

Métabolisme du Cholestérol



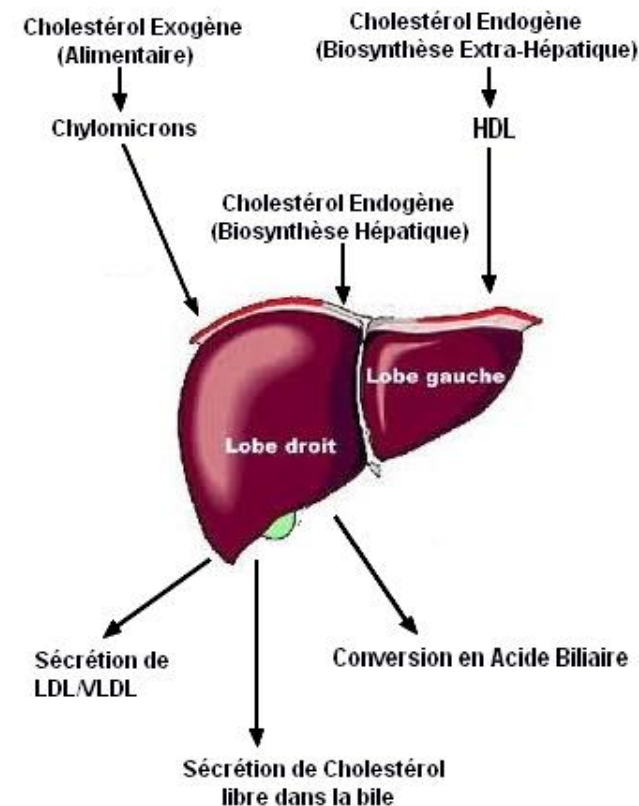
I/ Rôles du Cholestérol

Le **Cholestérol** est une molécule indispensable à la **physiologie animale**. Son rôle est double :

- Elément structural** : Il est l'un des **constituants des membranes lipidiques**. En s'insérant dans la bicouche :
 - il régule la **répartition des protéines membranaires** (ex : Cx ioniques)
 - il intervient dans la **fluidité des membranes** : la fluidité des membranes ↘ quand la quantité de Cholestérol membranaire ↗
- Précurseurs de composés biologiques** :
 - **Précurseur de la synthèse des Acides Biliaires** : rôle dans l'émulsification des lipides alimentaires
 - **Précurseurs des Hormones Stéroïdiennes** : hormones sexuelles et corticostéroïdes
 - **Précurseur de la Vitamine D3 (= Cholécalférol)** : rôle dans l'homéostasie calcique

Le **Cholestérol** est présent dans **tous les tissus** : sous forme **libre** (membranes lipidiques) et **estérifiée** (stockage). Il est aussi présent dans les **lipoprotéines**.

II/ Source et Devenir du Cholestérol



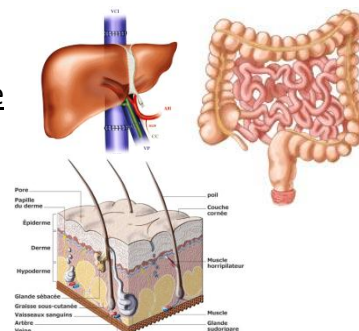
a) Sources du Cholestérol

Le **Cholestérol** de notre organisme a deux origines :

1. **Exogène** (environ un tiers) : origine alimentaire animale
Le **Cholestérol alimentaire** est absorbé par les entérocytes, intégré dans les **Chylomicrons**, et transporté jusqu'au Foie via le système porte.

2. **Endogène** (environ deux tiers) : Biosynthèse dans toutes les cellules de l'organisme mais surtout :

- **Foie**
- **Intestin**
- **Peau**
- **Autres** : Glandes Surrénales, Testicules/Ovaires, ...



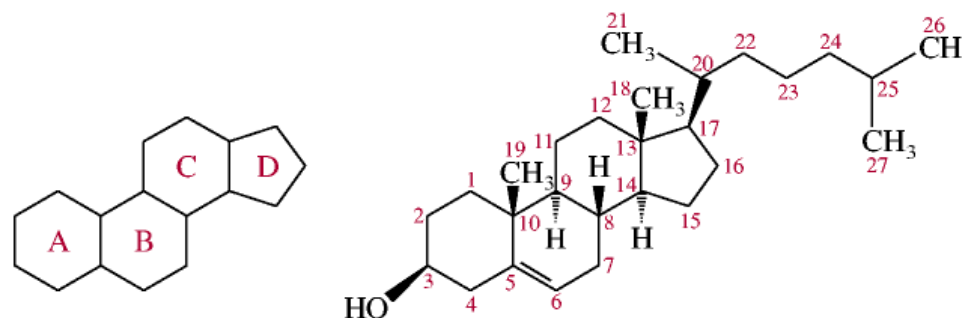
Le **Cholestérol synthétisés** par les **tissus extra-hépatiques** peut être transporté vers le Foie via les **HDL**.

b) Devenirs du Cholestérol

1. Transport vers les **tissus Extra-Hépatiques** via les **LDL/VLDL**
2. **Sécrétion directe** dans la **Bile** (possible formation de cristaux → risque de lithiase)
3. **Conversion** en **Acide Biliaire**

=> **Le Foie est l'organe central du métabolisme du Cholestérol**

III/ Structure du Cholestérol



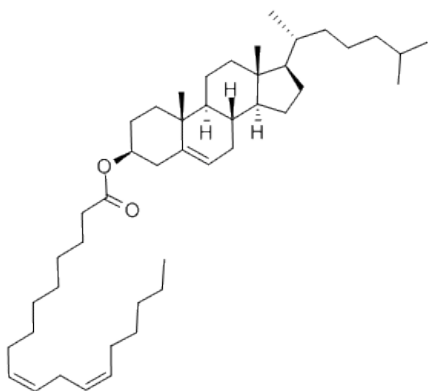
La molécule de **Cholestérol** possède **27 atomes de Carbone**.

