

Université de Montréal

Signification des plis palmaires orangés dans l'évaluation des dyslipidémies

Par

Nathalie Roy

Faculté de médecine

Mémoire présenté en vue de l'obtention du grade de maîtrise

en sciences biomédicales, option cardiovasculaire

Décembre 2020

© Nathalie Roy, 2020

Université de Montréal

Département de médecine, Faculté de médecine

Ce mémoire intitulé

Signification des plis palmaires orangés dans l'évaluation des dyslipidémies

Présenté par

Nathalie Roy

A été évalué par un jury composé des personnes suivantes

Pavel Hamet

Président-rapporteur

Daniel Gaudet

Directeur de recherche

Diane Brisson

Codirectrice

Paul Poirier

Membre du jury

Résumé

Après un bref rappel des facteurs de risque cardiovasculaires et une revue du métabolisme des lipides, de la classification des dyslipidémies et de la pathophysiologie des xanthomes, sera abordée la dysbêtalipoprotéïnémie (anciennement la dyslipidémie de type III). Cette dyslipidémie caractérisée par l'accumulation de particules de remnants, généralement secondaire à une apolipoprotéine E anormale, est hautement athérogène, tant au niveau vasculaire périphérique que coronarien. Jusqu'à présent, les plis palmaires orangés, définis comme étant une coloration jaune à orangée (parfois brunâtre) des plis palmaires ainsi que digitaux, ont été considérés pathognomoniques de cette dyslipidémie.

Par l'étude d'une population caucasienne adulte du Saguenay –Lac Saint-Jean, nous avons pu démontrer une prévalence de 18,8% des plis palmaires orangés chez les patients atteints d'une dysbêtalipoprotéïnémie. Également, cette étude a permis de mettre en lumière l'absence des critères de dysbêtalipoprotéïnémie chez 10,7% des sujets présentant ce type de xanthome.

Les données suggèrent que l'expression de plis palmaires orangés est associée à la présence d'une accumulation soutenue ou récurrente de remnants. L'accumulation de ces remnants est possible dans un large spectre de maladies lipidiques où il y a interférence dans l'hydrolyse ou la clairance des remnants, dont la dyslipidémie post-prandiale, la chylomicronémie, le déficit partiel en lipoprotéine lipase (LPL) et dans l'hypercholestérolémie familiale (HF) sévère, principalement chez les individus homozygotes.

La recherche en clinique des plis palmaires orangés pourrait apporter des éléments complémentaires dans l'évaluation du risque cardiovasculaire en tant que marqueur d'une accumulation de remnants qui, pour leur part, ont été démontrés conférer un risque cardiovasculaire augmenté, tant en prévention primaire que secondaire.

Mots-clés : Apolipoprotéine E; Diagnostic des dyslipidémies; Dysbêtalipoprotéïnémie; Maladie cardiovasculaire; Plis palmaires orangés; Remnants; Xanthome.

Abstract

After a brief review of cardiovascular risk factors and lipid metabolism, classification of dyslipidemias, the pathophysiology of xanthomas as well as dysbetalipoproteinemia will be discussed. This dyslipidemia which is characterized by the accumulation of remnant particles, generally secondary to an abnormal apolipoprotein E, is highly atherogenic, both at the peripheral vascular and coronary levels. The striated palmar xanthomas, defined as a yellow to orange (sometimes brownish) coloration of the palmar and digital folds, are considered pathognomonic of this formerly called type III dyslipidemia.

By studying an adult Caucasian population from the Saguenay–Lac Saint-Jean region, we were able to demonstrate a prevalence of 18.8% of orange palmar folds in patients with dysbetalipoproteinemia. Also, this study allowed to shed light on the absence of criteria for dysbetalipoproteinemia in 10.7% of subjects with this type of xanthoma.

These data suggest that the expression of striated palmar xanthomas is associated with the presence of a sustained or recurrent accumulation of remnants. The accumulation of these remnants is possible in a broad spectrum of lipid disorders where there is interference in the hydrolysis or clearance of the remnants, including postprandial dyslipidemia, chylomicronemia, partial lipoprotein lipase deficiency and familial hypercholesterolemia mainly in homozygotes.

Clinical research of striated palmar xanthomas could provide additional information in the evaluation of cardiovascular risk as a marker of an accumulation of remnants which, for their part, have been shown to confer an increased cardiovascular risk, both in primary prevention and secondary.

Keywords : Apolipoprotein E; Cardiovascular disease; Dyslipidemia diagnosis; Palmar striated xanthomas; Remnant lipoproteins; Dysbetalipoproteinemia.

Table des matières

Résumé.....	5
Abstract.....	7
Table des matières.....	9
Liste des tableaux.....	15
Liste des figures.....	17
Liste des sigles et abréviations.....	19
Remerciements.....	25
Introduction.....	27
Importance des maladies non transmissibles.....	27
Le risque cardiovasculaire.....	28
Facteurs de risque modifiables.....	28
L'hypertension artérielle.....	28
Le tabac.....	29
Le diabète.....	29
La dyslipidémie comme facteur de risque.....	30
Risque associé aux lipoprotéines de faible densité (LDL).....	30
Risque associé aux lipoprotéines de haute densité (HDL).....	30
Risque associé au taux de triglycérides (TG).....	31
La dysbétalipoprotéïnémie.....	32
Contenu du mémoire.....	32
Chapitre 1 –Les lipides.....	33
1.1 Généralités.....	33

1.2 Les lipoprotéines	33
1.2.1 Définition et structure des lipoprotéines.....	33
1.2.2 Classification des différentes lipoprotéines.....	34
1.2.3 Définition et rôle des apolipoprotéines	36
1.3 Métabolisme des lipides	41
1.3.1 La voie exogène.....	41
1.3.1.1 Absorption des lipides.....	41
1.3.1.2 Métabolisme intracellulaire des lipides absorbés	42
1.3.1.3 Formation des chylomicrons.....	43
1.3.1.4 Circulation des chylomicrons et métabolisme extra-intestinale	45
1.3.1.5 Captation hépatique des chylomicrons	45
1.3.2 La voie endogène	46
1.3.2.1 Synthèse des lipoprotéines de très faible densité	46
1.3.3 Le transport inverse	48
1.3.3.1 Formation des lipoprotéines de haute densité.....	48
1.3.3.2 Métabolisme des lipoprotéines de haute densité	49
1.3.3.3 La formation des sels biliaires.....	50
1.3.3.4 L'excrétion trans-intestinale du cholestérol (TICE).....	50
1.3.4 Les lipoprotéines en phase post-prandiale	52
1.3.4.1 Réponse physiologique	52
1.3.4.2 Lipémie post-prandiale	52
1.3.4.3 Effets de l'augmentation de la lipémie post-prandiale.....	54
1.3.4.4 Triglycéridémie non à jeun comme marqueur de risque.....	55
1.3.5 Les lipoprotéines riches en triglycérides (TGRL) et les remnants	56

1.3.5.1	Définition des TGRL et des remnants.....	56
1.3.5.2	Méthodes de quantification des remnants.....	56
1.3.5.3	Implication pronostique de la présence de remnants.....	58
1.3.5.4	Importance du contenu en cholestérol	59
1.4	L'apolipoprotéine E	59
1.4.1	Gène et synthèse.....	59
1.4.2	Caractéristiques et structure.....	59
1.4.3	Les différentes isoformes	61
1.4.4	Rôles de l'apolipoprotéine E	62
1.4.5	Conséquences au niveau lipidique selon les isoformes présentes	63
Chapitre 2-	Les dyslipidémies.....	65
2.1	Définition de la dyslipidémie.....	65
2.2	Classifications des dyslipidémies.....	65
2.3	Manifestations cutanées des dyslipidémies	70
2.4	La dysbêtalipoprotéïnémie	76
2.4.1	Définition.....	76
2.4.2	Prévalence de la maladie	77
2.4.3	Pathophysiologie de l'athérogénèse dans la dysbêtalipoprotéïnémie.....	77
2.4.4	Facteurs favorisant l'expression clinique	79
2.4.5	Manifestations cliniques	79
2.4.6	Critères diagnostiques.....	81
2.4.7	Traitement de la maladie	85
Chapitre 3 –	Objectifs.....	87
Chapitre 4 –	Article 1.....	88

4.1 Avant-Propos :	88
4.2 Résumé (traduction française)	89
4.3 Résumé en anglais.....	90
4.4 Article 1: Palmar striated xanthomas in clinical practice	92
4.4.1 Introduction.....	92
4.4.2 Material and Methods.....	93
4.4.2.1 Subjects and clinical data	93
4.4.2.2 Biochemical analyses.....	94
4.4.2.3 Genotyping	95
4.4.2.4 Statistical analysis.....	95
4.4.3 Results:	96
4.4.4 Discussion:	100
4.4.5 Conclusion	103
Chapitre 5- Discussion	109
5.1 Les plis palmaires orangés.....	109
5.1.1 Description des plis palmaires orangés.....	109
5.1.2 Prévalence et pathophysiologie des plis palmaires orangés dans la dysbêtalipoprotéinémie	109
5.1.3 Plis palmaires orangés dans la population étudiée	113
5.1.3.1 Critères utilisés pour le diagnostic de dysbêtalipoprotéinémie	113
5.1.3.2 Caractéristiques des patients présentant des plis palmaires orangés dans notre échantillon.....	114
5.1.4 Plis palmaires orangés dans la littérature	118
5.1.5 Importance clinique de la détection des plis palmaires orangés	119

Conclusion	119
Références bibliographiques.....	121
Annexe.....	161
Article 2	161
Avant-propos.....	161
Résumé (Traduction française)	162
Résumé anglais (<i>Abstract</i>).....	163
Article 2: “Association of common gene-smoking interactions with elevated plasma apolipoprotein B concentration”	165
Background.....	165
Methods:	166
Subjects and clinical data	166
Biochemical analysis.....	167
Genotyping.....	167
Statistical analysis.....	168
Results	168
Discussion	171
Conclusion	174

Liste des tableaux

Tableau 1. –	Classification des lipoprotéines en fonction de leurs propriétés physiques et chimiques	35
Tableau 2. –	Principales apolipoprotéines, leurs fonctions et leurs distributions.....	37
Tableau 3. –	Effets de l'augmentation des triglycérides en post-prandial sur l'athérogénicité	55
Tableau 4. –	Distribution des allèles et génotypes de l'apolipoprotéine E selon les pays d'origine	61
Tableau 5. –	Conséquences au niveau lipidique selon les isoformes de l'apoE	64
Tableau 6. –	Classification des dyslipidémies selon leur lipémie, leur étiologie et la classification de Frederickson	66
Tableau 7. –	Différentiation clinique des xanthes	73
Tableau 8. –	Critères suggestifs ou diagnostiques de la dysbêtalipoprotéïnémie	82
Tableau 9. –	Interventions thérapeutiques pour le traitement de la dysbêtalipoprotéïnémie et leurs effets sur les concentrations de TG.....	86
Tableau 10. –	Critères diagnostiques de dysbêtalipoprotéïnémie utilisés dans l'étude	113
Tableau 11. –	Répartition de la population étudiée selon présence ou non de plis palmaires ainsi que du diagnostic selon les critères utilisés	114

Liste des tableaux

Tableau 1- Classification des lipoprotéines en fonction de leurs propriétés physiques et chimiques	35
Tableau 2- Principales apolipoprotéines, leurs fonctions et leurs distributions	37
Tableau 3- Effets de l'augmentation des triglycérides en post-prandial sur l'athérogénicité.....	55
Tableau 4- Distribution des allèles et génotypes de l'apolipoprotéine E selon les pays d'origine... ..	61
Tableau 5- Conséquences au niveau lipidique selon les isoformes de l'apoE	64
Tableau 6- Classification des dyslipidémies selon leur lipémie, leur étiologie et la classification de Frederickson	66
Tableau 7- Différentiation clinique des xanthomes	73
Tableau 8- Critères suggestifs ou diagnostiques de la dysbêtalipoprotéïnémie	82
Tableau 9- Interventions thérapeutiques pour le traitement de la dysbêtalipoprotéïnémie et leurs effets sur les concentrations de TG.....	86
Tableau 10- Critères diagnostiques de dysbêtalipoprotéïnémie utilisés dans l'étude	113
Tableau 11- Répartition de la population étudiée selon présence ou non de plis palmaires ainsi que du diagnostic selon les critères utilisés.....	114

Liste des figures

Figure 1. –	Prévalence (%) des causes de décès au niveau mondial et canadien.....	27
Figure 2. –	Structure d'une lipoprotéine.....	34
Figure 3. –	Absorption et sécrétion des lipides.....	44
Figure 4. –	La voie exogène.....	46
Figure 5. –	Synthèse et catabolisme des VLDL, considérant la disponibilité hépatique en triglycérides.....	47
Figure 6. –	Le transport inverse.....	51
Figure 7. –	Mécanismes impliqués dans le métabolisme des triglycérides à jeun et en post-prandial.....	54
Figure 8. –	Chevauchement des différentes lipoprotéines selon leur taille et leur densité.....	57
Figure 9. –	Risque de cardiopathie ischémique selon une augmentation de 1 mmol/L pour les LDL et les remnants et une diminution de 1 mmol/L pour les HDL.....	58
Figure 10. –	Structure de l'apoE.....	60
Figure 11. –	Pathophysiologie de l'athérosclérose dans la dysbêtalipoprotéïnémie.....	78
Figure 12. –	Spectre de l'accumulation des lipoprotéines et leurs remnants selon la dyslipidémie.....	116

Liste des sigles et abréviations

AA :	Acides aminés
ABC :	ATP-binding cassette
ABCA1:	<i>ATP-binding cassette A1</i>
ABCG1:	<i>ATP-binding cassette protein G1</i>
ABCG5:	<i>ATP-binding cassette protein G5</i>
ABCG8:	<i>ATP-binding cassette protein G8</i>
ACAT:	Acyl-CoA cholestérol-acyltransférase
AG:	Acides gras
AG1:	Acide gras à chaînes courtes
AG2 :	Acide gras à chaînes moyennes
AG3:	Acide gras à chaînes longues
ANGPTL3:	<i>Angiopoietin-like-3 protein</i>
ANGPTL4:	<i>Angiopoietin-like-4 protein</i>
Apo:	Apolipoprotéine
ARH :	Hypercholestérolémie autosomale récessive (<i>Autosomal recessive hypercholesterolemia</i>)
BA :	Acides biliaires
BMP I :	Protéine osseuse morphogénétique I (<i>bone morphogenic protein I</i>)
C :	Cystéine
CBP :	Cirrhose biliaire primitive
CCL2 :	<i>Chemokine ligand 2</i>
CD36:	Cluster de différenciation 36

