

UNIVERSITÉ TOULOUSE III – PAUL SABATIER
FACULTÉS DE MÉDECINE

ANNÉE 2015

2015 TOU3 1596

THÈSE

POUR LE DIPLÔME D'ÉTAT DE DOCTEUR EN MÉDECINE
MÉDECINE SPÉCIALISÉE CLINIQUE

Présentée et soutenue publiquement

par

Thomas AH-LEUNG

le 06 octobre 2015

TITRE DE LA THÈSE

LIPOPROTEINES ET MORTALITE TOTALE

Directeur de thèse : Pr Jean FERRIERES

JURY

Monsieur le Professeur Didier CARRIE
Monsieur le Professeur Jean FERRIERES
Monsieur le Professeur Michel GALINIER
Monsieur le Professeur Meyer ELBAZ
Monsieur le Docteur Olivier LAIREZ

Président
Assesseur
Assesseur
Assesseur
Suppléant



Université
de Toulouse

UNIVERSITÉ TOULOUSE III – PAUL SABATIER
FACULTÉS DE MÉDECINE

ANNÉE 2015

2015 TOU3 1596

THÈSE

POUR LE DIPLÔME D'ÉTAT DE DOCTEUR EN MÉDECINE
MÉDECINE SPÉCIALISÉE CLINIQUE

Présentée et soutenue publiquement

par

Thomas AH-LEUNG

le 06 octobre 2015

TITRE DE LA THÈSE

LIPOPROTEINES ET MORTALITE TOTALE

Directeur de thèse : Pr Jean FERRIERES

JURY

Monsieur le Professeur Didier CARRIE
Monsieur le Professeur Jean FERRIERES
Monsieur le Professeur Michel GALINIER
Monsieur le Professeur Meyer ELBAZ
Monsieur le Docteur Olivier LAIREZ

Président
Assesseur
Assesseur
Assesseur
Suppléant



Université
de Toulouse

Table des matières

Table des matières.....	2
Remerciements	3
Résumé.....	5
Introduction	6
Physiopathologie	7
Matériel et méthodes.....	11
Résultats	14
Discussion	30
Conclusion.....	34
Abréviations	35
Bibliographie.....	36
Abstract.....	40

Remerciements

A M. le Professeur Didier CARRIE, pour l'intérêt que vous portez à vos étudiants. Vous êtes un guide pour nous tous. C'est un honneur qui vous présidiez ce jury.

A M. le Professeur Michel GALINIER, pour partager généreusement avec nous votre érudition. Votre dynamisme nous encourage à repousser nos limites.

A M. le Professeur Jean FERRIERES, pour m'avoir accompagné durant ce travail. Votre goût pour la recherche est un modèle du genre.

A M. le Professeur Meyer Elbaz, pour votre écoute et la pertinence de chacune de vos interventions.

A Olivier, pour avoir accepté de faire partie du jury. Ta liberté d'esprit et ton engagement sont des qualités que j'apprécie.

A M. le Docteur Jean-Bernard RUIDAVETS, pour votre aide précieuse et indispensable dans le domaine obscur des statistiques.

A mes parents, pour l'amour sans faille dont je bénéficie depuis maintenant 29 ans.

A mes amis, pour m'avoir accompagné et soutenu durant tout ce temps.

A mes collègues de travail (chefs, co-internes, IDE, AS etc...), pour m'avoir supporté pendant cette folle aventure que sont les études de médecine.

Résumé

Introduction. La mortalité totale chez les patients porteurs d'une dyslipidémie a été peu étudiée dans la littérature. Dans cette enquête, l'objectif était d'évaluer l'impact de différents profils lipidiques sur la mortalité totale dans une population de sujets sains.

Matériel et méthodes. Nous avons utilisé la cohorte PRIME. Il s'agissait d'une étude multicentrique (Lille, Strasbourg, Toulouse). 7855 sujets sains ont été recrutés entre avril 1991 et janvier 1994. 1377 patients ont été exclus à l'inclusion en raison de la présence de pathologies prédisposant au décès. Les lipides suivants ont été dosés à l'inclusion : cholestérol total (CT), triglycérides (TG), HDL, LDL, apo A1, apo B, lipoprotéine(a) (Lp(a)). Le critère principal était le décès toutes causes confondues.

Résultats. 6478 sujets ont été inclus. 1132 patients sont décédés et 5346 ont survécu. Ils ont été suivis en moyenne pendant $19,5 \pm 3,8$ ans. Le profil apo A1 $< 1,35$ & apo B $> 1,43$ g/L est un facteur prédictif de mortalité totale en analyse univariée (Hazard Ratio (HR)=1,44; Intervalle de confiance (CI)=1,17-1,77; $p=0,001$) et multivariée (HR=1,27; CI=1,03-1,57; $p=0,03$). Le profil HDL $< 0,35$ & TG > 2 g/L a un impact en analyse univariée (HR=1,68; CI=1,30-2,19; $p=0,001$) et multivariée (HR=1,39; CI=1,07-1,82; $p=0,02$). Le profil LDL < 2 & TG > 2 g/L a un impact en analyse univariée (HR=1,49; CI=1,28-1,73; $p=0,001$) et multivariée (HR=1,18; CI=1,01-1,31; $p=0,04$). La probabilité de mortalité totale selon le LDL suit une courbe en « U ». C'est un facteur protecteur pour des concentrations $> 1,15$ g/L en analyse univariée (HR=0,81; CI=0,7-0,93; $p=0,003$) et multivariée (HR=0,82; CI=0,71-0,95; $p=0,007$). Il devient néfaste au delà de 2g/L en analyse univariée (HR=1,29; CI=1,01-1,64; $p=0,05$). Une concentration de CT $> 2,50$ g/L augmente la mortalité totale en analyse univariée (HR=1,22; CI=1,06-1,40; $p=0,006$). L'impact des TG est significative en analyse univariée pour une valeur > 2 g/L (HR=1,45; CI=1,25-1,68; $p=0,001$). Le HDL est protecteur pour des concentrations $> 0,35$ g/L en analyse univariée (HR=0,80; CI=0,65-0,98; $p=0,04$). L'apo B est néfaste en analyse univariée (HR=1,27; CI=1,08-1,5; $p=0,004$) pour une valeur $> 1,43$ g/L. Nous ne retrouvons pas d'impact de la Lp(a), de l'apo A1 et du profil HDL & LDL sur la mortalité totale.

Conclusion. Les profils apo A1 $< 1,35$ & apo B $> 1,43$ g/L et HDL $< 0,35$ & TG > 2 g/L sont les plus à risque de mortalité totale. La probabilité de mortalité totale pour le LDL suit une courbe en « U » et augmente pour les valeurs extrêmes. L'efficacité des thérapeutiques sur ces profils reste à prouver.

Mots clés : *Dyslipidémie, cholestérol, LDL, HDL, apo A1, apo B, mortalité totale*

Introduction

Il est actuellement considéré comme acquis que la majorité des évènements cardio-vasculaires dans la population générale est liée à un ou plusieurs facteurs de risque bien identifiés tels que l'hypertension artérielle, le diabète ou encore le tabagisme^{1,2}. Parmi ceux-ci, nous retrouvons également les dyslipidémies. Il a été clairement établi un lien entre leur perturbation plasmatique et l'apparition d'évènements cardio-vasculaires tels que les syndromes coronariens aigus ou les accidents vasculaires cérébraux^{3,4}.

De ce fait, il en découle que la mortalité cardio-vasculaire est fortement influencée par la présence de ce seul facteur de risque. De nombreuses études l'ont démontré de façon très nette⁴. Il s'agit d'une importante problématique de santé publique, la mortalité cardio-vasculaire étant l'une des causes de décès majeure dans notre pays avec les cancers.

En revanche, il n'a pas été démontré de façon indiscutable un lien entre les dyslipidémies et la mortalité totale (toutes causes confondues). Très peu d'études ont été réalisées dans ce but ou sont incomplètes et/ou anciennes^{5,17,18}.

Il nous semble donc légitime d'étudier l'impact des troubles lipidiques sur la mortalité totale.

L'intérêt réside dans le fait de ne pas se limiter à la morbi-mortalité cardio-vasculaire, mais d'élargir notre horizon sur l'effet des troubles lipidiques sur la survie globale.

Nous avons utilisé pour cela les données de l'étude PRIME⁶.

Physiopathologie

Les lipides sont des composés hydrophobes et doivent donc être intégrés au sein de structures complexes, les lipoprotéines, qui assurent leur transport à travers les milieux aqueux. Les éléments protéiques des lipoprotéines, les apolipoprotéines, stabilisent la structure et déterminent leur devenir dans l'organisme en permettant leur transport vers les organes cibles.

Classification

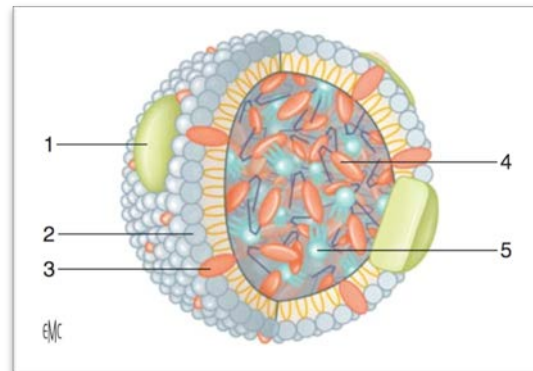
Les lipoprotéines ont été classées sur la base de propriétés physico-chimiques spécifiques, notamment leur densité hydratée. Cette dernière est directement fonction des proportions de lipides et de protéines. Six classes peuvent ainsi être individualisées : les chylomicrons, les VLDL (Very Low Density Lipoprotein), les IDL (Intermediate Density Lipoprotein), les HDL (High Density Lipoprotein), les LDL (Low Density Lipoprotein) et les Lp(a) (Lipoprotein(a)). Cette subdivision est importante. En effet, des études ont révélé la corrélation entre le risque d'apparition d'évènements cardio-vasculaires et certains types de lipoprotéines^{7,8}.

Structure

Les lipoprotéines comportent un cœur hydrophobe constitué de lipides neutres recouvert d'une enveloppe amphiphile dont les constituants principaux sont les phospholipides, le cholestérol non estérifié et les apolipoprotéines (*Figure 1*).

Figure 1 : Structure d'une lipoprotéine. 1. Apolipoprotéine ; 2. Phospholipide ; 3. Cholestérol non estérifié ; 4. Cholestérol estérifié ; 5. Triglycérides.

Source : EMC.



Les sous-populations de lipoprotéines diffèrent par leur densité et leur taille mais également par leur composition lipidique, notamment du cœur hydrophobe. Les lipoprotéines les plus légères (VLDL et chylomicrons) contiennent principalement des triglycérides alors que les plus lourdes (LDL et HDL) transportent plutôt des esters de cholestérol.

Les apolipoprotéines, situées à la surface, confèrent à chaque lipoprotéine son identité, ses propriétés fonctionnelles et son devenir métabolique. Initialement, elles ont été divisées en 3 sous-familles (A, B et C). Les apolipoprotéines A (apo A1) sont associées principalement aux HDL, les apolipoprotéines B (apo B) aux LDL et les apolipoprotéines C (apo C) aux VLDL et HDL. Néanmoins, de nos jours, la découverte de nouvelles apolipoprotéines a quelque peu complexifié cette nomenclature.

Trafic intravasculaire

Les lipoprotéines subissent constamment des remaniements durant leur transport intravasculaire sous l'influence des apolipoprotéines, des enzymes lipolytiques, des protéines de transfert des lipides et des récepteurs cellulaires.

Voie entérohépatique

L'intestin permet l'absorption des lipides alimentaires et leur intégration dans les chylomicrons. Ceux-ci sont sécrétés par l'intestin dans le système lymphatique et rejoignent ensuite le système vasculaire. Les triglycérides des chylomicrons sont

hydrolysés libérant les acides gras. Ces derniers sont captés par le foie et les tissus périphériques pour y être stockés (tissu adipeux) ou dégradés à des fins énergétiques (muscle strié).