- La molécule est majoritairement **hydrophobe** :
- **4 cycles** : 3 cycles **pyraniques** (à 6 C) A, B et C + 1 cycle **furanique** (à 5 C) D = **Noyau Stérane**
- **1 chaîne latérale hydrocarbonée et saturée**, branchée en C17 + **2 groupements méthyles** branchés en C10 et C13
- **1 insaturation = double liaison** entre C5 et C6. Tous les autres atomes de carbone sont saturés

→ On y trouve une **tête hydrophile** : **1 fonction hydroxyle** en C3

Le Cholestérol est un **Stéroïde Alcool (=Stérol)**, **mono-insaturé**

NB : Un Stéroïde se caractérise par un Noyau Stérane. Un Stérane avec un groupement alcool en C3 est un Stérol (Stéroïde Alcool). En ajoutant au Stérane les deux groupements méthyles et la chaîne latérale, on obtient un Cholestane. Un Cholestane insaturé est un Cholestène. → Le Cholesterol est donc un Stérol (Stéroïde Alcool) et un Cholestène (une insaturation) ☺



Dans les tissus, le **Cholestérol** se trouve majoritairement sous sa **forme estérifiée : Cholestéryl Ester**.
 Le groupement hydroxyle du Cholestérol réagit avec le groupement carboxyle d'un Acide Gras (*le Linoléate ci-contre*) → molécule très insoluble
 Il est ainsi **stocké dans les cellules** et peut être **intégré à une lipoprotéine** afin d'être transporté vers un autre tissu. Dans la pathologie athéromateuse, il s'accumule dans les **macrophages** (→ macrophages spumeux)

Chez les végétaux, le Cholestérol est quasi absent. On trouve cependant des **stérols végétaux = Phytostérols** (ex : β -Sitostérol, Ergostérol, Stigmastérol, Campestérol, Fucostérol des algues...).



Ergostérol



Certains stérols végétaux (comme le β -Sitostérol) sont utilisés en tant qu'**hypocholestérolémiants**.

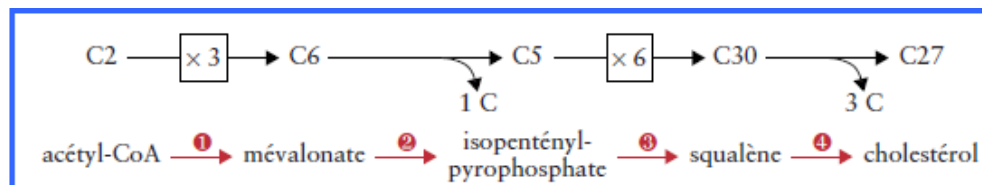
Les stérols végétaux inhiberaient l'absorption du Cholestérol au niveau intestinal. Il y aurait une compétition entre Phytostérols et Cholestérol au niveau de leur intégration dans les micelles (formées grâce aux sels biliaires). L'absorption du Cholestérol est alors diminuée.



IV/ Biosynthèse du Cholestérol

L'essentiel de la voie se déroule dans le **Réticulum Endoplasmique Lisse** des cellules. Mais les étapes initiales sont **Cytosoliques**.

a) Etapes réactionnelles

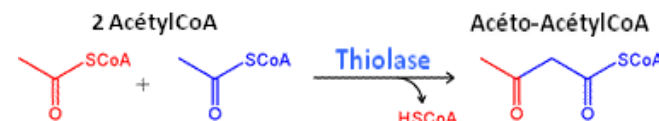


On peut diviser la **biosynthèse du Cholestérol** en 4 étapes :

1. Synthèse d'**Acide Mévalonique (Mévalonate)**
2. Synthèse d'**Isopentényl-Pyrophosphate (IPP)** à partir du Mévalonate
3. Synthèse du **Squalène** à partir de l'IPP
4. Synthèse du **Cholestérol** à partir du Squalène

1) Synthèse de l'Acide Mévalonique (Mévalonate)

Première étape : Condensation de 2 AcétylCoA (2C) en Acéto-AcétylCoA (4C). La réaction est catalysée par une **Thiolase**. **Etape Cytosolique**.



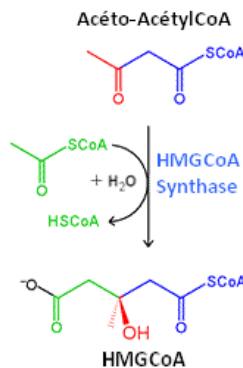
NB : La réaction se produit aussi dans les peroxysomes. Les Thiolases impliquées dans cette voie sont des isoenzymes de la Thiolase mitochondriale impliquée dans la β -oxydation et la cétogénèse.

Deuxième Etape : Addition d'un 3^{ème} AcétylCoA sur le groupement cétone de l'Acéto-AcétylCoA → formation d'un HMGCoA* (6C)

La réaction est cytosolique et catalysée par une HMGCoA Synthase

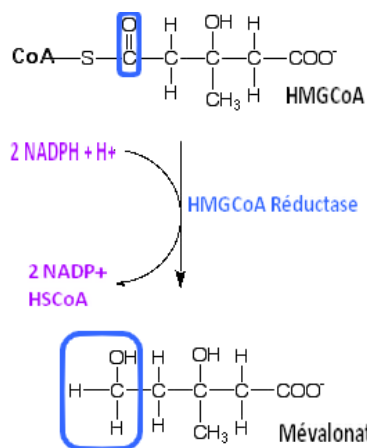
*β-Hydroxy-β-Méthyl-GlutarylCoA

Cette réaction se produit aussi dans la mitochondrie au cours de la cétogénèse. Elle est catalysée par une isoenzyme mitochondriale de la HMGCoA Synthase impliquée dans la synthèse du Cholestérol



Troisième Etape : /!\ **Etape limitante de la synthèse du Cholestérol** /!\

Le HMGCoA est réduit → Formation de l'Acide Mévalonique/Mévalonate. La réaction consomme 2 molécules de NADPH et 2 H⁺.



