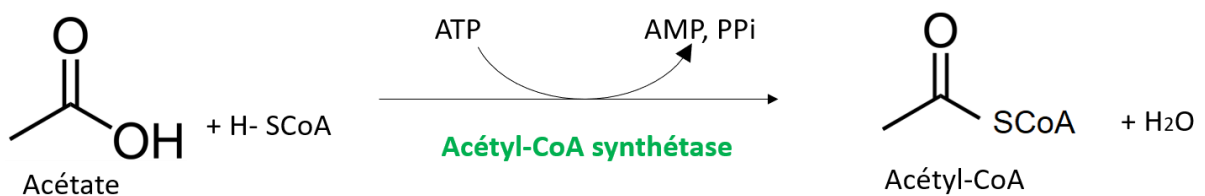


**Figure 12b :** R\'eactions de la c\'etolyse.



**Figure 12c :** Etape de la  $\beta$  oxydation.

DH : d\'eshydrog\'enase ; CAT : carnitine acyl transf\'erase ; Exc : exchangeur



**Figure 12d :** Formation de l\'ac\'etyl-CoA \u00e0 partir de l\'ac\'etate d\'apr\es Moffett et al. 2020.

## ii. Formation des acides gras et diversification

### ii.1 Séquence réactionnelle

Comme le montre la figure 13, la synthèse des acides gras requiert au préalable l'activation des résidus acétyles-CoA sauf un, le premier, sous forme de malonyl-CoA grâce à l'action de l'acétyl-CoA carboxylase biotine dépendante.

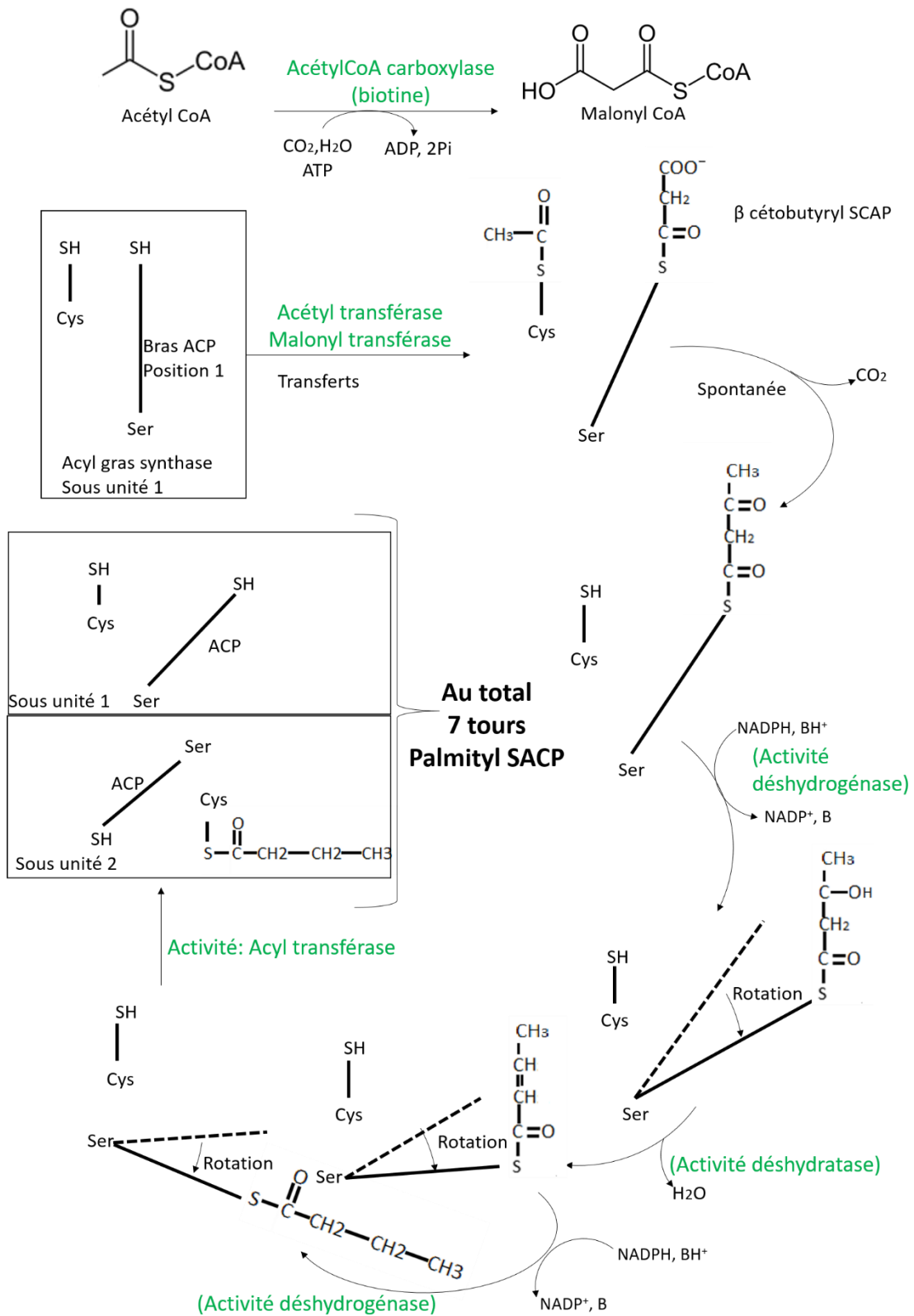
Le premier résidu acétyle et un résidu malonyl sont transférés sur chacun des groupements thioles portés par chacune des deux sous unités de l'acide gras synthase homodimérique. En effet, chaque sous unité présente un thiol apporté par une cystéine sur lequel est transféré le premier acétyle ou la chaîne carbonée en cours de l'élongation lors des cycles ultérieurs de réactions et un thiol apporté par la phosphopanthéthéine reliée à une sérine constitutive (bras ACP : « Acyl Carrier protein ») sur lequel sont transférés systématiquement les résidus malonyls [Figure 13]. La décarboxylation spontanée du malonyl permet sa condensation sur le résidu acétyle libérant le thiol de la cystéine. Le  $\beta$  cétobutyryl SACP ainsi obtenu est ensuite hydrogéné grâce à l'arrivée d'un hydrure véhiculé par NADPH (obtention du  $\beta$  hydroxybutyryl SACP) puis déshydraté et à nouveau réduit en butyryl SACP. Le dernier temps de cet enchaînement séquentiel de réactions consiste au transfert de l'acyl sur le thiol de la cystéine de la seconde sous-unité disposée tête bêche par rapport à la première. Il est à noter que chaque sous-unité possède tous les sites catalytiques nécessaires et que la chaîne en cours de formation atteint chacun des sites catalytiques grâce à la flexibilité du bras ACP. En outre, l'activité de l'acide gras synthase ne peut dépasser la formation de palmitoyl-CoA pour des raisons de stabilité et d'encombrement de la chaîne aliphatique sur le bras ACP. Le palmitate est libéré par l'acyl hydrolase dans le cytosol sous forme libre, non relié à une coenzyme A. L'ensemble de ses réactions est cytosolique.

Le palmitate peut subir un allongement de la chaîne carbonée à l'aide d'élongases dans le réticulum et les peroxysomes. Les réactions mises en jeu sont les mêmes que précédemment mais elles sont assurées par des enzymes distinctes. Dans la matrice mitochondriale, des désaturases spécifiques de position sont présentes et peuvent catalyser la formation de doubles liaisons. Néanmoins, les mammifères ne possèdent pas de désaturases agissant au-delà de la position  $\Delta 9$  et par conséquent, les acides gras possédant des insaturations au-delà



du carbone 9 ne peuvent pas être obtenus par biosynthèse. L'alimentation doit les apporter directement ou au moins apporter des acides gras de la même classe métabolique plus courts. Ils sont qualifiés d'acides gras essentiels chez le chat, le chien, le cheval et l'Homme (ex : acide linoléique et linoléique)(Kaneko, Harvey, Bruss 2008).

Ainsi, la formation des acides gras est principalement régulée par deux enzymes l'acétyl-CoA carboxylase et l'acide gras synthétase (Brownsey et al. 2006).



**Figure 13 :** Séquence réactionnelle conduisant à la formation du palmitoyl-SACP à partir de résidus d'acétyl-CoA : fonctionnement de l'acyl-gras synthase.

## ii.2. Mécanismes de régulation

### **Régulation de l'acétyl-CoA carboxylase**

L'acétyl-CoA carboxylase répond au changement de son environnement. Lorsqu'elle est phosphorylée grâce à une kinase activée par l'AMP, elle devient inactive. L'enzyme convertisseuse, cette kinase est activée par l'AMP (en cas de déficit énergétique intracellulaire) et inhibée par l'ATP (en cas d'excès d'énergie intracellulaire). Ainsi, l'acétyl-CoA carboxylase est active lorsque la charge énergétique de la cellule est élevée et inactivée quand la quantité d'énergie fait défaut par régulation allostérique de l'enzyme convertisseuse (Berg, Tymoczko, Stryer 2002).

Le citrate permet une régulation allostérique en agissant directement sur la forme inactive de la carboxylase (forme phosphorylée). Lorsque l'acétyl-CoA carboxylase est présente sous forme de dimère isolé, le citrate facilite la polymérisation des dimères inactifs en filaments actifs, et cela peut réduire partiellement l'inhibition produite par la phosphorylation. L'abondance cytosolique du citrate est corrélée à l'accumulation d'acétylCoA et d'ATP dans la mitochondrie lorsque le cycle de Krebs devient moins fonctionnel (Berg, Tymoczko, Stryer 2002).

Comme la reconnaissance du glucagon ou de l'adrénaline par des récepteurs transmembranaires spécifiques (mécanismes non envisagés ici) conduit dans les deux cas à l'activation d'une adénylate cyclase responsable de la formation d'AMPc. Il s'ensuit une activation de la PKA (protéine kinase AMPc dépendante) qui phosphoryle et inhibe les protéines phosphatases. Ainsi, la forme phosphorylée et non fonctionnelle de l'acétyl-CoA carboxylase devient majoritaire (Holland, Witters, Hardie 1984). En revanche, la fixation de l'insuline sur ses récepteurs membranaires conduit à l'inhibition de l'adénylate cyclase et à l'impossibilité d'inhiber par cette modalité l'acétyl-CoA carboxylase d'une part et aussi à l'activation de protéine phosphatases capables d'hydrolyser les phosphoesters éventuellement présents sur l'enzyme régulée (Berg, Tymoczko, Stryer 2002). La figure 14 présente un résumé des modalités de régulation de l'acétyl-CoA carboxylase.

On peut observer des changements au niveau génétique par un contrôle adaptatif influencé par l'alimentation. L'influence du taux de lipides dans la ration sur l'expression de l'acétyl-CoA

carboxylase a été testée chez le rat. Un régime pauvre en graisse favorise la synthèse d'acétyl-CoA carboxylase et d'acide gras synthétase ce qui augmente la synthèse d'acides gras (Pascal et al. 1977).

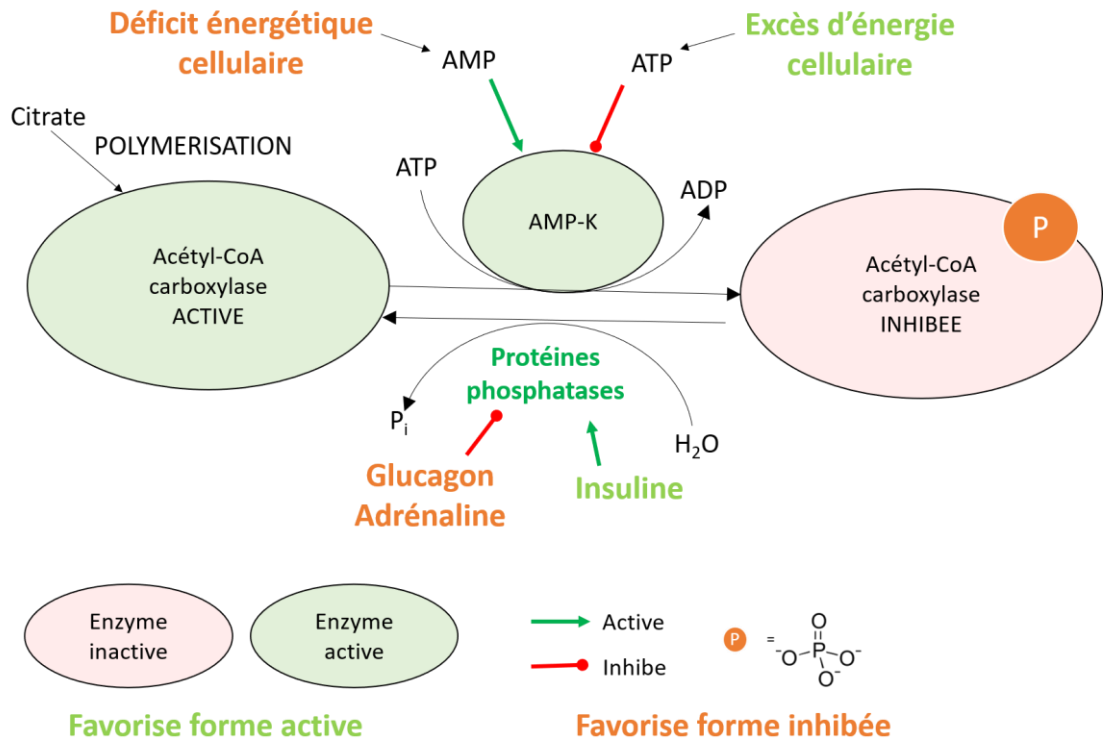
### **Régulation de l'acide gras synthase**

Les mécanismes de régulation génomique de l'acide gras synthase sont partiellement connus. Plusieurs facteurs de transcription sont impliqués dans la régulation du promoteur du gène codant pour les sous-unités de l'acyl gras synthase, certains d'entre eux sont activés lors d'une signalisation intracellulaire mettant en jeu la cascade PI3K (phosphatidyl-inositol 3 kinase) /Akt et celle de la MAPK (« mitogen-activated protein kinase »). Ces voies d'activation intracellulaire sont recrutées lors de la réception de signaux hormonaux tels que l'insuline pour la voie PI3K/Akt et la T3 pour les deux voies citées. Il existe une synergie possible de l'insuline et de la T3 dans l'induction de l'expression de l'acyl gras synthase par co-utilisation de la voie PI3K/Akt (Radenne et al. 2008; Akpa 2009).

En outre, la T3 peut former un complexe avec son récepteur qui se fixe directement sur une séquence TRE (« thyroid response element ») du promoteur de l'acyl-gras synthase et amplifier ainsi son expression génique (Radenne et al. 2008).

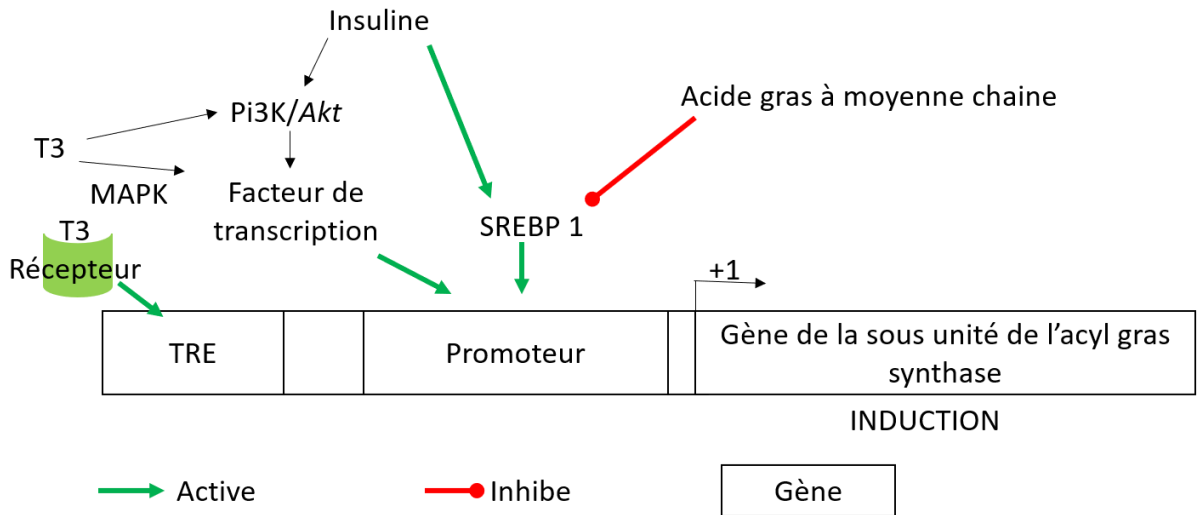
Enfin, le facteur de transcription SREBP1 est également proposé dans l'induction de la synthèse (Brown, Goldstein 1997), en plus de son rôle dans l'expression des gènes codant pour la  $\beta$ HMGCoA réductase et les enzymes de la synthèse terpénique (cf. *infra*) et du gène des LR (Brown, Goldstein 1997). Ce dernier serait recruté par le signal insulinique (Foufelle et al. 2005) mais aussi dans la régulation négative exercée par les acides gras à chaîne moyenne (Morral et al. 2007).

La figure 15 résume l'ensemble de ces mécanismes.



**Figure 14 :** Mécanismes de régulation de l'acétyl-CoA carboxylase.

AMP-K : kinase AMP dépendante



**Figure 15 :** Voies de régulation de l'expression de l'acyl-gras synthase.

SREBP 1 : « sterol response element binding protein 1 »; T3 : tri-iodothyronine ; TRE : « thyroid response element »; MAPK : « mitogen-activated protein kinase »; PI3K : phosphatidylinositol 3 kinase

## *b. Formation des triglycérides*

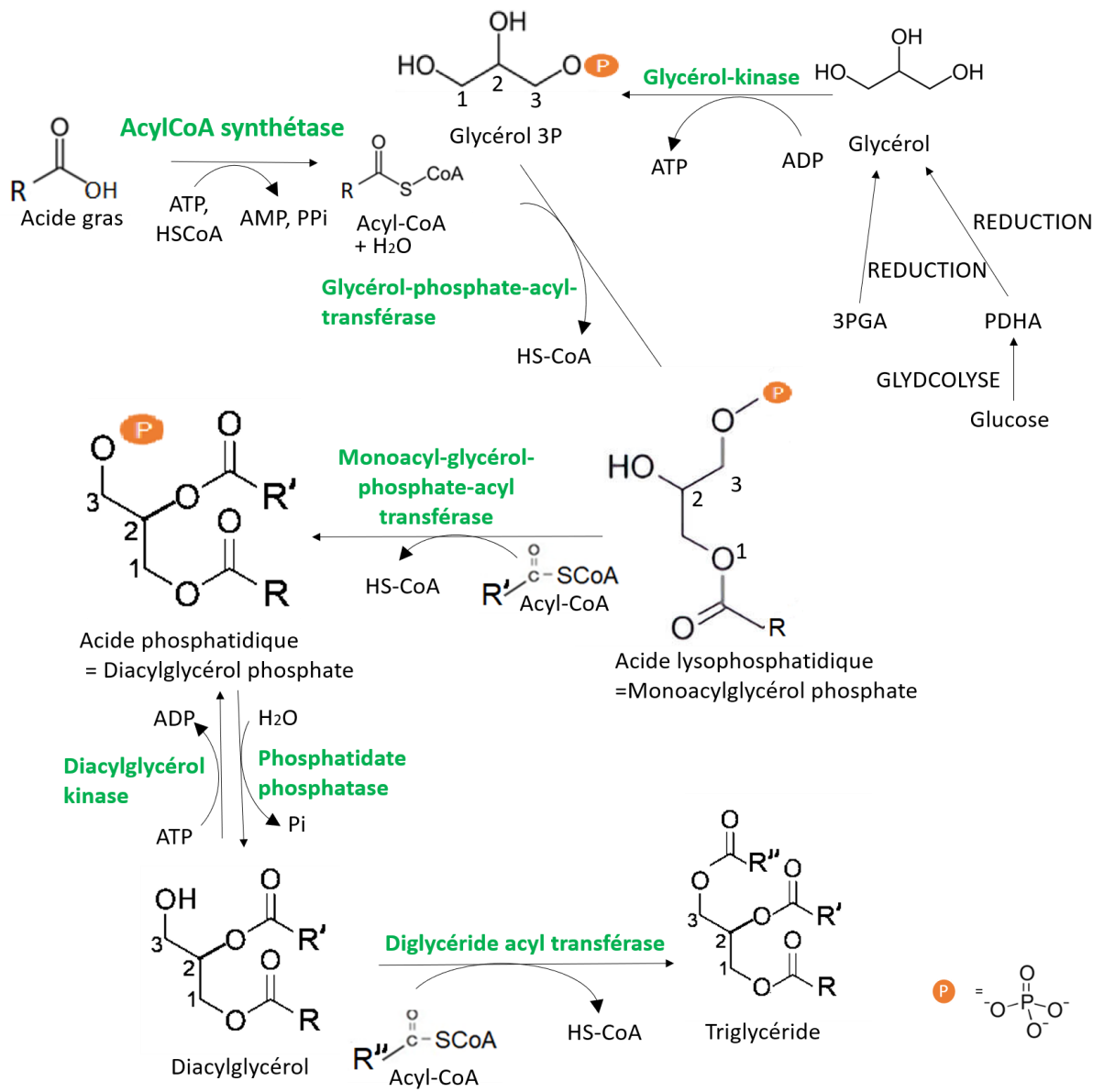
### *i. Sites et étapes*

La formation des triglycérides permet la mise en réserve des acides gras préalablement synthétisés. Cependant, les acides gras ne sont pas seulement le résultat d'une biosynthèse à partir de l'acétyl-CoA (cf. *supra*), ils proviennent aussi de l'hydrolyse intra-hépatocytaire des triglycérides apportés par les chylomicrons remnants (cf. *supra*) ou du phénomène de lipomobilisation. Dans ce dernier cas, les triglycérides stockées dans les adipocytes sont hydrolysés grâce à des lipases cellulaires particulièrement soumises à une régulation hormonale qualifiées pour cette raison de lipases hormonosensibles.

La synthèse des triglycérides se réalise dans le foie en suivant un rythme nyctéméral en lien avec l'alimentation (Campbell et al. 2012).

Elle est assurée par un complexe multienzymatique : la triglycéride synthase, composée de trois acyl-transférases (la glycéro-phosphate-acyl transférase, la monoacyl-glycérol-phosphate acyl transférase et la diacyl-glycérol-acyl transférase) et d'une phosphatase (la phosphatidate phosphatase) (Botham et al. 2017).

Le glycérol est phosphorylé par une glycérol kinase, ou le glycérol 3 phosphate est obtenu par réduction d'un triose phosphate (3 phosphoglyceraldéhyde et/ou phospho-dihydroxy-acétone) obtenu au cours de la glycolyse. Deux acylations successives sont réalisées sur le glycérol-3-phosphate à l'aide de transférases (la glycérol-phosphate-acyl-transférase puis la monoacyl-glycérol-phosphate-acyl transférase). Le phosphatidate obtenu est ensuite hydrolysé par la phosphatidate phosphatase et forme un diacylglycérol. La dernière acylation est réalisée par la diacyl-glycérol-acyl transférase [Figure 16].



**Figure 16 :** Réactions de la biosynthèse des triglycérides.

3PGA : 3 phosphoglycéraldéhyde ; PDHA : phosphodihydroxyacétone

## ii. Régulation

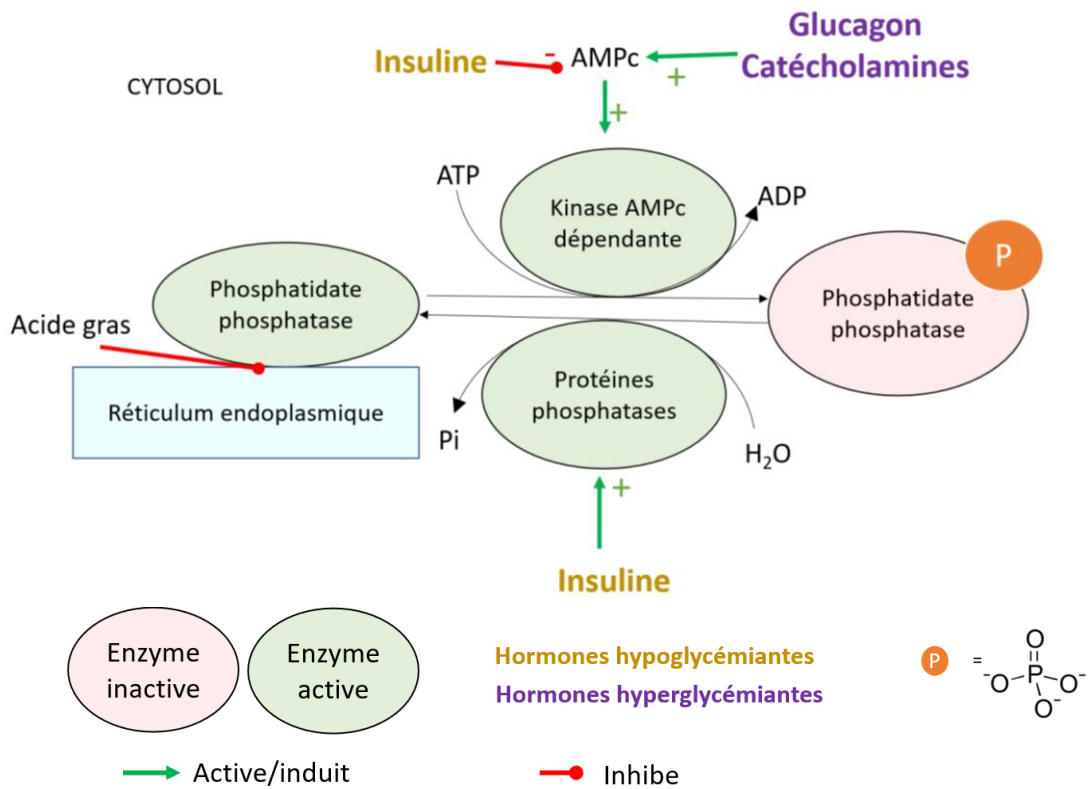
La régulation de la synthèse des triglycérides n'est pas encore totalement élucidée, l'enzyme limitante est la phosphatidate phosphatase dans le foie et le tissu adipeux. La phosphatidate phosphatase est l'enzyme clé de régulation de la synthèse des triglycérides et des phospholipides. Anciennement connue sous le nom de PAP2 (« phosphatidic acid phosphatase 2 ») elle est à différencier de la PAP1 (« phosphatidic acid phosphatase 1 ») qui nécessite du magnésium comme cofacteur (Carman, Han 2009).