CE :	Ester de cholestérol (<i>Cholesterol ester</i>)
CETP :	Protéine de transfert des esters de cholestérol (<i>Cholesteryl ester transfer protein</i>)
CM:	Chylomicrons
CM-re :	Remnants de chylomicrons
CT:	Cholestérol total
D :	Acide aspartique
DGAT :	Diglycérade acyltransférade (<i>Acyl-coA diacylglycerol acyltransferase</i>)
E :	Acide glutamique
eNOS :	Oxyde nitrique synthase
FABP :	Protéines de liaison des AG (<i>fatty acid binding protein</i>)
FATP :	Protéine de transport des AG (<i>fatty acid transport protein</i>)
FC:	Cholestérol libre (<i>free cholesterol</i>)
FCS :	Syndrome de chylomicronémie familiale
GPD1:	Glycérol-3-phosphate déshydrogénase
GPIHBP1:	<i>Glycosylphosphatidylinositol anchored high density lipoprotein binding protein 1</i>
HDL :	Lipoprotéines de haute densité (<i>high density lipoprotein</i>)
HF :	Hypercholestérolémie familiale
HL :	Lipase hépatique (<i>Hepatic lipase</i>)
HLFC :	Hyperlipidémie familiale combinée
HSPG :	Héparane sulfate protéoglycan
ICAM-1 :	Molécule d'adhésion intercellulaire 1 (<i>intercellular adhesion molecule-1</i>)
IDL :	Lipoprotéine de densité intermédiaire (<i>intermediate density lipoprotein</i>)

IL :	Interleukines
JAM-1 :	Molécule d'adhésion jonctionnelle
LCAT:	Lécithine-cholestérol acyltransférase
LDL :	Lipoprotéine de faible densité (<i>Low density lipoprotein</i>)
LDL-R :	Récepteur des lipoprotéines de faible densité
LIPD:	Lipase endothéliale (<i>endothelial lipase</i>)
LMF1:	Facteur de maturation de la lipase 1 (<i>Lipase maturation factor 1</i>)
Lp(a) :	Lipoprotéine a
LPCAT-3	Lysophosphatidylcholine acyltransférase-3
LPL :	Lipoprotéine lipase
LRAP1:	<i>Low-density lipoprotein receptor adaptor protein 1</i>
LRP:	Protéine 1 liée aux récepteurs de lipoprotéines de faible densité (<i>LDL-receptor Related Protein</i>)
Lyso-PL :	Lysophosphatidylcholines
MCS :	Syndrome de chylomicronémie multifactorielle
MCV:	Maladie cardiovasculaire
MG :	Monoglycéride
MGAT :	Monoacylglycérol acyltransférase
MTTP :	Protéine de transfert microsomale des triglycérides (<i>Microsomal triglycerid transfer protein</i>)
NCP1L1:	Niemann-Pick C1-like 1
NLRP:	<i>Nod-like receptor/nucleotide binding domain/leucine-rich repeat containing</i>
NO :	Oxyde nitrique

OMS :	Organisation mondiale de la santé
PAI-I :	Inhibiteur de l'activateur du plasminogène 1
PAR :	Polyarthrite rhumatoïde
PCSK9 :	Proprotéine-convertase subtilisin/kexin type 9
PCTV :	Vésicules de transport des pré-chylomicrons
PL :	Phospholipides
PLIN :	Pénilipine
PLTP :	Protéine plasmatique de transfert des phospholipides (<i>Phospholipid transfer protein</i>)
PPA2 :	Phospholipase A2
Pro :	Protéines
R :	Arginine
SAR1B :	Homologue B du gène SAR1 (<i>Saccharomyces cerevisiae</i>)
Sel-1L :	<i>Suppressor of lin-1-like protein</i>
SRB-1:	Récepteur scavenger B1 (<i>Scavenger receptor B1</i>)
TG :	Triglycéride
TGRL :	Lipoprotéine riche en triglycérides
TICE :	Excrétion trans-intestinale du cholestérol (<i>Trans-intestinal cholesterol excretion</i>)
TNF- α :	Facteur de nécrose tumorale 1
Type III :	Dyslipidémie de type III
VCAM :	Molécule d'adhérence cellulaire vasculaire
VLDL :	Lipoprotéine de très faible densité (<i>Very low density lipoprotein</i>)
VLDL-C :	Contenu en cholestérol des lipoprotéines de très faible densité

VLDL-R : Récepteur des lipoprotéines de très faible densité

VLDL-TG : Contenu en cholestérol des lipoprotéines de très faible densité

*« La différence entre le possible et l'impossible se
retrouve dans la détermination ».*

Gandhi

Remerciements

En tout premier, lieu je désire remercier le Dr Daniel Gaudet ainsi que la Dre Diane Brisson de m'avoir donné l'opportunité de compléter cette maîtrise. Pas à pas, avec les hauts et les bas du quotidien, j'ai appris la rigueur et développé le goût d'en connaître encore davantage dans le domaine de la lipidologie : un domaine complexe mais fascinant. Daniel, par ton esprit créatif et passionné, j'ai appris à aller au-delà du « LDL ». Diane, ta patience pour m'apprendre à faire des statistiques et ta détermination m'ont été précieuses. Merci!

Je remercie tout le personnel d'Écogène-21 qui a su me soutenir au cours des dernières années dans cette démarche personnelle. Merci d'avoir cru et de croire encore en moi, de me respecter comme personne. Merci spécial à notre secrétaire Annie Lavoie qui a toujours trouvé le mot juste pour m'aider à poursuivre, toujours disponible pour moi, tant pour le travail qu'au niveau personnel. Merci!

Merci à mes parents pour le soutien tout au long de mon parcours de formation. Merci pour tous les sacrifices faits pour moi au cours de mes études. Vous êtes des modèles de ténacité, rigueur, honnêteté et don de soi. Merci vous avez grandement contribué à faire de moi la personne que je suis. Merci!

Par votre présence, je tiens à vous remercier les filles : Édith, Valérie, Anne-Sophie, Sarah-Maude et Amélie. Chacune à votre façon vous m'avez appelé à me dépasser, à respecter les valeurs que je vous ai inculquées et à terminer ce projet ambitieux. Merci, sans vous je crois que j'aurais abandonné le tout. Merci!

À Robert, mon complice depuis plus de 30 ans, merci d'avoir permis que je réalise ce projet dans un moment aussi difficile pour nous deux au niveau professionnel. Celui-ci m'a permis de continuer ma route dans le domaine médical, à me donner de nouveaux objectifs et de nouveaux défis. Merci d'être là et d'être ce que tu es. Merci!

Merci à tous ceux qui de près ou de loin ont contribué à la réalisation de ce mémoire. Infinie gratitude à vous qui me lisez! Merci!

Introduction

Importance des maladies non transmissibles

Selon un rapport de l'Organisation mondiale de la santé (OMS) publié en 2018 (*Maladies non transmissibles*, 2018), les maladies non transmissibles entraîneraient 71% des décès au niveau mondial et 88% au niveau canadien. Les maladies cardiovasculaires (MCV), les cancers, le diabète et les maladies respiratoires sont les 4 maladies non transmissibles ciblées par l'OMS afin de diminuer la mortalité par maladies chroniques, et principalement celle étant prématurée. Dans la figure suivante, la répartition des décès est présentée selon les principales causes, mettant en évidence l'importance de la MCV (figure 1).

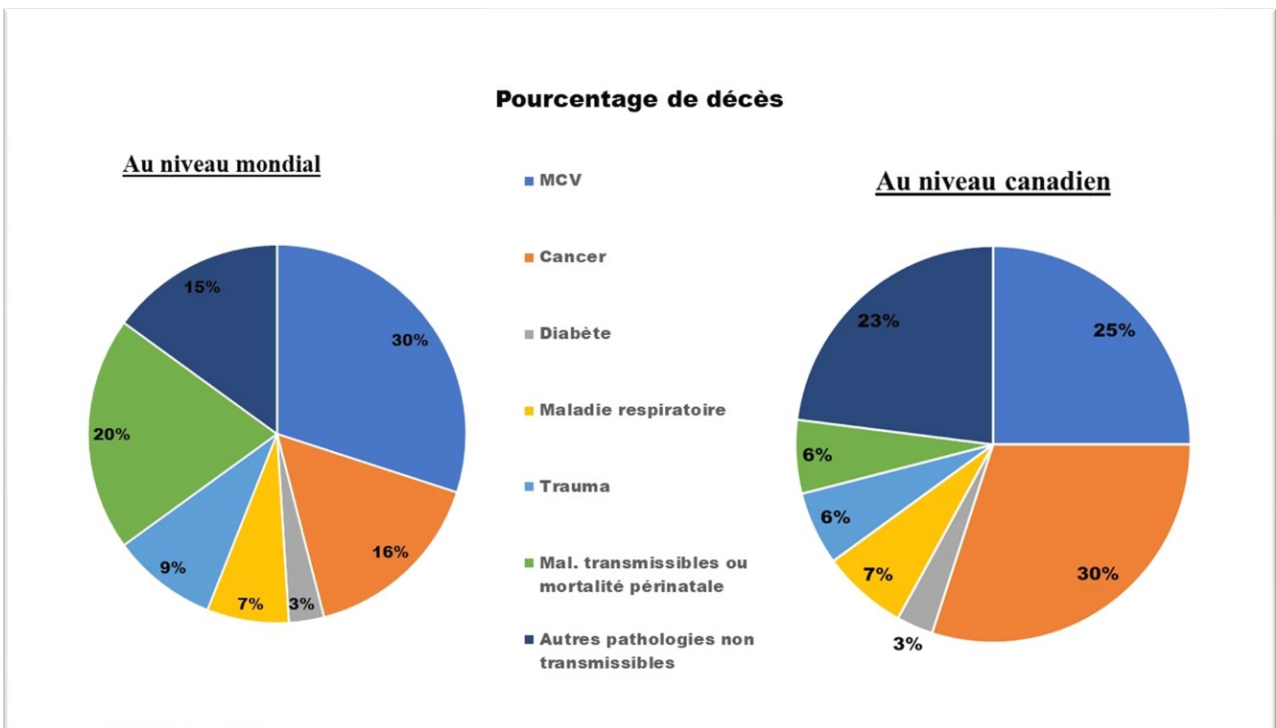


Figure 1. – Prévalence (%) des causes de décès au niveau mondial et canadien

Adapté de (*Maladies non transmissibles*, 2018)

À la lecture de l'importance de la MCV comme cause de décès ainsi que des objectifs mondiaux en matière de prise en charge des maladies chroniques, on comprend l'importance de s'attaquer aux différents facteurs de risques cardiovasculaires.

Le risque cardiovasculaire

Plusieurs études effectuées depuis le début des années 1950 se sont attardées au risque cardiovasculaire dans un contexte de prévention primaire ou secondaire, dont les plus connues sont Framingham (Kannel et al., 1961; Wilson et al., 1998), WHO-MONICA (Evans et al., 2001; Tunstall-Pedoe et al., 1999) , INTERHEART (Yusuf et al., 2004), PROCAM (Assmann et al., 2002), ARIC (Heiss et al., 1991; Nambi et al., 2010) et MESA (Blaha et al., 2016; Yeboah et al., 2012).

Ces différentes études ont permis d'établir des stratégies de quantification du risque cardiovasculaire ainsi que l'individualisation des objectifs de prévention (Conroy, 2003; Pencina et al., 2009; Tillmann et al., 2020; Wilson et al., 1998). La dernière décennie ainsi que les prochaines seront teintées par une médecine de précision basée sur l'intégration des données biologiques, génomiques, bio-informatiques et environnementales afin d'offrir les meilleures stratégies de prévention, de traitement et de suivi pour une médecine plus personnalisée (Collins et Varmus, 2015; Paynter et al., 2016; Roden, 2016; Strianese et al., 2020). Par contre, il ne faut pas oublier l'importance de l'évaluation clinique ciblée qui demeure déterminante dans l'évaluation de la MCV.

Facteurs de risque modifiables

L'hypertension artérielle

En nombre de décès qui lui sont imputables, le principal facteur de risque cardiovasculaire est à l'échelle mondiale l'hypertension artérielle, étant responsable de 19% des décès dans le monde. Le risque cardiovasculaire augmenterait de façon logarithmique à partir d'une tension artérielle systolique de 115 mmHg et diastolique de 75 mmHg (Lewington et al., 2002; Rapsomaniki et al., 2014). La tension artérielle systolique serait toutefois associée à un risque cardiovasculaire légèrement plus important que la tension artérielle diastolique (Flint et al.,

2019). Plusieurs études se sont intéressées au traitement de l'hypertension. Une méta-analyse a permis de conclure qu'on pourrait observer une diminution de la mortalité globale de 13% ainsi qu'une diminution de 20% des événements cardiovasculaires en traitant l'hypertension, peu importe le traitement, bien que certaines médications soient plus appropriées dans des sous-groupes de patients déterminés (Ettehad et al., 2016).

Le tabac

Plusieurs efforts en matière de prévention sont dirigés vers ce fléau qui touche encore 14,8% de la population canadienne de plus de 12 ans, 17,3% des hommes et 12,3% des femmes (Canada, 2020). Le tabagisme actif entraîne un risque relatif de mortalité de l'ordre de 1,5 à 3,0, dépendamment des études (Critchley et Capewell, 2003; Mons et al., 2015). En prévention secondaire, l'arrêt tabagique serait associé à une diminution de 36 à 42% de la mortalité et à une diminution de 32% des événements cardiovasculaires (Critchley et Capewell, 2003; Hermanson et al., 1988; Wilson et al., 2000). Les bénéfices s'expliquent notamment par des effets au niveau du développement de l'athérosclérose, l'interaction avec d'autres facteurs de risque ainsi qu'avec des effets au niveau génétique. En ce sens, l'interaction avec certains gènes contrôlant l'apolipoprotéine (apo) B est présentée en annexe. La cessation tabagique demeure l'intervention avec le meilleur coût-bénéfice en réadaptation (Ekpu et Brown, 2015).