Voie endogène d'apport

Le foie joue un rôle central dans la gestion du métabolisme des lipides. Il prend en charge les lipides résiduels d'origine intestinale dans les particules résiduelles des chylomicrons. Les lipides captés par le foie sont intégrés dans de nouvelles lipoprotéines, afin de les redistribuer aux tissus périphériques qui en ont besoin. Cette voie centrifuge, du foie vers les tissus périphériques, implique les lipoprotéines de très basse densité (VLDL), les lipoprotéines de densité intermédiaire (IDL) et les lipoprotéines de basse densité (LDL).

Voie de retour

Les tissus périphériques constituent un troisième type d'organe. Ils peuvent acquérir des lipides d'origine hépatique ou intestinale. La plupart des tissus périphériques ne peuvent pas métaboliser le cholestérol acquis ou qu'ils ont produit par eux-mêmes. L'élimination du cholestérol excédentaire requiert une voie de transport centripète qui consiste, via les HDL, en un retour au foie, seul organe capable de le cataboliser ou de l'excréter par la voie biliaire.

Cholestérol et athérome

Il apparaît aujourd'hui clairement que le cholestérol ne possède pas la même potentialité athérogène selon qu'il est véhiculé au sein des VLDL/LDL^{1,2} ou des HDL. Les particules contenant l'apo B (VLDL/LDL) constituent de vrais initiateurs de la lésion d'athérosclérose. Elles s'oxydent et interagissent avec la paroi endothéliale. Les HDL semblent exercer un effet bénéfique en prévenant les événements cardio-vasculaires^{7,8}. Ceux-ci permettent un retour du cholestérol des tissus périphériques vers le foie, préviennent l'oxydation des LDL et le processus inflammatoire associé et favorisent l'épuration du cholestérol excédentaire des tissus périphériques.

Triglycérides et athérome

Les hypertriglycéridémies sont associées à un risque accru d'accidents cardiovasculaires. Plusieurs études retrouvent une association entre un taux plasmatique de triglycérides élevé et un risque cardiovasculaire important, indépendamment du LDL et du HDL^{10,11}. Les lipoprotéines riches en triglycérides contribueraient directement à la formation d'athérosclérose en favorisant le développement de cellules spumeuses à partir de macrophages dans la paroi artérielle. A côté de cette toxicité directe, il existe une athérogénicité due aux produits de la lipolyse des lipoprotéines. En effet, celle-ci donne naissance à des acides gras libres capables de s'oxyder. Ceux-ci favorisent l'inflammation, l'activation macrophagique et la thrombose.

Apolipoprotéines

L'apo B est l'apolipoprotéine prédominante de la famille des lipoprotéines athérogènes (VLDL, IDL, LDL). La concentration d'apo B est une bonne estimation du nombre de ces particules dans le plasma. Elle est connue pour avoir un impact équivalent au LDL sur le risque cardio-vasculaire¹². L'apo B pourrait être une cible égale voire meilleure que le LDL¹³.

L'apo A1 est quant à elle la protéine principale du HDL et procure une bonne estimation de la concentration de HDL. Chaque particule de HDL transporte quelques molécules d'apo A1.

Leur impact sur la mortalité totale n'a pas été beaucoup étudié²³.

Lipoprotéine(a) et athérome

La lipoprotéine(a) est une lipoprotéine riche en cholestérol avec des propriétés structurales proches du LDL. Elle contient l'apolipoprotéine(a), une glycoprotéine avec une séquence ressemblant à celle du plasminogène et liée par un pont disulfide à l'apo B100. C'est une structure qui a fait émettre l'hypothèse que la Lp(a) pourrait avoir un rôle important dans le processus d'athérosclérose et de thrombose. Quelques études ont montré son implication dans la maladie coronaire⁹.

Matériel et méthodes

L'étude PRIME

L'étude PRIME (Prospective Epidemiological study of Myocardial Infarction) est une étude de cohorte prospective, dont l'objectif était d'évaluer l'impact de la nutrition, du métabolisme et des facteurs de risque dans l'apparition de la cardiopathie ischémique en Europe. Le recrutement a débuté en Avril 1991 et s'est achevé en Janvier 1994. L'objectif était de recruter des hommes âgés entre 50 et 59 ans dans 4 centres différents : Lille, Strasbourg, Toulouse (France) et Belfast (Irlande du Nord). Ils ont été suivis pendant un minimum de 5 ans. L'échantillon a été conçu pour refléter au mieux la population générale, notamment dans diverses entreprises, dans des centres hospitaliers et dans des cabinets médicaux en ville. La participation était volontaire. L'accord des comités d'éthique a été obtenu et les sujets ont donné leur consentement écrit après avoir été informés de l'objectif de l'étude.

Histoire du patient

Le recrutement a été effectué à l'aide de questionnaires standardisés et comprenaient des questions relatives aux facteurs socio-démographiques, à la consommation de tabac, à la prise de drogues, à la présence d'une maladie coronarienne etc... Ceux-ci ont été remplis au domicile du patient puis vérifiés par l'enquêteur. Des questions supplémentaires sur l'histoire médicale du participant ont été posées si cela était nécessaire.

L'obésité a été définie par un index de masse corporelle (IMC) supérieur ou égal à 30 kg/m^2 .

Les participants ont été classés en fumeurs et non fumeurs.

Un sujet a été considéré comme diabétique si un diagnostic de diabète sucré a déjà été réalisé ou s'il prenait des médicaments hypoglycémifiants.

La pression artérielle a été mesurée avec un tensiomètre automatique après 5 minutes de repos en position assise. Le diagnostic d'hypertension artérielle a été posé si le sujet prenait un antihypertenseur ou si la pression artérielle systolique ou diastolique dépassait 140 ou 90 mmHg respectivement.

Chaque participant a rempli un questionnaire de douleur thoracique. Un électrocardiogramme (ECG) 12 dérivations a été réalisé. Tous les ECG ont été analysés avec le Minnesota Code.

Les patients ont été surveillés annuellement. Un contact a été maintenu par courrier ou par téléphone. Un questionnaire standardisé de suivi leur a été fourni. Pour les participants ayant signalé un événement clinique, les informations détaillées ont été récupérées directement dans les dossiers d'hospitalisation et auprès du médecin traitant. Tous les détails de l'ECG, de l'hospitalisation, des traitements suivis etc... ont été collectés et classés selon les critères MONICA. Les certificats de décès ont également été utilisés pour avoir des informations concernant la cause du décès.

Analyse sanguine

Les lipides étudiés étaient les suivants : cholestérol total, triglycérides, HDL, LDL, apo A1, apo B, Lp(a). Les prélèvements sanguins ont été réalisés après 12 heures de jeûne et ont été conservés dans des tubes EDTA. Le plasma a été placé à 4°C et envoyé vers un laboratoire centralisé (Institut Pasteur, SERLIA-INSERM U325, Lille, France). Le cholestérol total, le HDL et les triglycérides ont été dosés par méthode enzymatique (Boehringer, Mannheim, Allemagne) adaptée à un analyseur Hitachi 705. Le LDL a été calculé selon la formule de Friedewald. L'apo A1 et l'apo B ont été dosés en utilisant un réactif immunonéphélométrique (Behringwerke, Marburg, Allemagne). La Lp(a) a été mesurée par technique immunoenzymatique.

Schéma de l'étude

7855 sujets ont été recrutés. Nous n'avons pas recruté les patients de Belfast.

1377 patients ont été exclus lors du recrutement en raison de la présence, lors de l'inclusion, de maladie cardiovasculaire (n=697), de cancer (n=74), de maladie respiratoire (n=378), de troubles psychiatriques (n=306) ou de 2 pathologies à la fois (n=78).

Au total, 6478 sujets ont été inclus.

Ils ont été suivis pendant 21 ans. Une analyse a été effectuée à mi-parcours (après 10 ans de suivi).

Le critère principal a été la mortalité toutes causes confondues.

Analyse statistique

Les analyses statistiques ont été réalisées avec le logiciel SAS 9.4 (SAS Institute Inc., Cary, NC, USA) et le logiciel STATA 11.2. Les variables continues ont été représentées dans les tableaux par la moyenne et son écart-type. Les variables catégorielles ont été représentées par le pourcentage. En analyse bivariée, les variables qualitatives ont été comparées avec un test du CHI^2 ou un test exact de Fischer si nécessaire. Les variables continues ont été comparées entre les groupes par un test t de Student. La normalité de la distribution des résidus ainsi que l'homoscédasticité (test de Shapiro-Wilks et test de Levene respectivement) ont été vérifiées. Lorsque les hypothèses fondamentales n'étaient pas vérifiées une transformation logarithmique a été réalisée ou bien il a été procédé à une analyse par le test non-paramétrique de Wilcoxon-Mann et Whitney.

Il a été réalisé par la suite une analyse de survie avec comme évènement le décès et comme variables d'exposition, les paramètres lipidiques mesurés à l'inclusion. Les courbes de survie de Kaplan-Meier ont été tracées et les différences entre les fonctions de survie ont été testées en utilisant le test du Log-Rank. Les risques relatifs avec leurs intervalles de confiance à 95% ont été estimés grâce au modèle de Cox. La relation entre exposition et mortalité a été analysée tout d'abord sans ajustement. Par la suite les modèles de Cox multivariés ont été construits en introduisant de façon systématique dans une première étape, l'âge, le centre, la consommation de tabac, le diabète et la pression artérielle. Dans une seconde étape l'ensemble des autres variables d'ajustement, consommation d'alcool, fréquence cardiaque et taux de fibrinogène sérique ont été ajoutées au modèle précédent. Les hypothèses de proportionnalité des risques ont été vérifiées. Les interactions avec la variable d'intérêt ont été systématiquement recherchées pour l'âge et le centre.

Le seuil de significativité a été établi pour $p < 0,05$.

Résultats

Caractéristiques générales des patients

6478 sujets ont été inclus dans l'étude. Ils ont été suivis en moyenne pendant $19,5 \pm 3,8$ ans pour une durée médiane de 21 ans. Nous ne notons pas de perdus de vue. 1132 patients sont décédés durant le suivi. 5346 étaient encore en vie. Les caractéristiques générales des patients sont représentées dans le *tableau 1*.

Tableau 1 : Caractéristiques générales des patients vivants et décédés suivis sur une période de 21 ans. Tous les sujets étaient exclusivement de sexe masculin. Les résultats sont présentés sous la forme : moyenne \pm écart-type ou en pourcentage (%).

« * » signifie qu'une analyse non paramétrique a été effectuée.

	Vivants	Décédés	p
	<i>n=5346</i>	<i>n=1132</i>	
Suivi (années)	20,8 \pm 0,7	13,3 \pm 5,7	0,001*
Âge à l'inclusion (années)	54,7 \pm 2,9	55,6 \pm 2,9	0,001
Durée de la scolarité (années)	11,5 \pm 3,7	11,1 \pm 3,4	0,001
Consommation tabagique (Paquets-années)	16,6 \pm 20,5	26,9 \pm 27,2	0,001*
Consommation d'alcool (g/jour)	31,7 \pm 27	39,8 \pm 35	0,001*
Pression artérielle systolique (mmHg)	132,8 \pm 17,9	138,2 \pm 19,7	0,001
Pression artérielle diastolique (mmHg)	83,0 \pm 11,5	86,4 \pm 12,3	0,001
Fréquence cardiaque (battements/mn)	67,7 \pm 10,5	70,9 \pm 12,2	0,001
Index de masse corporelle (kg/m²)	26,6 \pm 3,3	27,2 \pm 4,1	0,001
Tour de taille (cm)	95,2 \pm 9,4	97,5 \pm 11,3	0,001
Fibrinogène (g/L)	3,13 \pm 0,89	3,30 \pm 1,1	0,001*
Antécédents de :			
Diabète (%)	2,0	4,9	0,001
Hypertension artérielle (%)	12,6	16,0	0,002
Dyslipidémie (%)	11,1	11,8	0,47
Sédentarité (%)	15,1	17,2	0,07
Non-fumeur (%)	29,7	19,1	0,001

Nous avons également réalisé cette analyse avec les différentes classes de lipides (*Tableau 2*).

Tableau 2 : Concentration moyenne plasmatique lipidique des patients vivants et décédés suivis sur une période de 21ans. Les résultats sont présentés sous la forme : moyenne \pm écart-type.