L'enzyme est la **HMGCoA Réductase** = Enzyme clé de la biosynthèse du Cholestérol.

La réaction est irréversible. → La **régulation** de la voie s'effectue essentiellement au niveau de cette enzyme.

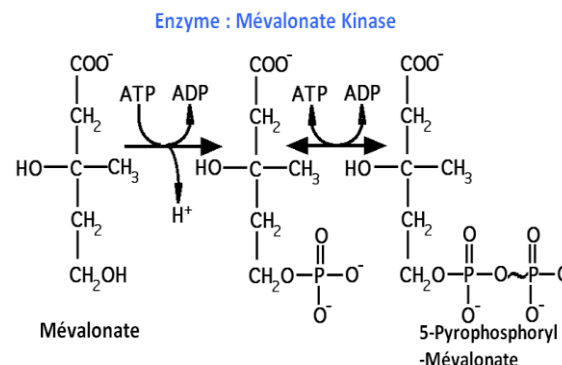
Le groupement thioester subit deux réductions successives. La première aboutit à la formation d'un aldéhyde et libère le CoA. La deuxième aboutit à la formation d'un alcool primaire.

La HMGCoA Synthase est une enzyme transmembranaire du **Réticulum Endoplasmique Lisse** dont l'activité est exprimée sur le **versant cytosolique** de la membrane. La réaction est donc **cytosolique**.

2) Synthèse de l'Isopentényl-Pyrophosphate (IPP)

Lieu de synthèse : Cytosol

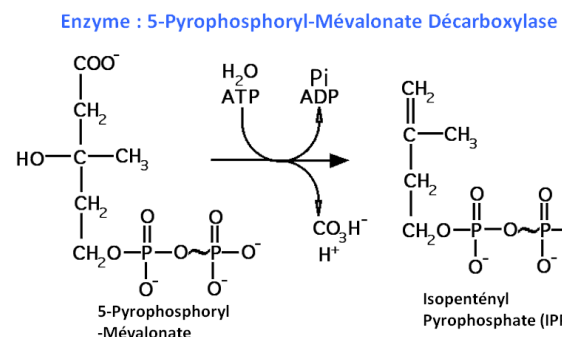
Première Etape : **Double Phosphorylation** avec hydrolyse de 2 molécules d'ATP. L'ajout de phosphoryles rend la molécule plus hydrosoluble.



La **Mévalonate Kinase** catalyse le transfert d'un premier groupement Phosphoryle sur l'alcool primaire du Mévalonate (liaison phosphoester). Un deuxième groupement phosphoryle est fixé au premier par une liaison riche en énergie (liaison phospho-anhydrique).

Formation de 5-Pyrophosphoryl-Mévalonate → la molécule est activée

Deuxième Etape : **Décarboxylation** (déshydratante) → Hydrolyse d'une molécule d'ATP et formation de l'**Isopentényl-Pyrophosphate = IPP** (5C)



L'enzyme catalyse la soustraction d'une molécule d'eau en C3, ce qui conduit à une décarboxylation.

On obtient l'IPP, «l'isoprène activé» à l'origine de la synthèse de tous les isoprénoïdes.

NB : Les ARNt et certaines protéines (modification post-traductionnelle) peuvent être isopenténylés (ce sont des isoprénylations)

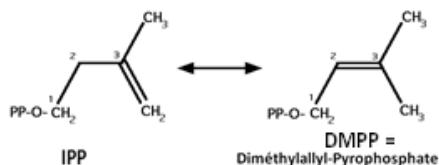
3) Synthèse du Squalène

Première Etape : Isomérisation de l'IPP (l'insaturation est déplacée entre C2 et C3)

→ Formation du Diméthylallyl-Pyrophosphate = DMPP

Lieu de synthèse : Cytosol

Enzyme : Isopentényl-Isomérase



4) Synthèse du Cholestérol

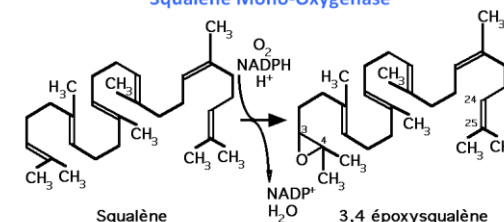
Lieu de Synthèse : REL

Le **Squalène** et ses produits ne sont plus phosphorylés, ils sont donc très **hydrophobes**. Ils ont besoin de **protéines de transport** (Squalène/Sterol Carrier Protein = SCP) pour se déplacer dans le cytosol. Le Squalène est transporté par une SCP au niveau de la membrane du REL et s'y insère.

Première Etape : La Squalène Mono-Oxygénase oxyde le Squalène

→ Formation d'un Epoxysqualène
Un O₂ oxyde la liaison entre C3 et C4 : un des 2 Oxygènes forment un pont époxyde, l'autre forme une molécule d'eau

Squalène Mono-Oxygénase



Lanostérol Synthase



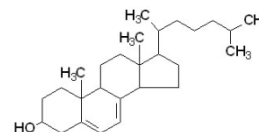
Ensuite, il se produit une **cyclisation** de l'Epoxysqualène. Le pont Epoxyde reçoit un H et forme l'alcool en C3 caractéristique des Stérols
→ Formation du **Lanostérol**, 1^{er} Stérol (présent dans la laine des moutons)



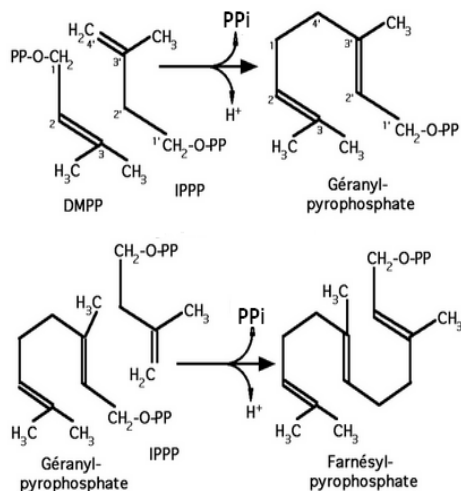
Etapes Suivantes : 19 réactions

Elimination oxydative de 3 méthyles (C28, C29 et C30), impliquant le CytP450 → 27C. Ensuite, différentes réactions d'oxydation et de réduction impliquant du NADPH modifient le nombre et la position des doubles liaisons. In fine, on en trouve plus qu'une entre C5 et C6.