Le diabète

Le diabète toucherait 8,8% de la population mondiale, dont 90% avec diabète de type 2. Selon une méta-analyse récente, les diabétiques de type 2 ont une prévalence de MCV de l'ordre de 32,2% et celles-ci expliqueraient 50% des décès chez ce type de patient (Einarson et al., 2018). Selon la Fédération internationale du diabète, une augmentation de la prévalence du diabète de l'ordre de 35% est prévue d'ici 2040. Le contrôle de la glycémie permettant de diminuer les complications microvasculaires (rétiniennes et rénales) et macrovasculaires (cardiovasculaires) semble bien établi chez les diabétiques de type 1 (Nathan et al., 2005; Nathan et al., 1993), mais plus controversé chez ceux de type 2 (Gerstein et al., 2008; Patel et al., 2008; Turner et al., 1998). Afin de diminuer les événements cardiovasculaires, principale source de mortalité, les efforts ont été portés vers le contrôle des autres facteurs de risque cardiovasculaire et actuellement les

nouveaux agents hypoglycémisants doivent démontrer un effet bénéfique ou neutre sur la mortalité cardiovasculaire avant d'être approuvés aux États-Unis.

La dyslipidémie comme facteur de risque

Risque associé aux lipoprotéines de faible densité (LDL)

La dyslipidémie est de loin le facteur causal le plus étudié dans le développement de la MCV. Traditionnellement, le risque cardiovasculaire relié à une dyslipidémie est associé à un taux élevé de LDL. Autant par les études épidémiologiques que génétiques, le lien causal a pu être mis en évidence et ce, de façon proportionnelle au taux de cholestérol, sans véritable seuil établi (Ference et al., 2017). De plus, les différentes études cliniques randomisées ont permis de mettre en lumière l'amélioration du pronostic avec un traitement adéquat, soit par les statines (Baigent et al., 2010), l'ézetimibe (Cannon et al., 2015) ou un inhibiteur de la proprotéine-convertase-subtilisin/kexin type 9 type 9 (PCSK9) (Sabatine et al., 2017; Schwartz et al., 2018). Selon la méta-analyse de Silverman publiée en 2016, chaque diminution de LDL-cholestérol de l'ordre de 1 mmol/L, peu importe le traitement, entraînerait une diminution de 23% des événements cardiovasculaires à 1 an (infarctus, revascularisation et accident vasculaire cérébral) (Silverman et al., 2016).

Risque associé aux lipoprotéines de haute densité (HDL)

Les études épidémiologiques ont clairement démontré une relation inverse entre le risque cardiovasculaire et le taux de HDL. Par contre, le lien causal est remis en doute : l'augmentation des HDL par différentes médications (Jun et al., 2010; Keene et al., 2014; Landray et al., 2011) n'entraîneraient pas une diminution des événements et les études mendéliennes sont également non concluantes (Frikke-Schmidt et al., 2008; Haase et al., 2012; Thompson et al., 2008). La physiologie des particules HDL étant complexe, la masse de cholestérol contenu peut ne pas être le marqueur souhaité pour établir le lien de cause à effet (Genest et Genest, 2019). D'autres études portant sur la fonction du HDL sont en cours et apporteront possiblement les réponses sur son rôle athéroprotecteur ou comme marqueur de risque (Hafiane et Genest, 2015). Pour l'instant, l'intérêt est moindre dans les stratégies d'intervention pour diminuer le risque

cardiovasculaire relié à une diminution des HDL et pourrait s'adresser à certaines populations particulières, dont les diabétiques. Dans ce sens, les résultats de l'étude PROMINENT, portant sur 10 000 patients diabétiques avec TG entre 2,26 et 5,64 mmol/L et HDL < à 1,03 mmol/L seront intéressants à analyser (Pradhan et al., 2018).

Risque associé au taux de triglycérides (TG)

Bien que certains auteurs émettent des doutes quant à l'association des TG avec le risque cardiovasculaire, une première étude post-infarctus au début des années 1970 a soulevé l'hypothèse que les TG pouvaient être impliqués dans le processus d'athérogenèse (Goldstein et al., 1973). Des études d'observation ont également apporté un soutien à cette hypothèse et, selon une méta-analyse, chaque augmentation de TG de 1 mmol/L (89 mg/dL) serait associée à une augmentation de l'incidence de MCV de l'ordre de 14% à 37%, indépendamment de la présence des autres facteurs de risque et ce, principalement chez les femmes (Austin, 1998). Plusieurs études génétiques viennent également appuyer le rôle des TG dans la pathophysiologie des MCV (Cui et al., 2020; Do et al., 2013; Wittrup et al., 1999). Par le traitement avec l'éthyle icosapent, on a pu par ailleurs démontrer une diminution de l'incidence des événements cardiovasculaires de l'ordre de 25% (Bhatt et al., 2019). D'autres traitements sont en évaluation afin de documenter le bénéfice clinique sur les événements cardiovasculaires d'une diminution pharmacologique des TG.

Dans les deux dernières décades, de nombreuses études ont démontrées l'intérêt du taux de TG non à jeun dans l'évaluation du risque cardiovasculaire (Bansal et al., 2007; Freiberg et al., 2008; Iso et al., 2001; Lindman et al., 2010; Mora et al., 2008; Nordestgaard et al., 2007). En 2016, la Société européenne d'athérosclérose publiait un consensus sur l'utilisation d'une valeur de TG > 2 mmol/L comme valeur anormale en post-prandial et son utilité clinique (Nordestgaard et al., 2016). Ce marqueur pourrait refléter l'ampleur d'une dysfonction métabolique en post-prandial (voir section 1.3.4).

Tout comme pour le HDL, le lien causal est plus difficile à établir que pour les LDL et l'intérêt actuel est surtout en regard des lipoprotéines riches en TG (TGRL) (Basu et Bornfeldt,

2020). Il reste par ailleurs à établir si la modification des TG et du métabolisme post-prandial de ceux-ci permettra de diminuer le risque cardiovasculaire et la mortalité.

La dysbêtalipoprotéïnémie

L'intérêt d'étudier la dysbêtalipoprotéïnémie, connue antérieurement plus sous le nom de dyslipidémie de type III (Hegele et al., 2020), est qu'il s'agit d'une forme de dyslipidémie parfois difficile à diagnostiquer et pour laquelle il existe des stratégies de traitement efficaces, soit par de bonnes habitudes de vie ou par de la médication. Le risque associé à celle-ci est principalement cardiovasculaire, dont la maladie artérielle périphérique particulièrement. Un des signes cliniques associés, le xanthome plan palmaire, est jusqu'à maintenant considéré pathognomonique (Mahley et al., 1999; Mahley et Rall, 2001). Le présent mémoire aborde la signification clinique de ce type de xanthome ainsi que des hypothèses quant à leur pathophysiologie, leur réelle valeur diagnostique dans la dysbêtalipoprotéïnémie et leur présence dans d'autres dyslipidémies.

Contenu du mémoire

La définition des lipides ainsi que les différentes composantes des lipoprotéines seront abordées au cours de ce mémoire. Une attention sera portée sur le métabolisme des lipoprotéines et en particulier sur les TGRL en tant que particules athérogènes. Ensuite la classification des différentes dyslipidémies sera abordée. La pathophysiologie des xanthomes et les dyslipidémies associées feront l'objet d'une brève description pour finalement aborder la dysbêtalipoprotéïnémie.

Avec l'étude de la population d'intérêt, on a pu observer que les plis palmaires orangés pouvaient être rencontrés dans d'autres pathologies que la dysbêtalipoprotéïnémie. À partir de ces données des hypothèses ont été soulevées quant à la contribution des remnants dans la pathophysiologie derrière la formation des plis palmaires orangés ainsi qu'un état de résistance à l'apo E, fonctionnelle ou réelle.

Chapitre 1 –Les lipides

1.1 Généralités

Les lipides sont essentiels pour le fonctionnement de l'organisme humain et constituent plus ou moins de 15 à 20% du poids corporel, les esters de cholestérol et les TG étant les deux principaux en circulation (Wang et al., 1992). Ils sont formés principalement d'atomes de carbone et d'hydrogène, sont solubles dans les solvants polaires et insolubles dans l'eau. Ils se divisent en quatre sous-classes : 1) les acides gras (AG), 2) les TG, 3) les phospholipides (PL) et, 4) les stérols (cholestérol principalement) (Hegele, 2009; Pownall et al., 2015). Ils sont impliqués comme source d'énergie, dans la synthèse des acides biliaires (BA), dans la stéroïdogénèse ainsi que dans diverses fonctions cellulaires. Parmi les principales fonctions cellulaires nécessitant des lipides, on retient : la différenciation et la prolifération, la signalisation, le transport transmembranaire et finalement l'apoptose. Lors d'excédent, les gras supplémentaires sont stockés dans des gouttelettes lipidiques cytosoliques pour utilisation ultérieure (Iqbal et Hussain, 2009) ou dans les tissus adipeux.

1.2 Les lipoprotéines

1.2.1 Définition et structure des lipoprotéines

Comme les lipides sont insolubles dans l'eau, leur transport au niveau plasmatique est assuré par un complexe contenant une surface hydrophile et un noyau hydrophobe, une organisation possible en raison des propriétés amphipathiques des phospholipides principalement. Le complexe ainsi formé est nommé « lipoprotéine ».

Tel que présenté dans la figure 2, le noyau hydrophobe est composé de cholestérol estérifié, de TG, de vitamines et d'antioxydants liposolubles et de certains phospholipides, alors que la surface contient le cholestérol non estérifié, d'autres phospholipides ainsi que les apo et les protéines de transfert [protéine de transfert des esters de cholestérol (CETP) et protéine plasmatique de transfert de phospholipides (PLTP)]. Cette configuration, associée à la solubilité du cholestérol non estérifié et de la plupart des apo, permet des échanges de contenus entre les

différentes lipoprotéines et des interactions avec les différents récepteurs cellulaires. Selon leur contenu en apo de même qu'en lipides, les lipoprotéines assureront des fonctions différentes (Hegele, 2009).

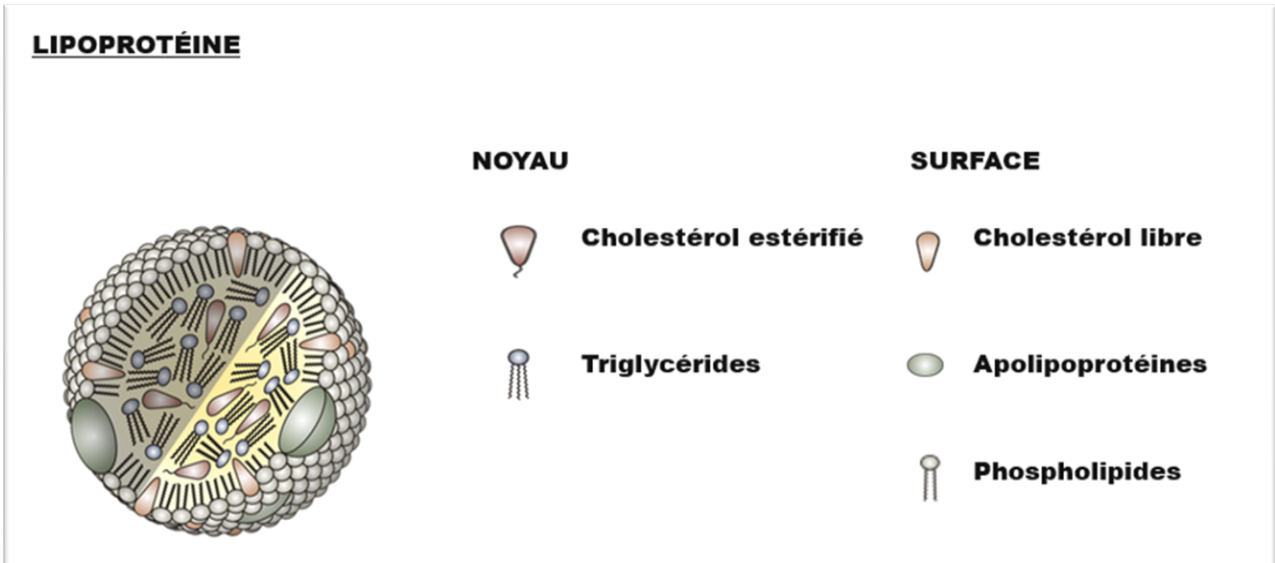


Figure 2. – Structure d'une lipoprotéine

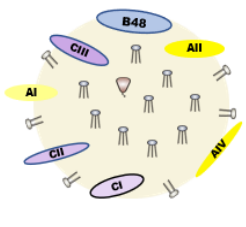
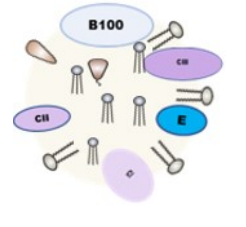
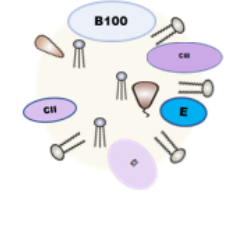
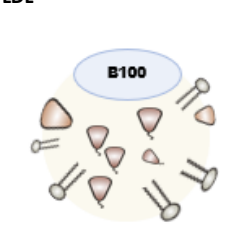
Une lipoprotéine est composée d'un noyau hydrophobe contenant le cholestérol estérifié et les triglycérides principalement de même que les vitamines liposolubles et antioxydants. La surface hydrophile, contient les apo, le cholestérol non estérifié (libre) et les phospholipides.