« * » signifie qu'une transformation logarithmique a été utilisée.

	Vivants	Décédés	p
	n=5346	n=1132	
Cholestérol total (g/L)	2,20 \pm 0,36	2,22 \pm 0,42	0,11
Triglycérides (g/L)	1,37 \pm 0,9	1,57 \pm 1,27	0,001*
HDL (g/L)	0,50 \pm 0,13	0,50 \pm 0,14	0,71
LDL (g/L)	1,43 \pm 0,34	1,41 \pm 0,38	0,18
Apo A1 (g/L)	1,50 \pm 0,23	1,50 \pm 0,25	0,96
Apo B (g/L)	1,24 \pm 0,31	1,29 \pm 0,36	0,001
Lp(a) (g/L)	0,16 \pm 0,24	0,15 \pm 0,22	0,49

Relation entre les facteurs de risques classiques et la mortalité totale après 21 ans de suivi

Nous avons apprécié l'impact des facteurs de risque traditionnels sur la mortalité totale après 21 ans de suivi (Tableau 3).

Tableau 3 : Relation entre les différents facteurs de risque et la mortalité totale. HR=Hazard Ratio; CI=Intervalle de confiance.

	HR	95% CI	p
Centre			
Strasbourg versus Toulouse	1,08	0,93-1,27	0,31
Lille versus Toulouse	1,03	0,88-1,20	0,72
Age (années)	1,10	1,07-1,12	0,001
Antécédents de diabète	1,77	1,34-2,34	0,001
Tabagisme (Paquets-années)			
Réf : 0 Paquets-années			
≥ 1 & < 23	1,17	0,99-1,39	0,06
≥ 23	2,12	1,81-2,49	0,001
Pression artérielle systolique (mmHg)			
Réf : < 120 mmHg			
≥ 120 & < 131	0,99	0,81-1,20	0,89
≥ 131 & < 144	1,22	1,01-1,47	0,05
≥ 144	1,52	1,25-1,83	0,001
Fréquence cardiaque (battements/mn)			
Réf : < 61 battements/mn			
≥ 61 & < 68	1,24	1,04-1,49	0,02
≥ 68 & < 75	1,11	0,92-1,33	0,21
≥ 75	1,40	1,17-1,66	0,001
Fibrinogène (g/L)	1,11	1,05-1,17	0,001
Alcool (Augmentation de 10 g/jour)	1,05	1,03-1,07	0,001

Nous avons ensuite fait la même comparaison mais en excluant les décès durant les 4 premières années (*Tableau 4*).

*Tableau 4 : Relation entre les différents facteurs de risque et la mortalité totale après exclusion des patients décédés durant les 4 premières années de suivi.
HR=Hazard Ratio; CI=Intervalle de confiance.*

	HR	95% CI	p
Centre			
Strasbourg versus Toulouse	1,01	0,86-1,19	0,89
Lille versus Toulouse	0,99	0,84-1,16	0,90
Age (années)	1,10	1,08-1,13	0,001
Antécédents de diabète	1,73	1,29-2,33	0,001
Tabagisme (Paquets-années)			
Réf : 0 Paquets-années			
≥1 & <23	1,23	1,03-1,47	0,03
≥23	2,16	1,82-2,56	0,001
Pression artérielle systolique (mmHg)			
Réf : <120 mmHg			
≥120 & <131	1,00	0,81-1,23	0,99
≥131 & <144	1,23	1,01-1,50	0,05
≥144	1,58	1,30-1,93	0,001
Fréquence cardiaque (battements/mn)			
Réf : <61 battements/mn			
≥61 & <68	1,22	1,01-1,47	0,04
≥68 & <75	1,08	0,89-1,30	0,44
≥75	1,36	1,13-1,64	0,001
Fibrinogène (g/L)	1,09	1,03-1,16	0,003
Alcool (Augmentation de 10 g/jour)	1,05	1,03-1,07	0,001

Relation entre les différents profils lipidiques et la mortalité totale après 21 ans de suivi

Nous avons tenté d'identifier les profils lipidiques les plus à risque de mortalité totale. Les résultats sont synthétisés dans les *tableaux 1 à 15*.

Cholestérol total

L'impact de la concentration plasmatique en cholestérol total sur la mortalité totale est synthétisée dans le *tableau 5*. Le seul paramètre qui revient significatif est une concentration >2,50g/L en analyse univariée.

Tableau 5 : Relation entre les concentrations plasmatiques en cholestérol total (g/L) et la mortalité totale après 21 ans de suivi.

HR=Hazard Ratio; CI=Intervalle de confiance ; CT=Cholestérol Total.

* Ajusté pour le centre, l'âge, le diabète, la consommation tabagique et la pression artérielle systolique.

** Ajusté pour le centre, l'âge, le diabète, la consommation tabagique et alcoolique, la fréquence cardiaque, la pression artérielle systolique et le fibrinogène.

	Non ajusté			Ajusté*			Ajusté**		
	HR	95% CI	p	HR	95% CI	p	HR	95% CI	p
Réf (quartiles) : CT			0,22			0,71			0,97
<1,95 (n=1596)									
≥1,95 & <2,19 (n=1619)	0,89	0,75-1,05	0,18	0,88	0,74-1,04	0,13	0,88	0,74-1,04	0,13
≥2,19 & <2,43 (n=1615)	0,88	0,74-1,04	0,15	0,86	0,72-1,02	0,08	0,85	0,72-1,01	0,07
≥2,43 (n=1648)	1,11	0,95-1,30	0,21	0,97	0,82-1,14	0,69	1,01	0,86-1,18	0,96
CT ≥2,50 (n=1275)	1,22	1,06-1,40	0,006	1,07	0,92-1,23	0,39	1,12	0,97-1,29	0,13
CT ≥3,00 (n=146)	1,35	0,95-1,92	0,10	1,17	0,82-1,67	0,39	1,20	0,84-1,70	0,33

Triglycérides

L'analyse de survie (non ajustée) (Figure 2) montre une mortalité plus importante pour des concentrations >2g/L. L'impact sur la mortalité totale apparaît significative en analyse univariée pour les mêmes valeurs de triglycérides (Tableau 6).

Figure 2 : Probabilité de survie en fonction de la concentration plasmatique en triglycérides (Analyse non ajustée)

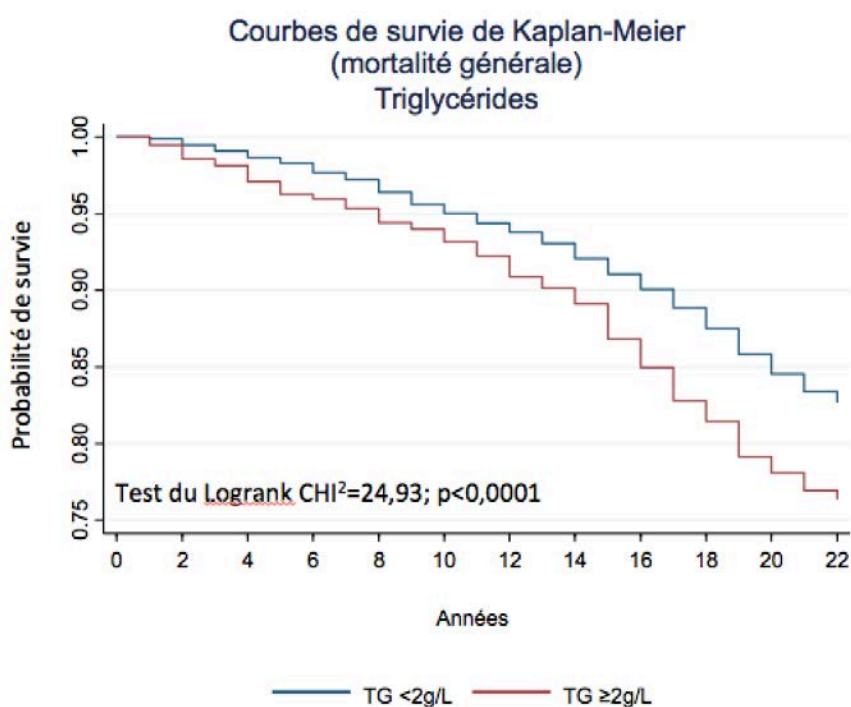


Tableau 6 : Relation entre les concentrations plasmatiques en triglycérides (g/L) et la mortalité totale après 21 ans de suivi.

HR=Hazard Ratio; CI=Intervalle de confiance ; TG=Triglycérides.

* Ajusté pour le centre, l'âge, le diabète, la consommation tabagique et la pression artérielle systolique.

** Ajusté pour le centre, l'âge, le diabète, la consommation tabagique et alcoolique, la fréquence cardiaque, la pression artérielle systolique et le fibrinogène.

	Non ajusté			Ajusté*			Ajusté**		
	HR	95% CI	p	HR	95% CI	p	HR	95% CI	p
TG $\geq 2,0$ (n=971)	1,45	1,25-1,68	0,001	1,13	0,97-1,32	0,12	1,16	0,99-1,35	0,07

Cholestérol HDL

Un niveau de HDL élevé apparaît comme protecteur notamment pour des concentrations $>0,35$ et $>0,30$ g/L en analyse univariée uniquement (Figure 3, Tableau 7).

Figure 3 : Probabilité de survie en fonction de la concentration plasmatique en HDL (Analyse non ajustée)

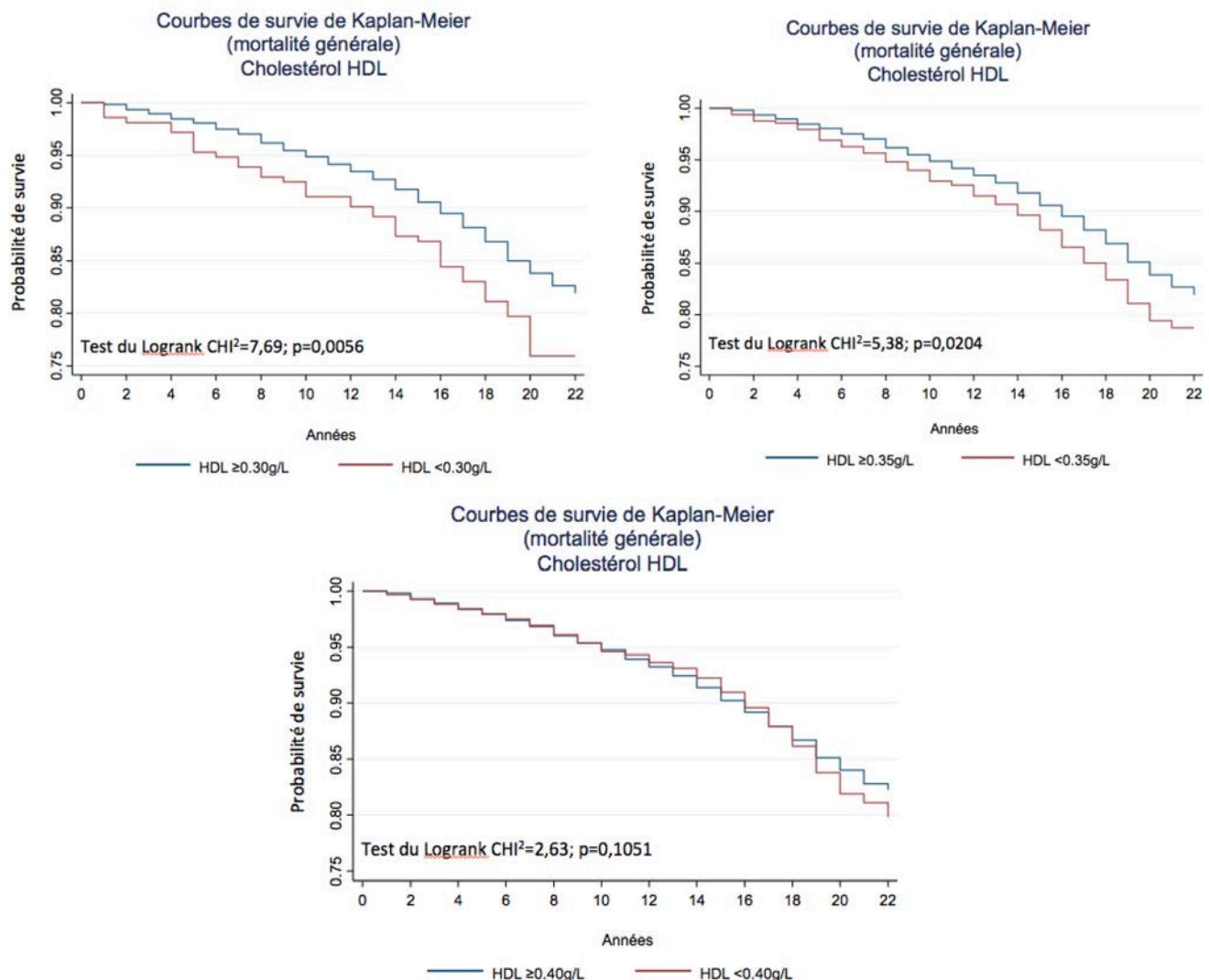


Tableau 7 : Relation entre les concentrations plasmatiques en HDL (g/L) et la mortalité totale après 21 ans de suivi.