La 7-DéshydroCholestérol est le dernier métabolite de la voie avant le Cholestérol, c'est un précurseur de la Vit D3. La 7-Dehydrocholesterol Réductase réduit la double liaison entre C7 et C8.



Farnésyl-Pyrophosphate Synthase

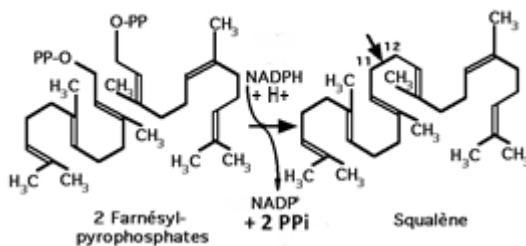


Deuxième Etape : Polymérisations des isoprénoïdes

→ Un IPP et un DMPP sont condensés pour former un Géranyl-Pyrophosphate (10C). C'est un précurseur des Terpènes = molécules des parfums végétaux (menthol, camphre,...)
→ Un IPP est ensuite additionné au Géranyl-Pyrophosphate ce qui forme le Farnésyl-Pyrophosphate (15C). La polymérisation des isoprènes actifs aboutit aux chaînes poly-isopréniques de l'Ubiquinone, de l'Hème a (Cytochrome a), des Dolichol-Phosphates et, chez les végétaux, du latex (→caoutchouc). De plus, Farnésyl-PP + IPP = Géranyl-géranyl-PP

NB : La Farnésylation et la Géranyl-géranylation sont des modifications post-traductionnelles de certaines protéines (isoprénylations).

Squalène Synthase



Troisième Etape : Condensation de deux Farnésyl-PP sous l'action de la **Squalène Synthase** → **Squalène** (30C) (huile du foie des requins++)
Cette condensation implique une réduction (entre C11 et C12)
→ utilisation d'un NADPH+H⁺

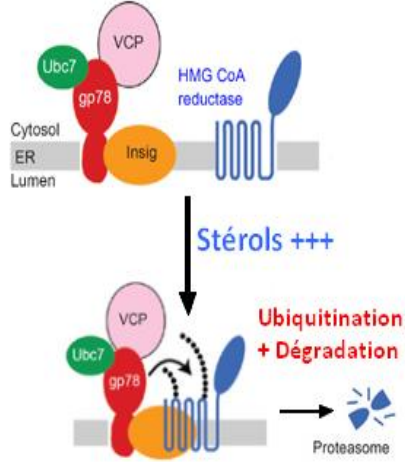


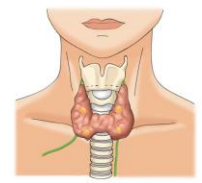
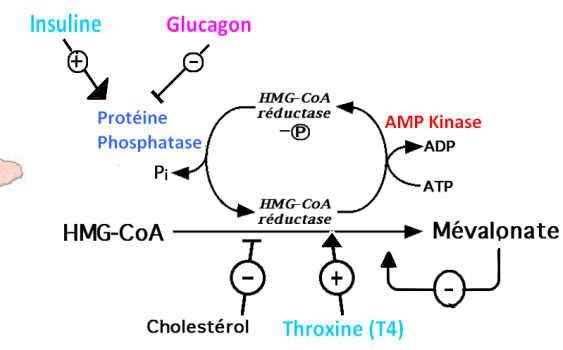
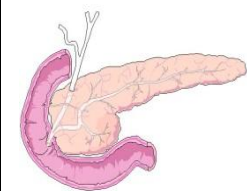
La deuxième et la troisième étape libèrent des PPI qui seront hydrolysés en 2Pi (Phosphodiesterase)

→ Réactions Irréversibles

26/01/2012

b) Régulation de la biosynthèse du Cholestérol

Rétro-inhibition	<p>L'enzyme HMGCoa Réductase est rétro-inhibée par le produit final de la voie : le Cholestérol.</p> <p>Mécanisme : Quand [Cholestérol] ↑, la HMGCoa Réductase se lie à une protéine Insig située dans la membrane du REL. Des enzymes sont alors recrutées et catalysent l'Ubiquitination de la Réductase, ce qui conduit à sa dégradation dans le protéasome.</p> <p>L'enzyme est aussi inhibée par les oxystérols et par son produit direct : le Mévalonate.</p> 
Régulation Hormonale	<p>La HMGCoa Réductase existe sous deux formes :</p> <ul style="list-style-type: none"> -Phosphorylée = Inactive -Déphosphorylée = Active <ul style="list-style-type: none"> • La phosphorylation = désactivation de la HMGCoa Réductase est assurée par une AMP Kinase. L'activité de l'AMPK Kinase ↑ quand [AMP] ↑, c'est-à-dire si le niveau énergétique de la cellule ↓ (elle est alors phosphorylée par LKB1 ou LKB2) • La déphosphorylation = activation de la HMGCoa Réductase est assurée par une Protéine Phosphatase. <ol style="list-style-type: none"> ① Le Glucagon (via l'AMPc et la PKA) active un inhibiteur de Phosphatase → Inhibition des Protéines Phosphatases → La HMGCoa Réductase est davantage phosphorylée donc moins active → Synthèse de Cholestérol ↓ ② L'Insuline (via une diminution de [AMPc]) a l'effet inverse → Levée du frein phosphatasique → Synthèse de Cholestérol ↑ ③ La Thyroxine (Hormone Thyroïdienne T4) augmente aussi l'activité de la HMGCoa Réductase → Synthèse de Cholestérol ↑