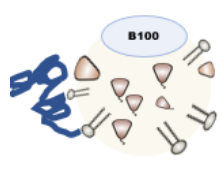
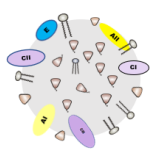
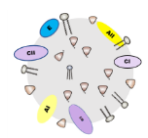
Adapté de (Hegele, 2009)

1.2.2 Classification des différentes lipoprotéines






Il existe 5 classes de lipoprotéines, avec 2 sous-classes, qui sont définies selon leurs propriétés physiques et chimiques : soit leur taux de flottaison, leur taille, leur migration à l'électrophorèse ainsi que leur composition (Tableau 1). La densité des lipoprotéines est inversement reliée à leur taille, reflétant le contenu relatif du noyau lipidique non polaire et la surface de haute densité protéique (Fredrickson et al., 1967; Gofman et al., 2007; Pownall et al., 2015).

Tableau 1. – Classification des lipoprotéines en fonction de leurs propriétés physiques et chimiques

Lipoprotéines	Diamètre (nm)	Densité (g/ml)	Migration électrophorèse	Contenu (%)					Apo- lipoprotéines principales
				Noyau		Surface			
				TG	CE	FC	PL	Pro	
Chylomicrons (CM) 	80-500	< 0,93	Origine	86	3	2	7	2	AI, AII, AIV, AV B48 CI, CII, CIII E
VLDL 	30-80	0,95-1,006	Pré-β	55	12	7	18	8	B100 CI, CII, CIII E
IDL 	25-35	1,006-1,019	Pré-β	23	29	9	19	19	B100 C E
LDL 	21.6	1,019-1,063	B	6	42	8	22	22	B100

<p>Lp(a)</p> 	30	1,055-1,085	Pré-β	3	33	9	22	33	B100 Apo (a)
<p>HDL2</p> 	10	1,063-1,125	α	5	17	5	33	40	AI, AII C E
<p>HDL3</p> 	7.5	1,125-1,210	α	3	13	4	25	55	AI, AII C E

Apo, Apolipoprotéine; CE, Ester de cholestérol; FC, Cholestérol libre; HDL, Lipoprotéine de haute densité; IDL, Lipoprotéine de densité intermédiaire; LDL, Lipoprotéine de faible densité; Lp(a), Lipoprotéine (a); PL, Phospholipides; pré-β, zone pré-β; Pro, Protéines; TG, Triglycéride; VLDL, Lipoprotéine de très faible densité; α, zone α; β, zone β

Légende : ○ apolipoprotéine;  apolipoprotéine (a);  cholestérol estérifié;  cholestérol libre;  phospholipide;  triglycéride

Adapté de (Fredrickson et al., 1967; Gofman et al., 2007; Pownall et al., 2015)

Bien que cette classification soit la plus utilisée, il faut reconnaître une grande variation ainsi qu'un chevauchement entre les différentes lipoprotéines puisque le transport des lipides au sein de l'organisme est un processus dynamique bien régulé pour répondre aux besoins de celui-ci.

1.2.3 Définition et rôle des apolipoprotéines

La principale composante protéique des lipoprotéines se nomme « apolipoprotéine ». Elle est une composante déterminante des lipoprotéines en assurant des fonctions spécifiques dans le métabolisme lipidique. Un des rôles des apo est d'assurer la solubilisation et la structure des lipoprotéines et ce, surtout pour l'apo B ainsi que pour l'apo AI (Alaupovic, 1991). Également,

d'autres apo pourront agir comme ligand et assurer la redistribution des lipides dans les différents tissus grâce à la présence de récepteurs spécifiques ou encore être des cofacteurs dans certaines réactions enzymatiques. Finalement, certaines apo auront des fonctions autres que dans le métabolisme des lipides, fonctions nommées pléiotropes (Li et al., 1988; Mahley et al., 1984). Certaines apo sont interchangeables entre les différentes lipoprotéines et pourront exercer des fonctions différentes selon leur localisation. Les apo sont associées aux lipoprotéines par des interactions protéines-protéines ou protéines-lipides.

Jusqu'à présent, plus d'une quinzaine d'apo ont été identifiées. On retrouve la description des principales apo, leurs rôles respectifs ainsi que leur distribution dans les lipoprotéines et les tissus dans le tableau 2.

Tableau 2. – Principales apolipoprotéines, leurs fonctions et leurs distributions

Apolipoprotéines	Fonctions et effets associés	Distribution	
		Tissus	Lipoprotéines
Apo A-I	Établir la structure des HDL Activer la LCAT Assurer la liaison avec les protéines de transfert Assurer l'homéostasie du glucose au niveau musculaire Amener un effet antioxydant et anti-inflammatoire	Foie Intestin	HDL CM
Apo A-II	Établir la structure des HDL Interagir avec d'autres apolipoprotéines liposolubles pour modifier la fonction des HDL Inhiber la LPL Agir comme cofacteur de la LCAT et de la CETP Diminuer le stress oxydatif Contribuer directement ou indirectement à l'homéostasie du glucose sanguin	Foie surtout Intestin	HDL CM

Apo A-IV	<p>Favoriser l'incorporation des lipides dans les CM</p> <p>Promouvoir l'activité de la LPL en collaboration avec l'apo CII</p> <p>Favoriser l'efflux de cholestérol</p> <p>Activer la LCAT et la CETP</p> <p>Servir d'antioxydant</p> <p>Améliorer la sensibilité à l'insuline et diminuer la gluconéogenèse</p> <p>Favoriser l'utilisation du glucose par les adipocytes</p> <p>Signaler la sensation de satiété</p> <p>Inhiber l'activation plaquettaire et la thrombose</p>	Petit intestin	<p>CM</p> <p>CM-remnant</p> <p>HDL</p>
Apo A-V	<p>Activer la LPL</p> <p>Emmagasiner les TG dans le cytosol des hépatocytes</p> <p>Éviter stockage des TG au niveau des adipocytes</p> <p>Favoriser la liaison aux LDLR et HSPG</p> <p>Diminuer la production de CM</p>	Foie	<p>CM</p> <p>VLDL</p> <p>HDL</p>
Apo-B100	<p>Établir la structure des lipoprotéines endogènes [VLDL, IDL, LDL, Lp(a)]</p> <p>Favoriser la liaison au récepteur LDL (LDLR)</p>	Foie	<p>VLDL</p> <p>IDL</p> <p>LDL</p> <p>Lp(a)</p>
Apo-B48	<p>Établir la structure des lipoprotéines exogènes (CM)</p>	Intestin	<p>CM</p> <p>CM-remnant</p>

Apo C-I	Diminuer l'action de la LPL Inhiber l'action de la HL Inhiber la PPA2 Inhiber la CETP Activer la LCAT Inhiber la liaison des VLDL au LRP Inhiber la liaison des VLDL aux LDL-R et LRP médiée par l'apo E Inhibe la liaison des HDL avec SRB1	Foie	VLDL HDL
Apo C-II	Agir comme cofacteur de la LPL Inhiber la liaison des VLDL aux LRP médiée par apo E	Foie surtout Macrophages Adipocyte Intestine Cerveau Peau Poumons Rétine	HDL CM VLDL
Apo C-III	Retarder la liaison des remnants aux LRP Inhiber la liaison de l'apo B aux LDL-R Inhiber l'action de la LPL et de la HL Augmenter la production de VLDL Diminuer l'absorption intestinale des lipides Diminuer l'estérification intestinale des AG Favoriser l'inflammation au niveau de l'endothélium (TNF- α et JAM-1) Favoriser les événements thrombotiques Favoriser l'insulino-résistance	Foie surtout Intestin	HDL CM VLDL TG-remnant

Apo E	Favoriser la liaison aux récepteurs hépatiques et cellulaires (LRP, VLDLR et LDL-R) Inhiber l'action de la LPL Contribuer à la signalisation cellulaire Moduler le transport inverse du cholestérol et son efflux Diminuer l'athérogenèse (\uparrow NO, \downarrow VCAM et diminuer la prolifération des précurseurs des monocytes et macrophages) Favoriser la croissance et la réparation cellulaire au niveau neurologique	Foie surtout Macrophage Adipocyte Rein Surrénales Cerveau	HDL CM VLDL TGRL
Apo (a)	Favoriser la thrombogenèse Favoriser l'athérogenèse Favoriser l'inflammation Inhiber l'angiogenèse	Foie	Lp(a)

Apo: Apolipoprotéine; CETP : Protéine de transfert des esters de cholestérol; CM: Chylomicrons; HDL : Lipoprotéine de haute densité ; HL: Lipase hépatique; IDL : Lipoprotéine de densité intermédiaire; JAM-1 : Molécule d'adhésion jonctionnelle; LCAT: Lécithine-cholestérol acyltransférase; LDL : Lipoprotéine de faible densité; LDL-R : Récepteur des LDL; Lp(a) : Lipoprotéine (a); LPL : Lipoprotéine lipase; LRP : Protéine liée aux récepteurs de lipoprotéines de faible densité; NO : Oxyde nitrique; MCV : maladie cardiovasculaire; PPA2 : phospholipase A2; TG : Triglycéride; TGRL : Lipoprotéine riche en triglycérides; TNF- α : facteur de nécrose tumorale α ; VCAM : molécule d'adhérence cellulaire vasculaire; VLDL : Lipoprotéine de très faible densité; VLDL-R, Récepteur des VLDL.

Adapté de (Boren et al., 2020; Chan et al., 2012; Dominiczak et Caslake, 2011; Frank et Marcel, 2000; Fuior et Gafencu, 2019; Getz et Reardon, 2018; Guardiola et Ribalta, 2017; Kalaivani et Jaleel, 2020; Kane, 1983; R. W. Mahley, 1988; Mahley et al., 1984; Mahley et Rall, 2000; Marais, 2019; Martinez-Martinez et al., 2020; Morton et al., 2018; Qu et al., 2019; Ramms et Gordts, 2018; Tao et al., 2016; Wolska et al., 2017; Zannis et al., 2006; Zvintzou et al., 2019).

À la suite de la découverte des différentes apo et de l'utilisation des techniques immunologiques, il est apparu clair que la classification des lipoprotéines pouvait être améliorée. Dans les années 1990, Petar Alaupovic a proposé une classification plus fonctionnelle basée sur 2 classes principales : les lipoprotéines contenant l'Apo A (LpA) et celles contenant l'Apo B (LpB). Les LpA se divisent en 3 sous-classes (LpA-I, LpA-I :A-II, LpA-II) tandis que les LpB en cinq sous-classes (LpB, LpB :E, LpB :C, LpB :C :E, LpAII :B :C :D :E (Alaupovic, 1991; Alaupovic, 2003). Selon cette classification, la Lp-A-I serait la sous-classe la plus cardioprotectrice tandis que les LpB :C

serait celle la plus athérogène. Malgré certains avantages de cette classification, son utilisation demeure très restreinte en clinique.

1.3 Métabolisme des lipides

L'orchestration de la circulation des lipides, assurée par les lipoprotéines, est un processus complexe et doit tenir compte de la compétence et de la capacité des différents tissus et organes à métaboliser les lipides. Cette homéostasie nécessite l'interaction de plusieurs enzymes, voies de signalisation, transporteurs et récepteurs distincts. En raison du sujet du présent mémoire et en vue d'en simplifier le texte, le métabolisme lipidique sera isolé de celui des glucides, bien qu'il y soit intimement lié, et divisé en trois voies métaboliques principales : soit 1) la voie exogène, 2) la voie endogène ainsi que 3) le transport inverse (Fazio et Linton, 2015; Mahley et al., 1984; Wang et Cohen, 2015; Yu et al., 2019).

1.3.1 La voie exogène

La voie exogène est définie par l'apport en lipides provenant de la diète jusqu'à leur captation hépatique en vue de leur réutilisation ou de leur dégradation. Le principal organe impliqué est le petit intestin pour l'absorption et la sécrétion dans la circulation sanguine des lipoprotéines. Le tissu adipeux et les muscles sont les principaux récepteurs de TG, alors que le foie assure la captation du cholestérol principalement.

1.3.1.1 Absorption des lipides

L'absorption des lipides au niveau du petit intestin comprend principalement l'apport alimentaire exogène, mais également les lipides provenant des sels biliaires et de l'apoptose des cellules de la muqueuse intestinale.

L'apport alimentaire quotidien en lipides est constitué, dans la diète nord-américaine, d'environ 70 à 100 g de TG, soit 90 à 95% des lipides ingérés. La diète contient également de 200 à 500 mg de cholestérol ainsi que de 1 à 2 g de phospholipides (PL). La première étape dans la digestion des TG est via l'action des lipases linguales entraînant la formation de diacylglycérol et d'AG libres. Au niveau gastrique, grâce au péristaltisme et à l'action des lipases présentes, le processus d'émulsification permet la formation de gouttelettes lipidiques. Une fois dans le

duodénum et le début du jéjunum, les gouttelettes sont soumises à l'action des sels biliaires ainsi que des enzymes pancréatiques (lipase, colipase, cholestérol-estérase, et phospholipase pancréatique A2). Il y a par la suite formation de micelles en préparation pour l'absorption des AG, des monoglycérides (MG), du cholestérol et des lysophosphatidylcholines (lyso-PL) par les cellules intestinales (Iqbal et Hussain, 2009; Ko et al., 2020).

Les AG à courtes chaînes sont absorbés au niveau de l'entérocyte par simple diffusion et entrent dans la circulation veineuse liés à l'albumine. Les AG à moyennes et longues chaînes nécessitent un transporteur, soit le CD36 (*cluster of differentiation 36*) ou la protéine transporteur des AG (*fatty acid transport protein-4; FATP4*). Le CD36 agit de concert avec les protéines de liaisons des AG (*fatty acid binding protein; FABP*) pour les acheminer vers le réticulum endoplasmique (RE). Le rôle de FATP4 est toutefois remis en question par certaines études récentes et le CD36 assurerait le plus grand rôle dans cette fonction (Ko et al., 2020).

Le cholestérol, quant à lui, est transporté activement par le *Niemann-Pick C1-like 1* (NCP1L1) vers l'entérocyte tandis que les récepteurs *ATP-binding cassette protein G5* (ABCG5) et *ATP-binding cassette protein G8* (ABCG8) redirigent les stérols vers la lumière intestinale pour excrétion. L'ABCG5 et ABCG8 sont essentiels dans l'excrétion des phytostérols. Le *scavenger receptor B1* (SRB1) de même que le CD36 pourraient également avoir un rôle mineur dans l'absorption du cholestérol. L'enzyme Acyl-CoA cholestérol-acyltransférase (ACAT), situé au niveau membranaire du RE, demeure essentiel pour l'incorporation du cholestérol dans les lipoprotéines, par l'estérification de celui-ci. Il existe une deuxième voie, via l'apo A, pour l'absorption du cholestérol indépendante de l'incorporation dans les CM. L'apo A, en se liant à l'ATP-binding cassette-A1 (ABCA1), situé du côté basal des cellules de l'intestin, permet l'incorporation de cholestérol libre dans les HDL naissantes (Iqbal et Hussain, 2009).