HR=Hazard Ratio; CI=Intervalle de confiance.

* Ajusté pour le centre, l'âge, le diabète, la consommation tabagique et la pression artérielle systolique.

** Ajusté pour le centre, l'âge, le diabète, la consommation tabagique et alcoolique, la fréquence cardiaque, la pression artérielle systolique et le fibrinogène.

	Non ajusté			Ajusté*			Ajusté**		
	HR	95% CI	p	HR	95% CI	p	HR	95% CI	p
Réf (quartiles) :			0,30			0,76			0,65
HDL <0,42 (n=1505)									
≥0,42 & <0,49 (n=1468)	0,88	0,74-1,05	0,16	0,89	0,75-1,06	0,19	0,92	0,77-1,09	0,34
≥0,49 & <0,56 (n=1441)	0,90	0,76-1,07	0,23	0,98	0,82-1,17	0,81	1,01	0,85-1,20	0,92
≥0,56 (n=2064)	0,91	0,77-1,06	0,22	0,94	0,80-1,11	0,49	1,01	0,86-1,18	0,91
HDL ≥0,35 (n=5991)	0,80	0,65-0,98	0,04	0,84	0,68-1,30	0,10	0,87	0,71-1,08	0,20
HDL ≥0,30 (n=6266)	0,70	0,52-0,92	0,02	0,75	0,56-1,01	0,06	0,78	0,58-1,03	0,09

Cholestérol LDL

Le LDL apparaît comme un facteur protecteur de la mortalité globale pour des concentrations $>0,7$, >1 et $>1,15\text{g/L}$ en analyse univariée et multivariée. En revanche, il devient un facteur de risque au delà de 2g/L en analyse univariée uniquement (*Figure 4, figure 5, tableau 8*).

Figure 4 : Probabilité de survie en fonction de la concentration plasmatique en LDL (Analyse non ajustée)

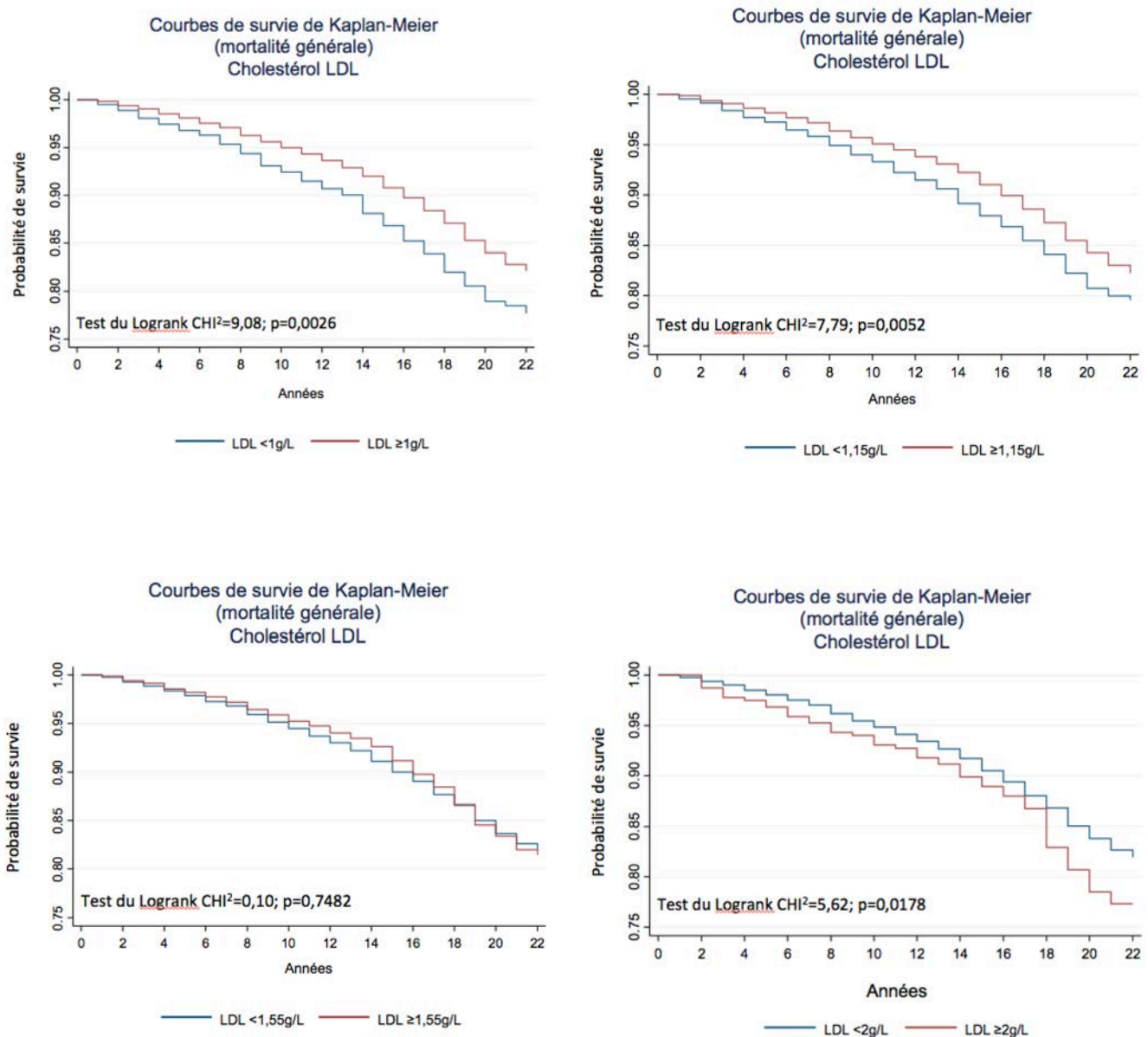
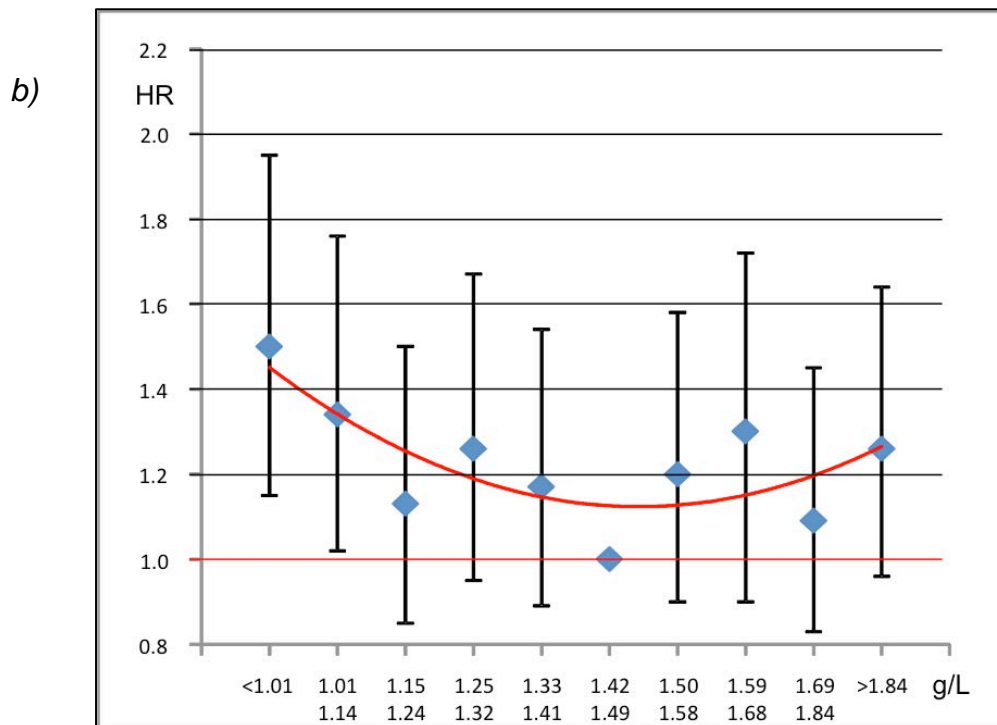
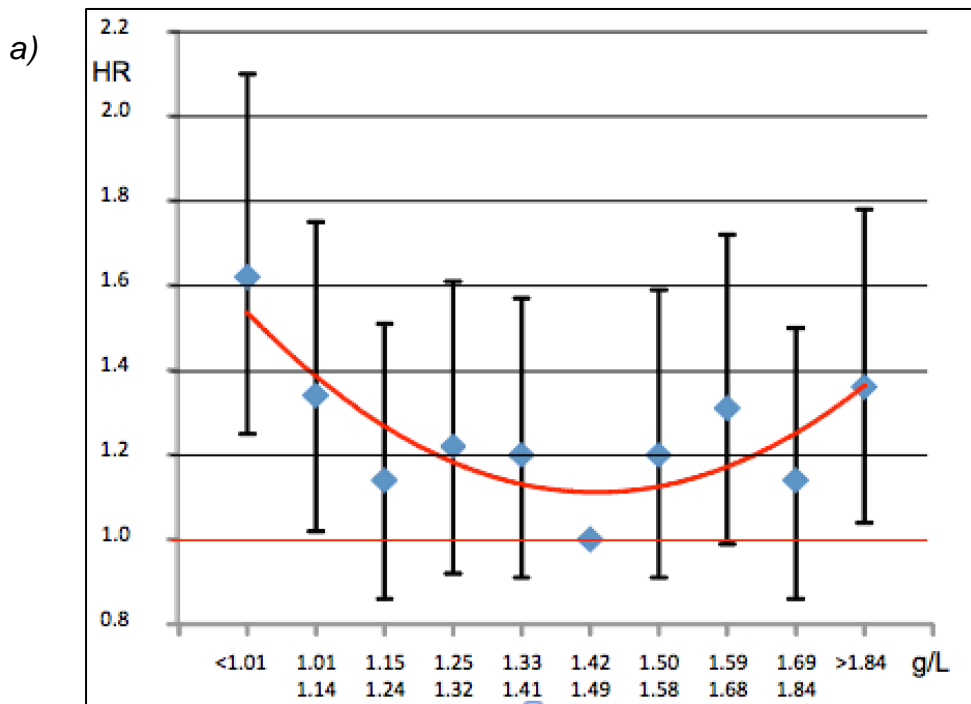


Figure 5 : Hazard ratio (HR) en fonction des déciles de LDL (g/l). Le nadir varie entre 1,42 et 1,49g/L.

a) Pas d'ajustement

b) Ajusté sur le centre, l'âge, le diabète, la consommation tabagique et la pression artérielle systolique

c) Ajusté sur le centre, l'âge, le diabète, la consommation tabagique, la pression artérielle systolique, la fréquence cardiaque et le fibrinogène