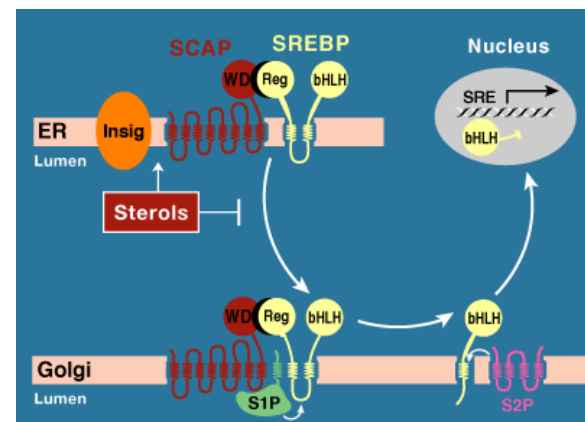


Régulation Génique

SREBP (Sterol Regulatory Element Binding Protein) est une protéine de la membrane du RE. C'est un **facteur de transcription** qui stimule la synthèse de la **HMGCoa Réductase**.

→ Quand [Cholestérol] est haut, **SREBP** est complexé avec deux autres **protéines membranaires** : **SCAP** (SREBP Clivage Activating Protein, senseur du Cholestérol cytoplasmique) et **Insig** (qui retient SREBP dans la membrane)

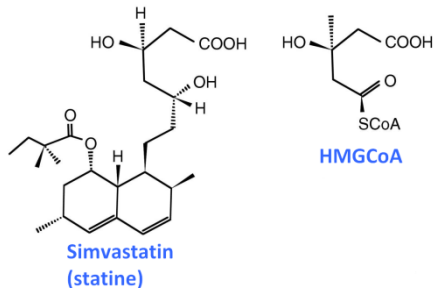
→ Quand [Cholestérol] ↓, **SCAP** est activé → le **complexe SREBP/SCAP** se dissocie de **Insig** et migre vers la membrane de l'**Appareil de Golgi**. **SCAP** déclenche alors le clivage de **SREBP** (par l'intermédiaire de deux protéase S1P et S2P). La protéine **SREBP** clivée migre alors vers le **noyau** et active la **transcription** du gène de la **HMGCoa Réductase**.



Pharmacologie

Les **Statines** sont utilisées en pharmacologie pour **inhiber la synthèse du Cholestérol** au niveau de la **HMGCoA Réductase**.

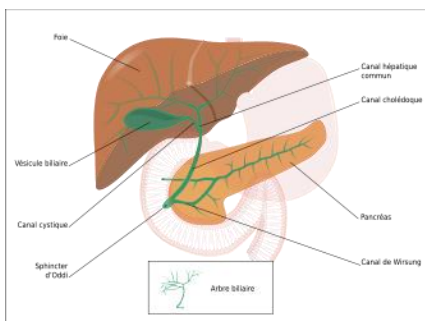
Ce sont des **analogues structuraux du HMGCoA**. Il se produit une **inhibition compétitive** puisque les Statines et le HMGCoA se fixent sur les mêmes sites actifs que la Réductase.



V/ Dégradation du Cholestérol

Le **Cholestérol** n'est pas dégradé en **H₂O** et **CO₂** par le Cycle de Krebs et la CRM. Il est majoritairement converti en **Acides Biliaires** dans le **Foie**, sécrété dans la **bile** puis excrété dans le **Tube Digestif**. Les **Acides Biliaires** peuvent y être métabolisés par des **bactéries**.

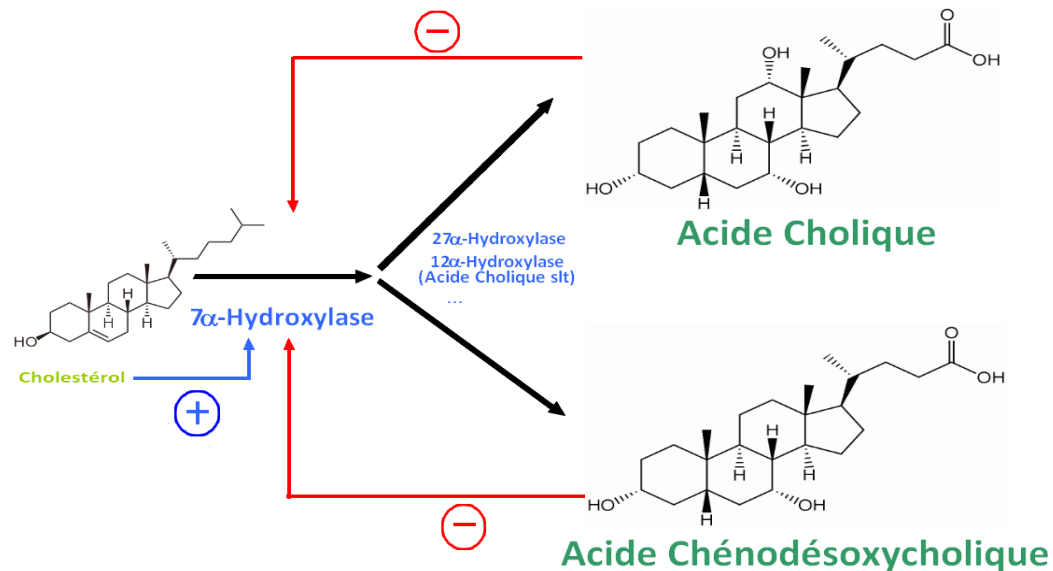
→ Ils sont soit éliminés dans les **féces**, soit récupérés dans le **cycle entéro-hépatique** et recyclés.



Dans le **Tube Digestif**, les **Acides Biliaires** ont pour rôles principaux : **l'émulsification** des grosses gouttelettes lipidiques en gouttelettes plus petites et la **formation de micelles** avec les lipides alimentaires (AG, TAG, Vitamines, Phospholipides) pour faciliter leur absorption.

a) Acides Biliaires Primaires

Dans le **Foie**, le **Cholestérol** est d'abord converti en **Acide Biliaire Primaire**. L'enzyme qui initie cette transformation est toujours la même : **7 α -Hydroxylase** → elle fixe un groupement **hydroxyle** sur **C7**.