Les PL sont absorbés par diffusion passive et incorporés dans des vésicules pour leur transport au RE où ils sont essentiels pour l'incorporation des différents lipides hydrophobes dans les CM (Ko et al., 2020).

1.3.1.2 Métabolisme intracellulaire des lipides absorbés

Au niveau du RE de la cellule intestinale, il y a resynthèse des TG par l'action des enzymes de la famille des acyltransférases, dont les monoacylglycérol acyltransférase (MGAT2 et MGAT3)

et les diacylglycerol acyltransférase (DGAT2 et DGAT1). Le cholestérol est estérifié par la LCAT2 et pourra être incorporé dans le noyau du CM. Quant aux PL, qui jouent un rôle essentiel dans l'absorption des lipides et la sécrétion des CM, la lysophosphatidylcholine-acyltransférase-3 (LPCAT3) assurera leur transformation en phosphatidylcholine (Rong et al., 2015).

1.3.1.3 Formation des chylomicrons

Sous l'influence de la protéine de transfert microsomal des TG (MTTP), un complexe PL-apoB-48 est formé et se lie aux gouttelettes lipidiques formant ainsi un pré-chylomicron. Certaines gouttelettes lipidiques resteront en stockage, soit dans le cytosol ou dans le RE, tandis que d'autres enrichiront le pré-chylomicron en lipides (D'Aquila et al., 2016; Demignot et al., 2014). À noter, la PCSK9 a un effet stimulant pour la production d'apo B48 et la production de TG (Rashid et al., 2014).

Le transport du pré-CM vers l'appareil de Golgi pour la formation du CM mature est assuré par des vésicules de transport du pré-CM (PCTV). Au sein du Golgi, il y a lipidation et glycosylation pour la maturation en CM, de même que l'ajout des apo AI et AII. Les CM seront par la suite acheminées vers la *lamina propria* pour atteindre les conduits lymphatiques mésentériques, le canal thoracique et finalement la circulation veineuse (D'Aquila et al., 2016; Ko et al., 2020; Xiao, Stahel et Lewis, 2019). Des études récentes suggèrent que le transport vers le réseau lymphatique serait actif et sous la régulation du système nerveux autonome, de certains facteurs de transcription et de régulateurs moléculaires (Hokkanen et al., 2019).

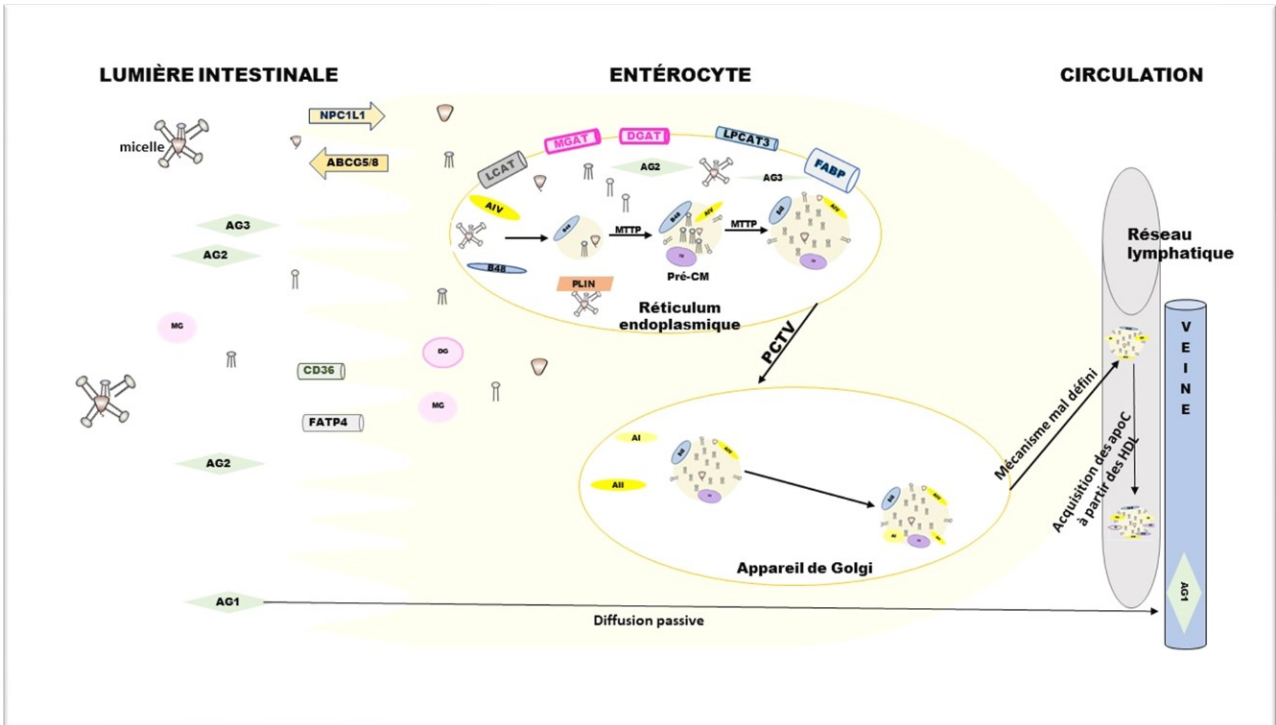


Figure 3. – Absorption et sécrétion des lipides

À partir de la lumière intestinale, il y a formation de micelles pour faciliter la diffusion. Le cholestérol est absorbé par un transport actif, saturable, la NPC1L1, ou retourné vers la lumière intestinale par le complexe ABCG5/G8. Les AG à chaînes courtes peuvent gagner la circulation veineuse par diffusion passive alors que le CD36 et le FATP4 sont nécessaires à l'absorption des AG à chaînes moyennes et longues par les cellules intestinales pour incorporation au sein des CM. Les PL sont absorbés par diffusion passive et l'action de la LPCAT3 est essentielle pour la formation et sécrétion des CM. Il y a formation du pré-chylomicron et ajout de lipides (core expansion) à l'intérieur du RE, facilité par l'apo AIV. Le transport dans le cytosol vers l'appareil de Golgi est assuré par la PCTV pour ajout des apo AI et AII, ainsi que glycosylation de l'apo B48. La CM est ensuite sécrétée dans la lymphe selon un mécanisme encore mal défini. Le CM acquiert par échange avec les HDL les apo C. Les gouttelettes lipidiques sont stabilisées dans le cytosol des entérocytes par la périlipine.

Légende : ○ apolipoprotéine; ◐ cholestérol estérifié; ◑ cholestérol libre; ◒ phospholipide; ◓ triglycéride

ABCG: ATP-binding cassette protein; ACAT: acyl-CoA cholestérol-acyltransférase; AG1: acide gras à chaînes courtes; AG2 : acide gras à chaînes moyennes; AG3: acide gras à chaînes longues; Apo : apolipoprotéine; CD36 : cluster de différenciation; CM : chylomicron; DGAT: diglycéride acyltransférase; FABP : protéines de liaison des acides gras; FATP4 : protéine de transport des acides gras de type 4; HDL : lipoprotéine de haute densité; LPCAT-3 : lysophosphatidylcholine acyltransférase-3; MG: monoglycéride; MGAT: monoacylglycérol acyltransférase; MTP : protéine de transfert microsomal des triglycérides; NPC1L1 : Niemann-Pick C1-like 1; PCTV: vésicules de transport du pré-chylomicron; PL : phospholipides; PLIN : périlipine.

Adapté de (D'Aquila et al., 2016; Demignot et al., 2014; Iqbal et Hussain, 2009; Ko et al., 2020; Rashid et al., 2014; Rong et al., 2015; Xiao, Stahel, Carreiro, et al., 2019)

1.1.3.4 Circulation des chylomicrons et métabolisme extra-intestinale

Une fois dans la circulation, il y a échange d'apo avec les HDL et acquisition des apo E, CI et CII. Les CM sont peu à peu hydrolysés au niveau périphérique pour permettre l'apport en AG et en glycérol aux cellules, assurant ainsi l'énergie dans le muscle et le stockage de gras dans le tissu adipeux et le foie.

La LPL est l'enzyme qui catalyse cette réaction d'hydrolyse, principalement au niveau des muscles striés et du tissu adipeux mais également au niveau du cœur, des glandes mammaires et des macrophages. Elle requiert l'action du facteur de maturation de la lipase 1 (LMF-1) et de *sel-1 suppressor of lin-12-like protein* (Sel-1L) pour son repliement et son assemblage au niveau du RE, de même que la présence de l'héparane sulfate protéoglycan (HSPG) à la surface cellulaire. Comme la LPL n'est pas une protéine transmembranaire, son action nécessite la formation d'un complexe lipolytique au niveau de l'endothélium des capillaires sanguins avec l'action de la *glycosylphosphatidylinositol-anchored high-density lipoprotein-binding-protein1* (GPIHBP1). L'hydrolyse par la LPL entraîne le relâchement d'AG, de glycérol et la transformation des CM en molécules de plus petite taille, les remnants de CM. Certaines apo viennent moduler cette réaction : l'apo CII est un activateur de même que l'apo AV alors que l'apo CIII est un inhibiteur de cette réaction d'hydrolyse. De plus, les *angiopoietin-like-proteins* (ANGPTL-3, ANGPTL-4 et ANGPTL-8) interviendront dans la dégradation de la LPL en monomères inactifs, selon l'état de jeune ou celui post-prandial (Li et al., 2020; Olivecrona, 2016).

1.1.3.5 Captation hépatique des chylomicrons

Les remnants de CM demeurent en circulation jusqu'à leur captation au niveau hépatique via deux récepteurs : la protéine 1 liée aux récepteurs de lipoprotéines de faible densité (LRP1) et le LDL-R. L'apo E est le ligand reconnu dans cette captation et nécessite, dans le cas du LRP1, l'action de HSPG. Certains auteurs ont suggéré que la lipase hépatique (HL) agirait comme facilitateur dans la liaison à l'un ou l'autre de ces 2 récepteurs (Julve et al., 2016). Il est important de noter que l'apo B48 n'est pas reconnu comme ligand pour le LDL-R, contrairement à l'apo B100 (Mahley et al., 1989).

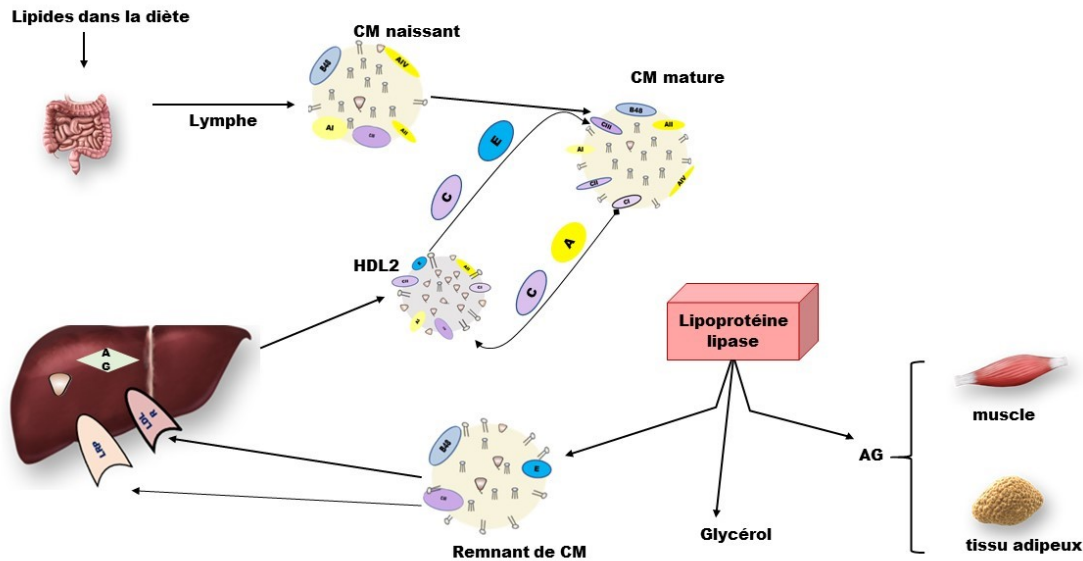


Figure 4. – La voie exogène

Les TG de la diète sont sécrétés dans la lymphe via les CM naissants. Au niveau des tissus extra-hépatiques, principalement le muscle et le tissu adipeux, la LPL permet la libération des AG comme source d'énergie ou de stockage. Lors de cette hydrolyse, les HDL acquièrent des PL et échange des apo avec les CM. Les particules remnants de CM, délestés en TG et enrichis en CE, sont captés au niveau hépatique via l'apo E. Ils sont dégradés pour fournir les AG, le cholestérol.

Légende : ○ apolipoprotéine; ◐ cholestérol estérifié; ◑ cholestérol libre; ◒ phospholipide; ◓ triglycéride

A : apolipoprotéine A; AG : acide gras; C : apolipoprotéine C; C : cholestérol; CE : cholestérol estérifié; E : apolipoprotéine E; HDL : lipoprotéine de haute densité; LDL-R : récepteur LDL; LRP: la protéine 1 liée aux récepteurs de lipoprotéines de faible densité; TG : triglycéride

Adapté de (Julve et al., 2016; Mahley et al., 1989; Olivecrona, 2016)

1.3.2 La voie endogène

La voie endogène réfère à la sécrétion hépatique des lipoprotéines contenant l'apo B100 ainsi qu'à leur métabolisme au niveau des tissus périphériques.

1.3.2.1 Synthèse des lipoprotéines de très faible densité

Les AG présents au niveau hépatique et contribuant à la formation des VLDL proviennent de trois sources : 1) des CM, 2) de la synthèse *de novo* à partir des carbohydrates et 3) de la lipolyse des TG au niveau des tissus adipeux lors du jeûne (Alves-Bezerra et Cohen, 2017).