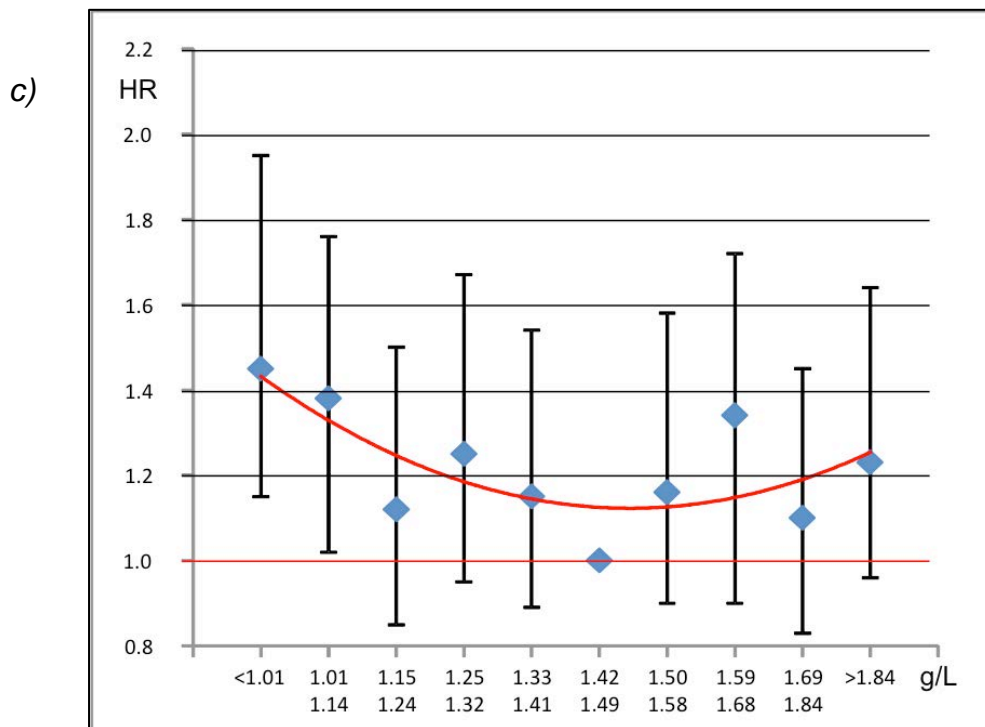


Tableau 8 : Relation entre les concentrations plasmatiques en LDL (g/L) et la mortalité totale après 21 ans de suivi.

HR=Hazard Ratio; CI=Intervalle de confiance.

* Ajusté pour le centre, l'âge, le diabète, la consommation tabagique et la pression artérielle systolique.

** Ajusté pour le centre, l'âge, le diabète, la consommation tabagique et alcoolique, la fréquence cardiaque, la pression artérielle systolique et le fibrinogène.

	Non ajusté			Ajusté*			Ajusté**		
	HR	95% CI	p	HR	95% CI	p	HR	95% CI	p
Réf (quartiles) :			0,15			0,10			0,09
LDL <1,20 (n=1610)									
≥1,20 & <1,42 (n=1624)	0,84	0,71-0,98	0,03	0,84	0,71-0,99	0,04	0,85	0,72-1,01	0,06
≥1,42 & <1,64 (n=1624)	0,78	0,66-0,92	0,004	0,79	0,67-0,94	0,008	0,80	0,67-0,94	0,008
≥1,64 (n=1620)	0,90	0,77-1,06	0,22	0,88	0,74-1,03	0,11	0,88	0,75-1,03	0,13
LDL ≥2,0 (n=316)	1,29	1,01-1,64	0,05	1,19	0,93-1,52	0,17	1,19	0,93-1,52	0,17
LDL ≥1,9 (n=522)	1,05	0,85-1,30	0,63	0,98	0,79-1,21	0,87	0,99	0,81-1,23	0,95
LDL ≥1,55 (n=2209)	1,01	0,89-1,14	0,88	0,99	0,88-1,13	0,93	0,99	0,87-1,12	0,84
LDL ≥1,15 (n=5137)	0,81	0,70-0,93	0,003	0,82	0,71-0,95	0,007	0,83	0,72-0,95	0,008
LDL ≥1,0 (n=5816)	0,74	0,62-0,89	0,001	0,81	0,67-0,98	0,03	0,79	0,66-0,94	0,01
LDL ≥0,7 (n=6339)	0,57	0,40-0,83	0,003	0,77	0,52-1,13	0,18	0,68	0,47-0,99	0,05

Apo A1

Nous ne retrouvons pas d'impact significatif de l'apo A1 sur la mortalité globale (*Figure 6, tableau 9*).

Figure 6 : Probabilité de survie en fonction de la concentration plasmatique en apo A1 (Analyse non ajustée).

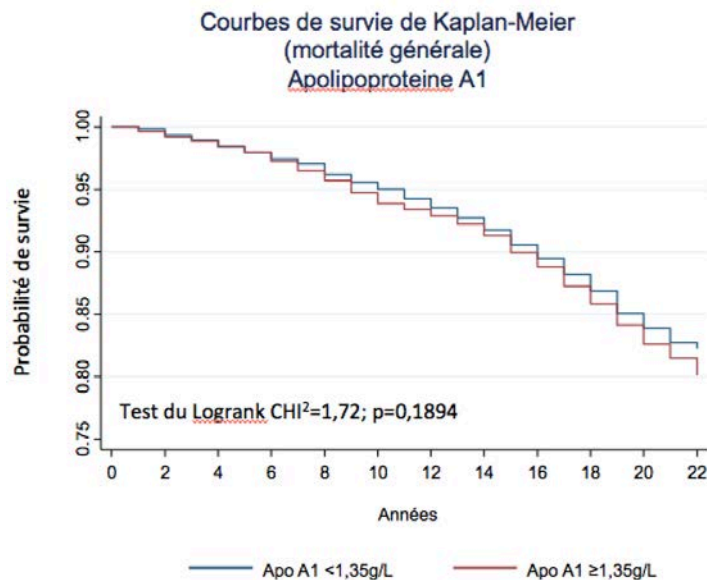


Tableau 9 : Relation entre les concentrations plasmatiques en apo A1 (g/L) et la mortalité totale après 21 ans de suivi.

HR=Hazard Ratio; CI=Intervalle de confiance.

* Ajusté pour le centre, l'âge, le diabète, la consommation tabagique et la pression artérielle systolique.

** Ajusté pour le centre, l'âge, le diabète, la consommation tabagique et alcoolique, la fréquence cardiaque, la pression artérielle systolique et le fibrinogène.

	Non ajusté			Ajusté*			Ajusté**		
	HR	95% CI	p	HR	95% CI	p	HR	95% CI	p
Réf (quartiles) : Apo A1 <1,35 (n=1529)			0,62			0,23			0,64
≥1,35 & <1,48 (n=1590)	0,85	0,72-1,01	0,07	0,89	0,75-1,05	0,17	0,88	0,74-1,04	0,88
≥1,48 & <1,65 (n=1733)	0,90	0,77-1,06	0,21	0,90	0,76-1,06	0,22	0,91	0,78-1,08	0,91
≥1,65 (n=1626)	0,94	0,80-1,11	0,46	0,89	0,75-1,05	0,18	0,95	0,80-1,12	0,95
Apo A1 <1,35 (n=1529)	1,09	0,96-1,25	0,19	1,12	0,98-1,28	0,11	1,09	0,95-1,24	0,23

Apo B

Nous retrouvons un impact significatif de l'apo B sur la mortalité globale en analyse univariée, notamment pour des valeurs >1,43g/L (Figure 7, tableau 10).

Figure 7 : Probabilité de survie en fonction de la concentration plasmatique en apo B (Analyse non ajustée).

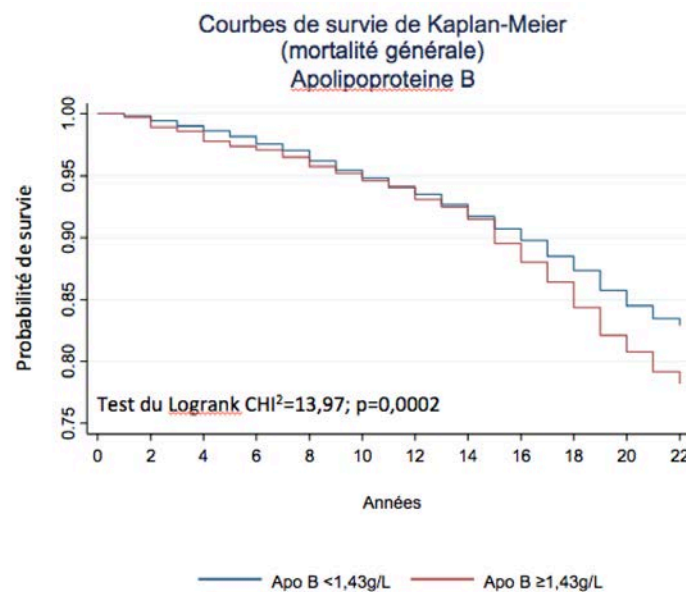


Tableau 10 : Relation entre les concentrations plasmatiques en apo B (g/L) et la mortalité totale après 21 ans de suivi.

HR=Hazard Ratio; CI=Intervalle de confiance.

* Ajusté pour le centre, l'âge, le diabète, la consommation tabagique et la pression artérielle systolique.

** Ajusté pour le centre, l'âge, le diabète, la consommation tabagique et alcoolique, la fréquence cardiaque, la pression artérielle systolique et le fibrinogène.

	Non ajusté			Ajusté*			Ajusté**		
	HR	95% CI	p	HR	95% CI	p	HR	95% CI	p
Réf (quartiles) : Apo B <1,04 (n=1596)			0,003			0,93			0,68
≥1,04 & <1,21 (n=1619)	0,97	0,82-1,15	0,75	0,92	0,77-1,09	0,32	0,92	0,78-1,10	0,36
≥1,21 & <1,43 (n=1615)	1,01	0,85-1,20	0,92	0,90	0,75-1,07	0,24	0,91	0,76-1,08	0,26
≥1,43 (n=1648)	1,27	1,08-1,50	0,004	1,00	0,84-1,18	0,99	1,03	0,87-1,22	0,73

Lipoprotéine(a)

Nous ne retrouvons pas d'impact significatif de la Lp(a) sur la mortalité globale (*Figure 8, tableau 11*).

Figure 8 : Probabilité de survie en fonction de la concentration plasmatique en Lp(a) (Analyse non ajustée).

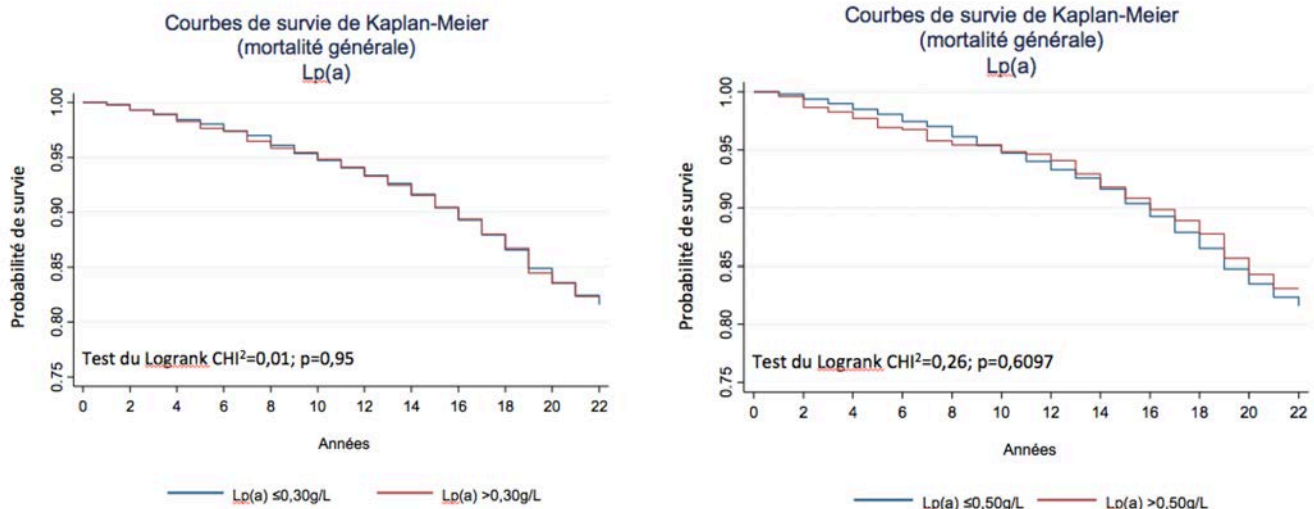


Tableau 11 : Relation entre les concentrations plasmatiques en Lp(a) (g/L) et la mortalité totale après 21 ans de suivi.