La régulation de la phosphatidate phosphatase s'effectue par phosphorylation. La forme phosphorylée présente dans le cytosol est moins active que la forme non phosphorylée présente sur le réticulum endoplasmique. La phosphorylation de la phosphatidate phosphatase empêche son absorption sur les membranes du réticulum endoplasmique. Le niveau de phosphorylation dépend de la concentration intracellulaire d'AMPc qui augmente lors de la fixation du glucagon ou des catécholamines sur leurs récepteurs transmembranaires conduisant à l'activation de l'adénylate cyclase alors que le signal insulinique conduit à une diminution de la concentration cytosolique d'AMPc (Kaneko, Harvey, Bruss 2008). L'insuline favorise la présence de la forme active (non phosphorylée), et aussi la synthèse de triglycérides et de phospholipides, contrairement au glucagon et aux catécholamines (Kaneko, Harvey, Bruss 2008).

Les acides gras inhibent la fixation de la phosphatidate phosphatase sur le réticulum endoplasmique (Kaneko, Harvey, Bruss 2008).

Par conséquent, moins il y a d'énergie dans la cellule, moins la synthèse des triglycérides est favorisée, et donc la mise en réserve de l'énergie [Figure 17].





**Figure 17 :** Mécanismes de régulation de la phosphatidate phosphatase et de la synthèse des triglycérides.

## 2. Synthèse du cholestérol

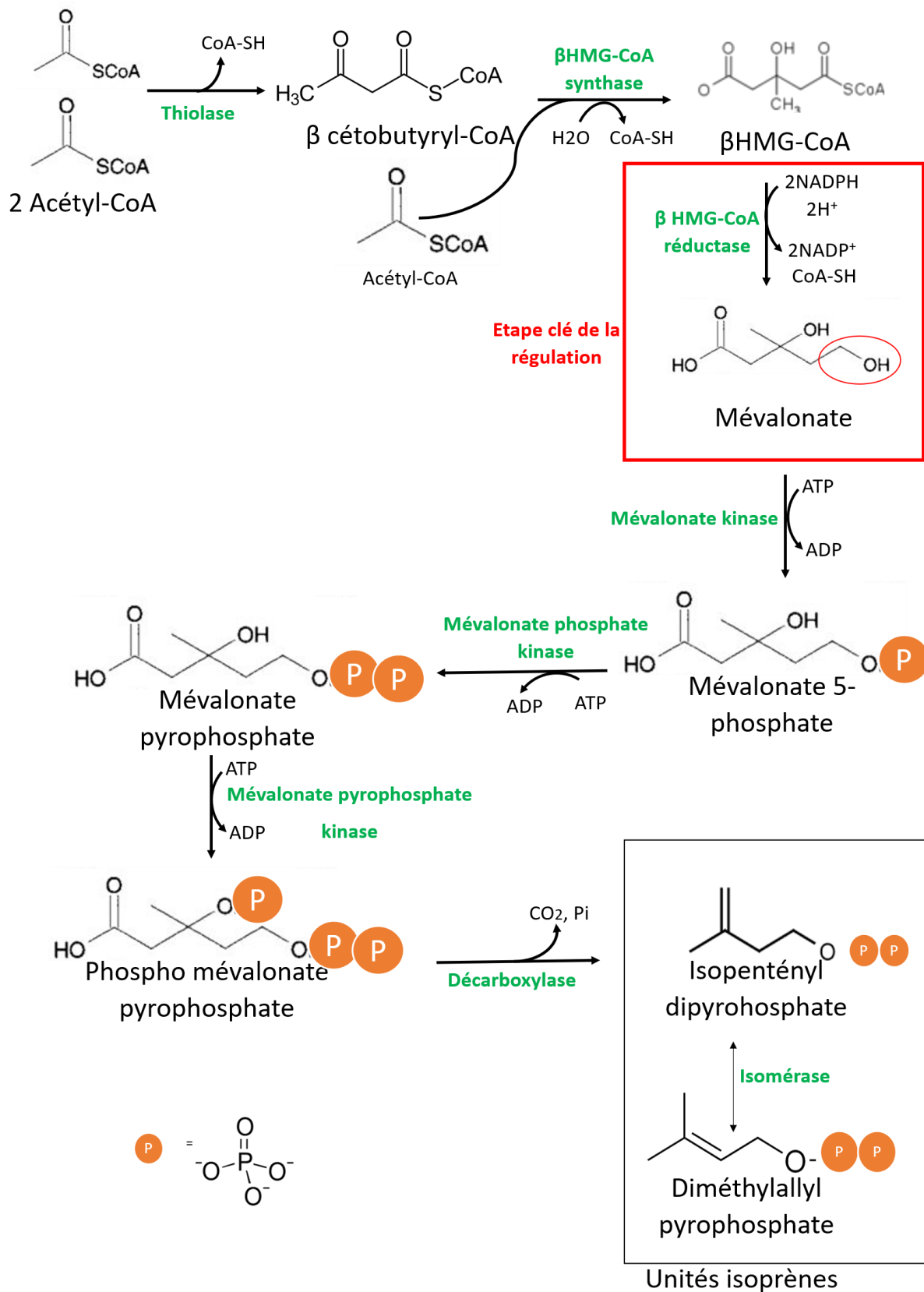
### a. Sites et étapes

Le cholestérol est formé principalement dans le cytoplasme des cellules du foie et dans une moindre mesure, dans celles de l'intestin ainsi que dans le cortex des surrénales (Lapeyrade 2014) et dans les gonades, ce qui assure la synthèse d'hormones stéroïdes. Le précurseur du cholestérol est l'acétyl-CoA à partir duquel est formé du mévalonate puis les unités isoprènes. L'acétyl-CoA est à l'origine de tous les carbones de la chaîne carbonée du cholestérol. La biosynthèse du cholestérol se décompose en deux séries de réactions, la première aboutissant à la formation des unités isoprènes [Figure 18a] et la seconde correspondant à la synthèse terpénique et la conversion du lanostérol en cholestérol [Figure 18b].

Les deux premiers acétyl-CoA sont condensés par l'isozyme cytosolique de l'acétyl-CoA C-acétyltransférase (ACAT2) aussi appelée thiolase cytosolique formant une molécule de  $\beta$  cétoacétyl-CoA (4 carbones). La HMG-CoA synthase intervient de concert et rapidement, et elle permet la condensation d'une nouvelle molécule d'acétyl-CoA sur l'acétoacétyl-CoA à l'origine de du  $\beta$  hydroxy-méthyl-glutaryl-CoenzymeA ( $\beta$ HMG-CoA) (6 carbones). Le couplage de ces deux réactions permet de contrecarrer l'aspect thermodynamiquement défavorable de la première condensation et donc de former suffisamment de  $\beta$ HMG-CoA dans le cytosol. L'HMG-CoA est réduit par l'HMG-CoA réductase en mévalonate par du NADPH sous l'action d'une enzyme fortement régulée l'HMG-CoA réductase. Cette étape est l'étape limitante de la synthèse du cholestérol.

Dans les étapes suivantes, le mévalonate subit trois réactions de phosphorylation catalysées par des kinases spécifiques. La dernière réaction de phosphorylation sur l'alcool tertiaire facilite la décarboxylation de l'intermédiaire et la formation d'une double liaison C-C, caractéristique de la première unité isoprène, l'isopentényl pyrophosphaté. Ce dernier peut être isomérisé en diméthyl-allyl pyrophosphate [Figure 18a] (Botham et al. 2017).

Au total, six unités isopréniques forment le squalène à l'aide d'enzymes de type transférase. L'isopentényl pyrophosphate et le diméthyl-allyl pyrophosphate se condensent et forment un intermédiaire à 10 carbones : le géranyl pyrophosphate (GPP). Une autre condensation d'isopentényl pyrophosphate sur le géranyl pyrophosphate forme le farnésyl pyrophosphate (15 carbones). La squalène synthétase permet la fixation de deux farnésyl pyrophosphates.

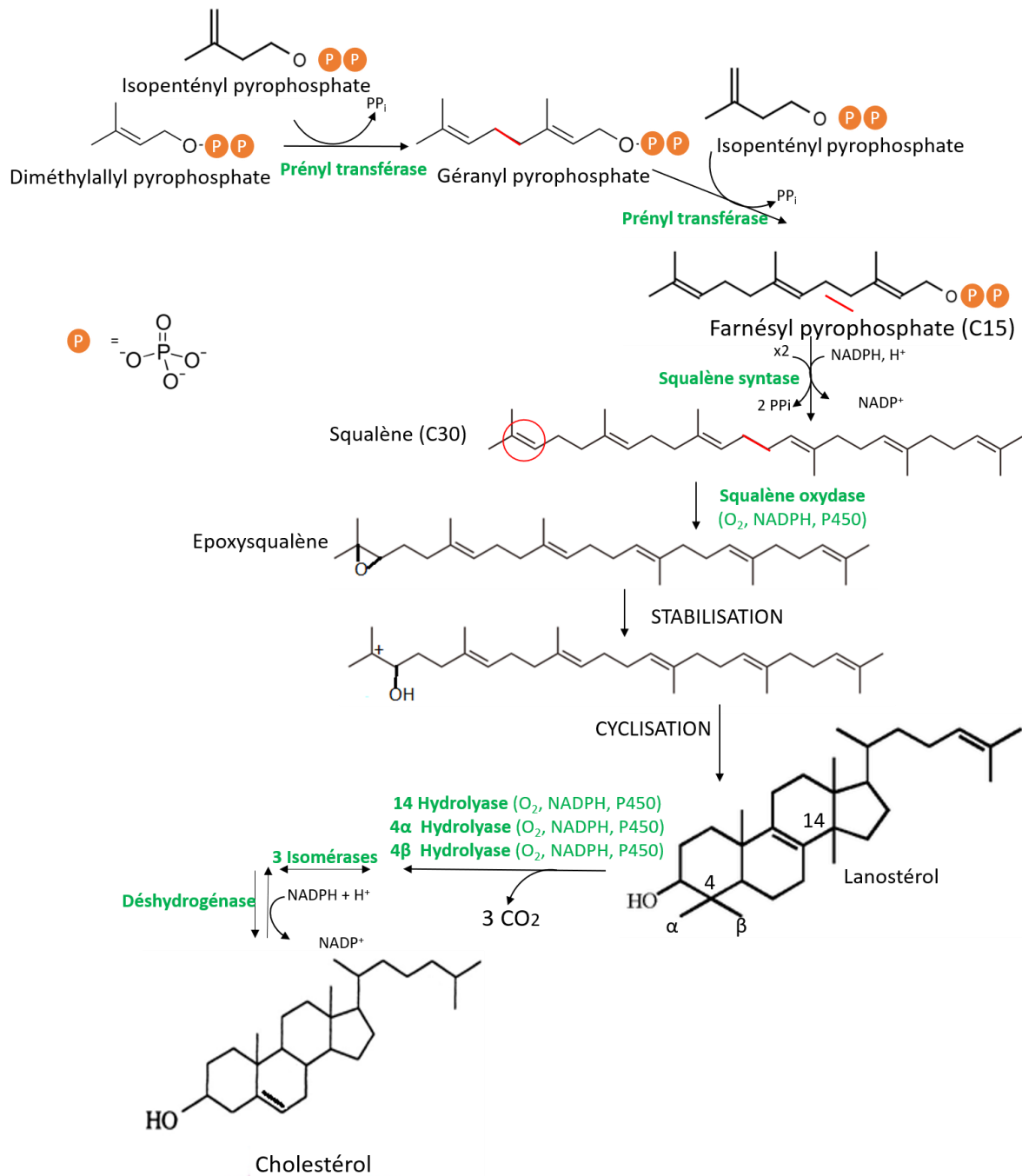


**Figure 18a:** Biosynthèse du cholestérol : première série d'étapes : formation des unités isoprènes (5 carbones).

Il s'agit d'une enzyme microsomiale ayant un cation de magnésium  $Mg^{2+}$  et un cation de manganèse  $Mn^{2+}$  comme cofacteurs. On obtient un squalène possédant 30 carbones. La squalène synthase est une enzyme que les chercheurs tentent d'inhiber pharmacologiquement pour réduire la quantité de cholestérol. Pour l'instant, une seule molécule (un dérivé de benzodiazépine, TAK-475) a été cliniquement testée sur des rats et des chiens (Kourounakis et al. 2011).

Pour permettre la fermeture des cycles de carbones et se rapprocher de la structure du noyau stérane, le squalène est transformé en 2, 3-époxy-squalène par la squalène époxydase. L'obtention de cet époxyde instable est rapidement suivie de la formation d'un alcool et d'un carbocation sur le carbone adjacent. La présence de la charge positive à l'extrémité de la chaîne carbonée attire les électrons et permet de proche en proche la formation des liaisons covalentes et la fermeture des cycles caractéristiques du noyau stérane ou cyclopentanophénanthrène.

La transformation du lanostérol (30 carbones) en cholestérol tout d'abord nécessite 3 réactions de déméthylation, en 14, 4 $\alpha$  et 4 $\beta$ . Ces réactions reposent sur un mécanisme identique nécessitant l'oxydation maximale (en trois temps) des méthyles surnuméraires en carboxylate instable. Ces réactions d'oxydation suivies de décarboxylation sont catalysées par des hydrolases P450 dépendantes spécifiques de position (Risley 2002). En outre, la double liaison du cycle  $\beta$  en  $\Delta 8$  est séquentiellement déplacée en  $\Delta 7$  puis en  $\Delta 5$  sous l'action d'isomérases, et la double liaison résiduelle de l'autre extrémité de la chaîne carbonée (en  $\Delta 24$ ) est réduite par NADPH sous l'action d'une déshydrogénase [Figure 18b].



**Figure 18b :** Biosynthèse du cholestérol : seconde série d'étapes : synthèse terpénique et conversion du lanostérol en cholestérol.

### *b. Régulation de la synthèse du cholestérol*

La biosynthèse du cholestérol est contrôlée principalement par la régulation de la  $\beta$ HMG-CoA réductase qui catalyse l'étape limitante de la voie de synthèse. Cependant, ce n'est pas un mécanisme unique de régulation

#### *i. Régulation enzymatique par modification de la conformation enzymatique*

La  $\beta$ HMG-CoA réductase peut tout d'abord être régulée par modification de sa conformation. L'acétyl-CoA, le mévalonate et les acides biliaires (catabolites du cholestérol) (cf. *infra*) en sont des inhibiteurs allostériques (Andre, Lustenberger 2006).

Ainsi, dans l'hépatocyte, un excès d'acétyl-CoA limite considérablement la biosynthèse du cholestérol alors que la cétogenèse mitochondriale est considérablement amplifiée par application des lois de déplacement des équilibres.

De même la synthèse du cholestérol est donc rapidement ralentie dès qu'elle a atteint un niveau suffisant, ce qui se traduit directement par un excès de mévalonate cytosolique et indirectement par l'accumulation des acides biliaires au sein des hépatocytes. Les résidus disponibles d'acétyl-CoA dans les mitochondries sont alors convertis en corps cétoniques (cétogenèse).

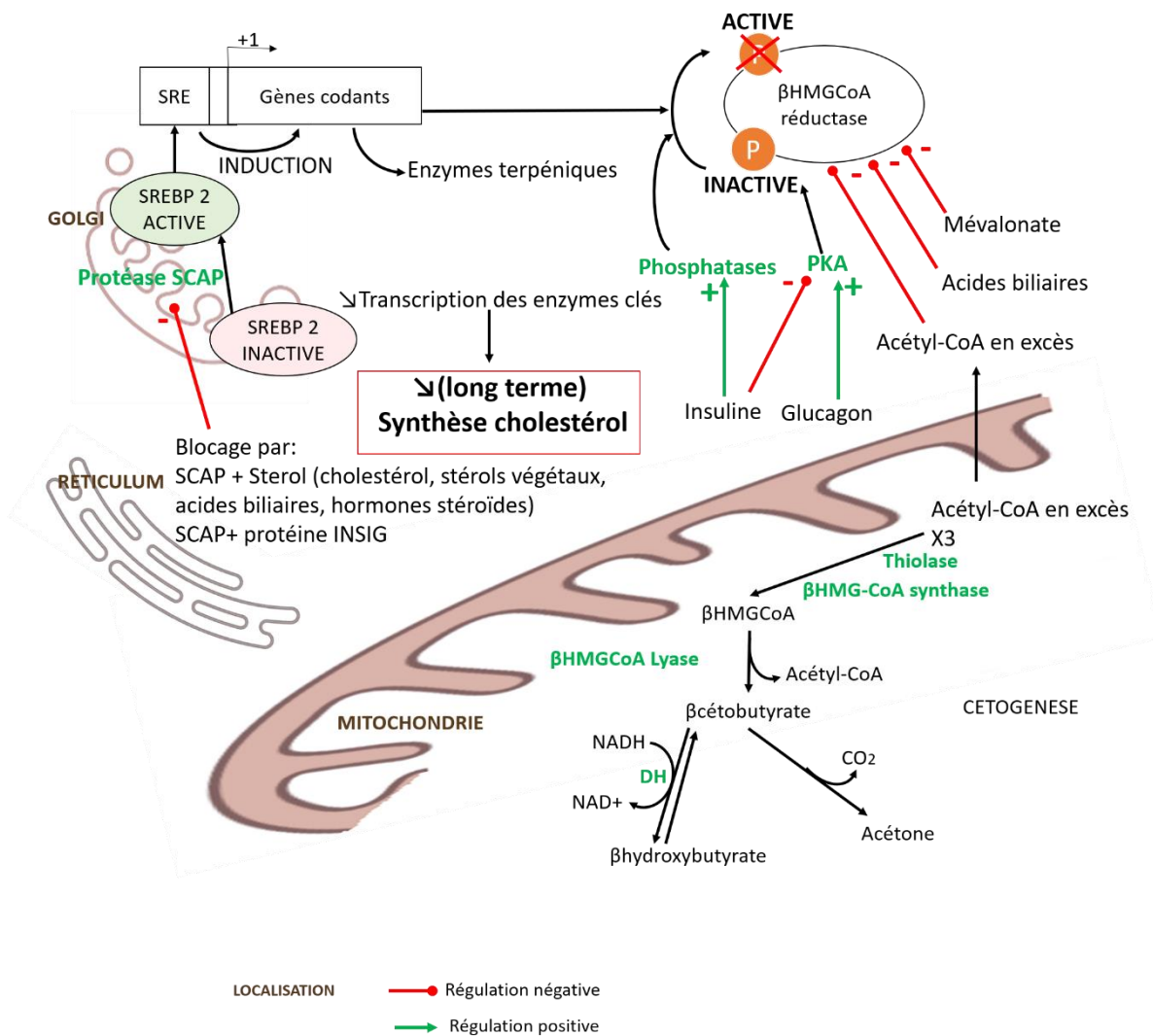
En outre, l'HMG-CoA réductase est inhibée par phosphorylation catalysée par la PKA (protéine kinase AMPc dépendante), et active sous forme non phosphorylée. Par conséquent, le glucagon favorise la forme inactive de l'enzyme par activation de la PKA et donc limite à court terme la biosynthèse du cholestérol tandis que l'insuline en bloquant les possibilités d'activation de la PKA et en activant des protéines phosphatases conduit à une activation de la réductase et donc une amplification de la biosynthèse du cholestérol (Harmel 2012) [Figure 19].

#### *ii. Régulation par modulation de la transcription*

Interviennent également des mécanismes supplémentaires de régulation qui agissent à plus long terme en modulant l'intensité de la transcription non seulement du gène codant pour la  $\beta$ HMG-CoA réductase mais aussi ceux codant pour les enzymes de la synthèse terpénique et pour les récepteurs des LDLs (Brown, Radhakrishnan, Goldstein 2018). Les promoteurs de ces

différents gènes comportent une boîte de régulation SRE (« sterol responsive element ») qui nécessite la fixation d'un facteur de transcription spécifique, le SREBP2 (« sterol response element binding protein 2 ») pour initier la transcription (Duriez 2003). Néanmoins, la fixation de SREBP2 sur l'ADN requiert au préalable une modification de sa conformation. Cet événement moléculaire s'effectue à la surface des membranes du réticulum endoplasmique et requiert une protéase réticulaire qui s'active en présence d'un activateur protidique, la SCAP (« SREBP Clivage Activating Protein ») et hydrolyse le domaine N terminal du SREBP2 (Brown, Goldstein 1997) après migration des complexes moléculaires sur l'appareil de Golgi. En bilan, la transcription des gènes précédemment cités nécessite la présence d'un SREBP2 fonctionnel [Figure 19]. Cette maturation du facteur de transcription peut être bloquée selon deux modalités :

- 1) Un excès de cholestérol ou de tout composé stéroïde (stérols végétaux, hormones, acides biliaires) conduit à la formation d'un complexe stable avec la SCAP qui ne peut plus jouer son rôle d'activateur de la protéase réticulaire.
- 2) Le signal insulinique conduit à la synthèse d'une protéine réticulaire (produit du gène INSIG (« insulin induced gene ») qui fige le SCAP sur le réticulum (Brown, Goldstein 1997).



**Figure 19 :** Schéma récapitulatif des modalités de régulation de la biosynthèse du cholestérol.

SRE : « sterol response element » ; SCAP : « SREBP cleavage activating protein » ; SREBP2 : « sterol response element binding protein 2 » ; INSIG : « insulin induced gene » ; PKA : protéine kinase AMPc dépendante ; HMGCoA :  $\beta$  hydroxy-méthyl-glutaryl-CoenzymeA ; DH : déshydrogénase



### **III. Association des lipoprotéines et des apolipoprotéines dans le cas des chylomicrons et des VLDLs**

A la surface du réticulum endoplasmique, les lipides, essentiellement les triglycérides, sont rapprochés sous l'action de la MTTP (« microsomal triglyceride transfert protein ») sur les protéines membranaires, notamment des ApoB (B48 et/ou B100) qui les enveloppent formant ainsi des lipoprotéines de grande taille, les chylomicrons dans les entérocytes, les VLDLs dans les hépatocytes (Berriot-Varoqueaux et al. 2000; Morral et al. 2007).

### **IV. Cas des HDLs**

Les HDLs sont des fragments de chylomicrons remnants, de LDLs ou d'IDLs (chez l'Homme) qui ont été spoliés en triglycérides sous l'action de la lipoprotéine lipase.

La PLTP (« phospholipid transfert protein ») assure l'enrichissement des particules dégradées en phospholipides d'origine membranaire au voisinage des cellules périphériques. En parallèle, le cholestérol libre membranaire en excès est pris en charge par l'ABCA1 (« ATP binding cassette transporter A1 ») pour y être conduit à leur surface, donnant des HDLs naissantes, de forme discoïdale (März et al. 2017).

La présence de la LCAT catalyse l'estérification du dérivé terpène par un acide gras constitutif des phosphatidylcholines, anciennement dénommées lécithines, et le cholestéryl-ester obtenu se retrouve au centre du cœur lipidique de la lipoparticule en raison de son fort caractère hydrophobe (Baass 2009).

Le renouvellement de la membrane cellulaire étant permanent, la synthèse des phosphatidylcholines et autres glycérophospholipides reste constante (Béréziat et al. 1988). Par conséquent leur synthèse n'est pas détaillé dans ce travail.

## **B. Utilisation des lipides transférés par les différentes lipoprotéines**

Après fixation de la lipoparticule sur un récepteur spécifique et internalisation, la vésicule lipidique fusionne avec les lysosomes. L'équipement enzymatique de ces derniers participe à la dégradation des lipides ainsi apportés. Les voies métaboliques requises varient en fonction du type de lipides et donc des modalités du flux lipidique créé par les lipoprotéines.

### **I. Cas des lipides de faible densité (chylomicrons, VLDLs, LDLs) : circulation aller**

Ces lipoprotéines véhiculent des formes estérifiées de glycérol (triglycérides essentiellement dans le cas des chylomicrons et des VLDLs) et de cholestérol (stérides dans le cas des LDLs). Grâce à la lipase lysosomale active à un pH optimum acide, les acides gras sont dissociés des alcools parentaux (glycérol, cholestérol) (Li, Zhang 2019). Leur devenir varie en fonction du tissu cible.

#### **1. Devenir des acides gras**

Dans le foie, la mamelle et les adipocytes, les acide gras et le glycérol peuvent de nouveau être estérifiés sous forme de triglycérides et être ainsi mis en réserve ou exportés [Figure 16]. Dans le foie et les muscles, les acides gras sont dégradés à des fins énergétiques en résidus acétyles CoA durant la  $\beta$  oxydation. Après l'activation des acides gras sous forme d'acyles CoA, tandis que les plus courts (moins de 8 carbones) circulent facilement au travers des systèmes membranaires mitochondriaux, ceux à longue et très longue chaîne (plus de 14 carbones) requiert la carnitine comme navette. Cet alcool aminé dérivé de la lysine forme des esters avec les acyles grâce à l'action de la CAT1 (carnitine acyl transférase 1) sur la face externe de la mitochondrie ce qui permet de libérer le coenzyme A dans le cytosol. Une protéine de type échangeur permet de transférer la carnitine estérifiée sur la face interne de la mitochondrie en l'échangeant avec la carnitine libre. Dans une troisième étape, la CAT2 catalyse le transfert de l'acyl sur le thiol d'une molécule mitochondriale de coenzyme A et génère donc un acyl CoA dégradé progressivement dans la matrice mitochondriale au cours de la  $\beta$  oxydation et permet de régénérer la carnitine libre [Figure 12c] (Bremer 1983).

Plusieurs enzymes interviennent séquentiellement afin d'oxyder le carbone en  $\beta$  du thioester ; une déshydrogénase FAD dépendante dont l'action conduit à un alcène secondairement

hydraté en  $\beta$  hydroxyalcyCoA par une hydratase et une seconde déshydrogénase NAD<sup>+</sup> dépendante générant un  $\beta$  cétoacyl CoA qui, grâce à l'action d'une thiolase libère un résidu acétyl-CoA ainsi qu'un acyl CoA raccourci de deux carbones. Ce cycle réactionnel se répète jusqu'à l'obtention de deux derniers résidus acétyles-CoA, ce qui permet un rendement énergétique plus élevé que celui de la dégradation du glucose en conditions aérobies, à un nombre égal de carbones (Bartlett, Eaton 2004).

La régulation de la  $\beta$  oxydation s'effectue d'une part par le contrôle des flux d'acyles-CoA au travers des membranes, et d'autre part de façon allostérique sur les déshydrogénases impliquées en fonction de l'accumulation potentielle des produits obtenus (Bartlett, Eaton 2004).