La synthèse hépatique des VLDL a lieu au sein du RE et nécessite l'action de la MTTP pour leur assemblage avec les TG. Le processus de la formation des VLDL est semblable à celui des CM, mais avec incorporation d'apo B100 plutôt que d'apo B48. Durant le processus de sécrétion, il y a ajout des apo CI, CII, CIII et E (Sandesara et al., 2019). Selon la disponibilité des TG au niveau hépatique, les lipoprotéines auront des compositions différentes entraînant ainsi la formation de remnants de lipoprotéines qui auront des propriétés différentes (figure 5).

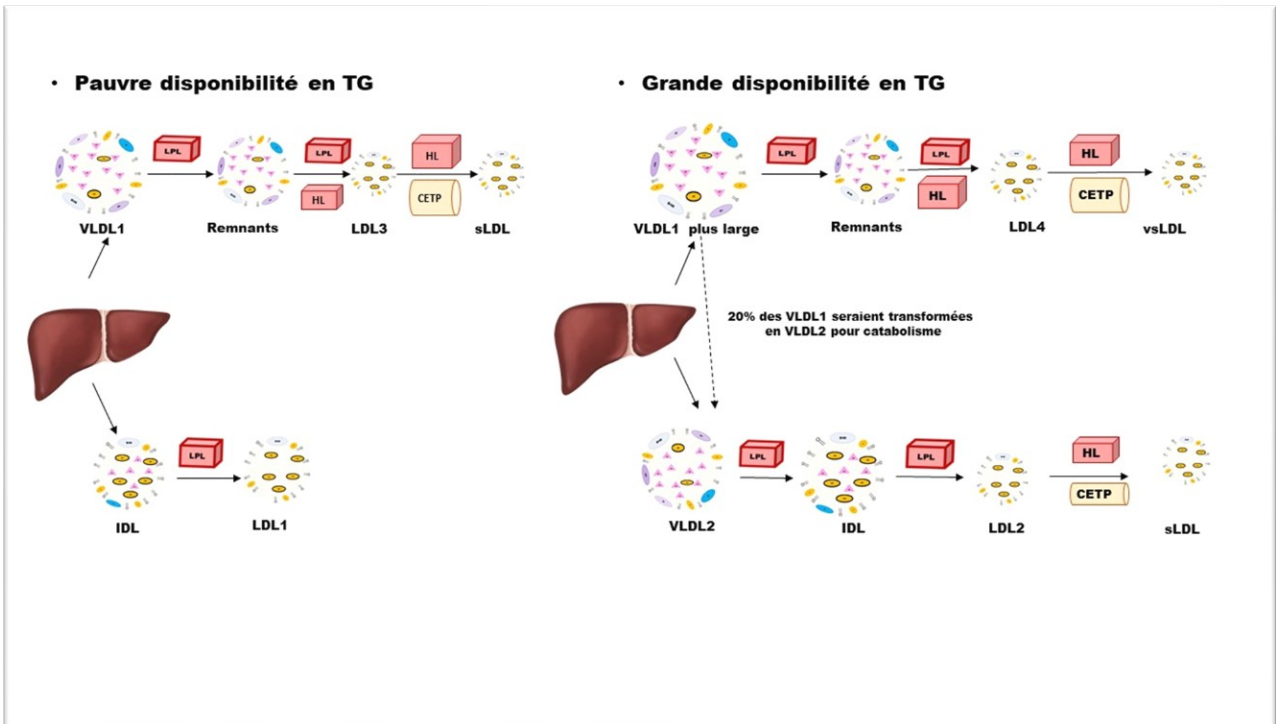


Figure 5. – Synthèse et catabolisme des VLDL, considérant la disponibilité hépatique en triglycérides

On propose deux voies principales dans la sécrétion des TG au niveau hépatique. Ces deux voies seront influencées par la disponibilité en TG. En cas de grande disponibilité en TG, le VLDL1 est riche en TG et large tandis que le VLDL2 est de plus petite taille. Le contenu en apo CIII des VLDL serait également augmenté dans ce cas, avec diminution de lipolyse et temps de catabolisme augmenté. Le produit de leur lipolyse donnera des LDL4 (très denses et riches en cholestérol) et LDL2 (moins denses et moins riches en cholestérol) respectivement. En présence d'une moins grande disponibilité de TG, il y aura sécrétion de VLDL1 et d'IDL avec contenu diminué en TG et en apo CIII. Le produit du catabolisme de ces lipoprotéines donnera des LDL3 (denses) et des LDL1 (les moins denses).

Légende : ◯ apolipoprotéine; ◐ cholestérol estérifié; ◑ cholestérol libre; ◒ phospholipide; ◓ triglycéride

Apo : apolipoprotéine; CETP : Protéine de transfert des esters de cholestérol; HL : lipase hépatique; IDL : lipoprotéine de densité intermédiaire; LDL : lipoprotéine de faible densité; LPL : lipoprotéine lipase; VLDL : lipoprotéine de très faible densité.

Adapté de (Bassendine et al., 2011; Ivanova et al., 2017; Rosenson et al., 2014)

Les différents remnants sont le fruit de l'hydrolyse des VLDL, principalement au niveau des tissus adipeux et musculaire. Ces remnants sont de plus petites tailles, plus denses, délestés en TG et enrichis en cholestérol par rapport aux VLDL. La formation des LDL, produit final de la lipolyse, se fait au niveau hépatique via la HL. Comme les remnants de CM, les particules remnantes de VLDL peuvent être captées au niveau hépatique par les récepteurs LDLR, LRP et HSPG.

Il peut par la suite y avoir captation des LDL par le LDLR au niveau des différents tissus ainsi qu'au niveau hépatique. L'endocytose du complexe LDLR-LDL entraîne la formation d'endosomes-lysosomes puis le relâchement des LDLR ainsi que des particules LDL. Le LDLR est recyclé vers la surface cellulaire ou dirigé vers le lysosome pour dégradation avec l'action de la PCSK9. Le CE est hydrolysé pour fournir le cholestérol libre qui pourra être stocké dans les cellules sous formes de gouttelettes lipidiques ou utilisé par la cellule (Afonso et al., 2018).

1.3.3 Le transport inverse

Bien qu'actuellement le concept soit en partie remis en question et que plusieurs mécanismes demeurent plus ou moins connus, le transport inverse réfère traditionnellement au transport du cholestérol à partir des cellules périphériques vers le foie pour son élimination (sels biliaires) ou sa réutilisation. Le HDL demeure le véhicule principal dans cette fonction (Zhou et al., 2015). Plus récemment, un rôle de l'intestin a été mis en évidence, soit l'excrétion trans-intestinale du cholestérol (TICE) (Reeskamp et al., 2018) (Figure 6).

1.3.3.1 Formation des lipoprotéines de haute densité

L'apo AI constitue 70% des protéines contenues dans les HDL. Les autres protéines présentes sont les apo AII (20 à 25%), AIV, AV, CI, CII, CIII et E. L'élément-clé pour la formation des HDL, l'apo AI, est produite par les cellules intestinales ou hépatiques sous forme de préproapo AI et nécessite une maturation dans le plasma via l'interaction de la protéine osseuse morphogénétique « *bone morphogenic protein 1* » (BMP I) et le *procollagen C-proteinase enhancer-2* (PCPE2) (Zhu et al., 2009). Il demeure encore des incertitudes si la proApo AI a un rôle physiologique à jouer outre celui de précurseur (Sviridov, 2009).

Contrairement aux croyances initiales, la sécrétion d'HDL est principalement hépatique, soit de 70 à 80% de celle-ci, alors que seulement 5% des HDL prendraient naissance au niveau des cellules périphériques. Pour former les HDL naissantes, l'interaction de l'apo A1 avec l'ABCA1 à la surface des hépatocytes, des macrophages et des tissus périphériques sera nécessaire pour permettre l'incorporation de cholestérol et de PL. À la suite de cette interaction, il y aura formation et relâchement d'une HDL discoïdale (pré-HDL) en circulation. Il existe également la possibilité pour l'apoA1 de se lier à l'ABCA1 de la membrane pour être internalisée et transportée au niveau de l'endosome/lysosome pour enrichissement en cholestérol et PL. Ce complexe pourra être resécrété par exocytose et donner une HDL discoïdale (Yu et al., 2019).

L'apport en cholestérol libre des cellules périphériques vers le pré-HDL sera assuré par l'ABCG1 (échanges unidirectionnels) ou par SRB1 (mouvement bidirectionnel du cholestérol possible selon le gradient de concentration). Cette étape d'enrichissement en cholestérol sera associée à l'activité de la lécithine-cholestérol acyltransférase (LCAT) permettant l'estérification du cholestérol et la formation des HDL sphériques et matures. Le transporteur ABCG1 est présent principalement au niveau des macrophages, des cellules endothéliales et des cellules musculaires lisses des vaisseaux (Yu et al., 2019). Pour sa part, le SRB1 se situe principalement au niveau du foie, des macrophages et des organes impliqués dans la sécrétion d'hormones stéroïdiennes.

1.3.3.2 Métabolisme des lipoprotéines de haute densité

Pour assurer le transport de cholestérol vers le foie, les HDL utiliseront deux voies principales. La première voie implique le transfert de CE vers les VLDL et les IDL par l'action de la protéine de transfert des esters de cholestérol (CETP) et l'acquisition de TG par les HDL. Le HDL riche en TG pourra alors être hydrolysé par la HL ou la lipase endothéliale (LIPG). Le cholestérol sera acheminé au foie par les voies usuelles reliées au métabolisme des lipoprotéines contenant de l'apo B ou apo E. La deuxième voie implique le récepteur SRB1 qui liera les HDL au niveau hépatique et favorisera le transfert de cholestérol vers le foie sans impliquer de dégradation complète des HDL, permettant la recirculation de ceux-ci maintenant délestées en cholestérol. Les HDL libérées seront donc à nouveau disponibles pour le transport inverse du cholestérol (Xu et al., 1997).

1.3.3.3 La formation des sels biliaires

Afin d'assurer l'homéostasie du cholestérol, la formation de sels biliaires exerce un rôle majeur de même que le cycle entéro-hépatique. La sécrétion de cholestérol dans les sels biliaires est possible grâce au transporteur ABCG5/ABCG8, sous la régulation de LXR (Yu et al., 2019).

1.3.3.4 L'excrétion trans-intestinale du cholestérol (TICE)

La portion proximale de l'intestin est impliquée dans l'excrétion du cholestérol et donc dans le transport inverse (van der Velde et al., 2007). Le TICE contribuerait chez l'humain à environ 35% des stérols excrétés dans les selles (Yu et al., 2019). Cette voie d'excrétion du cholestérol est encore plus ou moins bien définie et serait reliée principalement aux lipoprotéines dérivées du VLDL et, à un moindre degré, au HDL. Du côté de la portion basolatérale des entérocytes, le LDL-R et au moins un autre récepteur pourraient être impliqués dans la captation du cholestérol. Le transport intracellulaire vers la portion apicale demeure un sujet de recherche qui suscite l'intérêt (Grefhorst et al., 2019). Une fois atteint la portion apicale, l'ABCG5/G8 ainsi que l'ABCB1a/b seraient impliqués pour favoriser l'excrétion du cholestérol (de Boer et al., 2018).

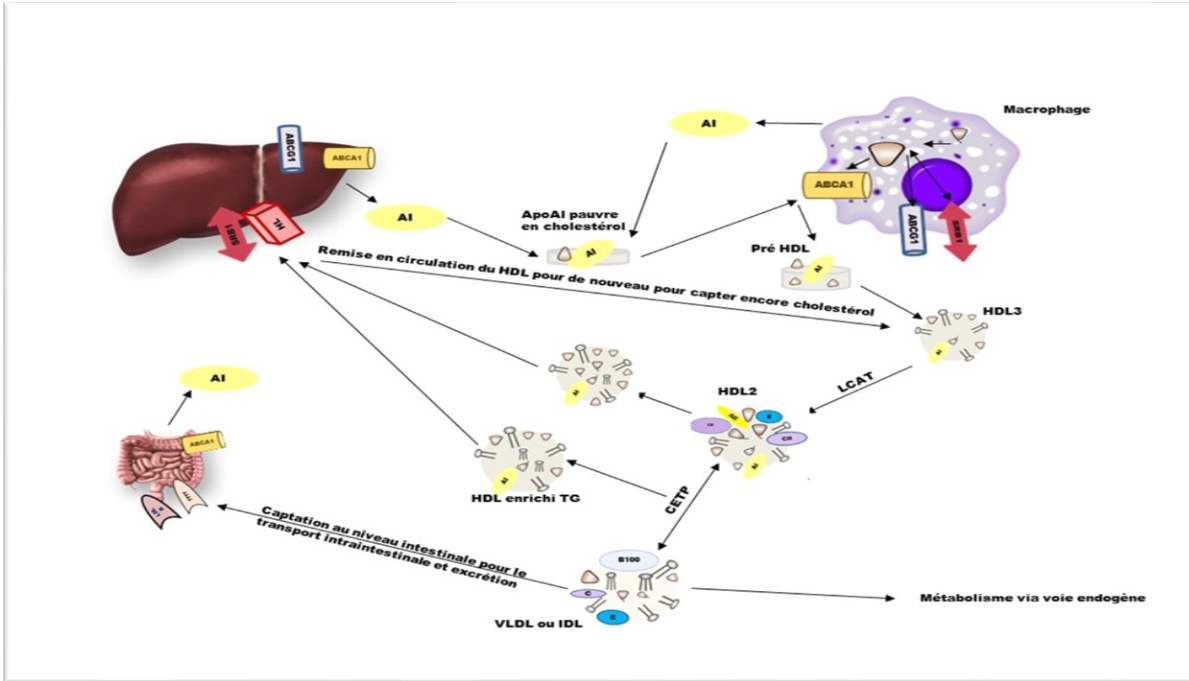


Figure 6. – Le transport inverse

L'apo A1 est sécrétée au niveau hépatique principalement, mais également au sein de l'entérocyte et des cellules périphériques. Il y a une circulation sous forme libre ou liée à du cholestérol. Par la suite, grâce à ABCA1, il y a ajout de phospholipides et de cholestérol pour former un pré-HDL discoïdal. L'ajout de cholestérol par la suite se fait progressivement via ABCG1 de façon unidirectionnelle ou via SRB1 qui permet le transfert bidirectionnel selon les besoins et les disponibilités en cholestérol. Par l'ajout de cholestérol et l'action de la LCAT, il y a formation de HDL matures (HDL3 puis HDL2). La CETP permet l'échange entre les HDL et les VLDL de cholestérol et TG. Le HDL enrichi en TG subit une hydrolyse via la HL pour permettre la libération d'AG et glycérol et remettre en circulation le HDL délesté en cholestérol. Le SRB1 agit comme récepteur des HDL et échange de cholestérol libre.