HR=Hazard Ratio; CI=Intervalle de confiance.

* Ajusté pour le centre, l'âge, le diabète, la consommation tabagique et la pression artérielle systolique.

** Ajusté pour le centre, l'âge, le diabète, la consommation tabagique et alcoolique, la fréquence cardiaque, la pression artérielle systolique et le fibrinogène.

	Non ajusté			Ajusté*			Ajusté**		
	HR	95% CI	p	HR	95% CI	p	HR	95% CI	p
Réf (quartiles) :			0,84			0,74			0,84
Lp(a) ≤ 0,06 (n=1508)									
>0,06 & ≤0,18 (n=1782)	1,04	0,89-1,23	0,61	1,11	0,94-1,31	0,21	1,12	0,95-1,32	0,19
>0,18 & ≤0,20 (n=1550)	0,95	0,80-1,12	0,53	1,02	0,86-1,21	0,84	1,00	0,84-1,19	0,99
>0,20 (n=1638)	1,02	0,86-1,20	0,86	1,06	0,90-1,26	0,49	1,06	0,90-1,26	0,50
Lp(a) > 0,30 (n=1108)	1,00	0,86-1,17	1,00	1,03	0,88-1,21	0,70	1,03	0,88-1,20	0,71
Lp(a) > 0,40 (n=760)	0,98	0,82-1,18	0,85	1,03	0,85-1,24	0,79	1,02	0,85-1,22	0,87

Cholestérol LDL et triglycérides

Le profil lipidique LDL <2 et TG <2 g/L semble être celui qui procure l'effet protecteur le plus important en analyse univariée (*Figure 9, tableau 12*).

Figure 9 : Probabilité de survie en fonction de la concentration plasmatique en LDL et en triglycérides (Analyse non ajustée).

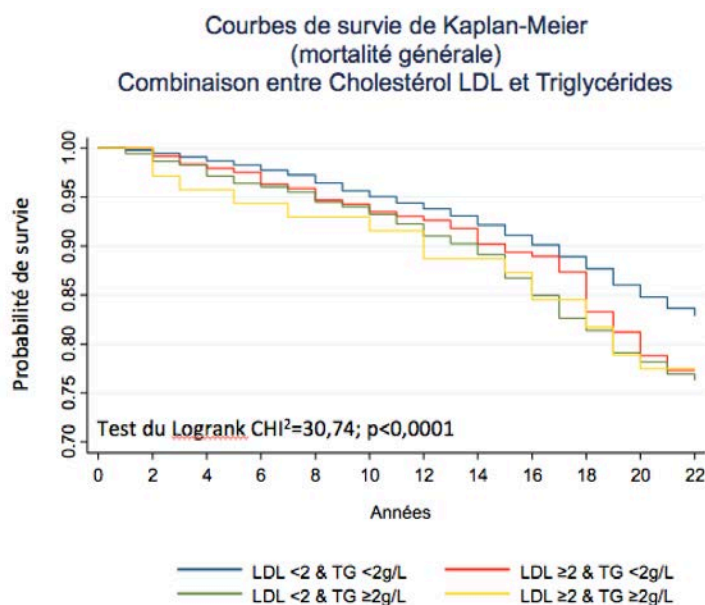


Tableau 12 : Relation entre les concentrations plasmatiques en LDL et en triglycérides (g/L) et la mortalité totale après 21 ans de suivi.

HR=Hazard Ratio; CI=Intervalle de confiance.

** Ajusté pour le centre, l'âge, le diabète, la consommation tabagique et la pression artérielle systolique.*

*** Ajusté pour le centre, l'âge, le diabète, la consommation tabagique et alcoolique, la fréquence cardiaque, la pression artérielle systolique et le fibrinogène.*

	Non ajusté			Ajusté*			Ajusté**		
	HR	95% CI	p	HR	95% CI	p	HR	95% CI	p
Réf : LDL <2,00 & TG <2,00 (n=5260)			0,001			0,06			0,03
LDL ≥2,00 & TG ≥2,00 (n=70)	1,30	0,77-2,20	0,33	1,08	0,63-1,83	0,79	1,09	0,64-1,84	0,76
LDL ≥2,00 & TG <2,00 (n=247)	1,39	1,06-1,84	0,02	1,27	0,96-1,68	0,10	1,27	0,97-1,68	0,09
LDL <2,00 & TG ≥2,00 (n=901)	1,49	1,28-1,73	0,001	1,15	0,99-1,35	0,08	1,18	1,01-1,38	0,04

Cholestérol LDL et cholestérol HDL

Le profil lipidique LDL >2 et HDL $<0,35$ g/L apparaît comme le plus à risque de mortalité totale en analyse univariée (*Figure 10, tableau 13*).

Figure 10 : Probabilité de survie en fonction de la concentration plasmatique en LDL et en HDL (Analyse non ajustée).

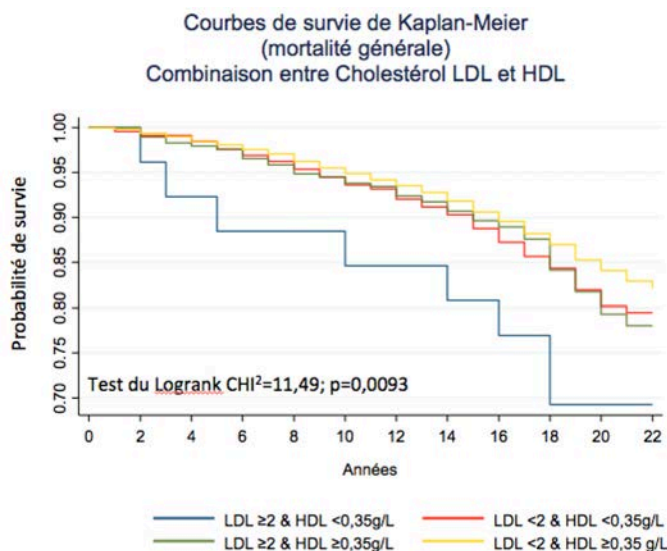


Tableau 13 : Relation entre les concentrations plasmatiques en LDL et en HDL (g/L) et la mortalité totale après 21 ans de suivi.

HR=Hazard Ratio; CI=Intervalle de confiance.

* Ajusté pour le centre, l'âge, le diabète, la consommation tabagique et la pression artérielle systolique.

** Ajusté pour le centre, l'âge, le diabète, la consommation tabagique et alcoolique, la fréquence cardiaque, la pression artérielle systolique et le fibrinogène.

	Non ajusté			Ajusté*			Ajusté**		
	HR	95% CI	p	HR	95% CI	p	HR	95% CI	p
Réf : LDL $< 2,00$ & HDL $\geq 0,35$ ($n=5705$)			0,007			0,04			0,09
LDL $< 2,00$ & HDL $< 0,35$ ($n=456$)	1,24	0,99-1,53	0,06	1,17	0,94-1,46	0,16	1,13	0,91-1,40	0,28
LDL $\geq 2,00$ & HDL $\geq 0,35$ ($n=292$)	1,27	0,98-1,64	0,08	1,16	0,89-1,50	0,28	1,16	0,90-1,51	0,26
LDL $\geq 2,00$ & HDL $< 0,35$ ($n=25$)	1,81	0,86-3,81	0,12	1,87	0,89-3,94	0,11	1,69	0,80-3,55	0,17

Cholestérol HDL et triglycérides

Le profil HDL <0,35 et TG >2g/L a un impact significatif sur la mortalité globale autant en analyse univariée qu'en analyse multivariée (Figure 11, tableau 14).

Figure 11 : Probabilité de survie en fonction de la concentration plasmatique en HDL et en triglycérides (Analyse non ajustée).

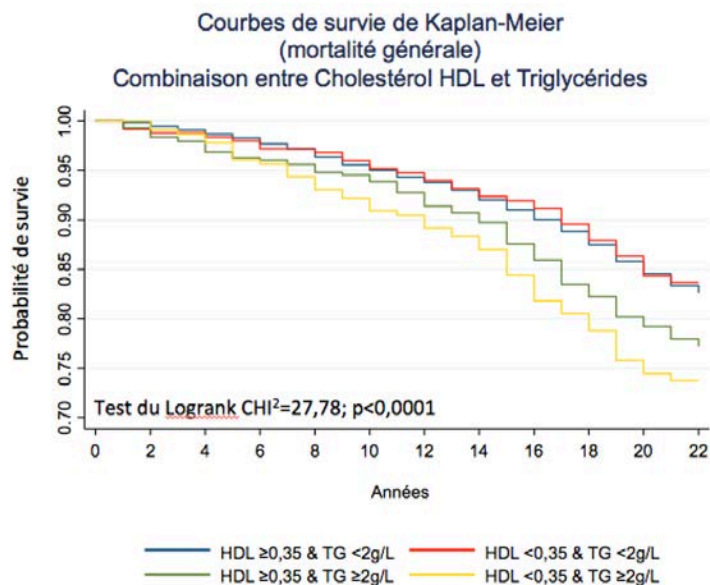


Tableau 14 : Relation entre les concentrations plasmatiques en HDL et en triglycérides (g/L) et la mortalité totale après 21 ans de suivi.

HR=Hazard Ratio; CI=Intervalle de confiance.

* Ajusté pour le centre, l'âge, le diabète, la consommation tabagique et la pression artérielle systolique.

** Ajusté pour le centre, l'âge, le diabète, la consommation tabagique et alcoolique, la fréquence cardiaque, la pression artérielle systolique et le fibrinogène.

	Non ajusté			Ajusté*			Ajusté**		
	HR	95% CI	p	HR	95% CI	p	HR	95% CI	p
Réf : HDL $\geq 0,35$ & TG < 2 (n=5257)	1		0,001	1		0,06	1		0,04
HDL $< 0,35$ & TG < 2 (n=250)	0,97	0,71-1,34	0,86	0,99	0,72-1,38	0,98	0,98	0,71-1,34	0,88
HDL $\geq 0,35$ & TG ≥ 2 (n=738)	1,37	1,16-1,63	0,001	1,06	0,89-1,26	0,54	1,10	0,93-1,31	0,28
HDL $< 0,35$ & TG ≥ 2 (n=233)	1,68	1,30-2,19	0,001	1,39	1,07-1,82	0,02	1,33	1,02-1,74	0,04

Apo A1 et apo B

L'association apo A1 <1,35 et apo B >1,43g/L se révèle être un facteur de risque significatif de mortalité totale en analyse univariée et multivariée (Figure 12, tableau 15).

Figure 12 : Probabilité de survie en fonction de la concentration plasmatique en apo A1 et apo B (Analyse non ajustée).

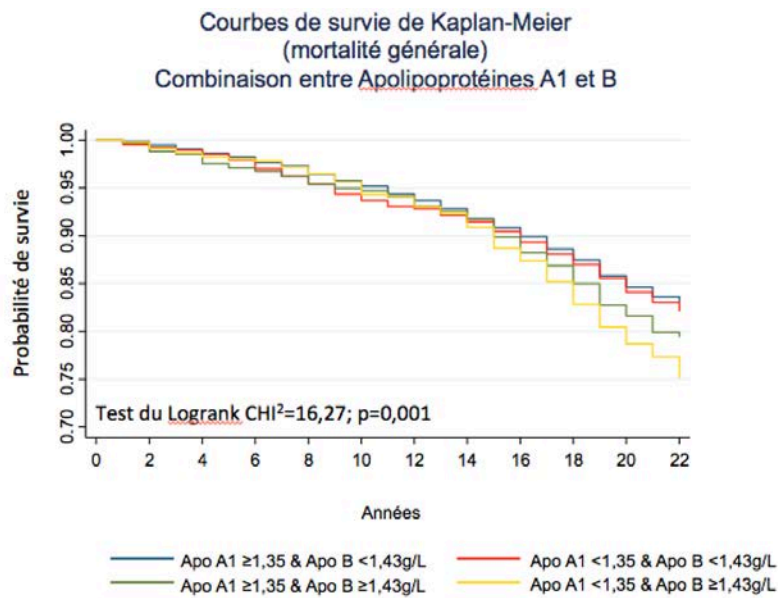


Tableau 15 : Relation entre les concentrations plasmatiques en apo A1 et en apo B (g/L) et la mortalité totale après 21 ans de suivi.