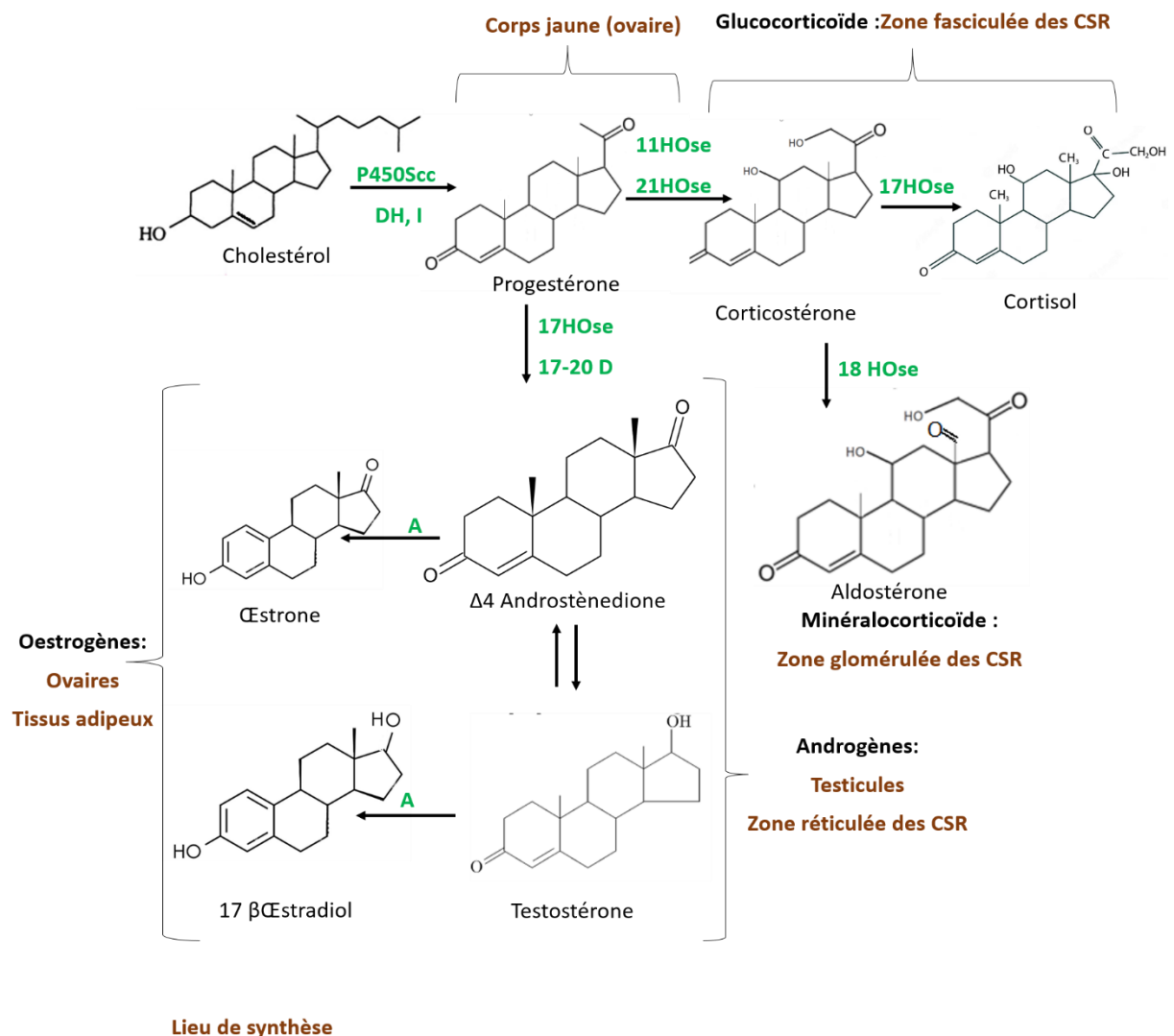
Le malonyl-CoA cytosolique indispensable au démarrage de la lipogenèse est un inhibiteur allostérique de la CAT1. Son accumulation s'oppose donc à la dégradation mitochondriale des acyles et oriente le métabolisme cellulaire vers des modalités de synthèse des triglycérides (Bartlett, Eaton 2004).

De plus, l'accumulation d'acétyles-CoA et de coenzymes d'oxydoréduction sous forme réduite inhibe les enzymes de la  $\beta$  oxydation lors d'un excès d'énergie dans la cellule (NADH et FADH<sub>2</sub>) (Bartlett, Eaton 2004) et contribuent aussi, quoique indirectement, à favoriser différentes voies de synthèse (cf. *supra*), notamment vers la cétogenèse dans les hépatocytes.

## **2. Devenir du cholestérol**

Dans toutes les cellules, le cholestérol est incorporé dans les feuillettes lipidiques membranaires où il régule la fluidité (Tabas 2002). Il peut aussi être stocké dans le cytoplasme sous forme de cholestéryl-ester grâce à l'action de l'ACAT (acyl cholestérol acyl transférase) par estérification avec un acide gras cytosolique sous forme d'acyl-CoA (Chang et al. 2009).

Le cholestérol est aussi converti en hormones stéroïdes (stéroïdogénèse) (non détaillée ici) dans les cellules endocrines des corticosurrénales et des gonades en fonction de leur équipement enzymatique (Miller, Auchus 2011). Comme le montre la figure 20, la progestérone est un intermédiaire commun à la synthèse des autres hormones stéroïdes dans les corticosurrénales ainsi que dans les gonades. Il est à noter que chez les équidés l'aromatisation des œstrogènes peut se produire sur le cycle B du cholestérol donnant l'équiline et l'équilénine (Miyagawa, Sato, Iguchi 2021 ; Yue, Li, Ding 2016).



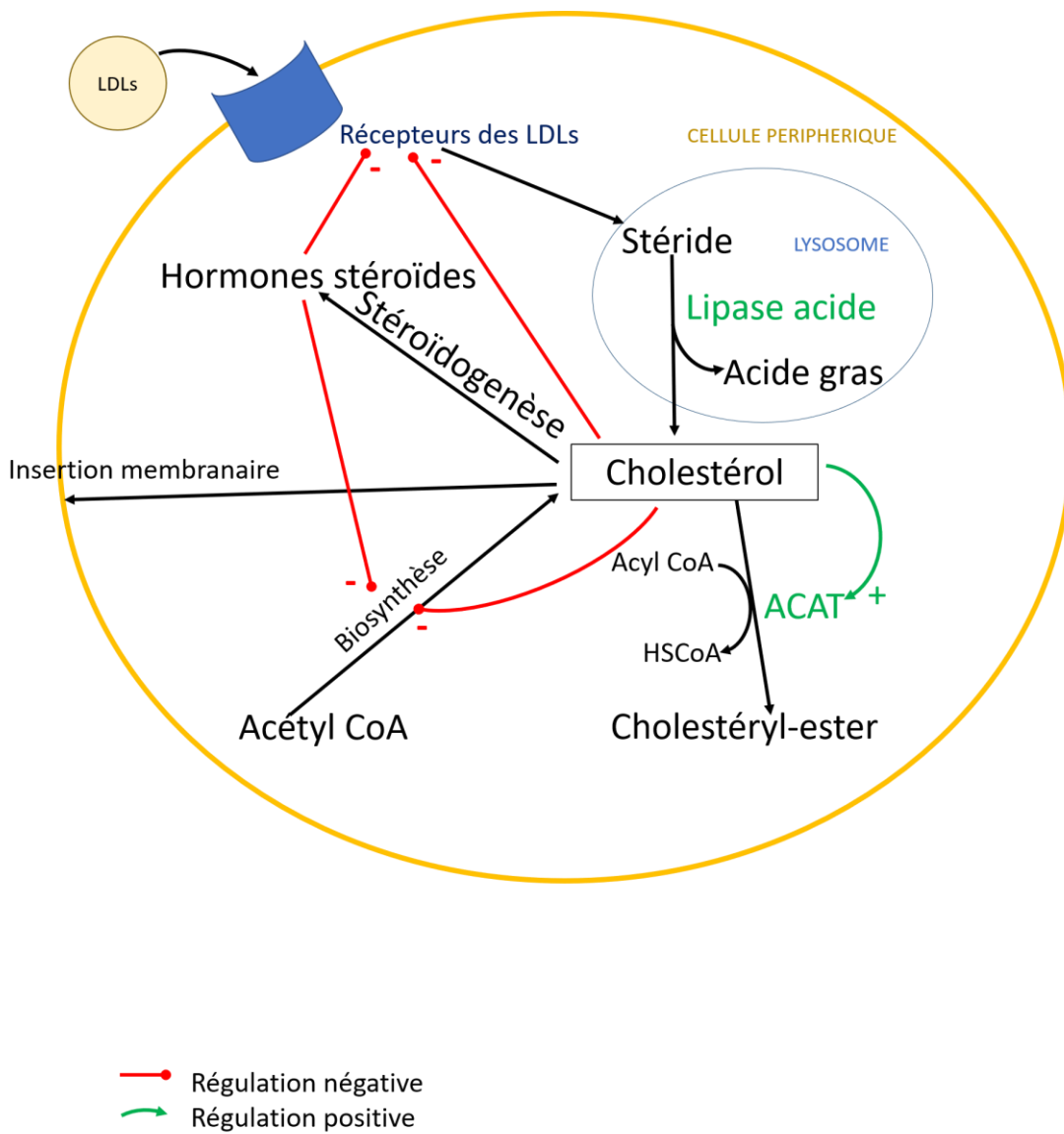
**Figure 20 :** Schéma de la stéroïdogénèse : conversion du cholestérol en hormones stéroïdes.

CSR : corticosurrénales ; P450ScC : « P450 side chain cleavage » (20 hydroxylase, 22 hydroxylase, 20-22 desmolase) ; DH : déshydrogénase ; Hse : hydroxylase ; A : aromatisation ; I : isomérisation ; D : desmolase

Les différentes modalités de conversion du cholestérol sont directement contrôlées par son afflux à l'intérieur de la cellule [Figure 21]. Ainsi, lors d'apport massif de cholestérol, l'ACAT est activée favorisant le stockage. En parallèle, l'incorporation membranaire du cholestérol libre est diminuée, de même que la synthèse et l'insertion membranaire des récepteurs des LDLs, et les capacités de biosynthèse locale du cholestérol (corticosurrénales et gonades) (Tabas 2002) en raison de la régulation génomique exercée par les dérivés terpènes sur ces dernières protéines (cf. *supra*).

Dans les tissus endocrines spécialisés, la stéroïdogénèse est amplifiée par plusieurs hormones peptidiques et polaires des axes hypothalamo-hypophysaires spécifiques (axe corticotrope par les glucocorticoïdes et les minéralocorticoïdes à moindre degré, axe gonadotrope pour les stéroïdes sexuels) (Miller, Auchus 2011). Sous leur influence, la synthèse des hormones stéroïdes est spécifiquement exacerbée entraînant une conversion privilégiée du cholestérol, au détriment des autres modalités de telle sorte que tant que dure l'influence des différents axes hypothalamo-hypophysaires requis, les mécanismes de régulation négative sur la biosynthèse locale du cholestérol et sur la densité membranaire des récepteurs des LDLs ne s'opèrent pas.

Par conséquent, les afflux de LDLs perdurent dans les tissus endocrines tant que se déroule la stéroïdogénèse. En revanche, lorsque la stéroïdogénèse devient importante, les hormones stéroïdes réalisent un rétrocontrôle négatif génomique sur la biosynthèse du cholestérol et l'expression des récepteurs des LDLs (Miller, Auchus 2011). Néanmoins, la régulation négative des œstrogènes sur l'expression membranaires des récepteurs est moindre que celle exercée par les androgènes (Xie et al. 2022).



**Figure 21 :** Régulation de l'afflux des LDLs sur les cellules périphériques par le cholestérol et les hormones stéroïdes.

ACAT : acyl-CoA cholestérol acyltransférase

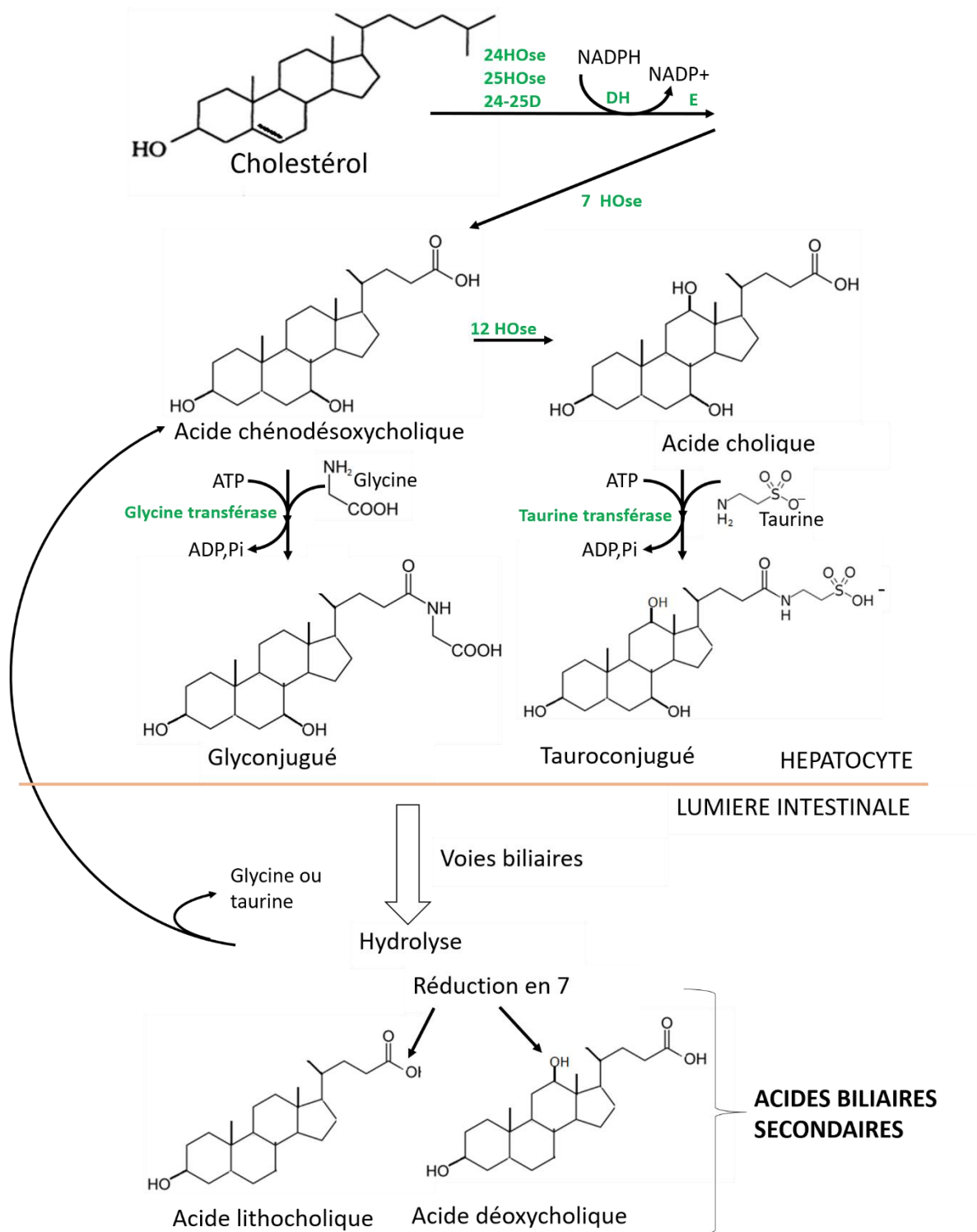
## II. Devenir des lipides associés aux HDL : circulation retour

Les lipides associés aux HDLs sont des stérides grâce à l'activité de la LCAT et des triglycérides grâce à l'activité de la CETP, et ils sont utilisés par les hépatocytes après internalisation des HDLs combinés à leur récepteurs spécifiques (Botham et al. 2017).

Comme vu précédemment, l'hydrolyse des triglycérides libère des acides gras soit dégradés par  $\beta$  oxydation, soit stockés et/ou exportés après ré-estérification. En revanche l'hydrolyse des stérides libère du cholestérol qui est dégradé sous forme d'acides biliaires [Figure 22].

Brièvement, la chaîne latérale du cholestérol est raccourcie par un complexe enzymatique associant deux hydrolyses spécifiques (24 hydroxylase et 25 hydroxylase) et une 24-25 desmolase, tandis que la double liaison C-C du cycle B est réduite sous l'action d'une déshydrogénase NADPH dépendante et que l'hydroxyle en 3 subit une épimérisation. Ces transformations s'accompagnent obligatoirement dans les hépatocytes d'au moins une hydroxylation supplémentaire en 7, caractéristique des acides biliaires primaires (acides chénodéoxycholique et cholique). Dans la plupart des espèces animales, une seconde hydroxylation survient en position 12 générant l'acide cholique. L'hydrosolubilité de ces catabolites du cholestérol est renforcée par des possibilités de conjugaison par formation d'une amide avec la glycine ou la taurine (uniquement cette dernière chez le chat) grâce à l'action de transférases spécifiques. Les acides biliaires primaires sont éliminés par voie biliaire dans le duodénum où ils participent à la digestion des lipides exogènes en renforçant leur émulsion en micromicelles et en favorisant l'action des lipases pancréatiques. Sous l'action d'enzymes bactériennes, outre une possibilité d'hydrolyse libérant la glycine ou la taurine suivie d'une assimilation du composé amphiphile et son acheminement jusqu'au foie (cycle entéro-hépatique), les acides biliaires primaires sont principalement réduits par perte de l'hydrolyse en 7 sous forme d'acides biliaires secondaires (acide lithocholique issu de l'acide chénodéoxycholique et acide déoxycholique issu de l'acide cholique) (Poupon et al. 2004).

La formation des acides biliaires est décrite comme proportionnelle à l'afflux des HDLs dans les hépatocytes. Ces lipoparticules assurent donc l'élimination du cholestérol sous forme d'acides biliaires et sont donc qualifiées de « bon cholestérol » au moins pour cette raison.



**Figure 22 :** Etapes de conversion du cholestérol en acides biliaires.

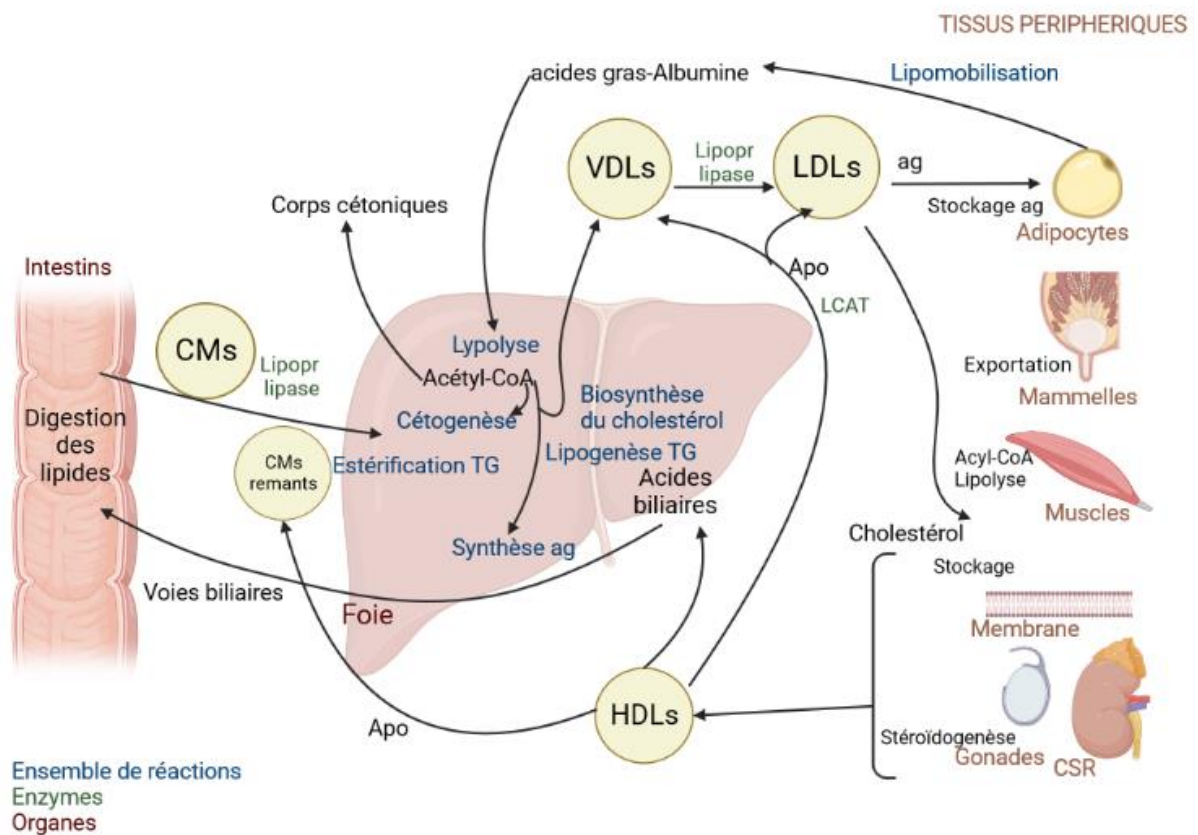
Hose : hydroxylase, DH : déshydrogénase ; E : épimérase



La figure 23 propose un schéma récapitulatif des voies du métabolisme lipidique impliquées dans la genèse des lipoprotéines au sein de l'organisme ou dans la conversion des lipides ainsi véhiculés. Il en ressort que la digestion des lipides d'origine alimentaire s'accompagne de la formation des chylomicrons qui acheminent essentiellement des triglycérides jusqu'au foie. Dans cet organe, les lipoprotéines formées, les VLDLs, sont enrichies en cholestérol libre et permettent la mise en place d'une circulation dite « aller » du cholestérol.

Dans la circulation systémique, ces lipoparticules délivrent progressivement sous l'action de la lipoprotéine lipase endothéliale des acides gras utilisés par les tissus périphériques, soit à des fins d'anabolisme (cas des mamelles) soit à des fins énergétiques (cas des muscles), et subissent également un enrichissement en apolipoprotéines apportées par les HDLs. Les LDLs formées enrichies en stérides sous l'action de la LCAT transportent le cholestérol estérifié jusqu'aux cellules périphériques. La circulation « retour » assurée par les HDLs formées au voisinage des cellules périphériques transfère le cholestérol jusqu'au foie où il sera dégradé et éliminé en acides biliaires.

Il est donc important pour un fonctionnement cohérent de l'organisme qu'il n'y ait pas de possibilité de rémanence dans la circulation générale d'une des classes de ces lipoparticules sous peine de l'apparition d'une maladie.



**Figure 23 :** Vue d'ensemble des voies du métabolisme lipidique associées à la genèse et à la distribution des lipoprotéines.

Lipopr : lipoprotéines, Apo : apolipoprotéines ; TG : triglycérides ; ag : acide gras ; CM : chylomicron ; VLDL : « very low density lipoprotein » ; LDL : « low density lipoprotein » ; HDL : « high density lipoprotein » ; LCAT : lécithine cholestérol acyl transférase



## **PARTIE III :**

# ANOMALIES QUANTITATIVES ET QUALITATIVES DES LIPOPROTEINES CHEZ L'HOMME ET LES ESPECES DOMESTIQUES (CHIEN, CHAT, CHEVAL)

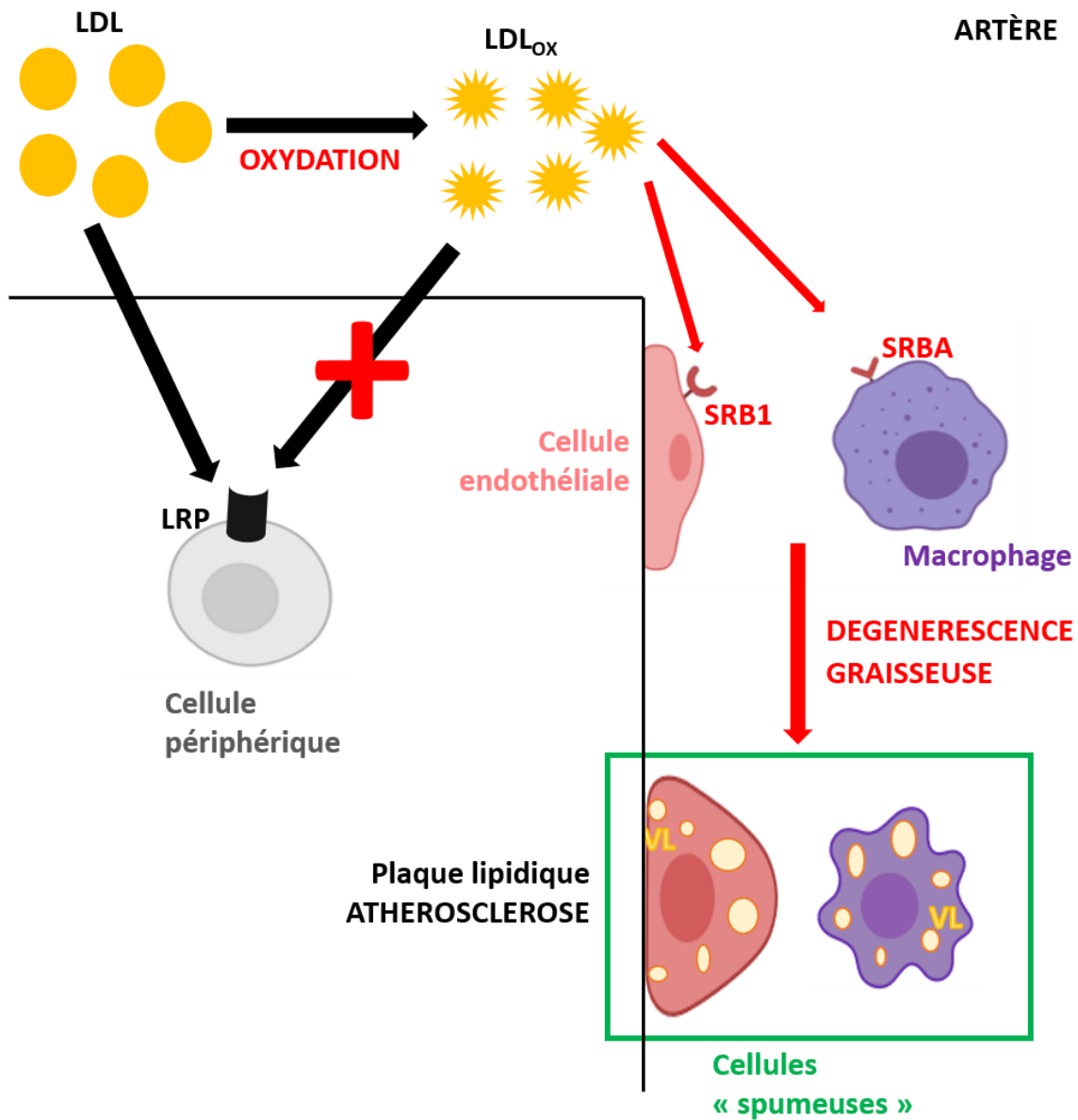


## I. Athérosclérose et toute hypercholestérolémie liée à un excès de LDL circulantes

### 1. Athérosclérose : définition et origine

D'après l'OMS, l'athérosclérose est « une association variable de remaniements de *l'intima* des grosses et moyennes artères, consistant en une accumulation focale de lipides, de glucides complexes, de sang et de produits sanguins, de tissu fibreux et de dépôts de calcium, le tout accompagné de modifications de la *média* » (Hartroft et al. 1957). Cette définition correspond à la description des lésions de fibroathérome, qui résulte de la pérennité des LDLs dans la circulation générale. Les LDLs persistantes dans la circulation générale sont appelées LDLs oxydées car elles subissent des modifications chimiques telles que des réactions d'oxydation des lipides et des réactions d'acétylation et de glycation des apolipoprotéines (Bret, Delcamps 2020). Les LDLs oxydées ne sont pas reconnues par les récepteurs physiologiques tels que les LRP des cellules périphériques. En revanche, les LDLs oxydées sont reconnues par les récepteurs scavenger SRB1 des cellules endothéliales, les récepteurs scavenger SRA des macrophages, des granulocytes neutrophiles et de quelques lymphocytes (Bret, Delcamps 2020 ; Bonnet 2005). Ces cellules se chargent alors en lipides qui sont stockés dans des vésicules cytoplasmiques (étape de surcharge graisseuse ou stéatose) au détriment de leur métabolisme intrinsèque (étape de dégénérescence ballonnisante). Ces cellules volumineuses, qualifiées de cellules spumeuses lorsqu'elles sont confluentes, forment une plaque de graisse faisant protrusion dans la lumière du vaisseau sanguin [Figure 24]. Contrairement à l'espèce humaine (Xiangdong et al. 2011), les situations d'athérosclérose sont rarement décrites chez le chien (Xenoulis, Steiner 2010), le chat et le cheval. Cette résistance est vraisemblablement reliée à une forte concentration circulante en HDLs (cf. *supra*) dans ces espèces. En effet, chez l'Homme le risque de maladies cardiovasculaires chez les individus sans maladie métabolique est inversement proportionnel à la quantité circulante de HDLs (März et al. 2017).