Au niveau de l'intestin, dans le cadre du TICE, à la portion basale, il y a captation de VLDL et ses remnants (LDLR et un autre récepteur inconnu) et transport à la portion apicale pour que le cholestérol puisse être excrété par ABCG5/ABCG8 et ABCB1. L'apo A, en se liant à l'ATP-binding cassette- A1 (ABCA1), situé du côté basal des cellules de l'intestin, permet l'incorporation de cholestérol libre dans les HDL naissantes et permet sa recirculation. Il pourrait également y avoir captation pour excrétion, mais le mécanisme est encore mal défini.

Légende : ○ apolipoprotéine; ♡ cholestérol estérifié; ♡ cholestérol libre; †† phospholipide; ††† triglycéride

ABCA1: ATP-binding cassette A1; ABCG1: ATP-binding cassette protein G1; AI : apolipoprotéine AI; C : apolipoprotéine C; CETP : protéine de transfert des esters de cholestérol; E : apolipoprotéine E; HDL: lipoprotéine de haute densité; HL : lipase hépatique; IDL: lipoprotéine de densité intermédiaire; LCAT : Lécithine-cholestérol acyltransférase; LDLR : récepteur des lipoprotéines de faible densité; LRP : protéine 1 liée aux récepteurs de lipoprotéine de faible densité; SRB1: récepteur scavenger B1; TG : triglycéride; VLDL: lipoprotéine de très faible densité.

Adapté de (de Boer et al., 2018; Grefhorst et al., 2019; Reeskamp et al., 2018; van der Velde et al., 2007; Xu et al., 1997; Yu et al., 2019; Zhou et al., 2015)

1.3.4 Les lipoprotéines en phase post-prandiale

1.3.4.1 Réponse physiologique

Dans des conditions normales, les niveaux sériques de cholestérol total (CT) et de LDL sont peu modifiés par l'ingestion d'un repas, alors que les TG subissent une hausse moyenne de 0,3 mmol/L et les HDL une baisse de moins de 0,1 mmol/L (Langsted et al., 2008; Langsted et al., 2011; Sidhu et Naugler, 2012).

Pour les TG, un premier pic survient entre 10 et 30 minutes après le début du repas en réponse, entre autres, à une stimulation orale par le glucose entraînant la mobilisation des lipides stockés au niveau des gouttelettes lipidiques des entérocytes, avec formation précoce des CM (Mattes, 1996; Xiao, Stahel, Carreiro, et al., 2019; Xiao, Stahel et Lewis, 2019). Un deuxième pic sérique serait atteint entre 2 et 6 heures post-prandial relié à une augmentation des CM, des VLDL et de leurs remnants (Havel, 2000; Nakajima et al., 2011). Bien que controversé et encore sujet de recherche, la majorité de cette augmentation serait en lien avec les remnants de VLDL (Nakajima et al., 2012). Habituellement la LPL permet l'hydrolyse rapide des TGRL et un maintien du taux sérique à l'intérieur de ± 1 mmol/L par rapport au niveau à jeun. Dans un contexte métabolique normal, cette hydrolyse rapide des TGRL contribue à la formation de HDL avec des propriétés anti-athérogènes et la stimulation du transport inverse. Il y a également redistribution des esters de cholestérol vers les LDL, via la CETP, qui contribue à 75% du transport du cholestérol dans la phase post-prandiale (Motte et al., 2020).

1.3.4.2 Lipémie post-prandiale

Suite à une publication de Zylversmit en 1979 discutant du potentiel athérogène des TG et des TGRL à la phase post-prandiale, un intérêt a été soulevé pour l'étude plus approfondie du métabolisme des différentes lipoprotéines dans ces circonstances (Zilversmit, 1979). Considérant le nombre de repas et de collations prises par la majorité des gens chaque jour, l'état post-prandial est prédominant chez la plupart des individus dans les pays développés. Malheureusement, tous n'ont pas une réponse permettant de maintenir les lipides à l'intérieur de concentrations physiologiques normales. Selon une étude publiée en 2016,

l'hypertriglycéridémie post-prandiale toucherait 42% de la population générale et 49% de la population en prévention secondaire, d'où l'influence non négligeable sur l'athérogenèse et la survenue de MCV (Perez-Martinez et al., 2016).

La lipémie post-prandiale se définit par la réponse du taux sérique de TG entre 2 et 12 heures suivant un repas riche en gras et elle se caractérise par l'importance ainsi que par la durée de l'augmentation des TG (Perez-Martinez et al., 2016). La production excessive et le catabolisme diminué des TGRL sont les deux mécanismes impliqués dans l'expression d'anomalies à la phase post-prandiale, avec possible contribution d'une interférence dans la captation hépatique par les différents récepteurs (Kolovou et al., 2019; Motte et al., 2020). Pour les sujets sans atteinte du métabolisme post-prandial, le pic de TG serait atteint après 2 heures alors qu'en présence d'une dérégulation, celui-ci serait atteint à 4 heures (Motte et al., 2020). Selon la même étude de Motte et al., chez les patients avec des concentrations de lipides à jeun normaux mais une réponse post-prandiale anormale, l'apo B48 ainsi que l'apo CIII demeurent augmentées lors d'un bilan lipidique à jeun. L'augmentation de l'apo CIII est associée à des modifications dans le catabolisme. Également noté, l'activité CETP est augmentée avec transfert de CE vers les TGRL entraînant une diminution du HDL-C et une augmentation des LDL-C, VLDL-C et CM-C, alors qu'habituellement l'échange de cholestérol avec les CM est très limité. Le HDL enrichi en TG aura une capacité de liaison réduite pour la livraison hépatique de cholestérol via le SR1.

Cette augmentation des lipides en phase post-prandiale est influencée par différentes combinaisons de facteurs biologiques (âge, sexe, ethnicité, ménopause), diététiques (contenu en gras, carbohydrates, fibres, polyphénols, alcool), reliés au style de vie (activité physique, tabagisme), physiologiques ou médicamenteux (hypertriglycéridémie à jeun, orlistat, sibutramine, metformine, glucagon-like-peptide-1, glucagon-like-peptide-2, insuline, etc.) ainsi que génétiques (dont certaines apos, la LPL, la HL et la MTTP entre autres)(Dias et al., 2017; Kolovou et Ooi, 2013; Lopez-Miranda et al., 2007). Des anomalies au niveau des récepteurs hépatiques LDLR, LRP et HSPG seraient également contributives (Pappas et al., 2016).

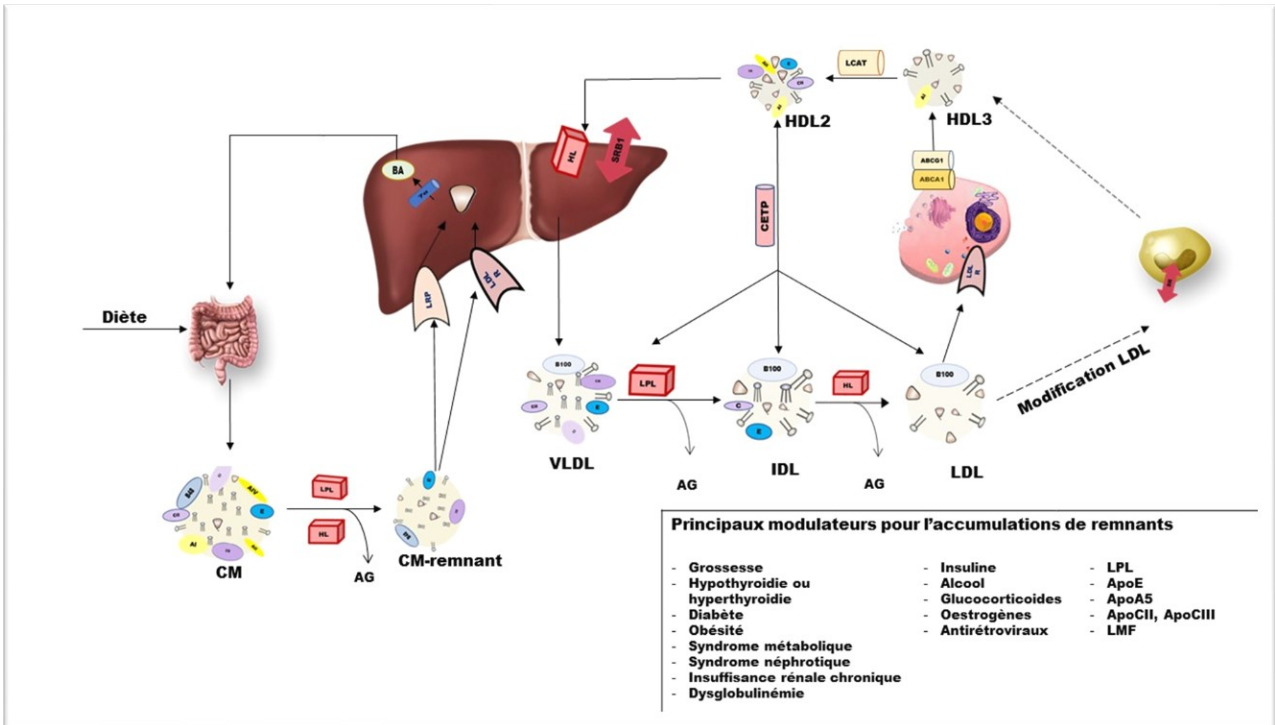


Figure 7. – Mécanismes impliqués dans le métabolisme des triglycérides à jeun et en post-prandial

À l'état de jeûne, le métabolisme endogène est prédominant et les VLDL sont les seuls ligands pour la LPL et la HL. À l'état post-prandial, il y a formation rapide de CM qui devient le substrat préférentiel pour la lipolyse en raison d'une plus grande affinité que les VLDL pour la LPL. Un catabolisme prolongé des VLDL peut survenir avec la formation de LDL denses et petites. En raison d'un temps de circulation prolongé, des TGRL enrichies en cholestérol ainsi que des HDL enrichis en TG seront formés. Ce catabolisme prolongé est tributaire de plusieurs modulateurs, tels que décrits. Certains proposent également la formation de CM de petites tailles (« VLDL-like ») par l'intestin à la phase post-prandiale.

Légende : ○ apolipoprotéine; ◐ cholestérol estérifié; ◑ cholestérol libre; ◒ phospholipide; ◓ triglycéride

ABC: ATP-binding cassette; Apo: apolipoprotéine; BA: acides biliaires; C: cholestérol; CETP: protéine de transfert des esters de cholestérol; CM: chylomicron; FA: acides gras; HDL: lipoprotéine de haute densité; HL: lipase hépatique; IDL: lipoprotéine de densité intermédiaire; LCAT: lécithine-cholestérol acyltransférase; LDL: lipoprotéine de faible densité; LDL-R: récepteur LDL; LMF: facteur de maturation de la lipase; LPL: lipoprotéine lipase; LRP: protéine 1 liée aux récepteurs de lipoprotéine de faible densité; VLDL: lipoprotéine de très faible densité.

Adapté de (Bjornson et al., 2020; Dias et al., 2017; Kolovou et Ooi, 2013; Motte et al., 2020; Perez-Martinez et al., 2016)

1.3.4.3 Effets de l'augmentation de la lipémie post-prandiale

Des TG élevés en phase post-prandiale seraient associés à un état d'inflammation, d'oxydation, de dysfonction endothéliale et d'hypercoagulabilité (Kajikawa et al., 2016; Vogel et al., 1997). L'indice d'athérogénicité serait modifié par les produits de la lipolyse, soit les AG et les

remnants, via une action directe ou indirecte, reliée à la sécrétion de molécules d'adhésion, de cytokines, chimiokines et interleukines, l'activation de facteurs de la coagulation et la formation de ROS (Dias et al., 2017) (Tableau 3).

Tableau 3. – Effets de l'augmentation des triglycérides en post-prandial sur l'athérogénicité

Dysfonction endothéliale	Inflammation	Hypercoagulabilité	Stress oxydatif
↑ molécules d'adhésion ↑ VCAM ↑ ICAM ↑ E-sélectine ↑ CCL2 ↑ Activation des monocytes et des neutrophiles ↓ Activation eNOS	↑ Production de cytokines proinflammatoires ↑ IL-1B ↑ TNF-α ↑ IL-6 Activation de l'inflammasome NLRP1 ↓ Adiponectine	↑ Facteur VII et XII ↑ Fibrinogène ↑ PAI-1 ↑ Agrégation plaquettaire ↓ Fibrinolyse	↑ Perméabilité vasculaire Apoptose des cellules endothéliales Oxydation des LDL

CCL2 : chemokine ligand 2; eNOS : oxyde nitrique synthase; ICAM-1 : molécule d'adhésion intracellulaire; IL : interleukines; LDL : lipoprotéine de faible densité; PAI-I : inhibiteur de l'activateur du plasminogène 1; TNF-α : facteur de nécrose tumorale; VCAM-1 : molécule d'adhésion vasculaire 1

Adapté de (Alipour et al., 2008; Bleda et al., 2016; Nakamura et al., 2016; Peng et al., 2017; Wang et al., 2009)

1.3.4.4 Triglycéridémie non à jeun comme marqueur de risque

L'utilisation du taux de TG non à jeun ou post-prandial pourrait aider à dépister certains patients présentant une anomalie au niveau du métabolisme post-prandial et ainsi à risque de MCV. Certaines études ont démontré la valeur du profil non à jeun dans l'évaluation du risque cardiovasculaire (Kolovou et al., 2011; Kolovou et al., 2019), ainsi que la valeur pronostique sur la survenue d'événements cardiovasculaires et la mortalité (Bansal et al., 2007; Nordestgaard et al., 2007; Stampfer et al., 1996; Stensvold et al., 1993). D'ailleurs depuis 2009, plusieurs guides de pratique clinique préconisent l'utilisation du profil non à jeun dans l'évaluation du risque et ce, à des fins pratiques et pronostiques (Anderson et al., 2016; Grundy et al., 2019; Nordestgaard et al., 2016). Toute valeur de TG non à jeun ≥ 2 mmol/L est considérée anormale (Kolovou et al., 2011; Kolovou et al., 2019; Nordestgaard, 2016). Un profil lipidique à jeun complètera au besoin l'évaluation du risque.