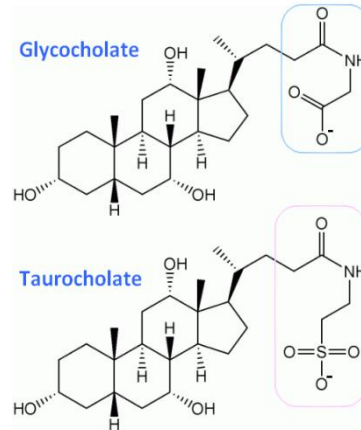
La **7 α -Hydroxylase** est **activée par le Cholestérol** et **rétro-inhibée par les deux acides biliaires primaires : l'Acide Chénodésoxycholique et l'Acide Cholique**.

- Les **Acides Biliaires Primaires** ne possèdent plus que **24C**.
 - La **chaîne latérale** a été raccourcie et un **groupement carboxyle** est apparu (une charge négative peut apparaître). **PKa = 6** : l'action des **Acides Biliaires** est modulée le long du **Tube Digestif**, selon le **pH**
 - La **double liaison** entre **C5** et **C6** a disparu.
 - Des **groupements hydroxyles** ont été ajoutés, formant un **diol** = **Acide Chénodésoxycholique** (en C7) ou un **triol** = **Acide Cholique** (en C7 et C12)
- Ce sont les deux **Acides Biliaires** les plus courants

b) Conjugaison des Acides Biliaires

Dans le **Foie**, l'**Acide Cholique** et l'**Acide Chénodésoxycholique** sont conjugués avec la **Glycine** ou la **Taurine** au niveau de leur fonction carboxylique.

On obtient les acides **GlycoTaurochénodésoxycholique** et **Glyco/Taurocholique**.



Les **Acides Biliaires Conjugués** sont excrétés par les **voies biliaires** dans le **TD**
NB : Si [Acides Biliaires] est trop forte
 → Risque de lithiase biliaire → ☹️



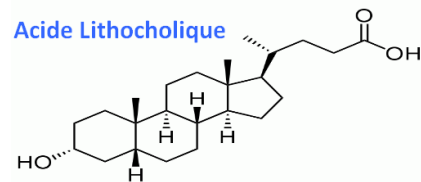
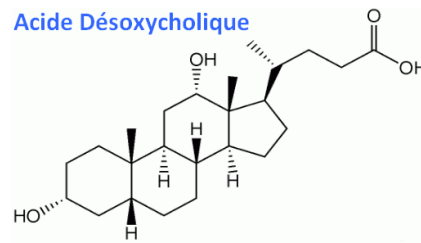
c) Acides Biliaires Secondaires

Sous l'action des **bactéries intestinales**, on peut obtenir des **Acides Biliaires Secondaires**. Les Acides Biliaires Primaires :

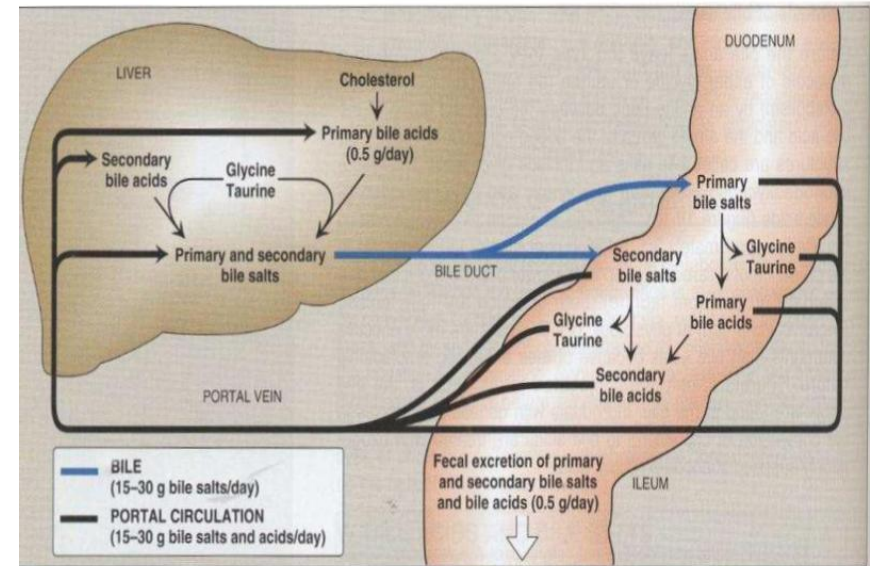
- sont **déconjugués**
- perdent constamment un **groupement hydroxyle en C7**

→ L'**Acide Cholique** (OH en C3, C7 et C12) devient l'**Acide Désoxycholique** (OH en C3 et C12)

→ L'**Acide Chénodésoxycholique** (OH en C3 et C7) devient l'**Acide Lithocholique** (OH en C3)



d) Cycle Entéro-Hépatique



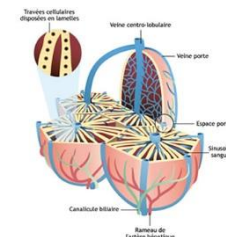
Une petite partie des **Acides Biliaires Primaires** et **Secondaires** de l'**Intestin** sont expulsés hors du corps dans les **selles**.

La majeure partie est **réabsorbée** par les **entérocytes**, passe dans la **circulation porte** et retourne au **Foie**.

Ces **Acides Biliaires** sont alors **reconjugués** avec la **Glycine** et la **Taurine**. Puis, de nouveau **excrétés dans la bile** (puis éventuellement réabsorbés, etc ...)

NB : Sauf l'**Acide Lithocholique** qui a deux possibilités au niveau du Foie :

- Etre conjugué à l'**acide sulfurique (sulfoconjugué)**. Puis, une fois dans le TD, le Sulfolithocholate est excrété dans les selles.
- Etre **réoxydé** en **Acide Ursodésoxycholique**, une **Acide Biliaire Tertiaire**.