HR=Hazard Ratio; CI=Intervalle de confiance.

* Ajusté pour le centre, l'âge, le diabète, la consommation tabagique et la pression artérielle systolique.

** Ajusté pour le centre, l'âge, le diabète, la consommation tabagique et alcoolique, la fréquence cardiaque, la pression artérielle systolique et le fibrinogène.

	Non ajusté			Ajusté*			Ajusté**		
	HR	95% CI	p	HR	95% CI	p	HR	95% CI	p
Réf (Médianes) : Apo A1 $\geq 1,35$ & apo B $< 1,43$ <i>(n=3713)</i>			0,001			0,14			0,10
Apo A1 $< 1,35$ & apo B $< 1,43$ <i>(n=1178)</i>	1,03	0,88-1,21	0,69	1,05	0,89-1,24	0,59	1,03	0,87-1,21	0,75
Apo A1 $\geq 1,35$ & apo B $\geq 1,43$ <i>(n=1119)</i>	1,22	1,05-1,42	0,02	1,00	0,85-1,17	0,98	1,04	0,89-1,21	0,66
Apo A1 $< 1,35$ & apo B $\geq 1,43$ <i>(n=468)</i>	1,44	1,17-1,77	0,001	1,27	1,03-1,57	0,03	1,25	1,02-1,54	0,04

Discussion

Cette étude nous permet de mettre en exergue plusieurs problématiques. Nous retrouvons une significativité notable concernant l'apo A1 et l'apo B qui pourraient être des marqueurs de mortalité totale plus percutants que les dosages lipidiques habituels. Nous confirmons également l'impact négatif du syndrome métabolique sur la mortalité totale. Le rôle du LDL vis à vis de la mortalité totale s'avère être plus complexe avec une courbe de mortalité en « U » où les valeurs les plus basses et les plus hautes témoignent d'une amputation de l'espérance de vie chez des sujets sains.

Apo A1 et apo B

On retrouve une nette significativité pour le profil combiné apo A1 $<1,35\text{g/L}$ et apo B $>1,43\text{g/L}$ en analyse uni et multivariée. Ce résultat est intéressant car il pourrait faire supposer que ces lipoprotéines seraient plus appropriées que le LDL et le HDL pour prédire la mortalité totale, notre étude n'ayant pu démontrer un lien de causalité franc entre ces dernières et la mortalité totale.

En effet, comme nous l'avons vu précédemment, les particules de HDL intègrent l'apo A1 dans leur enveloppe et les particules de LDL intègrent quant à elles l'apo B. En mesurant la quantité d'apo A1 et d'apo B, nous dosons en fait le nombre de particules de HDL et de LDL.

Ces lipoprotéines seraient un reflet plus pertinent de la quantité de HDL et de LDL dans sang et auraient un intérêt pour une meilleure prédiction de la mortalité globale. Quelques études suggèrent d'ailleurs l'utilisation de ratio pour mieux identifier les patients à risque et ouvrent de nouvelles perspectives de recherche^{14,15,16}.

HDL et triglycérides

Les résultats mettent en évidence une franche significativité pour la combinaison HDL $<0,35\text{g/L}$ et TG $\geq 2\text{g/L}$. Ce résultat s'intègre bien dans un cadre plus large, notamment celui du syndrome métabolique, dont les autres critères sont l'obésité, l'hypertension artérielle et le diabète. La mortalité totale en est significativement corrélée, ce qui confirme bien les données des études antérieures^{20,21,22}.

LDL

L'analyse par régression logistique a permis de mettre en évidence une différence significative notable. En effet, le LDL aurait un effet protecteur sur la mortalité totale lorsque ses concentrations plasmatiques sont supérieures à 0,7g/L, 1g/L et 1,15g/L en analyse uni et multivariée. L'analyse par quartiles confirme cette tendance avec un HR inférieur à 1 pour des valeurs de LDL supérieures à 1,2g/L et inférieures à 1,64g/L en analyse uni et multivariée. En revanche, lorsque le LDL est supérieur à 2g/L, il devient un facteur de risque en analyse univariée (*Figure 5*).

L'analyse de survie par test de Chi² confirme cette tendance avec une surmortalité pour les patients avec un LDL supérieur à 2g/L et inférieur à 1g/l.

Ces résultats pourraient être expliqués par une surmortalité cardiovasculaire chez les patients avec un LDL >2g/L et une prédominance des cancers et des infections chez les sujets avec un LDL <1g/L. Des investigations plus précises, avec notamment l'étude des causes de décès selon les concentrations plasmatiques, seraient nécessaires pour prouver cette hypothèse.

La valeur normale du LDL dans la population générale se situe aux alentours de 1,3 et 1,4g/L, ce que la *figure 5* semble confirmer. Cette courbe en « U » identifie un nadir entre 1,42 et 1,49g/L, ce qui correspond à peu près aux normes connues du LDL. Ces sujets ont la mortalité totale la plus faible et ne nécessitent pas que l'on s'occupe particulièrement d'eux sur le plan thérapeutique. En deçà et au-delà de ces chiffres, le risque de mortalité totale augmente. Ce type de courbe avait déjà été décrit auparavant mais sur des études portant sur le cholestérol total^{17,18}.

Les sujets concernés par la partie droite de la courbe en « U » (LDL >1,49g/L) sont ceux qui ont le plus été étudiés dans la littérature. Le rôle du LDL dans la mortalité cardio-vasculaire a bien été démontré, mais concernant la mortalité totale, la littérature reste assez pauvre^{5,19}, même si on peut imaginer que ce sont les mêmes patients qui sont atteints. Les sujets inclus dans l'étude étaient des sujets « sains », à priori vierges de toute maladie cardiovasculaire. Ceci peut expliquer notre difficulté à démontrer un quelconque impact du LDL sur la partie droite de la courbe en « U ».

Les sujets concernés par la partie gauche de la courbe en « U » (LDL <1,42g/L), ont été beaucoup moins étudiés dans la littérature.

Les séries de patients antérieures concernent surtout le cholestérol total^{24,25} et retrouvent bien cette augmentation de la mortalité totale pour des taux plasmatiques bas. On trouve néanmoins quelques études sur le LDL²⁶. Connaissant le rôle du LDL dans l'immunité, un LDL bas pourrait être un facteur de risque de pathologies comme les cancers ou l'augmentation de la susceptibilité aux infections. Il pourrait également être un marqueur de la dénutrition.

Lp(a)

L'analyse par régression logistique ainsi que l'analyse de survie n'ont pas permis de conclure à une quelconque influence de la Lp(a) sur la mortalité globale. De ce fait, connaissant l'influence de cette lipoprotéine sur la mortalité cardiovasculaire, une discussion concernant l'utilité de son dosage et d'éventuelles thérapeutiques ciblées pourrait être utile étant donné son absence d'impact sur la mortalité globale. D'autres études prospectives sont nécessaires afin de confirmer ces suppositions.

LDL et triglycérides

Cette combinaison, en analyse par régression logistique, montre une surmortalité significative pour le groupe LDL >2g/L et TG <2g/L en univarié et pour le groupe LDL <2g/L et TG >2g/L en univarié et multivarié. En analyse de survie, le profil LDL <2g/L et TG <2g/L présente le risque de mortalité le plus faible. Les autres combinaisons sont plus à risque de mortalité.

Ces 2 paramètres ne semblent pas avoir un effet synergique sur la mortalité totale.

Limites de l'étude

Nous notons plusieurs limites à cette étude, à commencer par plusieurs biais de sélection. En effet, les sujets inclus étaient uniquement de sexe masculin. De nouvelles investigations incluant des sujets féminins pourraient être justifiées, le métabolisme lipidique et la sensibilité aux lipoprotéines pouvant être différent chez la femme.

La tranche d'âge étudiée limite également l'extrapolation à la population globale. Les patients avaient un âge à l'inclusion entre 50 et 59 ans. Nous ne pouvons tirer des conclusions en dehors de contexte. De plus, l'étude a intégré des sujets tout venants, sans

pathologie connue préexistante, théoriquement « sains ». Les niveaux lipidiques plasmatiques de ces sujets sont donc notoirement différents des sujets recrutés dans les services hospitaliers et aux consultations de cardiologie. Par contre, nous limitons les comorbidités en se restreignant ainsi à cette catégorie d'âge.

Nous ne disposons pas de l'incidence des causes de décès. Il serait intéressant d'en étudier les différentes étiologies survenant durant l'étude.

Les sujets inclus ont bénéficié de dosages plasmatiques à leur inclusion. L'analyse a porté uniquement sur ces données initiales et il n'a pas été réalisé de nouveaux prélèvements lors du suivi. Or leur profil lipidique a pu se modifier au fil du temps. Une étude avec l'évolution des concentrations sanguines dans le temps pourrait être intéressante.

Les patients traités et non-traités ont tous été intégrés dans l'analyse sans distinction. L'efficacité des thérapeutiques mises en œuvre n'a pas été réévaluée au fil du suivi. L'arrêt, l'introduction ou le remplacement d'un traitement spécifique n'a pas été pris en compte dans l'étude. Un suivi prospectif avec évaluation de la mortalité totale selon le traitement mis en place serait envisageable pour palier à ce biais.

Conclusion


Nous avons pu mettre en évidence des profils lipidiques plus à risque que d'autres de mortalité totale, notamment en ce qui concerne la combinaison apo A1 $<1,35\text{g/L}$ & apo B $>1,43\text{g/L}$, HDL $<0,35\text{g/L}$ & TG $\geq 2\text{g/L}$ et, dans une moindre mesure, les valeurs extrêmes de LDL.

De nouvelles investigations sont nécessaires pour confirmer ces données de façon plus spécifique, notamment pour l'apo A1 et l'apo B, et éventuellement étudier l'influence des thérapeutiques sur la mortalité totale des profils à risque. De plus, l'étude des causes de décès et de leur incidence pourrait aider à une meilleure compréhension des mécanismes impliqués.

Les répercussions des coûts des thérapeutiques sur l'économie de la santé pouvant être très importants, il est important de pouvoir déterminer quels seront les traitements ayant réellement une efficacité prouvée sur la mortalité totale.

Vu permis d'imprimer
Le Doyen de la Faculté
de Médecine Purpan


J.P. VINEL

Vu le Président du Jury
Pr. Didier CASSE


Le 16/09/2015



Professeur Jean FERRIERES
Service de Cardiologie
Unité de Prévention de l'Athérosclérose
C.D.P.A.
1, avenue Jean-Poulhès
31403 TOULOUSE Cedex 4
Tél. 05 61 32 33 14

Abréviations

CI : Intervalle de Confiance

CT : Cholestérol Total

ECG : Electrocardiogramme

HDL : High Density Lipoprotein

HR : Hazard Ratio

IDL : Intermediate Density Lipoprotein

IMC : Indice de Masse Corporelle

LDL : Low Density Lipoprotein

Lp(a) : Lipoprotéine(a)

PRIME : Prospective Epidemiological study of Myocardial Infarction

TG : Triglycérides

VLDL : Very Low Density Lipoprotein

Bibliographie

1. Kannel WB, Feinleib M, McNamara PM & al.
An investigation of coronary heart disease in families. The Framingham offspring study.
Am J Epidemiol. 1979 Sep;110(3):281-90.
2. Neaton JD, Wentworth D.
Serum cholesterol, blood pressure, cigarette smoking, and death from coronary heart disease. Overall findings and differences by age for 316,099 white men. Multiple Risk Factor Intervention Trial Research Group.
Arch Intern Med. 1992 Jan;152(1):56-64.
3. Prospective studies collaboration.
Cholesterol, diastolic blood pressure, and stroke: 13,000 strokes in 450,000 people in 45 prospective cohorts.
Lancet. 1995 Dec 23-30;346(8991-8992):1647-53.
4. Lewington S, Whitlock G, Clarke R & al.
Blood cholesterol and vascular mortality by age, sex, and blood pressure : a meta-analysis of individual data from 61 prospective studies with 55,000 vascular deaths.
Lancet. 2007 Dec 1;370(9602):1829-39.
5. Séguro F, Bongard V, Bérard E & al.
Dutch Lipid Clinic Network low-density lipoprotein cholesterol criteria are associated with long-term mortality in the general population.
Arch Cardiovasc Dis. 2015 Jun 11. pii: S1875-2136(15)00104-7.
6. PRIME study group. The prime study : classical risk factors do not explain the severafold differences in risk of coronary heart disease between France and Northern Ireland.
Q J Med. 1998;91 :667-676
7. Miller NE, Miller GJ.
Letter: High-density lipoprotein and atherosclerosis.
Lancet. 1975 May 3;1(7914):1033.