Ainsi, toute augmentation de LDLs dans la circulation générale peut générer des LDLs oxydées et conduire à une situation d'athérosclérose. Les causes possibles d'athérosclérose sont donc un excès d'apport exogène en lipides, un excès d'apport endogène en apolipoprotéines et en lipides et/ou un défaut de capture des LDLs par les cellules utilisatrices.



**Figure 24 :** Formation d'une plaque d'athérosclérose : mécanismes déclenchants.

LDL: « low density lipoprotein » ; LDL<sub>ox</sub>: LDL oxydée; LRP: « LDL receptor-related protein »;  
 VL: vésicule lipidique; SRB1: « scavenger receptor class B type 1 »; SRA: « scavenger receptor class A »

## 2. Régulation hormonale des concentrations plasmatiques des lipoprotéines

Comme les rares cas d'athérosclérose décrits chez les animaux domestiques et, en particulier chez le chien, ont été le plus souvent secondaires à une maladie endocrine (Liu et al. 1986), il est important de considérer comment certaines hormones participent au contrôle des concentrations circulantes en lipoprotéines : elles agissent soit en modulant la synthèse des apolipoprotéines constitutives, soit en modulant l'expression membranaire des récepteurs physiologiques des LDLs, soit les deux.

### a. Cas des androgènes

Les androgènes synthétisés à partir du cholestérol (cf. *supra*) augmentent le risque d'athérosclérose en favorisant les hyperlipidémies (McGrath, McRobb, Heather 2008) par induction de la synthèse des ApoB100 (Schleich, Legros 2004).

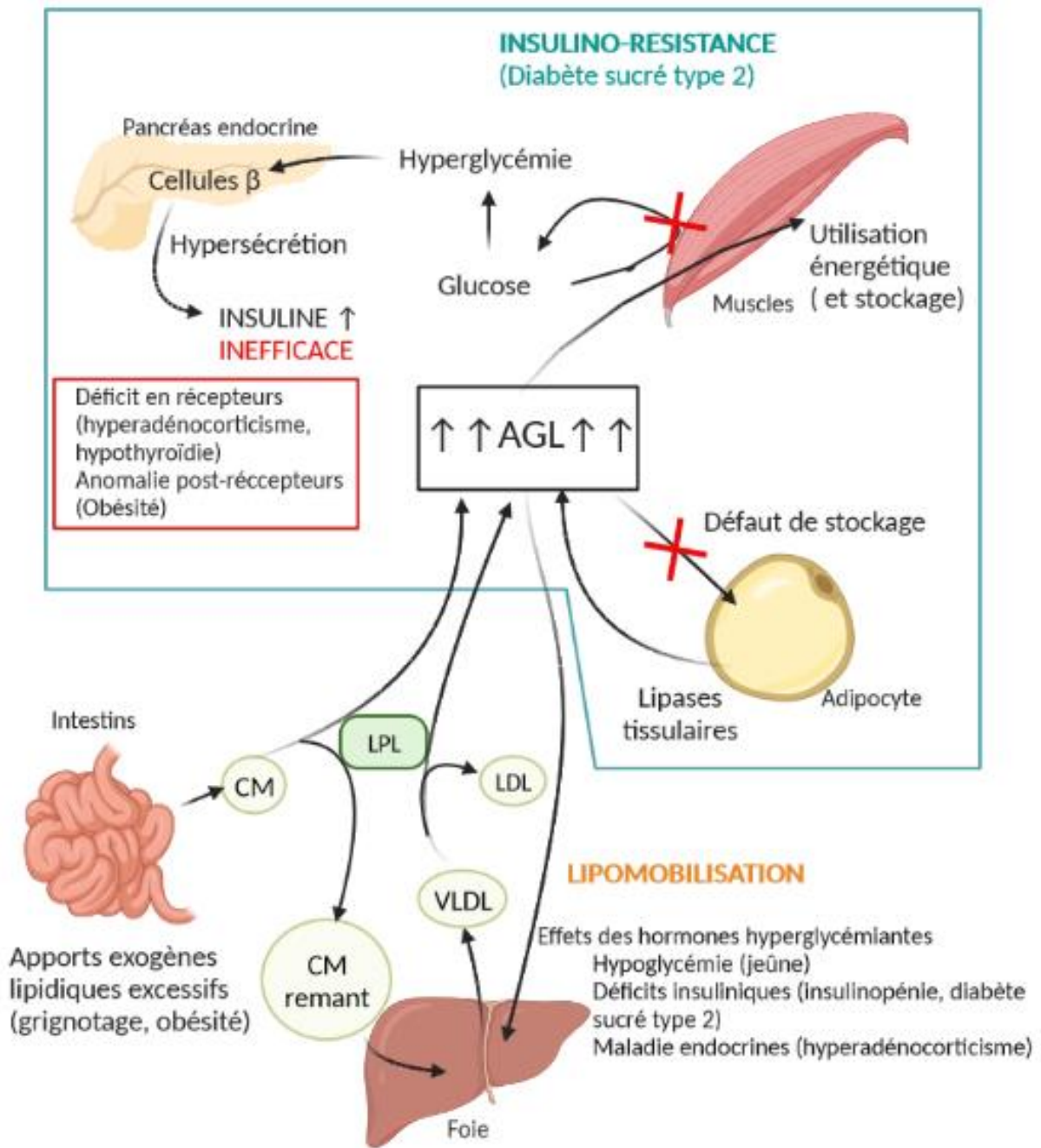
### b. Mécanismes déclencheurs et d'entretien d'une insulino-résistance

Plusieurs hormones et plusieurs situations cliniques [Figure 25] provoquent directement ou indirectement une situation d'insulino-résistance (défaut cellulaire de réponse à l'insuline circulante), caractérisée d'un point de vue fonctionnel par une utilisation accrue des cellules des acides gras au détriment du glucose dont la concentration circulante reste anormalement élevée.

C'est ainsi qu'une lipomobilisation excessive par activation ou induction des lipases tissulaires et notamment adipocytaires conduit tout d'abord à une libération massive dans la circulation systémique d'acides gras libres, qui atteignent ensuite le foie dont les capacités de stockage lipidique restent limitées. Par conséquent, la synthèse hépatique des VLDLs est accrue de même que leur transformation plasmatique en LDLs, ce qui entraîne une utilisation massive des acides gras à des fins énergétiques, en lieu et place du glucose, par les viscères, les muscles et le cœur. Ces situations de lipomobilisation augmentent le risque d'athérome (W. Smaili, A. Benayad, S. Oubaha, K. Krati, Z. Samlani 2019) et résultent de la sécrétion d'hormones hyperglycémiantes, comme celle des glucocorticoïdes et du glucagon, lors d'un jeûne prolongé et d'une hypoglycémie (Liu et al. 1986), lors d'un déficit insulinaire de type insulinopénie (lors de pancréatites) (Liu et al. 1986) ou lors d'un défaut d'action de l'insuline associée à une hyperinsulinémie (Furuhashi, Hotamisligil 2008) ou bien encore lors d'une maladie endocrinienne primitive telle qu'un hyperadrénocorticisme (Campbell et al. 2012). A



titre d'exemple, lors de pancréatite induite expérimentalement par injection d'acide oléique chez le chien, on observe une augmentation des VLDLs dans le plasma associée à une quantité accrue d'ApoB100 et d'ApoAIV (Swaney 1980).



**Figure 25 :** Mécanismes inducteurs et mécanismes d'entretien d'une situation d'insulino-résistance.

CM : chylomicron; LPL: « lipoprotein lipase » ; VLDL : « very low density lipoprotein » ; AGL: acides gras libres; LDL : « low density lipoprotein »

A la différence du chien, le chat est un carnivore strict sensible à la lipidose hépatique qui correspond à l'accumulation dans le foie de triglycérides synthétisés à la suite d'anorexie durant laquelle, les acides gras des tissus adipeux sont libérés au cours de la lipomobilisation et accumulés dans le foie (Dimski, Taboada 1995). Dans cette maladie qui correspond chez le chat à la deuxième cause de surcharge graisseuse hépatique (Dimski, Taboada 1995), les VLDLs ne sont pas assez efficaces pour éliminer les lipides hépatiques, malgré une augmentation de la quantité circulante de VLDLs dans le plasma. Les VLDLs représentent 2% des lipoprotéines chez le chat sain, alors qu'en cas de lipidose hépatique, ils en représentent 19%, ce qui indique que les capacités de sécrétion des VLDLs ne sont pas affectées.

Une carence alimentaire en taurine serait liée à ce phénomène, en favorisant l'accumulation de lipides dans le foie (Valtolina, Favier 2017). Chez le chat, seule la taurine est utilisée dans la formation des sels biliaires en étant conjuguée au cholyl-CoA (Simonnet, 1954) formé à partir du cholestérol dans le foie (Bret, Delcamps 2020) alors que chez l'Homme, la glycine peut aussi être conjuguée au cholyl-CoA (Raisonnier 2004). Par conséquent, s'il n'y a pas de taurine pour permettre la conjugaison avec le cholyl-CoA, il y a accumulation de cholestérol et de cholyl-CoA dans le foie chez le chat. Cette différence de métabolisme pourrait être due à une différence d'expression des enzymes puisqu'il existe une enzyme pour la conjugaison de la glycine et une enzyme différente pour la conjugaison de la taurine (Vessey, Crissey, Zakim 1977). On peut faire l'hypothèse que le chat exprime uniquement l'enzyme permettant la conjugaison de la taurine contrairement à l'Homme qui exprime les deux enzymes.

Chez le cheval, comme chez le chat, l'hyperlipoprotéïnémie peut prendre une forme grave suite à un jeûne (Campbell et al. 2012). Au cours de cette situation, on peut observer chez le cheval une augmentation des VLDLs et des HDLs2 (migration en zone  $\alpha 2b$  en électrophorèse des lipoprotéines). Ces changements traduisent une lipomobilisation, due à un jeûne ou à l'installation d'un syndrome métabolique équin (SME) c'est-à-dire une maladie endocrinienne caractérisée par une régionalisation de dépôts graisseux et/ou une obésité, une insulino-résistance accompagnée d'une hyperinsulinémie et une prédisposition à la fourbure (Roquigny, Vété 2020) appelée syndrome métabolique équin chez le cheval (Campbell et al. 2012).

Au cours de l'insulino-résistance associée au diabète sucré de type 2, forme de diabète la plus fréquente chez le chat et le cheval (Campbell et al. 2012), on observe des hyperlipémies dues à une distribution massive des lipides dans l'organisme sous forme de VLDLs et de LDLs (Guerci 2001). Cette mobilisation peut être liée directement à un défaut d'action du message insulinique sur les adipocytes (absence d'activation des transacylases permettant le stockage des acides gras sous forme de triglycérides) ou sur les cellules périphériques (diminution de l'expression membranaire du récepteur des LDLs) (Cailloux 2005) et, indirectement, d'une augmentation de sécrétion des hormones hyperglycémiantes engendrée par l'hyperinsulinémie (Simonnet, Bars 1954).

Un diabète sucré de type 2 peut être engendré par une hypothyroïdie (Ben Hadj Hassen et al. 2016) ou par un hyperadrénocorticisme (Hoffman, Lourenço, et al. 2018 ; Mellett Keith, Bruyette, Stanley 2013) puisque les hormones thyroïdiennes iodées et les glucocorticoïdes sont des inducteurs et des répresseurs des récepteurs de l'insuline respectivement. En particulier, l'hyperadrénocorticisme est souvent associé à un diabète sucré de type 2, chez le chat (Liu et al. 1986).

Chez l'Homme, une obésité chronique conduit fréquemment à une situation d'insulino-résistance (Lauterbach, Wunderlich 2017). L'obésité, qui est une maladie fréquente chez le chien, le chat et le cheval s'accompagne également d'insulino-résistance (McKenzie 2011 ; Ileri-Buyukolu, Guldur 2005 ; Tropf et al. 2017 ; Bauer et al. 1990 ; Cailloux 2005). Dans les quatre espèces envisagées, on observe une augmentation des quantités circulantes de VLDLs (Muranaka et al. 2011 ; Coleman et al. 2019 ; Ileri-Buyukolu, Guldur 2005 ; Bailhache et al. 2003), plus particulièrement chez le chien (Bailhache et al. 2003) et l'âne obèse (Ileri-Buyukolu, Guldur 2005), tandis que les concentrations des autres lipoprotéines sont diversement affectées. Chez l'Homme, le cheval (Coleman et al. 2019 ; Dreyfus 1990), et à un moindre degré chez le chien (Tropf et al. 2017), lors d'un état d'insulinorésistance une augmentation des concentrations circulantes de HDLs a été mise en évidence et était corrélée à une augmentation de l'activité de la lipoprotéine lipase (sans doute en raison de l'apport de l'ApoCII (activateur allostérique) par les HDLs sur les VLDLs en cours de maturation plasmatique (cf. *supra*) qui ne s'accompagne pas pour autant par un pourcentage accru de LDLs. En revanche, on observe une diminution des concentrations plasmatiques des HDLs

(Muranaka et al. 2011 ; Hoenig et al. 2003) corrélée à une diminution d'activité de la lipoprotéine lipase (Liu et al. 1986) au profit des LDLs, chez le chat.

Les modifications du profil des lipides circulants en fonction des espèces sont dues non seulement aux causes de l'insulino-résistance mais aussi à la mise en place d'une boucle de régulation négative par les acides gras libres sur leur propre distribution. Ce mécanisme de contrôle met en jeu, de façon complexe, les récepteurs activés par les proliférateurs de peroxyosomes (« peroxysome proliferator activated receptors » (PPAR) dont le type et la densité cellulaire peuvent varier d'une espèce à l'autre, d'un individu à l'autre (Tibari, 2015). Les PPAR sont des récepteurs nucléaires impliqués dans la régulation de l'expression de plus d'une centaine de gènes intervenant dans le métabolisme lipidique et dans la distribution des acides gras dans l'organisme (Furuhashi, Hotamisligil 2008 ; Laracine 2009).

Parmi les 3 types de PPAR identifiés ( $\alpha$ ,  $\beta$ ,  $\gamma$ ), le PPAR $\alpha$ , de large expression tissulaire (tissu adipeux, muscles, cœur, foie, reins...), admet comme agonistes synthétiques, les fibrates et comme ligands naturels des acides gras libres (Schoonjans, Staels, Auwerx 1996). Ainsi, le recrutement des PPAR $\alpha$  sur des séquences nucléotidiques spécifiques de type PPRE (« peroxysome proliferator responsive element ») conduit à une diminution de la lipogenèse (synthèse des acides gras et stockage sous forme de triglycérides) et à une augmentation de la lipolyse par  $\beta$ -oxydation mitochondriale par induction des enzymes impliquées. Le PPAR $\alpha$  provoque de plus une diminution de la synthèse des VLDLs et des LDLs par répression de l'ApoB100 et de l'ApoCIII (Duran-Sandoval et al. 2003), inhibiteur allostérique de la lipoprotéine lipase, ce qui conduit à une activation de cette dernière, tandis que l'ApoAI et l'ApoAII caractéristiques des HDLs et l'ABCA1 (à l'origine de la formation cellulaire des HDLs naissantes ou discoïdales, cf. *supra*) sont, à l'inverse, induites. En résumé, on observe une diminution des VLDLs et LDLs circulantes et une augmentation des HDLs (Duran-Sandoval et al. 2003).

Le PPAR $\gamma$ , dont on a identifié 4 formes ( $\gamma$ 1 exprimée par les muscles, le cœur, les intestins, les reins, le pancréas et la rate ;  $\gamma$ 2 d'expression restreinte au tissu adipeux ;  $\gamma$ 3 d'expression restreinte aux macrophages, intestins et graisse blanche ;  $\gamma$ 4 d'expression restreinte aux cellules endothéliales) [Figure 26], admet comme agonistes synthétiques les thiazolidinediones (agents antidiabétiques augmentant la sensibilité à l'insuline) et comme

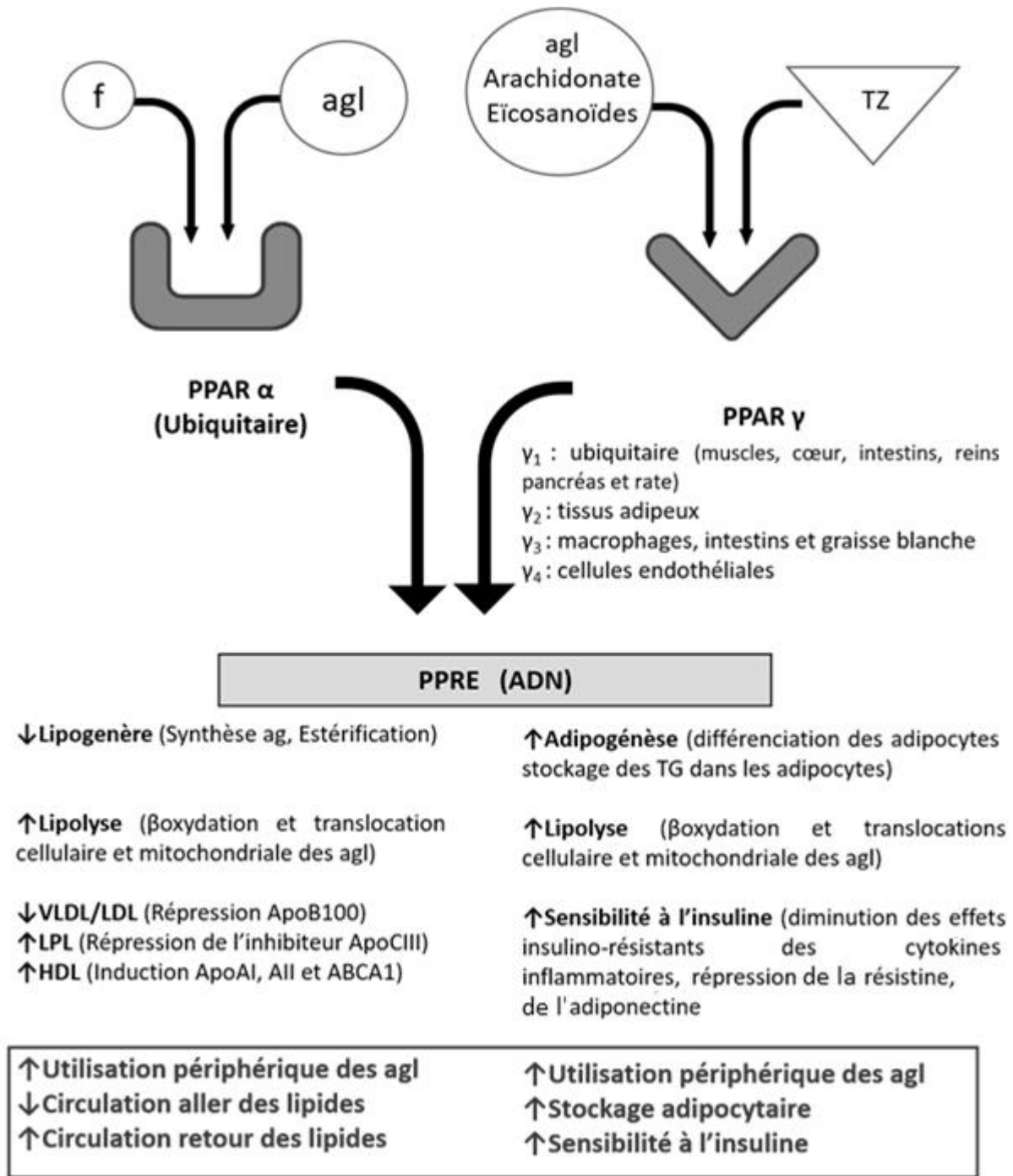
agonistes naturels des acides gras polyinsaturés tels que l'acide arachidonique, des acides gras oxydés retrouvés dans les LDL oxydées (acides 9- et 13-hydroxyoctadécadiénoïque) et certains dérivés eicosanoïdes oxydés impliqués dans la réponse inflammatoire (Grygiel-Górniak 2014). L'activation des PPAR $\gamma$  participe à la différenciation des préadipocytes en adipocytes et induit l'expression de gènes impliqués dans le catabolisme lipidique (tels que ceux codant pour la lipoprotéine lipase, la translocase des acides gras, l'acylCoA synthase, ou la carnitine acyl transférase 1) et dans la formation adipocytaire des triglycérides (gène de la glycérol kinase adipocytaire). Ce premier groupe de mécanismes favorise donc l'utilisation des triglycérides circulants (sous forme de VLDLs et LDLs) (PPAR $\gamma$ 1) combiné au stockage adipocytaire des acides gras sous forme de triglycérides (PPAR $\gamma$ 2 et  $\gamma$ 3). De plus, le recrutement du PPAR $\gamma$  interfère avec les effets insulino-résistants post-récepteurs de plusieurs cytokines inflammatoires (IL6 et TNF $\alpha$ ), réprime l'expression d'une petite protéine adipocytaire, la résistine, également impliquée dans l'insulino-résistance et en revanche, induit l'expression de l'adiponectine adipocytaire qui favorise la  $\beta$ -oxydation et régule la réponse inflammatoire (Duran-Sandoval et al. 2003). Les PPAR $\beta/\delta$  sont peu utilisés car il n'existe pas d'agonistes efficaces (Chinetti-Gbaguidi, Staels 2017).

Le recrutement des PPAR génère une diminution du transport plasmatique des lipides par les VLDLs et les LDLs et, à l'inverse, une augmentation des modalités de transport inverse du cholestérol (HDLs) grâce aux effets du PPAR $\alpha$  d'une part, mais améliore également la sensibilité à l'insuline en promouvant directement l'utilisation des quelques lipides circulants et surtout l'utilisation du glucose par le cœur, muscles et viscères, en favorisant l'adipogenèse (stockage adipocytaire des triglycérides) et en s'opposant aux effets inflammatoires et insulino-résistants des cytokines par le biais des effets du PPAR $\gamma$  d'autre part [Figure 26].

Dans les cellules cibles, les acides gras libres sont acheminés jusqu'au noyau grâce à des protéines chaperonnes de transport, appelées FABP (« fatty acid binding proteins ») (Furuhashi, Hotamisligil 2008). Les séquences peptidiques de la première FABP découverte (FABP1 ou FABP du foie) (Schroeder et al. 2016) du chien et du chat sont homologues à 90% avec celle de l'Homme (UNIPROT 2011 ; UNIPROT 2013). Il a été montré que les FABP s'associent aux PPARs de façon stable, et ce qui permet la fixation des ligands naturels (acides gras et dérivés oxydés) et conduisent à leur activation (Furuhashi et al. 2015). Les effets

combinés des PPAR $\alpha$  et des PPAR $\gamma$  sur les cellules endothéliales peuvent conduire à une stabilisation de la plaque d'athérosclérose (Duran-Sandoval et al. 2003) tant que les effets inflammatoires et procoagulants secondaires à la formation de cette dernière restent limités (Clarke et al. 1999).

Toutefois, l'affinité des ligands physiologiques des PPAR reste plus faible que celle des agonistes synthétiques (Tibari-Koufany 2015).



**Figure 26 :** Boucle de régulation négative des acides gras libres sur leur distribution au sein de l'organisme : implication des PPAR d'après Laracine 2009 ; Schoonjans, Staels, Auwerx 1996 ; 1996 ; Duran-Sandoval et al. 2003 ; Velkov 2013 ; Ostadal, Nagano, Dhalla 2011 ; Tibari-Koufany 2015 ; Tyagi et al. 2011.

TZ: thiazolidinediones; PPAR: « peroxysome proliferator activated receptors »; f: fibrate; PPRE: « peroxysome proliferator response element »; agl: acides gras libres; TG: triglycérides; VLDL: « very low density lipoprotein »; LDL: « low density lipoprotein »; HDL: « high density lipoprotein »; LPL: lipoprotéine lipase; ABCA1: « ATP Cassette Transporter A1».



### **3. Défaut de capture des LDLs**

Les régulations hormonales interviennent également dans le contrôle de la capture des LDLs circulantes en modulant la densité membranaire des récepteurs physiologiques LRP. Comme la T3 induit la synthèse des récepteurs physiologiques des LDLs (Liu et al. 1986), un hypothyroïdisme s'accompagne d'une augmentation des LDLs. Cette maladie est commune chez le chien, assez rare chez le chat et de fréquence inconnue chez le cheval car souvent confondue avec un syndrome métabolique d'insulino-résistance (März et al. 2017).

Le défaut de capture des LDLs et, par conséquent, leur persistance dans la circulation générale pourrait également être due à des modifications structurales d'origine génétique de l'ApoB100 et des ApoE qui ont été décrites chez l'Homme (Rabès, Varret, Boileau 1997) et chez le porc (Hasler-Rapacz et al. 1994).

### **4. Apports excessifs en exogènes lipidiques**

Une alimentation riche en lipides entraîne, dans un premier temps, un accroissement de la synthèse des chylomicrons juste après la prise alimentaire (cf. *supra*), puis, en raison de l'afflux de lipides dans le foie, une augmentation des VLDLs et des LDLs hépatiques (Dubreuil 2013). De plus, une alimentation riche en graisses augmente la synthèse de FABP chez l'Homme (Dubreuil 2013).