VI/ Stéroïdogénèse



Le **Cholestérol** est aussi le précurseur des **hormones stéroïdiennes** :

- **Prostagènes** : Prénénolone, Progestérone
- **Estrogènes** : Estradiol, Estriol, Estrone
- **Androgènes** : Testostérone, Déhydrotestostérone (= DHT = Androstanolone), Androsténediol, Androsténédione, Androstérone, Déhydroépiandrostérone (= DHEA)
- **Glucocorticoïdes** : Cortisol, Cortisone
- **Minéralocorticoïdes** : Aldostérone, Corticostérone

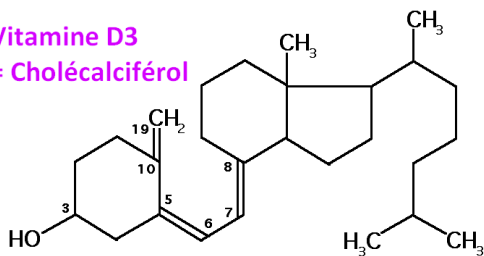
La séquence est : **Cholestérol** → **Prenénolone** → **Progestérone**

La **Progestérone** est le précurseur du **Cortisol**, de l'**Aldostérone** et de la **Testostérone**.

La **Testostérone** est convertie en **Estradiol**, qui possède un **cycle benzénique**, sous l'action de l'**Aromatase**.

VII/ Synthèse de la Vitamine D

Vitamine D3 = Cholécalférol



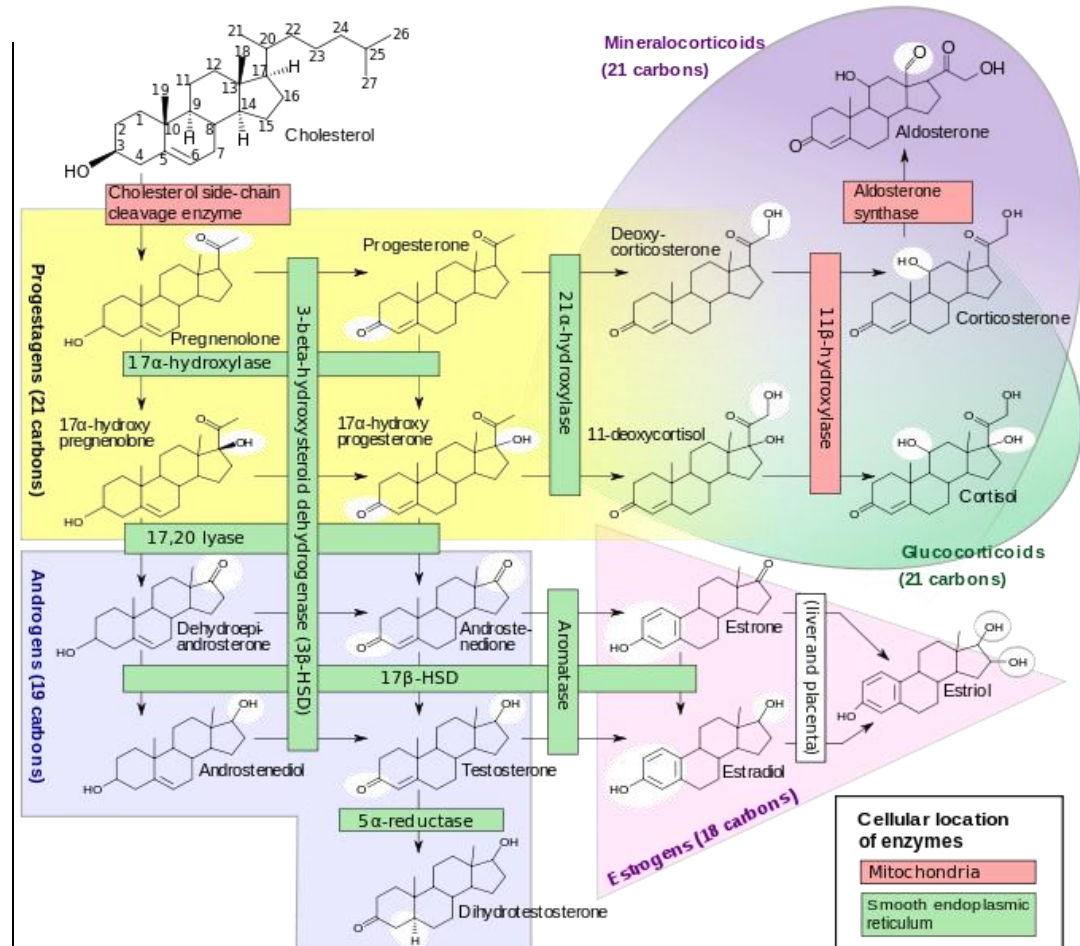
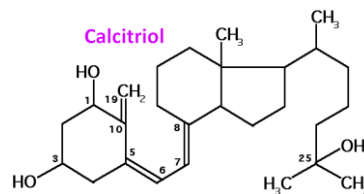
Le **Cholestérol** est un précurseur de la **Vitamine D3 = Cholécalférol**.

La **Vitamine D3** est synthétisée dans la peau à partir du 7-DéshydroCholestérol sous l'action des **rayons UV** (de la lumière du soleil). Le mécanisme consiste en un réarrangement électronique intramolécule.

La **Vitamine D3** est aussi apporté par notre **alimentation d'origine animale**.

La **Vitamine D2= Ergocalciferol** provient de notre alimentation d'origine végétale.

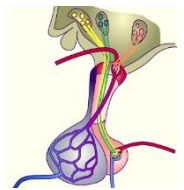
Le Foie et les Reins transforment les Vitamines D en **Calcitriol** = forme activée de la Vitamine D. C'est une hormone **hypercalcémiant**, elle augmente aussi l'**absorption intestinale et rénale de Calcium** et sa **fixation sur les os**.