- 8.** Gordon T, Castelli WP, Hjortland MC & al.
High density lipoprotein as a protective factor against coronary heart disease. The Framingham Study.
Am J Med. 1977 May;62(5):707-14.
- 9.** Erqou S, Kaptoge S, Perry PL & al.
Lipoprotein(a) concentration and the risk of coronary heart disease, stroke, and non-vascular mortality.
JAMA. 2009 Jul 22;302(4):412-23.
- 10.** Nordestgaard BG, Benn M, Schnohr P & al.
Non-fasting triglycerides and risk of myocardial infarction, ischemic heart disease, and death in men and women.
JAMA. 2007 Jul 18;298(3):299-308.
- 11.** Bansal S, Buring JE, Rifai N & al.
Fasting compared with nonfasting triglycerides and risk of cardiovascular events in women.
JAMA. 2007 Jul 18;298(3):309-16.
- 12.** Sniderman AD, Williams K, Contois JH & al.
Meta-analysis of LDL-C, non-HDL-C and apo B as markers of cardiovascular risk.
Circ Cardiovasc Qual Outcomes. 2011 May;4(3):337-45.
- 13.** Charlton-Menys V, Betteridge DJ, Colhoun H & al.
Targets of statin therapy: LDL cholesterol, non-HDL cholesterol, and apolipoprotein B in type 2 diabetes in the Collaborative Atorvastatin Diabetes Study (CARDS).
Clin Chem. 2009 Mar;55(3):473-80.
- 14.** Goswami B, Rajappa M, Mallika V & al.
Apo-B/apo-AI ratio: a better discriminator of coronary artery disease risk than other conventional lipid ratios in Indian patients with acute myocardial infarction.
Acta Cardiol. 2008 Dec;63(6):749-55.

- 15.** Sharobeem KM, Patel JV, Ritch AE & al.
Elevated lipoprotein(a) and apolipoprotein B to AI ratio in South Asian patients with ischaemic stroke.
Int J Clin Pract. 2007 Nov;61(11):1824-8.
- 16.** Florvall G, Basu S, Larsson A.
Apolipoprotein A1 is a stronger prognostic marker than are HDL and LDL cholesterol for cardiovascular disease and mortality in elderly men.
J Gerontol A Biol Sci Med Sci. 2006 Dec;61(12):1262-6.
- 17.** Petursson H, Sigurdsson JA, Bengtsson C & al.
Is the use of cholesterol in mortality risk algorithms in clinical guidelines valid? Ten years prospective data from the Norwegian HUNT 2 study.
J Eval Clin Pract. 2012 Feb;18(1):159-68.
- 18.** Jacobs D, Blackburn H, Higgins M & al.
Report of the Conference on Low Blood Cholesterol: Mortality Associations.
Circulation. 1992 Sep;86(3):1046-60.
- 19.** Doran B, Guo Y, Xu J & al.
Prognostic value of fasting versus nonfasting low-density lipoprotein cholesterol levels on long-term mortality: insight from the National Health and Nutrition Examination Survey III (NHANES-III).
Circulation. 2014;130:546-53.
- 20.** Lakka HM, Laaksonen DE, Lakka TA & al.
The metabolic syndrome and total and cardiovascular disease mortality in middle-aged men.
JAMA. 2002 Dec 4;288(21):2709-16.
- 21.** Hu G, Qiao Q, Tuomilehto J & al.
DECODE Study Group.
Prevalence of the metabolic syndrome and its relation to all-cause and cardiovascular mortality in nondiabetic European men and women.
Arch Intern Med. 2004 May 24;164(10):1066-76.

22. Ford ES.

The metabolic syndrome and mortality from cardiovascular disease and all-causes: findings from the National Health and Nutrition Examination Survey II Mortality Study.

Atherosclerosis. 2004 Apr;173(2):309-14.

23. Stettler C, Suter Y, Allemann S & al.

Apolipoprotein B as a long-term predictor of mortality in type 1 diabetes mellitus: a 15-year follow up.

J Intern Med. 2006 Sep;260(3):272-80.

24. Schupf N, Costa R, Luchsinger J & al.

Relationship between plasma lipids and all-cause mortality in nondemented elderly.

J Am Geriatr Soc. 2005 Feb;53(2):219-26.

25. Schatz IJ, Masaki K, Yano K & al.

Cholesterol and all-cause mortality in elderly people from the Honolulu Heart Program: a cohort study.

Lancet. 2001 Aug 4;358(9279):351-5.

26. Cullen P, Schulte H, Assmann G.

The Münster Heart Study (PROCAM): total mortality in middle-aged men is increased at low total and LDL cholesterol concentrations in smokers but not in nonsmokers.

Circulation. 1997 Oct 7;96(7):2128-36.

Abstract

Title. Lipoproteins and total mortality

Introduction. Total mortality in patients with dyslipidemia has been little studied in the literature. In this study, the objective was to assess the impact of different lipid profiles on total mortality in a population of healthy subjects.

Material and methods. We used the PRIME cohort. It was a multicenter study (Lille, Strasbourg, Toulouse). 7855 healthy subjects were recruited between April 1991 and January 1994. 1377 patients were excluded at the inclusion due to the presence of diseases predisposing to death. The following lipids were assayed at the inclusion: total cholesterol (CT), triglycerides (TG), HDL, LDL, apo A1, apo B, lipoprotein(a) (Lp(a)). The main criterion was the all-cause mortality.

Results. 6478 patients were included. 1132 patients died and 5346 survived. They were followed on average for $19,5 \pm 3,8$ years. The profile apo A1 $<1,35$ & apo B $>1,43$ g/L is a predictor of mortality in univariate (Hazard Ratio (HR)=1,44; Confidence interval (CI)=1,17-1,77; $p=0,001$) and multivariate analysis (HR=1,27; CI=1,03-1,57; $p=0,03$). Profile HDL $<0,35$ & TG >2 g/L has an impact in univariate (HR=1,68; CI=1,30-2,19; $p=0,001$) and multivariate analysis (HR=1,39; CI=1,07-1,82; $p=0,02$). The profile LDL <2 & TG >2 g/L has an impact in univariate (HR=1,49; CI=1,28-1,73; $p=0,001$) and multivariate analysis (HR=1,18; CI=1,01-1,31; $p=0,04$). The probability of total mortality for LDL follows a "U curve". This is a protective factor for concentrations $>1,15$ g/L in univariate (HR=0,81; CI=0,7-0,93; $p=0,003$) and multivariate analysis (HR=0,82; CI=0,71-0,95; $p=0,007$). It becomes harmful beyond 2g/L in univariate analysis (HR=1,29; CI=1,01-1,64; $p=0,05$). A concentration of CT $>2,50$ g/L increases the total mortality in univariate analysis (HR=1,22; CI=1,06-1,40; $p=0,006$). The impact of TG is significant in univariate analysis for a value >2 g/L (HR=1,45; CI=1,25-1,68; $p=0,001$). HDL is protective for concentrations $>0,35$ g/L in univariate analysis (HR=0,80; CI=0,65-0,98; $p=0,04$). Apo B is harmful in univariate analysis (HR=1,27; CI=1,08-1,5; $p=0,004$) for a value $>1,43$ g/L. We find no impact of Lp(a), apo A1 and HDL & LDL profile on total mortality.

Conclusion. The profile apo A1 $<1,35$ & apo B $>1,43$ g/L and HDL $<0,35$ & TG >2 g/L are most at risk of total mortality. The probability of total mortality for LDL follows a "U curve" and increases to the extreme values. The effectiveness of therapies on these profiles remain to be proven.

Keywords : *dyslipidemia, cholesterol, LDL, HDL, apo A1, apo B, total mortality*

Auteur. AH-LEUNG Thomas

Titre. Lipoprotéines et mortalité totale

Directeur de thèse. Pr Jean Ferrières

Date et lieu de soutenance. 6 octobre 2015, Faculté de médecine Purpan

Introduction. La mortalité totale chez les patients porteurs d'une dyslipidémie a été peu étudiée dans la littérature. Dans cette enquête, l'objectif était d'évaluer l'impact de différents profils lipidiques sur la mortalité totale dans une population de sujets sains. **Matériel et méthodes.** Nous avons utilisé la cohorte PRIME. Il s'agissait d'une étude multicentrique (Lille, Strasbourg, Toulouse). 7855 sujets sains ont été recrutés entre avril 1991 et janvier 1994. 1377 patients ont été exclus à l'inclusion en raison de la présence de pathologies prédisposant au décès. Les lipides suivants ont été dosés à l'inclusion : cholestérol total (CT), triglycérides (TG), HDL, LDL, apo A1, apo B, lipoprotéine(a) (Lp(a)). Le critère principal était le décès toutes causes confondues. **Résultats.** 6478 sujets ont été inclus. 1132 patients sont décédés et 5346 ont survécu. Ils ont été suivis en moyenne pendant $19,5 \pm 3,8$ ans. Le profil apo A1 $< 1,35$ & apo B $> 1,43$ g/L est un facteur prédictif de mortalité totale en analyse univariée (Hazard Ratio (HR)=1,44; Intervalle de confiance (CI)=1,17-1,77; $p=0,001$) et multivariée (HR=1,27; CI=1,03-1,57; $p=0,03$). Le profil HDL $< 0,35$ & TG > 2 g/L a un impact en analyse univariée (HR=1,68; CI=1,30-2,19; $p=0,001$) et multivariée (HR=1,39; CI=1,07-1,82; $p=0,02$). Le profil LDL < 2 & TG > 2 g/L a un impact en analyse univariée (HR=1,49; CI=1,28-1,73; $p=0,001$) et multivariée (HR=1,18; CI=1,01-1,31; $p=0,04$). La probabilité de mortalité totale selon le LDL suit une courbe en « U ». C'est un facteur protecteur pour des concentrations $> 1,15$ g/L en analyse univariée (HR=0,81; CI=0,7-0,93; $p=0,003$) et multivariée (HR=0,82; CI=0,71-0,95; $p=0,007$). Il devient néfaste au delà de 2g/L en analyse univariée (HR=1,29; CI=1,01-1,64; $p=0,05$). Une concentration de CT $> 2,50$ g/L augmente la mortalité totale en analyse univariée (HR=1,22; CI=1,06-1,40; $p=0,006$). L'impact des TG est significative en analyse univariée pour une valeur > 2 g/L (HR=1,45; CI=1,25-1,68; $p=0,001$). Le HDL est protecteur pour des concentrations $> 0,35$ g/L en analyse univariée (HR=0,80; CI=0,65-0,98; $p=0,04$). L'apo B est néfaste en analyse univariée (HR=1,27; CI=1,08-1,5; $p=0,004$) pour une valeur $> 1,43$ g/L. Nous ne retrouvons pas d'impact de la Lp(a), de l'apo A1 et du profil HDL & LDL sur la mortalité totale. **Conclusion.** Les profils apo A1 $< 1,35$ & apo B $> 1,43$ g/L et HDL $< 0,35$ & TG > 2 g/L sont les plus à risque de mortalité totale. La probabilité de mortalité totale pour le LDL suit une courbe en « U » et augmente pour les valeurs extrêmes. L'efficacité des thérapeutiques sur ces profils reste à prouver.

Mots clés : *Dyslipidémie, cholestérol, LDL, HDL, apo A1, apo B, mortalité totale*

Pour l'obtention du doctorat en médecine spécialisée clinique