Un tel déséquilibre du profil en lipoprotéines, induit par une alimentation trop riche, caractérisé par, d'une part, une quantité circulante augmentée des VLDLs et des LDLs (permettant une relative extraction des lipides du foie) et, d'autre part, par une diminution de la concentration plasmatique des HDLs (limitant les flux lipidiques des cellules périphériques en direction du foie) a été décrit chez le poney (Bauer et al. 1990) et les femelles en seraient plus souvent affectées (Institut du cheval 1994).

En outre, des apports exogènes massifs peuvent compliquer et aggraver une situation de lipomobilisation associée à une situation de jeûne préalable. Cette combinaison de facteurs conduisant à des anomalies additives du profil lipidique est connue chez les équidés sous le terme de « maladie de l'herbe grasse » (Milne, Doxey, Gilmour 1990). Certains chevaux atteints de fourbure (affection podale caractérisée par une inflammation et une congestion sous cornée causée par un trouble circulatoire, dont l'origine peut être une modification du

régime ayant modifié la flore microbienne (Wolter 1999)), développent un « foie gras » et présentent une augmentation des VLDLs (Ileri-Buyukolu, Guldur 2005). De même, l'intensité de la lipomobilisation est considérablement accrue chez des animaux obèses soumis à un jeûne puis soudainement réalimentés. C'est ainsi qu'une accumulation massive de VLDLs associée à une lipémie de l'herbe grasse est observée chez l'âne obèse (Ileri-Buyukolu, Guldur 2005).

## **II. Anomalies génétiques du profil lipidique**

Plusieurs déficits homozygotes dans l'expression des protéines impliquées dans la formation et la maturation des lipoprotéines ont été identifiées dans l'espèce humaine.

Certaines de ces anomalies génétiques compromettent la « circulation aller » des lipides (cf. *supra*) ou la « circulation retour » des lipides (cf. *supra*).

### **1. Altérations génétiques de la circulation aller**

La « microsomal triglycéride transfert protein » (MTT) est une protéine cytosolique impliquée dans l'association des triglycérides avec les ApoB (ApoB48 et ApoB100), exprimée par les entérocytes et les hépatocytes (Berriot-Varoqueaux et al. 2000). L'expression des gènes de MTT est positivement régulée par le glucose dans les hépatocytes et négativement par les SREBPs (Morral et al. 2007). Un déficit en MTT empêche donc la formation entérocytaire des chylomicrons, appelé abétalipoprotéïnémie (Beaslas 2008), et la formation hépatocytaire des VLDLs (Furuhashi, Hotamisligil 2008). En parallèle, les cellules incapables d'exporter les lipides subissent une surcharge lipidique pouvant conduire à leur lyse (Clarke et al. 1999).

La lipoprotéine lipase, dont l'activateur allostérique est l'ApoCII, est indispensable à la transformation dans la circulation systémique des chylomicrons en chylomicrons « remnants » et des VLDLs en LDLs (cf. *supra*). Un déficit d'expression de la lipoprotéine lipase ou de son activateur allostérique, l'ApoCII, conduit à une persistance anormale dans la circulation sanguine des chylomicrons et des VLDLs (Bergeron, Julien, Murthy 1991).

Chez l'Homme, plus de 50 mutations de la lipoprotéine lipase ont été identifiées (Ginzinger et al. 1996). Même si chez le chat, on observe plus de 90% d'homologie avec l'enzyme humaine

(Ginzinger et al. 1996), seule une mutation ponctuelle, par substitution de la glycine 412 par une arginine générant un déficit enzymatique, a été identifiée dans une colonie de chats (Ginzinger et al. 1999). En plus de l'hyperchylomicronémie, les animaux atteints présentaient un retard de croissance, une pancréatite et des affections oculaires de type uvéite (Ginzinger et al. 1996 ; 1999). La vascularisation rétinienne permet l'accumulation de lipoprotéines dans l'humeur aqueuse normalement transparente. Comme les triglycérides produisent une opalescence (Bourgault 2005) en raison de leurs dimensions gigantesques (cf. *supra*), l'humeur aqueuse prend un aspect blanc crémeux lors d'hypertriglycéridémie qui empêche la vision. Les retards de croissance sont probablement liés à un défaut d'utilisation périphérique des lipides puisqu'il n'y a pas de transporteurs. Bien que les relations de cause à effet entre hypertriglycéridémie et pancréatite ne soient pas clairement établies chez le chien (Hoffman, Creevy, et al. 2018 ; Guyard-Dangremont et al. 1998), on peut noter que des Schnauzers nains ayant eu une pancréatite ont cinq fois plus de chance de présenter une hypertriglycéridémie (Dubreuil 2013). Il est possible que les lésions de cette glande digestive résulteraient d'une surcharge lipidique des cellules (mécanisme de lipotoxicité).

Chez l'Homme, l'hypertriglycéridémie est la cause la plus fréquente de pancréatite aiguë (Masson 2008) et, ces affections peuvent être liées lorsque que la concentration de triglycérides est supérieure à 10 g/l (Masson 2008).

Dans l'espèce canine, on a observé une prévalence plus importante de l'hypertriglycéridémie chez les Schnauzers nains que dans les autres races de chiens (Xenoulis, Steiner 2010). La cause de cette maladie n'est pas clairement déterminée, mais on suppose une origine génétique (Xenoulis, Steiner 2010 ; Mori et al. 2010). Un déficit de la lipoprotéine lipase ou de l'ApoCII a été envisagé et rendrait compte de l'hypertriglycéridémie due à une accumulation des VLDLs et des chylomicrons (Ford 1993). De même, une hypertriglycéridémie sans hypercholestérolémie a été décrite chez des Epagneuls bretons (Johnson 2005) et est supposée correspondre à un défaut de maturation plasmatique des VLDLs et/ou des chylomicrons, lié à une faible activité de la lipoprotéine lipase.

## **2. Altérations génétiques de la circulation retour**

Un abaissement du flux lipidique retour (cf. *supra*) engendre d'un point de vue fonctionnel un défaut d'élimination du cholestérol sous forme d'acides biliaires et peut générer secondairement une mal-assimilation lipidique intestinale. Suivant la protéine déficiente, les concentrations circulantes des HDLs peuvent être augmentées ou, au contraire, effondrées (Weissglas-Volkov, Pajukanta 2010).

Lors d'un déficit homozygote en SRB1 connu chez l'Homme, les HDLs ne sont pas reconnues et persistent au stade HDL2 dans la circulation générale (Trigatti, Hegele 2016), ce qui engendre une hypercholestérolémie. Une hypercholestérolémie avec une augmentation de la bande alpha 2 en électrophorèse (HDL2) sans hypertriglycéridémie associée a été décrite chez des chiens briards (Campbell et al. 2012 ; Watson, Simpson, Bedford 1993) et pourrait résulter aussi d'une diminution de l'expression du SRB1.

A l'inverse, un déficit en ABCA1, indispensable à l'efflux du cholestérol libre des membranes plasmiques et à son association avec les apolipoprotéines, empêche donc la genèse des HDL discoïdales et, *a fortiori*, leur maturation en HDL sphériques. Cette anomalie, appelée Maladie de Tangier, chez l'Homme, se traduit par une circulation globale très faible des HDLs et une hypocholestérolémie (Thomas, Bruckert 1997).

## **3. Altérations génétiques concomitantes des circulations aller et retour**

Dans ce type de cas, le déficit génétique porte sur une protéine impliquée dans la maturation des VLDLs et/ou des HDLs, telles que la CETP et la LCAT.

Chez l'Homme, un déficit en CETP conduit à un ralentissement de la maturation des chylomicrons et des VLDLs par défaut d'enrichissement en stérides provenant directement des HDLs mûres et à une diminution de la concentration circulante des HDLs mûres (HDL2) par défaut d'enrichissement de ces dernières en triglycérides provenant des chylomicrons et des VLDLs. Il est par contre difficile de rechercher une telle anomalie chez le chien, le chat et le cheval puisque ces espèces animales présentent déjà une activité en CETP faible par rapport à l'espèce humaine (cf. *supra*).

Le déficit homozygote en LCAT, appelée la maladie des yeux de poisson chez l'Homme, entraîne une diminution de la formation des stérides à partir des lécithines présentes au sein des VLDLs et/ou des membranes plasmiques, ce qui se traduit respectivement par une diminution des concentrations circulantes des LDLs et des HDLs intermédiaires (HDL3) (Bourcier et al. 2005 ; Luc, Perez-Mendez 1997). L'existence d'opacités cornéennes dues aux dépôts progressifs des VLDLs est à l'origine de la dénomination de « maladie des yeux de poisson ».

Vu que l'ApoAI est l'activateur allostérique de la LCAT, un défaut de son expression conduit à des altérations similaires (Voyiaziakis et al. 1998). Néanmoins, comme cette apolipoprotéine est également mise en jeu dans la reconnaissance des HDLs par les récepteurs hépatiques et que son absence réduit la capture hépatique des HDLs, la baisse de la concentration circulante de ces dernières est moindre par rapport au cas précédent.

Les anomalies développées précédemment sont synthétisées dans le Tableau VIII.

**Tableau VIII :** Synthèse des modifications quantitatives et qualitatives des lipoprotéines selon les espèces (Homme, chien, chat, cheval).

	<b>Affection</b>	<b>Espèce(s) décrite(s)</b>	<b>Variation lipoprotéique dans le plasma</b>
<b>Hypercholestérolémie</b>	Athérosclérose	Homme	↑ LDL
	Diabète sucré de type 2	Homme, chien, chat, cheval	↑ VLDL ↑ LDL
	Lipidose idiopathique hépatique	Chat	↑ VLDL
	Obésité	Homme, chien, chat, cheval	↑ VLDL H/CV/CN : ↑ HDL ↑ LPL CT : ↓ HDL ↓ LPL
	Hypothyroïdisme	Homme, chien	↑ LDL
	Syndrome métabolique équin	Cheval	↑ VLDL ↑ HDL2
	Maladie de l'herbe grasse	Cheval	↑ Lp
	Fourbure	Cheval	↑ VLDL
<b>Anomalies génétiques</b>	Maladie génétique de l'APoB100 et de l'ApoE	Homme, porc	↑ LDL
	Déficit en MTTP	Homme	↓ CM ↓ VLDL
	Déficit LPL	Homme, Chat	↓ CM remnant
	Déficit LPL (?)	Homme Schnauzer nain Epagneul breton	↑ VLDL ↑ CM
	Déficit homozygote en SRB1	Homme	↑ HDL2
	Maladie de Tangier (déficit ABCA1)	Homme	↓ HDL
	Déficit CETP	Homme	↓ HDL2
	Maladie des yeux de poissons (déficit en LCAT)	Homme	↓ LDL ↓ HDL3 ↑ VLDL

CM : chylomicron ; LPL : lipoprotéine lipase ; VLDL : « very low density lipoprotein » ; ABCA1 : « ATP Binding Cassette Transporter A1 » ; LDL : « low density lipoprotein » ; MTTP : « microsomal triglycérade transfert protein » ; HDL : « high density lipoprotein » ; LCAT : lécithine cholestérol acyl transférase ; Lp : lipoprotéine ; CETP : « cholesterol ester transfer protein »



## **Conclusion**

Chez les animaux domestiques, on trouve les mêmes grandes classes de lipoprotéines avec des caractéristiques comparables à celles de l'Homme. L'homologie des différentes apolipoprotéines entre l'Homme et le chien, le chat et le cheval est importante. Néanmoins, aucun IDL n'a été décrit chez les animaux domestiques. Une différence notable est la présence de VLDL à ApoB48, chez le chien et chez le cheval. Une pérennité des LDLs dans la circulation générale est ainsi possible en raison d'une moindre affinité du récepteur à LDL envers l'ApoB48 que l'ApoB100 en association avec l'ApoE.

La proportion des HDLs est forte chez le chien, le chat et le cheval, contrairement à l'Homme ; avec essentiellement des HDLs naissantes ou HDL1 chez le chien et le chat, et des HDL sphériques ou HDL2, chez le cheval. Chez ces animaux domestiques, les HDL3 sont minoritaires parmi les autres HDLs. Les variations des proportions en HDLs sont liées à une forte activité de la LCAT (surtout chez le chien) et une activité réduite de la CETP dans les trois espèces.

Les animaux apparaissent résistants à l'athérosclérose. Par contre, ils sont sensibles à l'obésité et peuvent être atteints de diabète sucré de type 2, lié à une insulino-résistance. Certaines maladies liées à des particularités métaboliques d'espèce leur sont à l'inverse spécifiques comme la lipidose idiopathique hépatique pour le chat et le syndrome métabolique équin ainsi que la fourbure pour le cheval.

Comme l'Homme, les maladies génétiques en lien avec une altération de l'équilibre en lipoprotéines, que ce soit dans la circulation aller ou retour, sont rares mais elles sont faiblement recherchées et étudiées chez les espèces domestiques.







## ANNEXE

**Annexe 1:** Combeaud et al. 2022

**COMBEAUD, BRET et TOUITOU**

Lipoproteins and Cholesterol Transport in Dogs, Cats and Horses - Particular Feature  
Compared to Humans Mini.

*Biomedical Journal of Scientific & Technical Research.* 2022. Vol. 43, n° 2, pp. 34479-34487.

# Lipoproteins and Cholesterol Transport in Dogs, Cats and Horses: Particular Feature Compared to Humans (Mini Review)

Emma Combeaud, Florian Toutou and Lydie Bret\*

Unit of Biochemistry, ENVT, France

\*Corresponding author: Lydie Bret, Unit of Biochemistry, ENVT, 23 chemin des Capelles, 31 076 Toulouse, France



## ARTICLE INFO

Received:  April 09, 2022

Published:  April 20, 2022

**Citation:** Emma Combeaud, Florian Toutou, Lydie Bret. Lipoproteins and Cholesterol Transport in Dogs, Cats and Horses: Particular Feature Compared to Humans (Mini Review). Biomed J Sci & Tech Res 43(2)-2022. BJSTR. MS.ID.006888.

**Keywords:** Lipoproteins; Apolipoproteins; HDL; Dog; Cat; Horse; Atherosclerosis

## ABSTRACT

Lipoproteins are large particles of lipids stabilized by apolipoproteins and they transport lipids in the plasma within the body by specific oriented pathways according to the kind of the lipoproteins. Apolipoproteins have structural and functional roles: they serve as recognition molecules for membrane receptors and are essential partners for enzymes (LPL, LCAT and CETP) that are involved in the metabolism and exchange of lipids. The composition of lipoproteins is slightly different between dogs, cats, horses and humans: VLDLs containing the ApoB48 molecule are identified in dogs and horses. The HDL lipoproteins are the major lipoproteins in animals, but the spherical triglyceride-rich HDL particles are virtually absent because the CETP activity is low. By limiting triglyceride exchanges between lipoproteins, these compositional differences impact the prevalence of atherosclerosis in animals in which the vascular lesions occur secondary to other endocrine and metabolic disorders.

**Abbreviations:** HDL: Protein-Rich Lipoproteins; LDL: Low-Density Lipoproteins; VLDL: Very-Low-Density Lipoproteins; HDL: High-Density Lipoproteins; IDL: Intermediate-Density Lipoproteins; LPL: Lipoprotein lipase; LCAT: Lecithin Cholesterol Acyl Transferase; CETP: Cholesteryl Ester Transfer Protein

## Introduction

Lipoproteins are aggregates of proteins with lipids that serve in the lipid transport and distribution in blood plasma. The main physical properties of lipoproteins, namely density, size and molecular weight are directly related to their respective proportions of lipids and proteins that are the basis for the particle classification. Four major types of lipoproteins have been described in blood in humans and in domestic animals: chylomicrons secreted by the intestinal mucosa, Very-Low-Density Lipoproteins (VLDL) formed by the liver and progressively converted into Low-Density Lipoproteins (LDL), and High-Density Lipoproteins (HDL) formed by the liver and other organs. The triglyceride-rich chylomicrons and triglyceride-rich VLDL are characterized by a low density,  $d < 0.96$  and  $d < 1.006$  respectively, whereas the Protein-Rich Lipoproteins

(HDL) exhibit the highest density, comprised between 1.063 and 1.21 in humans (Table 1) [1-3]. The distinct kinds of lipoproteins are involved in oriented distribution and metabolism of lipids and particularly of cholesterol (free or esterified) within the organism both because of a tissue-specific assembly and distinct recognition pathways. Basically, chylomicrons, produced by the intestinal mucosa from dietary fat and secreted into lymph, deliver fatty acids to muscle and adipose tissue after the endothelial lipoprotein lipase action and bring dietary cholesterol to the liver. In a second step, triglyceride-rich VLDL particles are formed by the liver and are progressively converted in LDL by molecular rearrangements, including gains in apolipoproteins and in cholesteryl esters from HDLs and depletion in triglycerides in the bloodstream.

Table 1: Overall chemical composition and principal physical properties of lipoproteins in humans [1,9,16].

	Chylomicrons	VLDL	LDL	HDL
Chemical composition (in %)				
Triglycerides	87	55	8	1
Phospholipids	8	20	24	24
Free cholesterol	1.5	10	8	5
Cholesteryl esters	2	5	35	15
Proteins	1.5	10	25	55
Density	0.92 - 0.96	0.95 - 1.006	1.019 - 1.063	1.063 - 1.210
Diameter (nm)	75 - 600	28 - 75	17 - 26	< 10
Molecular weight (10 <sup>6</sup> D)	500	5 - 100	2 - 3.5	0.2 - 0.32

**Note:** VLDL : Very Low Density Lipoprotein; LDL: Low Density Lipoprotein; HDL: High Density Lipoprotein

The cholesterol-rich LDL particles are later engulfed by peripheral cells throughout a receptor-dependent mechanism whereas the HDL particles made by various cells transport excess cholesterol back to the liver where it is catabolized in biliary acids and eliminated in the feces [1,4]. Apolipoproteins, circulating enzymes and specific receptors are largely implicated in the metabolism and disposal of lipoproteins from blood [1,5]. If one of these components is impaired, dyslipidemia may occur and lead to various lipid deposits in tissues, atherosclerosis and/or cardiovascular diseases in humans [1,5,6]. Except for Intermediate-Density Lipoproteins (IDL) [7], all kinds of lipoproteins with overall same molecular characteristics are found in dogs, cats and horses [8] but surprisingly, primary atherosclerotic dyslipidemia are rarely observed in these domestic animals. The present mini review aims to compare the apolipoproteins components with human molecules, to emphasize some marked differences in cholesterol transport and to correlate the major dyslipidemias occurring in the three animal species to eventual anomalies in the lipoprotein metabolism.

### Structures and Composition of Lipoproteins - Roles of Apolipoproteins

Lipoproteins are spherical macromolecules that share a same general structure consisting of a hydrophobic core of triacylglycerols and cholesteryl esters surrounded by an amphipathic shell of apolipoproteins and amphipathic lipids, phospholipids (phosphatidyl-cholines and sphingomyelins) and free cholesterol. The formation of spherical droplets rather than bilayer vesicles is linked to the apolipoprotein components. Indeed, apoproteins contain many segments of  $\alpha$ -helix whose polar and/or ionized side chains are markedly aligned along one side and interact with

ionized groups of phospholipids or with other polar surrounding molecules and whose non polar side chains are distributed on the opposite face of the helical cylinder and are associated with acyl residues of phospholipids by hydrophobic interactions [1,5]. Therefore, the  $\alpha$ -helix segments float on the phospholipid surfaces like tree trunks on a river [5]. Consecutively, the more abundant the apolipoproteins, the more the particles are stable and tend to adopt a discoidal shape like nascent HDLs, while the aggregates are less stable when the lipid core is large, and the amphipathic shell is thin as in chylomicrons and in VLDLs [9].

Various apolipoproteins have been identified and they are designated according to the Alaupovic nomenclature by an alphabetical letter followed by a roman numeral in the case of variants [9]. The most common are ApoA (A<sub>I</sub>, A<sub>II</sub>, A<sub>III</sub> and A<sub>IV</sub>), ApoB (B<sub>48</sub> and B<sub>100</sub>), ApoC (C<sub>I</sub>, C<sub>II</sub> and C<sub>III</sub>) and ApoE. Two isoforms of the ApoB exist: B<sub>100</sub> and B<sub>48</sub>. ApoB<sub>48</sub>, having 48% homology with liver ApoB<sub>100</sub>, is a truncated form due to alternative splicing of mRNA specifically carried out by the cells of the intestinal mucosa [10,11]. Other apolipoproteins (ApoF, ApoI...) have also been evidenced. Some of these have even been discovered recently such as ApoO [12] but they are scarcely found within lipoproteins and play only minor roles. The distribution of the main apolipoproteins in the different types of lipoproteins is shown in Table 2. In addition to the determining role on the overall shape of lipoproteins, the conformation of apoproteins may also be responsible for their allosteric effects on various enzymes and proteins involved in the fate of the particles (Table 3). For example, the ApoAI conformation influences more or less greatly the LCAT activity that catalyzes the formation of cholesteryl esters by transfer of an acyl group from lecithin to free cholesterol.

Table 2: Distribution of common apolipoproteins within lipoprotein particles and changes in the lipid composition according to their fate in blood [1,9,16].

	Chylomicrons	VLDL	HDL
Nascent	B <sub>48</sub>	B <sub>100</sub>	No ApoB ApoA <sub>I</sub> , A <sub>II</sub> , A <sub>III</sub>
	ApoA <sub>I</sub> , A <sub>II</sub> , A <sub>IV</sub>	ApoC <sub>I</sub> , C <sub>II</sub> , C <sub>III</sub>	ApoC <sub>I</sub> , C <sub>II</sub> , C <sub>III</sub> ApoE
	Large triglyceride core	Large triglyceride core	Rich in phospholipids and free cholesterol
Mature	Gains in ApoC and Apo E Some losses of ApoA	Gains in ApoC and Apo E	Gains in ApoA Losses of ApoC and ApoE
	Losses of triglycerides Gains in cholesteryl esters	Losses of triglycerides Gains in cholesteryl esters	Formation of cholesteryl esters, thereafter exchange with triglycerides
	Become <b>remnant</b> particles	<b>Become IDL then LDL</b>	

**Note:** VLDL: Very Low Density Lipoprotein; IDL: Intermediate Density Lipoprotein; LDL: Low Density Lipoprotein; HDL: High Density Lipoprotein.

Table 3: Special functions of apolipoproteins in metabolism of lipoproteins [9,11,12,14-16,18].

		Particle assembly	Special functions in			Particle recognition
			Enzyme activity			
			LCAT	LPL	CETP	
ApoA	A <sub>I</sub>	Nascent HDL	Activation		Activation	Binding to SR-B1 (HDL recognition)
	A <sub>II</sub>				Inhibition	
	A <sub>IV</sub>				Activation	
ApoB	B <sub>48</sub>	Chylomicron				Binding to B <sub>2</sub> R (Remnant recognition)
	B <sub>100</sub>	VLDL				Binding to LR (LDL recognition)
ApoC	C <sub>I</sub>				Inhibition	
	C <sub>II</sub>			Activation		
	C <sub>III</sub>			Inhibition		
ApoE						Binding to LR (LDL recognition)
						Binding to LRP (Remnant recognition)

**Note:** SR-B1: Scavenger Receptor B1; LR: LDL Receptor; LRP: LDL receptor Related Proteins; VLDL: Very Low Density Lipoprotein; LDL: Low Density Lipoprotein; HDL: High Density Lipoprotein; LCAT: Lecithin Cholesterol Acyl Transferase; LPL: Lipoprotein lipase; CETP: Cholesteryl Ester Transfer Protein.

ApoA<sub>I</sub> is composed of 10 α-helix segments organized into two antiparallel rings linked by disulfide bridges and at least two distinct conformations have been identified. LCAT activation is stronger when ApoA<sub>I</sub> is in a 5/5 conformation (the 5<sup>th</sup> segment of the first ring is connected to the 5<sup>th</sup> segment of the second ring) than when it is in a 5/2 conformation (the 5<sup>th</sup> segment of the first

ring is connected to the 2<sup>nd</sup> segment of the second ring) [13]. Therefore, a LCAT deficiency as well as a deficit in ApoA<sub>I</sub> may lead to abnormalities in HDL maturation and indirectly in VLDL blood transformation (see below). The particle attack by lipoprotein lipases from endothelia only occurs when the lipoprotein gains ApoC<sub>II</sub>, a specific activator of the enzyme, leading to a release of fatty

acids by hydrolysis of triglycerides and to a subsequent shrinkage of the lipid core. The triglyceride-rich particles (chylomicrons and VLDL) accumulate in the bloodstream even far from post-prandial periods when the lipoprotein lipase activity fails [14,15]. Plasma CETP (Cholesteryl Ester Transfer Protein) promotes the transfer of cholesteryl esters from HDLs to triglyceride-rich particles in exchange for triglycerides. A low CETP activity is associated with a decrease in LDL cholesterol and also with a disruption in HDL remodeling [16].

Some apolipoproteins also serve as recognition molecules for membrane receptors (Table 3). Several receptors have been identified for the lipoprotein uptake based on the ability to specifically bind some apolipoproteins. The hepatic LRP1 (LDL receptor Related Protein 1) binds ApoE but not ApoB<sub>100</sub> and it mediates the uptake of ApoE containing particles, including chylomicron remnants and IDLs but it is not involved in the LDL clearance from blood [17]. The well-known LR (LDL receptor) also called ApoB/E receptor recognizes ApoE and ApoB<sub>100</sub> (but not ApoB<sub>48</sub>) only when its binding domain has become available after progressive transformation of VLDLs. Therefore, it mediates the endocytosis of cholesterol-rich LDLs by peripheral cells [18] and also of chylomicron remnants in the liver to a lesser extent [17,18]. However, chylomicron remnants and LDL receptor-mediated endocytosis can be blocked by the presence of ApoC<sub>ii</sub> (essential for lipoprotein lipase activity) and that is why lipoproteins still rich in triglycerides are not prematurely removed [1]. In addition, the

modified LDLs, i.e. glycosylated or oxidized, become able to bind to the LR [4,6]. The HDL particles are metabolized in the liver after uptake by a specific receptor SR-B1 (Scavenger Receptor B1) by interacting with ApoA<sub>I</sub> [19,20].

#### Apolipoproteins and Lipoprotein Associated Enzymes in Dogs, Cats and Horses (Table 4)

The ApoB<sub>100</sub> and ApoB<sub>48</sub> have been identified in the domestic animals and are identical to the human proteins [2,11,21-25]. However, the truncated ApoB form is markedly expressed both in the intestine and the liver in the dog and the horse [2,11,23,24,26] contrarily to the human and the cat [21]. The proportions of VLDL containing ApoB<sub>48</sub> or ApoB<sub>100</sub> are equal in the dog [27]. Although the ApoB<sub>48</sub> containing lipoproteins are recognized by specific VLDL receptors [28] with a lower affinity than those containing ApoB<sub>100</sub> [29], the VLDL receptor-mediated endocytosis is strong enough to considerably reduce circulating VLDLs [28] and indirectly LDLs in the dog. Consequently, it is considered that lipoprotein particles having ApoB<sub>48</sub> are preferentially removed from blood throughout the VLDL receptor whereas those having ApoB<sub>100</sub> are progressively transformed into LDL particles and eliminated from blood by the classical LDL capture pathway [24]. Some dog breeds such as beagle and miniature Schnauzer exhibit hypertriglyceridemia associated to a drastic reduction in the LDL/VLDL ratio [30] but the origin of this dyslipidemia is still unknown and the respective proportions of ApoB<sub>48</sub> and ApoB<sub>100</sub> in VLDLs have not yet been established.