Ces Hormones sont produites principalement dans : les **Testicules/Ovaires (Gonadostéroïdes)**, la **Corticosurrénale (Corticostéroïdes)**, Placenta,...

L'**Anté-Hypophyse** (sous l'influence de l'**Hypothalamus**) stimule leur production via la sécrétion d'hormones : **LH** et **FSH** agissent sur les **Gonades**, **ACTH** agit sur la **Corticosurrénale**.

NB : Les Hormones Stéroïdiennes se lient à **récepteurs intracellulaires** → formation d'un **complexe** agissant comme un **facteur de transcription** au niveau nucléaire (liaison à l'ADN au niveau des **domaines HRE**)



VIII/ Présentation des Lipoprotéines

Les **Lipoprotéines** sont des complexes hydrosolubles constitués de **Protéines** et de **Lipides**. Leur rôle est le transport plasmatique des lipides.

Il en existe **plusieurs types**, différenciés en fonction de leur **densité en protéines**.

Les **lipides** s'y trouvent en proportions variables.

NB : Leur taille varie en sens inverse de leur densité en protéine.

Par ordre croissant de densité en protéines (ou par ordre décroissant de volume) :

1. **Chylomicron** : TAG +++

Synthétisés par les entérocytes. Ils sont sécrétés dans les vaisseaux lymphatiques, passent dans la circulation sanguine et apportent aux Foies les lipides provenant de l'alimentation.

2. **VLDL** : très forte quantité de Lipides

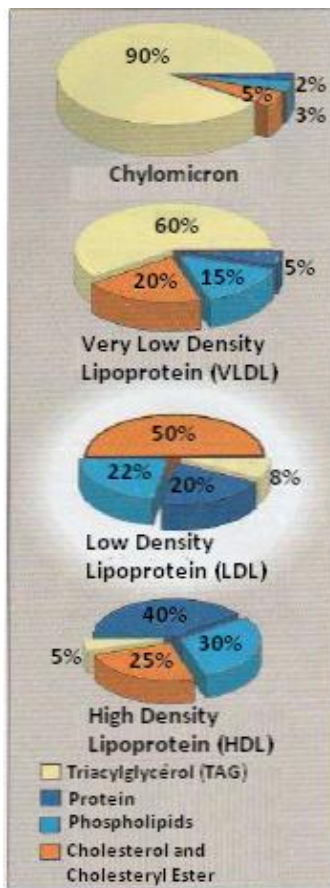
3. **LDL** : fort % de Cholestérol

→ Les VLDL et les LDL sont produits dans le Foie. Ils transportent le Cholestérol du Foie vers les tissus périphériques.

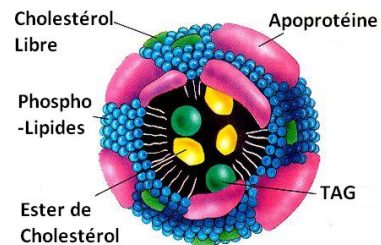
NB : Les LDL sont produits à partir des VLDL

4. **HDL** : forte densité en protéines

→ Les HDL transportent le Cholestérol des tissus périphériques vers le Foie, où il sera dégradé (= Transport Inverse du Cholestérol)



Parfois, on parle de «**mauvais cholestérol**» pour désigner les **LDL** car, en cas de dérèglement de l'homéostasie du Cholestérol → [LDL] plasmatique ↑ → dépôts de Cholestérol dans les artères → **athérosclérose, maladies cardiovasculaires**
A l'inverse, les **HDL** sont désignés par le terme de «**bon cholestérol**».

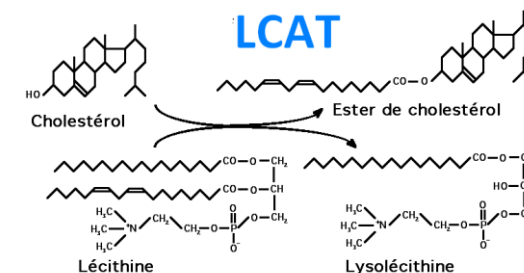


En surface des Lipoprotéines, on trouve du **Cholestérol Libre**, des **Phospholipides** et des **Apolipoprotéines (A,B,C,D,E)**
→ **Molécules Amphipatiques**

Au centre des Lipoprotéines, on trouve des **TAG** et du **Cholestérol Estérifié**
→ **Molécules purement hydrophobes**

- Les HDL soustraient le Cholestérol aux tissus périphériques.

La **LCAT** (**Lécithine Cholesterol Acyl Transferase**), une **enzyme plasmatique**, estérifie le Cholestérol capté par les HDL en transférant un résidu acyle d'une lécithine (=PhosphatidylCholine) vers le Cholestérol. L'Ester de Cholestérol migre au centre de la Lipoprotéine. Les HDL peuvent alors capter de nouvelles molécules de Cholestérol, puis LCAT intervient de nouveau, les Esters migrent vers le centre (et ainsi de suite...).



→ Captation de Cholestérol ++ → Densité des HDL ↓
Les HDL sont ensuite captés et dégradés par le Foie

NB : Les HDL peuvent échanger leurs Esters de Cholestérol contre des TAG et des Phospholipides appartenant à des VLDL (grâce à des **Cholesteryl Ester Transfer Protein**).

- Les LDL sont captés par les cellules des tissus périphériques et leur apportent du Cholestérol produit dans le Foie.

Au niveau des **cellules périphériques**, ils se lient à des **récepteurs membranaires aux LDL**, sont endocytés, dégradés dans les péroxysome et libèrent des **AG**, des **AA** et du **Cholestérol**.

Le Cholestérol est soit utilisé par la cellule, soit estérifié par une **ACAT** (**AcylCoA Cholesterol Acyl Transferase**) puis stocké.

NB : Si l'apport en Cholestérol est trop fort → ↑ Activité de ACAT et ↓ Synthèse des récepteurs aux LDL.