Table 4: Plasma lipoproteins and cholesterol concentrations in dogs, cats and horses.

	Dog	Cat	Horse
Cholesterolemia (mmol/l)	3.5 - 7.0 [8]	2.5 - 3.4 [8]	1.9 - 3.9 [8]
(VLDL+LDL) / HDL	0.26 [11]	0.47 [11]	0.44 [11]
VLDL and LDL particularities	No IDL [7] Presence of ApoB <sub>48</sub> containing VLDLs [11,24,27]	No IDL [11]	No IDL [7] Presence of ApoB <sub>48</sub> containing VLDLs [11,24] 3 groups (by increasing density) : LDL <sub>1</sub> , LDL <sub>2</sub> (major), LDL <sub>3</sub> [25]
Main HDL subgroup	HDL <sub>3</sub> [44]	HDL <sub>1</sub> and HDL <sub>3</sub> [42]	HDL <sub>3</sub> [46]
LCAT activity (Compared to human)	Greater [30,44]	Unknown	Similar [46]
CETP activity (Compared to human)	Lower [30,37,45]	Lower [45]	Lower [25,45]

**Note:** VLDL: Very Low Density Lipoprotein; IDL: Intermediate Density Lipoprotein; LDL: Low Density Lipoprotein; HDL: High Density Lipoprotein; HDL<sub>1</sub>: Discoidal nascent HDL; HDL<sub>3</sub>: Cholesteryl ester-enriched HDL; HDL<sub>2</sub>: Triglyceride-enriched and cholesterol depleted HDL; LCAT: Lecithin Cholesterol Acyl Transferase; CETP: Cholesteryl Ester Transfer protein.

In horses, as the VLDL particles converge with LDLs in the  $\beta$  zone on electrophoresis, it is difficult to measure their circulating concentrations [31,32]. Nevertheless, three subgroups of LDL particles [33], LDL<sub>1</sub>, LDL<sub>2</sub> and LDL<sub>3</sub> respectively named according to an increasing density have been evidenced in horses since 1993 [25]. As the LDL<sub>2</sub> fraction is predominant [22,25], it is suggested that the blood LDL maturation is rather slow. The ApoA [23,26] and ApoC [3,23,26] subtypes and ApoE [23] have been characterized in lipoprotein particles in the dog and the horse. These apolipoproteins show strong homology with human proteins despite small differences. In dogs, ApoA<sub>IV</sub> is smaller than the human homolog [34], the ApoA<sub>I</sub> genomic sequence has 83% homology with the human DNA sequence although the two proteins have a quite similar structure [35,36]. The ApoA<sub>II</sub> is quite identical to the human protein [37] and presents a homodimer conformation in dogs and horses like in humans [38]. By contrast, the apolipoprotein sequences are poorly studied in cats. The small number of studies conducted in the species may be linked to the nibbling feeding behavior, leading to impossible measurement of circulating lipoprotein concentrations in the post-prandial periods [39].

The major apolipoprotein in the HDL particles is the ApoA, in animals [22,37] as in humans [19,20]. Indeed, this protein plays an important role in HDL biogenesis in the peripheral cells by association with membrane lipids (free cholesterol and phospholipids) and interaction with the ATP-binding cassette protein A1 (ABCA1) [19]. The resulting nascent particle, called HDL<sub>1</sub>, adopts a discoidal shape, containing a segment of phospholipid bilayer that is protected from water exposure by two ApoA, molecules arranged in an anti-parallel, double-belt conformation around the edge of the disc [19,20]. Thereafter, because of the action of LCAT activated by the ApoA<sub>V</sub>, the cholesteryl ester enriched lipid core becomes larger and ovoid, leading to spherical HDL particles called HDL<sub>2</sub>, stabilized by the flexible ApoA, that bends and forms a surrounding trefoil scaffold structure [19,20]. Finally, the CETP protein mediates exchanges of cholesteryl esters from HDLs and triglycerides from chylomicrons and VLDLs, leading to triglyceride-enriched and cholesterol-depleted HDL particles, totally spherical, called HDL<sub>3</sub> [40]. The CETP efficiency is markedly high in humans since it would allow the transfer of more than 70% of the newly formed cholesteryl esters [12]. The major lipoproteins in dogs, cats and horses are HDL particles unlike in humans where cholesterol is mainly associated with LDLs [11,25, 41-43]. The proportions of HDL particles are superior to 65% in dogs and cats, and 60% on

average in horses in which they can even reach 80% in a few studies [31].

In Cairn Terriers, 82% of cholesterol is transported by HDLs and the hypercholesterolemia of Shetland sheepdogs would be linked to high circulating HDL concentrations [44]. More interestingly, the most commonly encountered HDL particles in dogs have a relatively spherical shape, remain rich in cholesteryl esters and correspond to the human HDL<sub>3</sub> subgroup while nascent (HDL<sub>1</sub>) and triglyceride-rich mature (HDL<sub>2</sub>) HDL lipoproteins are minor fractions [44]. Two distinct HDL fractions are also identified in cats and are assimilated to nascent discoidal HDLs and to cholesteryl ester rich particles, respectively. As in dogs, triglyceride-enriched particles are scarcely observed [42]. In parallel, a greater HDL associated LCAT activity is found in dogs than in humans [30,44] whereas the CETP efficiency appears depressed in dogs and in cats [30,37,45]. Despite a LCAT activity identical in horses and in humans, HDL<sub>3</sub> subgroup particles are predominant in horses [46] and the low frequency of triglyceride enriched HDLs may be related to low CETP activity [25,45].

#### **Major Dyslipidemias and Associated Anomalies in Lipoprotein Metabolism in Dogs, Cats and Horses**

The Table 5 list the major dyslipidemias occurring in animal species and the probable relation with impairment in the fate of lipoproteins. Atherosclerosis in the domestic animals, particularly in dogs, is described secondary to endocrine diseases [47]. First, insulinopenia due to pancreatic failure observed in natural pancreatitis [27,48] or experimentally induced by oleic acid in dogs [35] leads to an exaggerated fatty acid metabolism and consequently to an amplified biogenesis of VLDL lipoproteins mainly containing ApoB<sub>100</sub> and ApoA<sub>V</sub> by the liver. Insulin resistance occur in type 2 diabetes mellitus in cats, dogs and horses as in humans [49,50] and in chronic obesity [49,51-56] or it is coupled with an exacerbated secretion of hyperglycemic hormones such as glucagon after a prolonged fast and glucocorticoids in primary hyperadrenocorticism [48,49]. In every of these situations, insulin resistance causes excessive lipomobilization throughout transacylase inhibition and lipase activation in adipocytes and thereafter increased hepatic biogenesis of VLDLs later transformed in LDL in bloodstream [48,49]. Increased lipoprotein lipase activity and elevated blood concentrations of HDL particles that provide the allosteric enzyme activator ApoC<sub>II</sub> molecules are coupled to increased blood VLDLs during chronic obesity in horses [46,57] and dogs [53]. On the other hand, decreases in HDL particles [56,58] and in lipoprotein lipase activity [47] are noted in obese cats.



Table 5: Dyslipidemias and relations with lipoprotein metabolism in domestic animals (dogs, cats and equines).

	Biochemical pathways		Animal species / anomalies in lipoproteins
Hypercholesterolemia and metabolic disorders with atherosclerosis	Insulinopenia / Pancreatitis		Dogs Increases in VLDLs and LDLs
	Insulin resistance	Type 2 DM	Dogs, Cats, Horses
		Chronic obesity	Increases in VLDLs and LDLs
		Prolonged fast	Increases in HDLs and in LPL in dogs and horses
		Hyperadrenocorticism	Decreases in HDLs and in LPL in cats
		Hepatic lipidosis	Cats Increase in VLDLs
	EMS	Equines	
Grass sickness	Increases in VLDLs and HDL <sub>2</sub> s		
Laminitis			
Failure in LDL capture		Dogs	
hypothyroidism		Increase in LDLs	
Hypercholesterolemia and genetic abnormalities	Mutations in ApoB <sub>100</sub> or ApoE		Pigs Increase in LDLs
	Deficit in LPL or ApoC <sub>II</sub>		Cats and Dogs (Miniature Schnauzer, Brittany Spaniel) Increases in CMs and VLDLs
	Deficit in SR-B1		Dogs (Briard) Increase in HDL <sub>2</sub>

**Note:** CM : Chylomicron ; VLDL: Very Low Density Lipoprotein; IDL: Intermediate Density Lipoprotein; LDL: Low Density Lipoprotein; HDL: High Density Lipoprotein; HDL<sub>1</sub>: Discoidal nascent HDL; HDL<sub>2</sub>: Cholesteryl ester enriched HDL; HDL<sub>3</sub>: Triglyceride enriched and cholesterol depleted HDL; LPL: Lipoprotein lipase; SR-B1: Scavenger Receptor B1; DM: Diabetes mellitus; EMS: Equine metabolic syndrome

Cats are particularly susceptible to hepatic lipidosis. This metabolic disease, considered as the second cause of hepatic fat overload, occurs after an episode of anorexia in obese cats and may result from a dietary taurine deficiency [59]. Despite a high capacity to secrete VLDL particles (from 2% of circulating lipoproteins in healthy cats to 19% in diseased animals) [59], fats and especially cholesteryl esters accumulate in hepatocytes, suggesting impairment in cholesterol elimination. While cholic acid can be conjugated with either glycine or taurine for biliary elimination in humans, dogs and horses, only tauryl-cholate exists in cats [60]. Consequently, a lack of taurine or impaired tauryl transferase activity may contribute to cholesterol accumulation in depleted animals. A prolonged fasting induces a severe hyperlipidemia in horses known as equine metabolic syndrome [49] that is coupled with a laminitis predisposal [61]. Hyperlipidemia is caused by increases in blood VLDLs and in mature HDL<sub>2</sub> particles [49]. These two specific pathological situations in cats and in equines

are often aggravated by a massive dietary fat intake following a fasting period: an increased chylomicron secretion by intestine is added to the previously described abnormalities of the circulating lipoprotein concentrations. The mixed metabolic disorder is called grass sickness in equines [62] and obese donkeys are particularly susceptible to it [52].

By increasing the life span of lipoproteins circulating in the bloodstream, a failure in the LDL capture by peripheral cells promotes chemical modifications (oxidation and glycation) and enhances the risk for atherosclerosis. If genetic mutations of the LDL receptor, leading to familial hypercholesterolemia, are well known in humans, such inherited disorders of the receptor molecules have not been identified in domestic animals. In these later, a low LDL receptor density on cell membranes is related to some endocrine deregulations; as T3 induces the LDL receptor expression, atherosclerosis can complicate hypothyroidism, frequently in dogs and probably also in horses although often confused with

equine metabolic syndrome [48]. Additionally, genetic structural abnormalities of the ApoB<sub>100</sub> and/or ApoE molecules, that prevent binding to the LDL receptor have been reported in humans and pigs [63,64] but not in pets and horses.

Some genetic alterations in lipoprotein metabolism are scarcely reported in domestic animals. Although more than 50 mutations in the gene coding for the lipoprotein lipase have been detected in humans and though the feline DNA and protein sequences have at least 90% homology with human molecules [39], a single glycine-to-arginine substitution at position 412, leading to enzyme deficiency, has been demonstrated in a cat colony [65]. The marked increase in circulating concentrations of chylomicrons and VLDL particles is correlated with clinical deleterious signs such as uveitis (due to the large lipoprotein accumulation in the aqueous humor) [39,65], growth delay (linked to a deficient peripheral utilization of lipids) and pancreatic lesions (resulting from mechanisms of lipotoxicity) [45,66-68]. Some dog breeds such as Miniature Schnauzers [30] or Brittany Spaniels [69], seem genetically predisposed to developing hypertriglyceridemia. Deficits in the lipoprotein lipase activity or in ApoC<sub>II</sub> molecules are suspected [70]. A few cases of hypercholesterolemia characterized by an increase in mature (HDL<sub>2</sub>) concentrations have been reported in Briard dogs [49,71]. A decreased expression of SRB1 receptors has been hypothesized.

## Conclusion

The same kinds of lipoproteins with identical physical properties are present in humans and in domestic animals although IDL particles have been not identified in dogs, cats and horses. Animal apolipoproteins have a great homology with human molecules and share similar functions in stabilizing lipoprotein particles, regulating activity of enzymes involved in their maturation and recognition by specific membrane receptors. However, two types of VLDL particles, one containing the ApoB<sub>48</sub> molecule the other the ApoB<sub>100</sub>, are identified in the dog and in the horse; the fate of the triglyceride rich particles may depend on the nature of the ApoB molecule. Unlike the humans, the HDL particles are predominant in domestic animals, the major fractions being nascent discoidal and intermediate (rich in cholesteryl esters) spherical particles according to the LCAT activity, especially high in dogs. Mature spherical triglyceride-rich HDL particles are virtually absent in domestic animals because of a low CETP activity. In relation with such specificities in lipoprotein metabolism, atherosclerosis in domestic animals only occurs secondary to endocrine and metabolic disorders, some of them being species-specific, such as hepatic lipidosis in cats and equine metabolic syndrome.

## References

1. Mc Gilverny RW, Goldstein GW (1983) Chapter 29 Turnover of fats and lipoproteins: the cholesterol connection (3<sup>rd</sup> Edn.), In: Mc Gilverny RW and Goldstein GW (Eds.), Biochemistry a functional approach WB Saunders Company, Philadelphia, pp. 555-571.
2. Shah AS, Tan L, Jon JL, Davidson WS (2013) Proteomic diversity of high-density lipoproteins: our emerging understanding of its importance in lipid transport and beyond. *J Lip Res* 54(10): 2575-2585.
3. Siri Tarino PW, Krauss RM (2016) The early years of lipoprotein research from discovery to clinical application. *J Lip Res* 57(10): 1771-1777.
4. Bret L, Delcamps C (2020) La circulation des lipides les lipoprotéines. *Biochimie structural Cours, fiches et QCM Ellipses 2020. PASS licence santé*, pp. 306-356
5. Voet D, Voet JG (1998) Biochimie Protéines liées aux lipides et lipoprotéines. *Biochimie*. In: Voet D and Voet JG (Eds.), De Boeck university, France, pp. 314-325.
6. Bonnet J (2005) Athérosclérose. *EMC Cardiologie* 2(4): 436-458.
7. Oda H, Mori A, Hirowatari Y, Takoura T, Manita D, et al. (2017) Cholesterol concentrations in lipoprotein fractions separated by anion-exchange-high-performance liquid chromatography in healthy dogs and dogs with hypercholesterolemia. *Res Vet Sci* 114: 163-169.
8. Kaneko JJ, Harvey JW, Bruss ML (2008) Clinical biochemistry of domestic animals. Academic Press.
9. Delignette E (1993) Apoprotéines et nutrition Thèse de pharmacie. Grenoble Université Joseph Fournier.
10. Botham KM, Weil A, Rodwell VW, Kennelly PJ, Bender DA (2017) *Biochimie de Harper De Boeck Supérieur*.
11. Greeve J, Altkemper I, Dieterich JH, Greten H, Windler E (1993) Apolipoprotein B mRNA editing in 12 different mammalian species: hepatic expression is reflected in low concentrations of apoB-containing plasma lipoproteins. *J Lip Res* 34(8): 1367-1383.
12. Lamant M (2006) Caractérisation d'une nouvelle apolipoprotéine humaine, l'Apo O Thèse de pharmacologie. Toulouse Université Paul Sabatier Toulouse III.
13. Cooke AL, Morris J, Melchior JT, Street SE, Jerome WG, et al. (2018) A thumbwheel mechanism for APOA1 activation of LCAT activity in HDL. *J Lip Res* 59(7): 1244-1255.
14. Lund-Katz S, Murley YM, Yon E, Gillotte KL, Davidson WS (1996) Comparison of the structural and functional effects of monomeric and dimeric human apolipoprotein A-II in high density lipoprotein particles. *Lipids*. 31(11): 1107-1113.
15. Gong EL, Stoltzfus LJ, Brion CM, Murugesu D, Rubin EM (1996) Contrasting *in vivo* effects of murine and human Apolipoprotein A-II role of monomer versus dimer. *J Biol Chem* 271(11): 5984-5987.
16. Nakajima K, Nagamine T, Fujita MQ, Ai M, Tanaka A, et al. (2014) Apolipoprotein B-48. In *Adv in Clin Chem Elsevier* 64: 117-177.
17. Cooper AD (1997) Hepatic uptake of chylomicron remnants. *J Lip Res* 38(11): 2173-2192.
18. Vergès B (2018) Le métabolisme des lipoprotéines. *Méd Clin Endocrinol Diab* 2: 7.
19. Zhou L, Li C, Gao L, Wang A (2015) High density lipoprotein synthesis and metabolism (Review). *Mol Med Rep* 12(3): 4015-4021.
20. Shen WJ, Azhar S, Kraemer FB (2018) SR-B1 a unique multifunctional receptor for cholesterol influx and efflux. *Annu Rev Physiol* 10 (80): 95-116.
21. Yu L, Boyle P, Schneider JA, Segawa E, Wilson RS, et al. (2013) APOE ε4, Alzheimer's disease pathology, cerebrovascular disease, and cognitive change over the years prior to death. *Psychol Aging* 28(4): 1015-1023.
22. Watson TDG (1991) Lipoprotein metabolism in the Horse. PhD Ann Arbor ProQuest Dissertations & Theses.
23. Lalla OF, Gofman JW (2006) Ultracentrifugal analysis of serum lipoproteins. *Methods Biochem Anal* 1: 459-478.

24. Jeusette I, Istasse L, Diez M (2004) Métabolisme lipidique et hyperlipémies chez le chien. *Ann Méd Vét* 148: 79-89.
25. Watson TDG, Packard CJ, Shepherd J (1993) Plasma lipid transport in the horse (*Equus caballus*) *Comp Biochem. Physiol Part B Comp Biochem* 106(1): 27-34.
26. Xiangdong L, Yuanwu L, Hua Z, Liming R, Qiuyan L, et al. (2011) Animal models for the atherosclerosis research: a review. *Protein Cell* 2(3): 189-201.
27. Chikamune T, Katamoto H, Nomura K, Ohashi F (1998) Lipoprotein profile in canine pancreatitis induced with oleic acid. *J Ve Med Sci* 60(4): 413-421.
28. Dieckmann M, Dietrich ME, Hertz J (2010) Lipoprotein receptor an evolutionarily ancient multifunctional receptor family. *Biol Chem* 391(11): 1341-1363.
29. Hui DY, Innerarity TL, Milne RW, Marcel YL, Mahley RW (1984) Binding of chylomicron remnants and beta-very low-density lipoproteins to hepatic and extrahepatic lipoprotein receptors A process independent of apolipoprotein B48. *J Biol Chem* 259(24): 15060-15068.
30. Xenoulis PG, Steiner JM (2010) Lipid metabolism and hyperlipidemia in dogs. *Vet J* 183(1): 12-21.
31. Leat WME, Northrop CA, Buttress N, Jones DM (1979) Plasma lipids and lipoproteins of some members of the order perissodactyla. *Comp Biochem Physiol Part B Comp Biochem* 63(2): 275-281.
32. Asadi F, Asadian P, Shahriari A, Pourkabar M, Kazemi A (2011) Serum lipid and lipoprotein patterns of iranian horses. *Rev Sci Techn OIE* 30(3): 955-960.
33. Champain D (2012) Métabolisme des lipoprotéines et biomarqueurs dans les maladies cardiovasculaires. Diplôme d'ingénieur CNAM. Lille Conservatoire national des arts et des métiers 30(3): 955-960.
34. Weisgraber KH, Bersot TP, Mahley RW (1978) Isolation and characterization of an apoprotein from the d<1.006 lipoproteins of human and canine lymph homologous with the rat A-IV apoprotein. *Biochem Biophys Res Comm* 85(1): 287-292.
35. Swaney JB (1980) Characterization of the high-density lipoprotein and its major apoprotein from human, canine, bovine and chicken plasma. *Biochem Biophys Acta* 617(3): 489-502.
36. Demoor L (1996) Conception d'un modèle synthétique d'apolipoprotéine - Application à l'étude des propriétés physico-chimiques et biologiques d'un domaine de l'apolipoprotéine A-1. Thèse pour l'obtention du titre de Docteur de l'université des sciences et technologie de Lille Université des sciences et technologie de Lille.
37. Hollanders B, Mougou A, N Diaye F, Hentz E, Aude X, et al. (1986) Comparison of the lipoprotein profiles obtained from rat, bovine, horse, dog, rabbit and pig serum by a new two-step ultracentrifugal gradient procedure. *Comp Biochem Physiol B Comp Biochem* 84 (1): 83-89.
38. Puppione DL, Fisher WH, Park M, Whitelegge JP, Schumaker VN, et al. (2004) Sequence of horse (*Equus caballus*) apoA-II. Another example of a dimer forming apolipoprotein. *Comp Biochem Physiol Part B Biochem Mol Biol* 138(3): 213-220.
39. Ginzinger DG, Lewis ME, Ma Y, Jones BR, Liu G, et al. (1996) A mutation in the lipoprotein lipase gene is the molecular basis of chylomicronemia in a colony of domestic cats. *J Clin Invest* 97(5):1257-1266.
40. Eieenberg S (1984) High density lipoprotein metabolism. *J Lip Res* 25: 1017-1058.
41. Chapman MJ (1980) Animal lipoproteins chemistry structure and comparative aspects. *J Lip Res* 21(7): 789-853.
42. Demacker PNM, Van Heijst PJ, Hak Lemmers HLM, Stalenhoef AFH (1987) A study of the lipid transport system in the cat, *Felis domesticus*. *Atherosclerosis* 66(2): 113-123.
43. Watson TDJ (1996) Lipoprotein metabolism in dogs and cats. *Comp Haematol Internat* 6(1): 17-23.
44. Downs LG, Bolton CH, Crispin SM, Wills JM (1993) Plasma lipoprotein lipids in five different breeds of dogs. *Res Vet Sci* 54(1): 63-67.
45. Guyard Dangremont V, Desrumaux C, Gambert P, Lallemand C, Lagrost L (1998) Phospholipid and cholesteryl ester transfer activities in plasma from 14 vertebrate species. Relation to atherogenesis susceptibility. *Comp Biochem Physiol Part B Biochem Mol Biol* 120(3): 517-525.
46. Coleman MC, Walzem RL, Kieffer AJ, Minamoto T, Suchodolski J, et al. (2019) Novel lipoprotein density profiling in laminitic, obese and healthy horses. *Dom An Endocrinol* 68: 92-99.
47. Liu SK, Tilley LP, Tappe JP, Fox PR (1986) Clinical and pathologic findings in dogs with atherosclerosis: 21 cases (1970-1983). *J Am Vet Med Assoc* 189(2): 227-232.
48. Marz W, Kleber ME, Scharnagi H, Speer T, Zewinger S, et al. (2017) HDL cholesterol reappraisal of its clinical relevance. *Clin Res Cardiol* 106(9): 663-675.
49. Campbell TW, Thrall MA, Allison R, Weiser G (2012) *Veterinary Hematology and Clinical Chemistry (2nd Edn.)*, In: Campbell TW, Thrall MA, Allison R, Weiser G (Eds.), Wiley-Blackwell, USA.
50. Furuhashi M, Hotamisligil GS (2008) Fatty acid-binding proteins role in metabolic diseases and potential as drug targets. *Nat Rev Drug Discov* 7(6): 489-503.
51. Mc Kenzie HC (2011) Equine Hyperlipidemias. *Vet Clin North Am Eq Pract* 27(1): 59-72.
52. Ileri Buyukolu T, Guldur T (2005) Dyslipoproteinemias and their clinical importance in several species of domestic animals. *J Am Vet Med Assoc* 227(11): 1746-1751.
53. Tropf M, Nelson OL, Lee PM (2017) Weng HY Cardiac and metabolic variables in obese dogs. *J Vet Intern Med* 31(4): 1000-1007.
54. Bauer JE, Meyer DJ, Campbell M, Mc Murphy R (1990) Serum lipid and lipoprotein changes in ponies with experimentally induced liver disease. *Am J Vet Res* 51(9): 1380-1384.
55. Bailhache E, Nguyen P, Krempf M, Siliart B, Magot T, et al. (2003) Lipoproteins abnormalities in obese insulin-resistant dogs. *Metabolism* 52(5): 559-564.
56. Hoenig M, Wilkins C, Holson JC, Ferguson DC (2003) Effects of obesity on lipid profiles in neutered male and female cats. *Am J Vet Res* 64(3): 299-303.
57. Dreyfus JC (1990) Lipoprotéine lipase et obésité. *Méd Sci* 6 (6): 586.
58. Muranaka S, Mori N, Hanato Y, Saito TR, Lee P, et al. (2011) Obesity induced changes to plasma adiponectin concentration and cholesterol lipoprotein composition profile in cats. *Res Vet Sci* 91(3): 358-361.
59. Valtolina C, Favier RP (2017) Feline hepatic lipidosis. *Vet Clin North Am Small Anim Pract* 47(3): 683-702.
60. Smaili W, Benayad A, Oubaha S, Krati K, Samlani Z (2019) Obésité abdominale et anomalies lipidiques. Résumé de congrès. Journées Francophones d'Hépatogastroentérologie et d'Oncologie Digestive.
61. Roquigny C (2020) Master méd La gestion diététique dans le traitement du syndrome métabolique équin: approche théorique et pratique. Université de Liège.

62. Milne EM, Doxey DL, Gilmour JS (1990) Serum lipids and lipoproteins in equine colic and grass sickness. *Res Vet Sci* 48(2): 170-174.
63. Rabes JP, Varret M, Boileau C (1997) L'hypercholestérolémie familiale 25 ans après. II- Formes non-liées au récepteur des LDL. *Méd Sci* 13(12): 1409.
64. Hasler-Rapacz JO, Nichols TC, Griggs TR, Bellinger DA, Rapacz J (1994) Familial and diet-induced hypercholesterolemia in swine. Lipid, ApoB, and ApoA-I concentrations and distributions in plasma and lipoprotein subfractions. *Arterioscl Thromb J Vasc Biol* 14(6): 923-930.
65. Ginzinger, Cleo, Dallongeville, Lewis, Henderson, et al. (1999) Lipid and lipoprotein analysis of cats with lipoprotein lipase deficiency. *Eur J Clin Invest* 29(1): 17-26.
66. Hoffman JM, Creevy KE, Franks A, O'Neill DG, Promislow DEI (2018) The companion dog as a model for human aging and mortality. *Aging Cell* 17(3):12737.
67. Cailloux G (2005) Influence de l'obésité dans l'évolution du diabète sucré chez le chien - Etude bibliographique. Thèse vétérinaire. Toulouse Université de Paul Sabatier.
68. Dubreuil E (2013) Alimentation et athérosclérose. Thèse de pharmacie. Université de Lorraine.
69. Johnson MC (2005) Hyperlipidemia disorders in dogs. *Compend. Vet* 2: 9.
70. Ford RB (1993) Idiopathic hyperchylomicronaemia in miniature schnauzers. *J Small Anim Pract* 34(10): 488-492.
71. Watson P, Simpson KW, Bedford PG (1993) Hypercholesterolaemia in briards in the United Kingdom. *Res Vet Sci* 54(1): 80 -85.

ISSN: 2574-1241

DOI: 10.26717/BJSTR.2022.43.006888

Lydie Bret. Biomed J Sci &amp; Tech Res



This work is licensed under Creative Commons Attribution 4.0 License

Submission Link: <https://biomedres.us/submit-manuscript.php>



**Assets of Publishing with us**

- Global archiving of articles
- Immediate, unrestricted online access
- Rigorous Peer Review Process
- Authors Retain Copyrights
- Unique DOI for all articles

<https://biomedres.us/>

## **Bibliographie**

### **AIT-OUFELLA, MALLAT et TEDGUI**

Lp-PLA2 et sPLA2 - Biomarqueurs cardiovasculaires.  
*Médecine/sciences*. 2014. Vol. 30, n° 5, pp. 526-531.  
DOI 10.1051/medsci/20143005015.

### **AKPA**

*Étude de la régulation de l'acide gras synthase par l'insuline, la triiodothyronine et les acides gras à chaînes moyennes.*

Mémoire présenté comme exigence partielle de la maîtrise en biologie. Montréal : Université du Québec. 2009.

### **ANDRE et LUSTENBERGER**

Chapitre 19 :Le métabolisme du cholestérol et des stéroïdes

IN : *Biochimie & biologie moléculaire - pour les sciences de la vie et de la sante*  
Omniscience, 2006

### **ASADI, ASADIAN, SHAHRIARI, POURKABIR et KAZEMI**

Serum lipid and lipoprotein patterns of iranian horses

*Revue Scientifique et Technique de l'OIE*. 2011. Vol. 30, n° 3, pp. 955-960.  
DOI 10.20506/rst.30.3.2089.

### **ASADI, MOHRI, ADIBMORADI et POURKABIR**

Serum lipid and lipoprotein parameters of Turkman horses.

*Veterinary Clinical Pathology*. 2006. Vol. 35, n° 3, pp. 332-334. DOI 10.1111/j.1939-165X.2006.tb00142.x.

### **BAASS**

*Déficit familial de la LCAT au Québec: description d'une première mutation et contribution du génotype de l'APO E sur le phénotype lipoprotéique.*

Mémoire. Université de Montréal. 2009

### **BAILHACHE, NGUYEN, KREMPF, SILIART, MAGOT et OUGUERRAM**

Lipoproteins abnormalities in obese insulin-resistant dogs.

*Metabolism*. 2003. Vol. 52, n° 5, pp. 559-564. DOI 10.1053/meta.2003.50110.

### **BAUER, MEYER, CAMPBELL et MCMURPHY**

Serum lipid and lipoprotein changes in ponies with experimentally induced liver disease.

*American Journal of Veterinary Research*. 1990. Vol. 51, n° 9, pp. 1380-1384.

### **BEASLAS**

*Détection des lipides alimentaires sous forme de complexes micellaires par les entérocytes.*

Thèse de Doctorat - École doctorale de physiologie et physiopathologie. Paris : Université Paris VI. 2008.

**BEUJARD**

*Causes de mortalité des chiens à l'école nationale vétérinaire de Toulouse entre septembre 2007 et septembre 2017: étude rétrospective.*

Thèse vétérinaire. Toulouse : Ecole nationale vétérinaire de Toulouse. 2018.

**BEN HADJ HASSEN, BEN BRAHIM, MIMITA, MHALA, HAMDI, OUNAÏSSA et ABID**

Diabète de type 2 et hypothyroïdie.

*Annales d'Endocrinologie.* 2016. Vol. 77, n° 4, pp. 515-516.

DOI 10.1016/j.ando.2016.07.803.

**BÉRÉZIAT, CHAMBAZ, COLARD et WOLF**

Les multiples fonctions des phospholipides cellulaires.

*médecine/sciences.* 1988. Vol. 4, n° 1, pp. 8.

DOI 10.4267/10608/3742.

**BERG, TYMOCZKO et STRYER**

22.5. Acetyl Coenzyme A Carboxylase Plays a Key Role in Controlling Fatty Acid Metabolism.

*IN: Biochemistry. 5th edition.* WH Freeman and compagny. 2002. pp 929-931

**BERGEN et MERSMANN**

Comparative Aspects of Lipid Metabolism: Impact on Contemporary Research and Use of Animal Models.

*The Journal of Nutrition.* 2005. Vol. 135, n° 11, pp. 2499-2502.

DOI 10.1093/jn/135.11.2499.

**BERGERON, JULIEN et MURTHY**

Expression de la lipoprotéine lipase humaine : mutations et physiopathologie.

*Médecine/sciences.* 1991. Vol. 7, n° 10, pp. 1061. DOI 10.4267/10608/4506.

**BERRIOT-VAROQUEAUX, AGGERBECK, SAMSON-BOUMA et WETTERAU**

The role of the microsomal triglyceride transfer protein in abetalipoproteinemia.

*Annual Review of Nutrition.* 2000. Vol. 20, pp. 663-697. DOI 10.1146/annurev.nutr.20.1.663.

**BESSON, VERWAERDE et BRET-BENNIS**

Effets métaboliques de la dénutrition chez les carnivores domestiques.

*Revue Médecine Vétérinaire.* 2006. pp. 8.

**BLAVY**

*Identification des éléments clefs du métabolisme des lipides et de leurs régulateurs.*

Thèse de l'institut supérieur des sciences agronomiques, agro-alimentaires, horticoles et du paysage. Rennes : Université de Rennes. 2010

**BONNEFONT et SAUDUBRAY**

Dosage des acides lactique, pyruvique et des corps cétoniques. Application au diagnostic des hyperlactacidémies et des états d'acidocétose chez l'enfant.

In : Saudubray JM. – Maladies métaboliques. Paris: Doin, 1991, pp.29-40.

**BONNET**

Athérosclérose.

*EMC - Cardiologie-Angéiologie*. 2005. Vol. 2, n° 4, pp. 436-458.

DOI 10.1016/j.emcaa.2005.09.011.

**BOURCIER, CHIBANE, BOUTBOUL, ABITBOL, BORDERIE, LAROCHE et HÉRON**

Des opacités cornéennes.

*La Revue de Médecine Interne*. 2005. Vol. 26, n° 6, pp. 518-519.

DOI 10.1016/j.revmed.2004.11.010.

**BOTHAM, WEIL, RODWELL, KENNELLY et BENDER**

*Biochimie de Harper*. 6. De Boeck Supérieur. 2017

ISBN 978-2-8073-0724-7.

**BOURGAULT**

Les affections oculaires héréditaires du chat

Thèse vétérinaire. Paris : École nationale vétérinaire d'Alfort. 2005.

**BREMER**

Carnitine--metabolism and functions. *Physiological Reviews*. 1983. Vol. 63, n° 4, pp. 1420-1480.

DOI 10.1152/physrev.1983.63.4.1420.

**BRET et DELCAMPES**

*Biochimie structurale: Cours, fiches et QCM*.

Ellipses. PASS licence santé. 2020.

**BROWN et GOLDSTEIN**

The SREBP Pathway: Regulation of Cholesterol Metabolism by Proteolysis of a Membrane-Bound Transcription Factor.

*Cell*. 1997. Vol. 89, n° 3, pp. 331-340.

DOI 10.1016/S0092-8674(00)80213-5.

**BROWN, RADHAKRISHNAN et GOLDSTEIN**

Retrospective on Cholesterol Homeostasis: The Central Role of Scap.

*Annual review of biochemistry*. 2018. Vol. 87, pp. 783-807.

DOI 10.1146/annurev-biochem-062917-011852.

**BROWNSEY, BOONE, ELLIOTT, KULPA et LEE**

Regulation of acetyl-CoA carboxylase.

*Biochemical Society Transactions*. 2006. Vol. 34, n° Pt 2, pp. 223-227.

DOI 10.1042/BST20060223.

**CAILLOUX**

*Influence de l'obésité dans l'évolution du diabète sucré chez le chien - Etude bibliographique.*

Thèse vétérinaire. Toulouse : Université de Paul Sabatier. 2005

**CAMPBELL, THRALL, ALLISON et WEISER**

Chapitre 31: *Laboratory Evaluation of Lipids*

In: *Veterinary Hematology and Clinical Chemistry*. seconde édition. Wiley-Blackwell. 2012

**CARLING, ZAMMIT, et HARDIE**

A common bicyclic protein kinase cascade inactivates the regulatory enzymes of fatty acid and cholesterol biosynthesis.

*FEBS letters*. 1987. Vol. 223, n° 2, pp. 217-222.

DOI 10.1016/0014-5793(87)80292-2.

**CARMAN et HAN**

Phosphatidic Acid Phosphatase, a Key Enzyme in the Regulation of Lipid Synthesis.

*Journal of Biological Chemistry*. 2009. Vol. 284, n° 5, pp. 2593-2597.

DOI 10.1074/jbc.R800059200.

**CHAMPAIN**

*Métabolisme des lipoprotéines et biomarqueurs dans les maladies cardiovasculaires.*

Diplôme d'ingénieur CNAM. Lille : Conservatoire national des arts et des métiers. 2012

**CHANG T-Y, LI, CHANG C, et URANO**

Acyl-coenzyme A: cholesterol acyltransferases.

*American Journal of Physiology - Endocrinology and Metabolism*. 2009. Vol. 297, n° 1, pp. E1-E9.

DOI 10.1152/ajpendo.90926.2008.

**CHAPMAN**

Animal lipoproteins: chemistry, structure, and comparative aspects.

*Journal of Lipid Research*. 1980. Vol. 21, n° 7, pp. 789-853.

**CHARGAFF**

Fat Metabolism.

*Annual Review of Biochemistry*. 1942. Vol. 11, n° 1, pp. 235-256.

DOI 10.1146/annurev.bi.11.070142.001315.



**CHIKAMUNE, KATAMOTO, NOMURA et OHASHI**

Lipoprotein Profile in Canine Pancreatitis Induced with Oleic Acid.

*Journal of Veterinary Medical Science*. 1998. Vol. 60, n° 4, pp. 413-421.

DOI 10.1292/jvms.60.413.

**CHINETTI-GBAGUIDI et STAELS**

PPAR $\beta$  in macrophages and atherosclerosis.

*Biochimie*. 2017. Vol. 136, pp. 59-64. DOI 10.1016/j.biochi.2016.12.008.

**CHRISTENSEN, GRØNN, HAGVE et CHRISTOPHERSEN**

Omega-oxidation of fatty acids studied in isolated liver cells.

*Biochimica Et Biophysica Acta*. 1991. Vol. 1081, n° 2, pp. 167-173.

DOI 10.1016/0005-2760(91)90022-a.

**CISZAK, KOROTCHKINA, DOMINIAK, SIDHU et PATEL**

Structural Basis for Flip-Flop Action of Thiamin Pyrophosphate-dependent Enzymes Revealed by Human Pyruvate Dehydrogenase.

*Journal of Biological Chemistry*. 2003. Vol. 278, n° 23, pp. 21240-21246.

DOI 10.1074/jbc.M300339200.

**CLARKE, THUILLIER, BAILLIE et SHA**

Peroxisome proliferator-activated receptors: a family of lipid-activated transcription factors.

*The American Journal of Clinical Nutrition*. 1999. Vol. 70, n° 4, pp. 566-571.

DOI 10.1093/ajcn/70.4.566.

**COLEMAN, WALZEM, KIEFFER, MINAMOTO, SUCHODOLSKI et COHEN**

Novel lipoprotein density profiling in laminitic, obese, and healthy horses.

*Domestic Animal Endocrinology*. 2019. Vol. 68, pp. 92-99.

DOI 10.1016/j.domaniend.2018.11.003.

**COOKE, MORRIS, MELCHIOR, STREET, JEROME, HUANG, HERR, SMITH, SEGREST, REMALEY, SHAH, THOMPSON et DAVIDSON**

A thumbwheel mechanism for APOA1 activation of LCAT activity in HDL.

*Journal of Lipid Research*. 2018. Vol. 59, n° 7, pp. 1244-1255.

DOI 10.1194/jlr.M085332.

**DATTA, LI, GHOSH, LUO et CHAN**

Structure and expression of dog apolipoprotein C-II and C-III mRNAs. Implications for the evolution and functional constraints of apolipoprotein structure.

*Journal of Biological Chemistry*. 1987. Vol. 262, n° 22, pp. 10588-10593.

**DELIGNETTE**

*Apoprotéines et nutrition*.

Thèse de pharmacie. Grenoble : Université Joseph Fournier. 1993

**DEMACKER, VAN HEIJST, HAK-LEMMERS et STALENHOEF**

A study of the lipid transport system in the cat, *Felix domesticus*.

*Atherosclerosis*. 1987. Vol. 66, n° 1-2, pp. 113-123.

DOI 10.1016/0021-9150(87)90186-9.

**DEMOOR**

*Conception d'un modèle synthétique d'apolipoprotéine - Application à l'étude des propriétés physico-chimiques et biologiques d'un domaine de l'apolipoprotéine A-1.*

Thèse pour l'obtention du titre de Docteur de l'université des sciences et technologie de Lille.

Lille : Université des sciences et technologie de Lille. 1996.

**DIECKMANN, DIETRICH et HERZ**

Lipoprotein receptor - an evolutionarily ancient multifunctional receptor family.

*Biological chemistry*. 2010. Vol. 391, n° 11, pp. 1341-1363.

DOI 10.1515/BC.2010.129.

**DIMSKI et TABOADA**

Feline Idiopathic Hepatic Lipidosis.

*Veterinary Clinics of North America: Small Animal Practice*. 1995. Vol.25, Issue 2, pp. 357-373

**DOWNS, BOLTON, CRISPIN et WILLS**

Plasma lipoprotein lipids in five different breeds of dogs.

*Research in Veterinary Science*. 1993. Vol. 54, n° 1, pp. 63-67.

DOI 10.1016/0034-5288(93)90012-5.

**DREYFUS**

Lipoprotéine lipase et obésité.

*Médecine/sciences*. 1990. Vol. 6, n° 6, pp. 586.

DOI 10.4267/10608/4194.

**DUBREUIL**

*Alimentation et athérosclérose*.

Thèse de pharmacie. Université de Lorraine. 2013.

**DURAN-SANDOVAL, THOMAS, BAILLEUL, FRUCHART et STAELS**

Pharmacologie des agonistes de PPAR $\alpha$  et PPAR $\gamma$  et des activateurs PPAR $\alpha/\gamma$  mixtes en développement clinique.

*Médecine/sciences*. 2003. Vol. 19, n° 8-9, pp. 819-825.

DOI 10.1051/medsci/20031989819.

**DURIEZ**

Mécanismes d'action des statines et des fibrates.

*Therapies*. 2003. Vol. 58, n° 1, pp. 5-14.

DOI 10.2515/therapie:2003002.

**EDELSTEIN, LEWIS, SHAINOFF, NAITO et SCANU**

Isolation and characterization of a dog serum lipoprotein having apolipoprotein A-I as its predominant protein constituent.

*Biochemistry*. 1976. Vol. 15, n° 9, pp. 1934-1941.

DOI 10.1021/bi00654a022.

**EGENVALL, NØDTVEDT, HÄGGSTRÖM, HOLST, MÖLLER et BONNETT**

Mortality of Life-Insured Swedish Cats during 1999–2006: Age, Breed, Sex, and Diagnosis.

*Journal of Veterinary Internal Medicine*. 2009. Vol. 23, n° 6, pp. 1175-1183.

DOI 10.1111/j.1939-1676.2009.0396.x.

**EIEENBERG**

High density lipoprotein metabolism.

*Journal of lipid research*. 1984. Vol. 25, pp. 1017-1058.

**FICKERS, DESTAIN et THONART**

Les lipases sont des hydrolases atypiques : principales caractéristiques et applications.

*BASE*. 2008. Vol. 12, n°12.

**FORD**

Idiopathic hyperchylomicronaemia in miniature schnauzers.

*Journal of Small Animal Practice*. 1993. Vol. 34, n° 10, pp. 488-492.

DOI 10.1111/j.1748-5827.1993.tb03520.x.

**FOUFELLE, HEGARTY, BOBARD, HAINAULT, BOSSARD et FERRÉ**

Un nouveau rôle de l'insuline dans la régulation du métabolisme glucido-lipidique hépatique.

*médecine/sciences*. 2005. Vol. 21, n° 6-7, pp. 569-571.

DOI 10.1051/medsci/2005216-7569.

**FURUHASHI et HOTAMISLIGIL**

Fatty acid-binding proteins: role in metabolic diseases and potential as drug targets.

*Nature reviews. Drug discovery*. 2008. Vol. 7, n° 6, pp. 489. DOI 10.1038/nrd2589.

**FURUHASHI et HOTAMISLIGIL**

Fatty acid-binding proteins: role in metabolic diseases and potential as drug targets.

*Nature reviews. Drug discovery*. 2008. Vol. 7, n° 6, pp. 489.

DOI 10.1038/nrd2589.

**FURUHASHI, SAITOH, SHIMAMOTO et MIURA**

Fatty Acid-Binding Protein 4 (FABP4): Pathophysiological Insights and Potent Clinical Biomarker of Metabolic and Cardiovascular Diseases.

*Clinical Medicine Insights. Cardiology*. 2015. Vol. 8, n° Suppl 3, pp. 23-33.

DOI 10.4137/CMC.S17067.

**GINZINGER, CLEE, DALLONGEVILLE, LEWIS, HENDERSON, BAUJE, ROGERS, JENSEN, ECKEL, DYER, INNIS, JONES, FRUCHART et HAYDEN**

Lipid and lipoprotein analysis of cats with lipoprotein lipase deficiency.  
*European Journal of Clinical Investigation*. 1999. Vol. 29, n° 1, pp. 17-26.  
DOI 10.1046/j.1365-2362.1999.00435.x.

**GINZINGER, LEWIS, MA, JONES, LIU et JONES**

A mutation in the lipoprotein lipase gene is the molecular basis of chylomicronemia in a colony of domestic cats.  
*The journal of clinical investigation*. 1996. Vol. 97, n°5, pp. 1257-1266

**GONG, STOLTZFUS, BRION, MURUGESH, et RUBIN**

Contrasting *in Vivo* Effects of Murine and Human Apolipoprotein A-II role of monomer versus dimer.  
*Journal of Biological Chemistry*. 1996. Vol. 271, n° 11, pp. 5984-5987.  
DOI 10.1074/jbc.271.11.5984.

**GREEN et FASCETTI**

Meeting the Vitamin A Requirement: The Efficacy and Importance of  $\beta$ -Carotene in Animal Species.  
*The Scientific World Journal*. 2016. Vol. 2016, pp. 7393620.  
DOI 10.1155/2016/7393620.

**GREEVE, ALTKEMPER, DIETERICH, GRETEN et WINDLER**

Apolipoprotein B mRNA editing in 12 different mammalian species: hepatic expression is reflected in low concentrations of apoB-containing plasma lipoproteins.  
*Journal of lipide research*. 1993. Vol. 34, n° 8, pp. 1367-1383.

**GROSLAMBERT, FOULON, GROULADE et GROULADE**

Lipides et lipoprotéines du chien normal selon l'âge et le sexe.  
*Bulletin de l'Académie Vétérinaire de France*. 1985. N° 4, pp. 473.  
DOI 10.4267/2042/65105.

**GRYGIEL-GÓRNIAK**

Peroxisome proliferator-activated receptors and their ligands: nutritional and clinical implications - a review.  
*Nutrition Journal*. 2014. Vol. 13, n° 1, pp. 17.  
DOI 10.1186/1475-2891-13-17.

**GUERCI**

*Influence de la sensibilité à l'insuline et de l'obésité sur le métabolisme post-prandial des lipoprotéines riches en triglycérides.*  
Thèse de médecine. Nancy : Faculté de médecine de Nancy. 2001.

**GUYARD-DANGREMONT, DESRUMAUX, GAMBERT, LALLEMANT et LAGROST**

Phospholipid and cholesteryl ester transfer activities in plasma from 14 vertebrate species. Relation to atherogenesis susceptibility.

*Comparative Biochemistry and Physiology. Part B, Biochemistry & Molecular Biology*. 1998.

Vol. 120, n° 3, pp. 517-525.

DOI 10.1016/s0305-0491(98)10038-x.

**HALL, JACKSON, VONDRAN, VANCHINA et JEWELL**

Comparison of circulating metabolite concentrations in dogs and cats when allowed to freely choose macronutrient intake.

*Biology Open*. 2018. Vol. 7, n° 11, pp. bio036228.

DOI 10.1242/bio.036228.

**HARMEL**

*Rôle et régulation de la protéine kinase AMPK au niveau intestinal*.

Diplôme de doctorat. Montréal : Université de Montréal. 2012

**HARTROFT, MCMANUS, DORN, STRONG, PATERSON, TEJADA, ACEVEDO, DUGUID, BRUJÇ, HAMPERL, UNGAR, WAHI, STRUKOV, MIYAJI et HIGGINSON**

21ème session : *Rapport du groupe d'étude de la classification des lésions d'athérosclérose*.

Washington : Organisation mondiale de la santé. 1958.

**HASLER-RAPACZ, NICHOLS, GRIGGS, BELLINGER et RAPACZ**

Familial and diet-induced hypercholesterolemia in swine. Lipid, ApoB, and ApoA-I concentrations and distributions in plasma and lipoprotein subfractions.

*Arteriosclerosis and Thrombosis: A Journal of Vascular Biology*. 1994. Vol. 14, n° 6, pp. 923-930.

DOI 10.1161/01.ATV.14.6.923.

**HEDL et RODWELL**

Inhibition of the Class II HMG-CoA reductase of *Pseudomonas mevalonii*.

*Protein Science : A Publication of the Protein Society*. 2004. Vol. 13, n° 6, pp. 1693-1697.

DOI 10.1110/ps.03597504.

**HOENIG, WILKINS, HOLSON et FERGUSON**

Effects of obesity on lipid profiles in neutered male and female cats.

*American Journal of Veterinary Research*. 2003. Vol. 64, n° 3, pp. 299-303.

DOI 10.2460/ajvr.2003.64.299.

**HOFFMAN, CREEVY, FRANKS, O'NEILL et PROMISLOW**

The companion dog as a model for human aging and mortality.

*Aging Cell*. 2018. Vol. 17, n° 3.

DOI 10.1111/acel.12737.

**HOFFMAN, LOURENÇO, PROMISLOW et CREEVY**

Canine hyperadrenocorticism associations with signalment, selected comorbidities and mortality within North American veterinary teaching hospitals.

*The journal of small animal practice*. 2018. Vol. 59, n° 11, pp. 681-690.

DOI 10.1111/jsap.12904.

**HOLLAND, WITTERS et HARDIE**

Glucagon inhibits fatty acid synthesis in isolated hepatocytes via phosphorylation of acetyl-CoA carboxylase by cyclic-AMP-dependent protein kinase.

*European Journal of Biochemistry*. 1984. Vol. 140, n° 2, pp. 325-333.

DOI 10.1111/j.1432-1033.1984.tb08105.x.

**HOLLANDERS, MOUGIN, N'DIAYE, HENTZ, AUDE et GIRARD**

Comparison of the lipoprotein profiles obtained from rat, bovine, horse, dog, rabbit and pig serum by a new two-step ultracentrifugal gradient procedure.

*Comparative Biochemistry and Physiology. B, Comparative Biochemistry*. 1986. Vol. 84, n° 1, pp. 83-89.

DOI 10.1016/0305-0491(86)90275-0.

**HOW, HAZEWINDEL et MOL**

Dietary Vitamin D Dependence of Cat and Dog Due to Inadequate Cutaneous Synthesis of Vitamin D.

*General and Comparative Endocrinology*. 1994. Vol. 96, n° 1, pp. 12-18.

DOI 10.1006/gcen.1994.1154.

**HUI, INNERARITY, MILNE, MARCEL et MAHLEY**

Binding of chylomicron remnants and beta-very low density lipoproteins to hepatic and extrahepatic lipoprotein receptors. A process independent of apolipoprotein B48.

*Journal of Biological Chemistry*. 1984. Vol. 259, n° 24, pp. 15060-15068.

**ILERI-BUYUKOLU et GULDUR**

Dyslipoproteinemias and their clinical importance in several species of domestic animals.

*Journal of the American Veterinary Medical Association*. 2005. Vol. 227, n° 11, pp. 1746-1751.

DOI 10.2460/javma.2005.227.1746.

**INSTITUT DU CHEVAL**

*Maladies des chevaux*.

France Agricole Editions. 1994.

ISBN 978-2-85557-010-5.

**JACOTOT et CAMPILLO**

*Nutrition humaine*.

Elsevier Masson. 2003.

ISBN 978-2-294-00988-4.

**JEUSETTE, ISTASSE et DIEZ**

Métabolisme lipidique et hyperlipémies chez le chien.  
*Annales Médecine Vétérinaire* 1. 2004. Vol. 48, n° 79-89, pp. 11.

**JOHNSON**

Hyperlipidemia Disorders in Dogs.  
*Compendium Veterinary*. 2005. N° 2, pp. 9.

**JUNEJA, GAHNE, LUKKA et EHNHOLM**

A previously reported polymorphic plasma protein of dogs and horses, identified as apolipoprotein A-IV.  
*Animal Genetics*. 1989. Vol. 20, n° 2, pp. 59-63.  
DOI 10.1111/j.1365-2052.1989.tb00842.x.

**KANEKO, HARVEY et BRUSS**

*Lipoproteins*  
*In : Clinical Biochemistry of Domestic Animals*.  
Academic Press. 2008.  
ISBN 978-0-08-056882-9.

**KOUROUNAKIS, KATSELOU, MATRALIS, LADOPOULOU et BAVAVERA**

Squalene Synthase Inhibitors: An Update on the Search for New Antihyperlipidemic and Antiatherosclerotic Agents.  
*Current Medicinal Chemistry*. 2011. Vol. 18, n° 29, pp. 4418-4439.  
DOI 10.2174/092986711797287557.

**KREMPF**

Prévention du risque cardiovasculaire : faut-il bloquer la CETP ?  
*Médecine des maladies métaboliques*. 2013 Vol. 7, n° 6, pp. 575-5792014.

**LALLA et GOFMAN,**

Ultracentrifugal Analysis of Serum Lipoproteins.  
*In : Methods of Biochemical Analysis*.  
John Wiley & Sons, Ltd. 1954. pp. 459-478. 2006  
ISBN 978-0-470-11017-1.

**LAMANT**

*Caractérisation d'une nouvelle apolipoprotéine humaine, l'Apo O*.  
Thèse de pharmacologie. Toulouse : Université Paul Sabatier -Toulouse III. 2006.

**LANDRIER**

Vitamine E et physiologie du tissu adipeux.  
*Oléagineux, Corps gras, Lipides*. 2011. Vol. 18, n° 2, pp. 83-87.  
DOI 10.1051/ocl.2011.0370.

**LAPEYRADE**

*Manifestations cliniques et endocrines liées au stress chez le chien et le chat.*  
Thèse vétérinaire. Toulouse : Ecole nationale vétérinaire de Toulouse. 2014.

**LARACINE**

*Rôle des Peroxisome Proliferator-Activated Receptors (PPAR) dans le métabolisme lipidique.*  
Thèse de pharmacie. Grenoble : Faculté de médecine de Grenoble. 2009.

**LAUTERBACH et WUNDERLICH**

Macrophage function in obesity-induced inflammation and insulin resistance.  
*Pflugers Archiv: European Journal of Physiology.* 2017. Vol. 469, n° 3-4, pp. 385-396.  
DOI 10.1007/s00424-017-1955-5.

**LE GOFF, PASTIER, HANNA, PETIT, AYRAULT-JARRIER et NOUVELOT**

Lipid and apolipoprotein distribution as a function of density in equine plasma lipoprotein.  
*Comparative Biochemistry and Physiology Part B: Comparative Biochemistry.* 1989. Vol. 93, n° 2, pp. 371-377.  
DOI 10.1016/0305-0491(89)90094-1.

**LEAT, NORTHROP, BUTTRESS et JONES**

Plasma lipids and lipoproteins of some members of the order perissodactyla.  
*Comparative Biochemistry and Physiology Part B: Comparative Biochemistry.* 1979. Vol. 63, n° 2, pp. 275-281.  
DOI 10.1016/0305-0491(79)90040-3.

**LEBLOND, SASCO et SABATIER**

Descriptive epidemiology of death in horses : results from a survey of French speaking equine practitioners in four countries.  
*Annales de Medecine Veterinaire.* 2001. Vol. 145, pp. 122-129.

**LI et ZHANG**

Lysosomal Acid Lipase in Lipid Metabolism and Beyond.  
*Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology.* 2019. Vol. 39, n° 5, pp. 850-856.  
DOI 10.1161/ATVBAHA.119.312136.

**LIU, TILLEY, TAPPE et FOX**

Clinical and pathologic findings in dogs with atherosclerosis: 21 cases (1970-1983).  
*Journal of the American Veterinary Medical Association.* 1986. Vol. 189, n° 2, pp. 227-232.

**LUC et PEREZ-MENDEZ**

Les hypoalphalipoprotéïnémies sont-elles toujours un facteur de risque de l'athérosclérose ?  
*Sang Thrombose Vaisseaux.* 1997. Vol. 9, n° 4, pp. 206-12.



**LUND-KATZ, MURLEY, YON, GILLOTTE et DAVIDSON**

Comparison of the structural and functional effects of monomeric and dimeric human apolipoprotein A-II in high density lipoprotein particles.

*Lipids*. 1996. Vol. 31, n° 11, pp. 1107-1113.

DOI 10.1007/BF02524284.

**MAMPUTU**

*Rôle de la lipoprotéine lipase (LPL) dans l'athérogenèse.*

Thèse de médecine. Faculté de médecine : Université de Montréal - Département de Nutrition  
Faculté de Médecine. 1999.

**MÄRZ, KLEBER, SCHARNAGL, SPEER, ZEWINER, RITSCH, PARHOFER, VON ECKARDSTEIN, LANDMESSER et LAUFS**

HDL cholesterol: reappraisal of its clinical relevance.

*Clinical Research in Cardiology*. 2017. Vol. 106, n° 9, pp. 663-675.

DOI 10.1007/s00392-017-1106-1.

**MASSON**

Hypertriglycéridémie : le risque de pancréatite aiguë.

*Médecine des maladies métaboliques*. 2008. Vol. 2, n° 6, pp. 565-661.

**MCFARLANE**

The ultracentrifugal protein sedimentation diagram of normal human, cow and horse serum.

*Biochemical Journal*. 1935. Vol. 29, n° 3, pp. 660-693.

**MCGRATH, MCROBB et HEATHER**

Androgen therapy and atherosclerotic cardiovascular disease.

*Vascular Health and Risk Management*. 2008. Vol. 4, n° 1, pp. 11-21.

**MCKENZIE**

Equine Hyperlipidemias.

*Veterinary Clinics of North America: Equine Practice*. 2011. Vol. 27, n° 1, pp. 59-72.

DOI 10.1016/j.cveq.2010.12.008.

**MELLETT KEITH, BRUYETTE et STANLEY**

Trilostane therapy for treatment of spontaneous hyperadrenocorticism in cats: 15 cases (2004-2012).

*Journal of Veterinary Internal Medicine*. 2013. Vol. 27, n° 6, pp. 1471-1477.

DOI 10.1111/jvim.12178.

**MILLER et AUCHUS**

The molecular biology, biochemistry, and physiology of human steroidogenesis and its disorders. *Endocrine Reviews*. 2011. Vol. 32, n° 1, pp. 81-151.

DOI 10.1210/er.2010-0013.

**MILNE DOXEY et GILMOUR**

Serum lipids and lipoproteins in equine colic and grass sickness.  
*Research in Veterinary Science*. 1990. Vol. 48, n° 2, pp. 170-174.  
DOI 10.1016/S0034-5288(18)30985-8.

**MIRAVET et WILHELM**

Vitamine D de la vitamine à l'hormone.  
*Médecine/sciences*. 1985. Vol. 1, n° 7, pp. 370.  
DOI 10.4267/10608/3381.

**MITUTANI, SAKO, OKUDA, ARAI, KURIYAMA, MORI, YOSHIMURA et KOYAMA**

Analysis of lipoprotein profiles of healthy cats by gel-permeation high-performance liquid chromatography.  
*The Journal of Veterinary Medical Science*. 2016. Vol. 78, n° 8, pp. 1277-1281.  
DOI 10.1292/jvms.16-0052.

**MIYAGAWA, SATO et IGUCHI**

Subchapter 129F - Equilin.  
IN: ANDO, Hironori, UKENA, Kazuyoshi et NAGATA, Shinji (éd.), Handbook of Hormones (Second Edition). 2021. San Diego : Academic Press. pp. 1009-1010.  
ISBN 978-0-12-820649-2.

**MOFFETT, PUTHILLATHU, VENGILOTE, JAWORSKI, et NAMBOODIRI**

Acetate Revisited: A Key Biomolecule at the Nexus of Metabolism, Epigenetics and Oncogenesis—Part 1: Acetyl-CoA, Acetogenesis and Acyl-CoA Short-Chain Synthetases.  
*Frontiers in Physiology*. 2020. Vol. 11

**MORI, LEE, MURANAKA, SAGARA, TAKEMITSU, NISHIYAMA, YAMAMOTO, YAGISHITA et ARAI**

Predisposition for primary hyperlipidemia in Miniature Schnauzers and Shetland sheepdogs as compared to other canine breeds.  
*Research in Veterinary Science*. 2010. Vol. 88, n° 3, pp. 394-399.  
DOI 10.1016/j.rvsc.2009.12.003.

**MORRAL, EDENBERG, WITTING, ALTOMONTE, CHU et BROWN**

Effects of glucose metabolism on the regulation of genes of fatty acid synthesis and triglyceride secretion in the livers.  
*Journal of Lipid Research*. 2007. Vol. 48, n° 7, pp. 1499-1510.  
DOI 10.1194/jlr.M700090-JLR200.

**MURANAKA, MORI, HATANO, SAITO, LEE, KOJIMA, KIGURE, YAGISHITA et ARAI**

Obesity induced changes to plasma adiponectin concentration and cholesterol lipoprotein composition profile in cats.  
*Research in Veterinary Science*. 2011. Vol. 91, n° 3, pp. 358-361.  
DOI 10.1016/j.rvsc.2010.09.012.

**NAKAJIMA, NAGAMINE, FUJITA, AI, TANAKA et SCHAEFER**

Apolipoprotein B-48.

*In: Advances in Clinical Chemistry .*

Elsevier. pp. 117-177.

ISBN 978-0-12-800263-6

**NÉMORIN**

*Évaluation nutritionnelle des chiens et des chats admis au centre hospitalier vétérinaire frégis.*

Thèse vétérinaire. École nationale vétérinaire d'Alfort. 2010.

**ODA, MORI, HIROWATARI, TAKOURA, MANITA, TAKAHASHI, SHONO, ONOZAWA, MIZUTANI, MIKI, ITABASHI et SAKO**

Cholesterol concentrations in lipoprotein fractions separated by anion-exchange-high-performance liquid chromatography in healthy dogs and dogs with hypercholesterolemia.

*Research in Veterinary Science.* 2017. Vol. 114, pp. 163-169.

DOI 10.1016/j.rvsc.2017.04.004.

**OSTADAL, NAGANO et DHALLA**

*Genes and Cardiovascular Function.*

In : Springer Science & Business Media. Bohuslav Ostadal, Makoto Nagano, Naranjan S. Dhalla. 2011.

ISBN 978-1-4419-7207-1.

**OSTO, ZINI, FRANCHINI, WOLFRUM, GUSCETTI, HAFNER, ACKERMANN, REUSCH et LUTZ**

Subacute endotoxemia induces adipose inflammation and changes in lipid and lipoprotein metabolism in cats.

*Endocrinology.* 2011. Vol. 152, n° 3, pp. 804-815.

DOI 10.1210/en.2010-0999.

**PASCAL, DURAND, MACAIRE et PENOT**

Evolution of acetyl-CoA-carboxylase activity and of lipoprotein lipase in the liver and adipose tissues of the male rat during post-weaning development. Effect of dietary lipid content.

*Annales de Biologie Animale, Biochimie, Biophysique.* 1977. Vol. 17 (5b), pp 827-849

**PIERRE et VIÉMON-DESPLANQUE**

*Conception d'un support pédagogique vidéoludique sur le thème de la nutrition des carnivores domestiques.*

Thèse vétérinaire. Toulouse : Ecole nationale vétérinaire de Toulouse. 2020

**POUPON, CHIGNARD, ROSMORDUC, BARBU et HOUSSET**

La fonction biliaire et sa régulation.

*Médecine/sciences.* 2004. Vol. 20, n° 12, pp. 1096-1099.

DOI 10.1051/medsci/200420121096.

**PUPPIONE, FISCHER, PARK, WHITELEGGE, SCHUMAKER, GOLFEIZ et MACDONALD**

Sequence of horse (*Equus caballus*) apoA-II. Another example of a dimer forming apolipoprotein.

*Comparative Biochemistry and Physiology Part B: Biochemistry and Molecular Biology*. 2004. Vol. 138, n° 3, pp. 213-220.

DOI 10.1016/j.cbpc.2004.02.008.

**RABÈS, VARRET et BOILEAU**

L'hypercholestérolémie familiale 25 ans après.II- Formes non-liées au récepteur des LDL.

*Médecine/sciences*. 1997. Vol. 13, n° 12, pp. 1409.

DOI 10.4267/10608/572.

**RADENNE, AKPA, MARTEL, SAWADOGO, MAUVOISIN et MOUNIER**

Hepatic regulation of fatty acid synthase by insulin and T3: evidence for T3 genomic and nongenomic actions.

*American Journal of Physiology. Endocrinology and Metabolism*. 2008. Vol. 295, n° 4, pp. E884-894.

DOI 10.1152/ajpendo.90438.2008.

**RAISONNIER**

FMPMC-PS - Lipides et lipoprotéines.

Objectifs au cours de Biochimie PCEM2 Biochimie Métabolique et Régulations. Jussieu. 2003.

**RAISONNIER**

Digestion - Détoxification.

Cours de l'Université Pierre et Marie Curie. 2004.

**RISLEY**

Cholesterol Biosynthesis: Lanosterol to Cholesterol.

*Journal of Chemical Education*. 2002. Vol. 79, n° 3, pp. 377.

DOI 10.1021/ed079p377.

**ROQUIGNY et VÉTÉ**

La gestion diététique dans le traitement du syndrome métabolique équin : approche théorique et pratique.

Cours de l'Université de Liège en Master médecine, 2020.

**SCHLEICH et LEGROS**

Effects of androgen substitution on lipid profile in the adult and aging hypogonadal male.

*European Journal of Endocrinology*. 2004. pp. 415-424.

DOI 10.1530/eje.0.1510415.

**SCHOONJANS, STAELS et AUWERX**

Role of the peroxisome proliferator-activated receptor (PPAR) in mediating the effects of fibrates and fatty acids on gene expression.

*Journal of Lipid Research*. 1996. Vol. 37, n° 5, pp. 907-925.

**SCHROEDER, MCINTOSH, MARTIN, HUANG, LANDROCK, CHUNG, LANDROCK, DANGOTT, LI, KACZOCHA, MURPHY, ATSHAVES et KIER**

Fatty acid binding protein-1 (FABP1) and the human FABP1 T94A Variant: Roles in the Endocannabinoid System and Dyslipidemias.

*Lipids*. 2016. Vol. 51, n° 6, pp. 655-676.

DOI 10.1007/s11745-016-4155-8.

**SHAH, TAN, LONG et DAVIDSON**

Proteomic diversity of high density lipoproteins: our emerging understanding of its importance in lipid transport and beyond.

*Journal of Lipid Research*. 2013. Vol. 54, n° 10, pp. 2575-2585.

DOI 10.1194/jlr.R035725.

**SHI, ZHENG, SIN et DEMARCO**

A Streamlined Method for Quantification of Apolipoprotein A1 in Human Plasma by LC-MS/MS.

*Clinical Chemistry*. 2018. Vol. 64, n° 12, pp. 1782-1784.

DOI 10.1373/clinchem.2018.293530.

**SIMONNET et BARS**

*Les régulations hormonales des métabolismes chez les animaux domestiques*.

Mémoire. Institut national Agronomique et École Nationale Vétérinaire d'Alfort. 1954

**SIRI-TARINO et KRAUSS**

The early years of lipoprotein research: from discovery to clinical application.

*Journal of Lipid Research*. 2016. Vol. 57, n° 10, pp. 1771-1777.

DOI 10.1194/jlr.R069575.

**SMAILI, BENAYAD, OUBAHA, KRATI, SAMLANI**

*Obésité abdominale et anomalies lipidiques*

Résumé de congrès. Journées Francophones d'Hépatogastroentérologie et d'Oncologie Digestive. 2019.

**SOLYOM, BRADFORD et FURMAN**

Apolipoprotein and lipid distribution in canine serum lipoproteins.

*Biochimica et Biophysica Acta (BBA) - Protein Structure*. 1971. Vol. 229, n° 2, pp. 471-483.

DOI 10.1016/0005-2795(71)90208-X.

**SWANEY**

Characterization of the high-density lipoprotein and its major apoprotein from human, canine, bovine and chicken plasma.

*Biochimica et Biophysica Acta (BBA) - Lipids and Lipid Metabolism*. 1980. Vol. 617, n° 3, pp. 489-502.

DOI 10.1016/0005-2760(80)90015-6.

**TABAS**

Cholesterol in health and disease.

*The Journal of Clinical Investigation*. 2002. Vol. 110, n° 5, pp. 583-590.

DOI 10.1172/JCI16381.

**TASKINEN, PACKARD et BORÉN**

Emerging Evidence that ApoC-III Inhibitors Provide Novel Options to Reduce the Residual CVD.

*Current Atherosclerosis Reports*. 2019. Vol. 21, n° 8.

DOI 10.1007/s11883-019-0791-9.

**THOMAS et BRUCKERT**

*Les hypercholestérolémies*. John Libbey Eurotext. 1997.

ISBN 978-2-7420-0121-7.

**TIBARI-KOUFANY**

*Etude de la contribution des récepteurs activés par les proliférateurs de peroxysomes en physiopathologie articulaire*.

Thèse de Sciences de la vie et de la Santé. Campus Biologie Santé, Vandoeuvre-Les -Nanc : Université de Lorraine. 2015.

**TOUITOU**

*Biochimie : structure des glucides et lipides*.

Cours de PAES. Université Pierre et Marie Curie. 2005.

**TRIGATTI et HEGELE**

Rare Genetic Variants and High-Density Lipoprotein.

*Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology*. 2016. Vol. 36, n° 6, pp. e53-e55.

DOI 10.1161/ATVBAHA.116.307688.

**TROPF, NELSON, LEE et WENG**

Cardiac and Metabolic Variables in Obese Dogs.

*Journal of Veterinary Internal Medicine*. 2017. Vol. 31, n° 4, pp. 1000-1007.

DOI 10.1111/jvim.14775.

**TYAGI, GUPTA, SAINI, KAUSHAL et SHARMA**

The peroxisome proliferator-activated receptor: A family of nuclear receptors role in various diseases.

*Journal of Advanced Pharmaceutical Technology & Research*. 2011. Vol. 2, n° 4, pp. 236-240.

DOI 10.4103/2231-4040.90879.

**UNIPROT**

FABP1 - FABP domain-containing protein - *Canis lupus familiaris* (Dog) - FABP1 gene & protein, 2011. [Consulté le 5 août 2020] <https://www.uniprot.org/uniprot/F1P9C9>

**UNIPROT**

FABP1 - Fatty acid binding protein 1 - *Felis catus* (Cat) - FABP1 gene & protein, 2013. [Consulté le 5 août 2020]. <https://www.uniprot.org/uniprot/M3WR74>

**VALTOLINA et FAVIER**

Feline Hepatic Lipidosis.

*Veterinary Clinics of North America: Small Animal Practice*. 2017. Vol. 47, n° 3, pp. 683-702.

DOI 10.1016/j.cvsm.2016.11.014.

**VELKOV**

Interactions between Human Liver Fatty Acid Binding Protein and Peroxisome Proliferator Activated Receptor Selective Drugs.

*PPAR Research*. 2013. Vol. 2013.

DOI 10.1155/2013/938401.

**VERBRUGGHE et BAKOVIC**

Peculiarities of One-Carbon Metabolism in the Strict Carnivorous Cat and the Role in Feline Hepatic Lipidosis.

*Nutrients*. 2013. Vol. 5, n° 7, pp. 2811-2835.

DOI 10.3390/nu5072811.

**VERGÈS**

Le métabolisme des lipoprotéines.

*Médecine Clinique Endocrinologie & Diabète*. 2018. N° 92, pp. 7.

**VESSEY, CRISSEY et ZAKIM**

Kinetic studies on the enzymes conjugating bile acids with taurine and glycine in bovine liver.

*Biochemical Journal*. 1977. Vol. 163, n° 1, pp. 181-183.

DOI 10.1042/bj1630181.

**VIENNE**

Les marqueurs biologiques de l'athérosclérose

Thèse de Pharmacie. Grenoble : Université Joseph Fournier. 1994. pp 81

**VITIĆ et STEVANOVIĆ**

Comparative studies of the serum lipoproteins and lipids in some domestic, laboratory and wild animals.

*Comparative Biochemistry and Physiology Part B: Comparative Biochemistry*. 1993. Vol. 106, n° 1, pp. 223-229.

DOI 10.1016/0305-0491(93)90030-9.

**VOYIAZIAKIS, GOLDBERG, PLUMP, RUBIN, BRESLOW et HUANG**

ApoA-I deficiency causes both hypertriglyceridemia and increased atherosclerosis in human apoB transgenic mice.

*Journal of Lipid Research*. 1998. Vol. 39, n° 2, pp. 313-321.

**WATSON**

*Lipoprotein Metabolism in the Horse*

Thèse vétérinaire. Glasgow : Université de Glasgow. 1991

**WATSON** Lipoprotein Metabolism in Dogs and Cats.

*Comparative Haematology International*. 1996. Vol. 6, n° 1, pp. 17-23.

DOI 10.1007/BF00368097.

**WATSON, PACKARD et SHEPHERD**

Plasma lipid transport in the horse (*Equus caballus*).

*Comparative Biochemistry and Physiology Part B: Comparative Biochemistry*. 1993. Vol. 106, n° 1, pp. 27-34.

DOI 10.1016/0305-0491(93)90003-N.

**WATSON, SIMPSON et BEDFORD**

Hypercholesterolaemia in briards in the United Kingdom.

*Research in Veterinary Science*. 1993. Vol. 54, n° 1, pp. 80-85.

DOI 10.1016/0034-5288(93)90015-8.

**WEISGRABER, BERSOT et MAHLEY**

Isolation and characterization of an apoprotein from the d<1.006 lipoproteins of human and canine lymph homologous with the rat A-IV apoprotein.

*Biochemical and Biophysical Research Communications*. 1978. Vol. 85, n° 1, pp. 287-292.

DOI 10.1016/S0006-291X(78)80041-2.

**WEISSGLAS-VOLKOV et PAJUKANTA**

Genetic causes of high and low serum HDL-cholesterol.

*Journal of Lipid Research*. 2010. Vol. 51, n° 8, pp. 2032-2057.

DOI 10.1194/jlr.R004739.

**WOLTER**

*Alimentation du cheval*.

France Agricole Editions. 1999.

ISBN 978-2-85557-052-5.



**XENOULIS, LEVINSKI, SUCHODOLSKI et STEINER**

Serum Triglyceride Concentrations in Miniature Schnauzers with and without a History of Probable Pancreatitis.

*Journal of Veterinary Internal Medicine*. 2011. Vol. 25, n° 1, pp. 20-25.

DOI 10.1111/j.1939-1676.2010.0644.x.

**XENOULIS et STEINER**

Lipid metabolism and hyperlipidemia in dogs.

*The Veterinary Journal*. 2010. Vol. 183, n° 1, pp. 12-21.

DOI 10.1016/j.tvjl.2008.10.011.

**XIANGDONG, YUANWU, HUA, LIMING, QIUYAN et NING**

Animal models for the atherosclerosis research: a review.

*Protein & Cell*. 2011. Vol. 2, n° 3, pp. 189-201.

DOI 10.1007/s13238-011-1016-3.

**XIE, LI, XU, CHENG, XIA, LV, YUAN et PENG**

Estrogen Mediates an Atherosclerotic-Protective Action via Estrogen Receptor Alpha/SREBP-1 Signaling.

*Frontiers in Cardiovascular Medicine*. 2022. Vol. 9, pp. 895916.

DOI 10.3389/fcvm.2022.895916.

**YU, BOYLE, SCHNEIDER, SEGAWA, WILSON, LEURGANS et BENNETT**

APOE  $\epsilon$ 4, Alzheimer's disease pathology, cerebrovascular disease, and cognitive change over the years prior to death.

*Psychology and aging*. 2013. Vol. 28, n° 4.

DOI 10.1037/a0031642.

**YU, XU, XU, WAN, YU et HUANG**

Role of Mg<sup>2+</sup> ions in protein kinase phosphorylation: insights from molecular dynamics simulations of ATP-kinase complexes.

*Molecular Simulation*. 2011. Vol. 37, n° 14, pp. 1143-1150.

DOI 10.1080/08927022.2011.561430

**YUE, Tao, LI, Hong-Ping et DING**

Practical semisynthesis of equilenin and its derivatives.

*Tetrahedron Letters*. 2016. Vol. 57, n° 43, pp. 4850-4853.

DOI 10.1016/j.tetlet.2016.09.062





Nom et prénom : Combeaud Emma

## **Lipoprotéines et métabolisme lipidiques associés : étude bibliographique comparative entre l'Homme et les animaux domestiques (chien, chat, cheval)**

### **Résumé :**

Les lipoprotéines sont composées de lipides et de protéines. Elles permettent le transport des lipides dans la circulation systémique. Les lipoprotéines sont divisées en quatre principales classes : chylomicrons (CM), VLDL (« very low density lipoprotein »), LDL (« low density lipoprotein ») and HDL (« high density lipoprotein »). Les apolipoprotéines jouent un rôle structural et métabolique. Des échanges entre les lipoprotéines sont possibles grâce à des enzymes et des protéines d'échange : la lipoprotéine lipase (LPL), la lécithine cholestérol acyl transférase (LCAT) et la « cholesterol ester transfer protein » (CETP).

La composition des lipoprotéines varie peu chez le chien, le chat, le cheval et l'Homme. Les HDL sont les lipoprotéines majoritaires chez les animaux, en raison d'une forte activité enzymatique de la LCAT et d'une faible expression de la CETP. Ces lipoprotéines, en permettant des flux lipidiques directionnels d'un point à l'autre de l'organisme, sont dépendantes dans leur genèse et leur utilisation, de la réalisation de grandes voies du métabolisme lipidique : digestion des lipides et CM, biosynthèse du cholestérol et VLDL, conversion de ce dernier en acides biliaires et HDL.

Ces différences fonctionnelles ont un impact sur la prévalence de l'athérosclérose chez les animaux. Les animaux domestiques semblent plus résistants à l'athérosclérose que l'Homme. En revanche des hypercholestérolémies d'origine génétique et idiopathiques sont décrites chez les animaux domestiques, même si leur prévalence reste rare, comme chez l'Homme.

Mots clés : lipides, lipoprotéines ; chien ; chat ; cheval ; cholestérol ; LCAT ; CETP

## **Lipoproteins and associated lipid metabolisms: comparative bibliographical study between human and domestic animals (dog, cat, horse)**

### **Abstract :**

Lipoproteins are particles of lipids and proteins called apolipoproteins. They transport lipids in the plasma. Lipoproteins are classified into four major classes; CM (chylomicron), VLDL (very low-density lipoprotein), LDL (low-density lipoprotein) and HDL (high density lipoprotein). Apolipoproteins have structural and functional roles. Exchange between the different lipoproteins are possible thanks to enzymes and exchange proteins: lipoprotein lipase (LPL), lecithine cholesterol acyl transferase (LCAT) and cholesterol ester transfer protein (CETP). The composition of lipoproteins is slightly different between dogs, cats, horses and humans. HDL are the major lipoproteins in animals because the enzymatic activity of LCAT is high and the expression of CETP is low. These lipoproteins, by allowing directional lipid flows, are dependent in their genesis and their use, from the realization of major lipid pathways: digestion of lipids and CM, biosynthesis of cholesterol and VLDL, conversion of the cholesterol into bile acids and HDL.

These compositional differences impact the prevalence of atherosclerosis in animals. Animals appear to be resistant to atherosclerosis. On the other hand, idiopathic or genetic hypercholesterolemia exist in these species, even if genetic diseases remain rare in domestic animals as in humans.

Keywords : lipids; lipoproteins; dog; cat; horse; cholesterol; LCAT; CETP