Le test de tolérance aux gras n'est actuellement pas utilisé ni standardisé en clinique, mais selon certaines études il pourrait ajouter des éléments pronostiques dans la population ayant des

TG à jeun entre 1,0 et 2,0 mmol/L ainsi qu'en présence de TG non à jeun de 1,3 à 2,3 mmol/L (Kolovou et al., 2011; Kolovou et al., 2019; Perez-Martinez et al., 2016). La réponse normale au test consistant en un repas de 75 g de gras, 25 g de carbohydrates et 10 g de protéines serait une concentration maximale de TG moindre de 2,5 mmol/L à 4 heures (Kolovou et al., 2019). Des études de standardisation et de validation pronostique sont toutefois nécessaires avant de pouvoir émettre des recommandations définitives quant à son utilisation clinique.

1.3.5 Les lipoprotéines riches en triglycérides (TGRL) et les remnants

1.3.5.1 Définition des TGRL et des remnants

Les TGRL comprennent les lipoprotéines suivantes : les CM et leurs remnants (contenant l'apo B48) ainsi que les VLDL et les lipoprotéines issues de leur lipolyse (contenant l'apo B100), en excluant le LDL. Leur taux sérique est influencé par leur production, leur lipolyse ainsi que leur clairance hépatique.

Les lipoprotéines définies comme des « remnants » comprennent un groupe très hétérogène de particules ayant des contenus en cholestérol, TG, apo, PL différents et évolutifs dans le temps, selon l'action des différentes lipases et récepteurs. Comme il n'existe pas de consensus dans la littérature pour les définir, on réfère le plus souvent aux produits de dégradation des TGRL qui deviennent délestés en TG et en apo C mais enrichies en CE et en apo E, excluant les CM et VLDL1 et VLDL2 n'ayant subi aucune lipolyse. Varbo et al. définissent par contre les remnants comme le contenu en cholestérol de toutes les TGRL, incluant les précurseurs des remnants, ce qui correspond davantage aux TGRL (Varbo et Nordestgaard, 2017). Les remnants sont le fruit de l'action de la LPL principalement, mais également de la CETP.

1.3.5.2 Méthodes de quantification des remnants

Une des difficultés dans l'étude des remnants est l'absence de mesures facilement disponibles. Leur mesure est particulièrement complexe notamment en raison de leur grande hétérogénéité et du chevauchement de leur taille et de leur densité avec celles de leurs précurseurs (Figure 8). Parmi les méthodes utilisées dans les études, on retient : le calcul à partir du profil non à jeun [CT- (LDL + HDL en présence de TG < 5,65 mmol/L)], lequel comprend les

précurseurs, soit VLDL1 et VLDL2 ainsi que CM en plus de VLDL3 et IDL, l'immunoséparation (VLDL3 et IDL) (Nakajima, 2014), le profile vertical automatisé (correspond aux IDL et VLDL3) (Kulkarni, 2006), l'ultracentrifugation (chevauchement des lipoprotéines), l'électrophorèse (Warnick et al., 2006), la spectroscopie par résonance magnétique (mesure VLDL3, VLDL4, VLDL5 et IDL) (Chen et al., 2020) ainsi qu'un essai automatisé (mesure le cholestérol dans CM et VLDL remnants)(Jepsen et al., 2016).

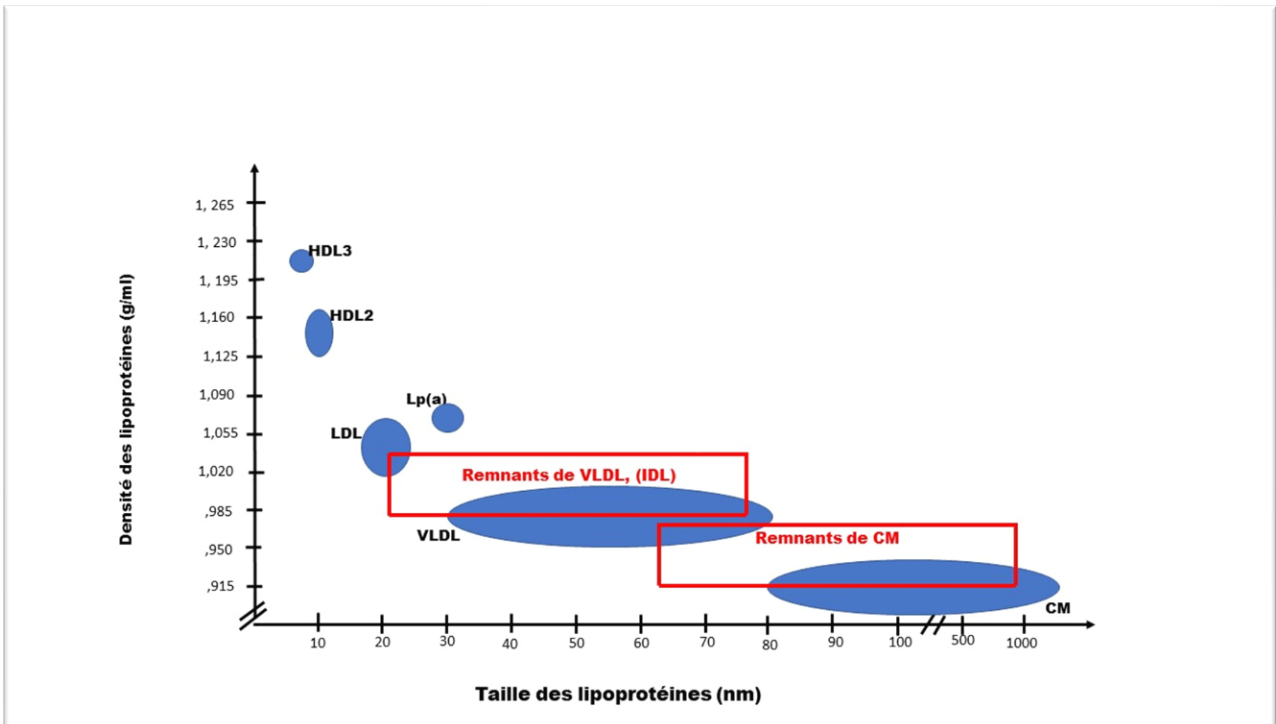


Figure 8. – Chevauchement des différentes lipoprotéines selon leur taille et leur densité

Considérant le chevauchement de taille et de densité entre les différentes lipoprotéines et leurs remnants, leur quantification exige des techniques de laboratoire spécialisées. Les différentes techniques auront des résultats très différents selon ce qui est véritablement mesuré.

Référence : (Chait et al., 2020)

Certains suggèrent un rôle de la mesure de l'apo B48 pour évaluer la composante reliée aux remnants, ainsi le risque résiduel, mais actuellement cette pratique n'est pas établie en clinique (Chait et al., 2020; Masuda et Yamashita, 2017) et ne tient pas compte de la circulation de remnants issus du métabolisme endogène.

1.3.5.3 Implication pronostique de la présence de remnants

Au niveau clinique, l'importance des remnants dans la MCV a été bien démontrée (Nordestgaard, 2016; Varbo et Nordestgaard, 2017). Le risque relatif de cardiopathie ischémique relié à l'augmentation des remnants serait notamment plus grand que celui associé à une hausse du LDL-C ou à une diminution des HDL (Varbo et al., 2014) (Figure 9). De plus, on note pour chaque augmentation de 1 mmol/L de remnant-C calculé une augmentation du risque relatif d'événements cardiovasculaires de 2,8 fois (Varbo, Benn, Tybjaerg-Hansen, Jorgensen, et al., 2013). Dans une autre étude, où les remnants sont mesurés par essai automatisé ou calculés, les deux méthodes ont démontré un risque de mortalité augmenté en relation avec les remnants et selon cette étude, 8 à 18% du risque résiduel serait expliqué par leur présence (Jepsen et al., 2016). Toutefois, le nombre restreint d'études ciblant l'influence pronostique relative des remnants, en plus de leur faible concentration et de la difficulté à les mesurer, peuvent en partie expliquer l'absence de consensus scientifique dans leur utilisation clinique régulière (Chen et al., 2020; Elshazly et al., 2020; Faridi et al., 2019).

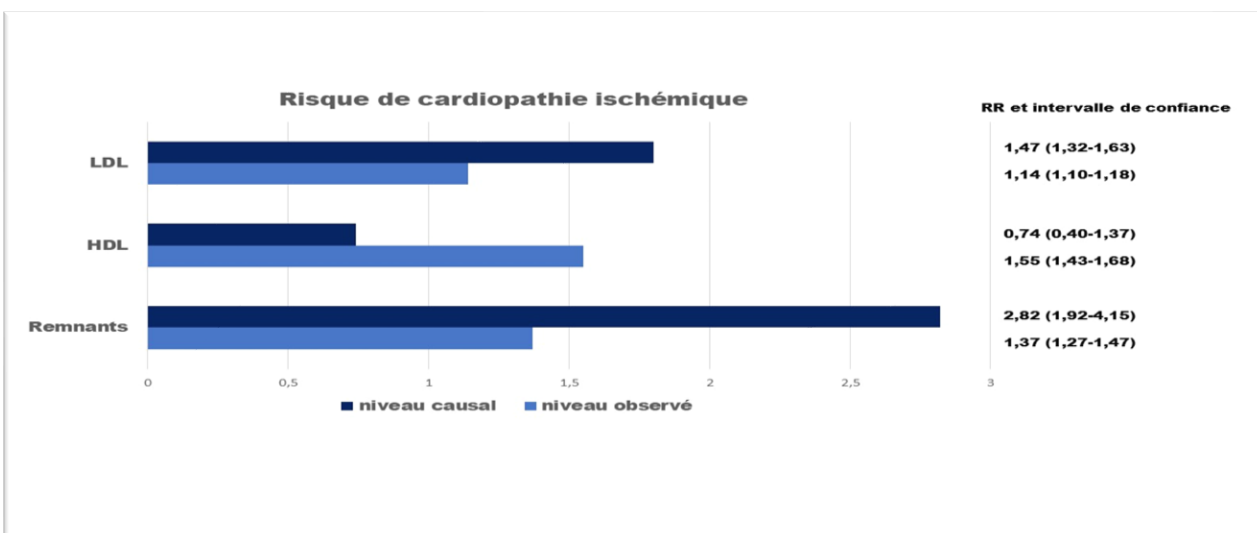


Figure 9. – Risque de cardiopathie ischémique selon une augmentation de 1 mmol/L pour les LDL et les remnants et une diminution de 1 mmol/L pour les HDL.

HDL : lipoprotéine de haute densité; LDL : lipoprotéine de faible densité

Adapté de (Varbo et al., 2014)

1.3.5.4 Importance du contenu en cholestérol

Comme les macrophages peuvent métaboliser les TG et non le cholestérol (Sandesara et al., 2019), il apparaît plausible que le risque athérogène associé à l'augmentation des remnants soit relié à leur contenu augmenté en cholestérol (Devaraj et al., 1998; Jepsen et al., 2016; Joshi et al., 2016; Karpe et al., 2001; Kugiyama et al., 1999; Nakajima et al., 2008; Varbo et al., 2015). De plus, comparativement aux LDL, les TGRL seraient également associés à un état pro-inflammatoire de bas grade, contribuant à la pathophysiologie dans le développement de la plaque athéromateuse (Varbo, Benn, Tybjaerg-Hansen et Nordestgaard, 2013).

1.4 L'apolipoprotéine E

1.4.1 Gène et synthèse

Découverte dans les années 1970, l'apo E mature est constituée de 299 acides aminés (AA), alors que son précurseur en a 317, soit 18 pour le peptide de signalisation. Son gène de 4 exons se localise sur le chromosome 19, tout près de celui des apo CI et CII. L'apo E est synthétisée principalement au foie (75%), au cerveau ainsi qu'au niveau du tissu adipeux et des macrophages (Mahley et al., 2009). Elle peut également être synthétisée par d'autres organes, dont les poumons, les surrénales, les ovaires, les reins et le muscle lisse. À noter qu'il n'y aurait aucune synthèse possible au niveau de l'intestin (R. Mahley, 1988; Mahley et Rall, 2000). On la retrouve dans la plupart des lipoprotéines : CM, remnant-CM, VLDL, IDL et une certaine proportion des HDL (Marais, 2019). On suggère que les HDL serviraient de réservoir d'apo E pour l'échange avec les autres lipoprotéines.

1.4.2 Caractéristiques et structure

L'apo E est composée de deux domaines structuraux et d'un lien entre les deux : le N-terminal pour les acides aminés (AA) 1 à 199 et le C terminal pour les AA 216 à 299, alors que les AA 200 à 215 serviraient de lien-charnière entre les deux domaines.

La partie N-terminale comprend le site de liaison (AA 136-150) au récepteur de la famille LDL-R, ainsi que le site de liaison pour l'HSPG (AA 142-147). Cette zone est riche en arginine et

en lysine, deux AA basiques essentiels dans l'interaction avec les récepteurs des lipoprotéines qui sont acides. La partie C-terminale permet les interactions avec les phospholipides, les lipides, la β -amyloïde et la protéine tau. La région charnière permet le repli de la partie C-terminale vers la région de liaison avec les lipoprotéines (Hatters et al., 2006; Marais, 2019) (figure 10). On peut retrouver l'apoE en circulation sous forme libre, liée aux lipoprotéines, liée uniquement à des PL ou à un complexe PL-TG (Hatters et al., 2006).

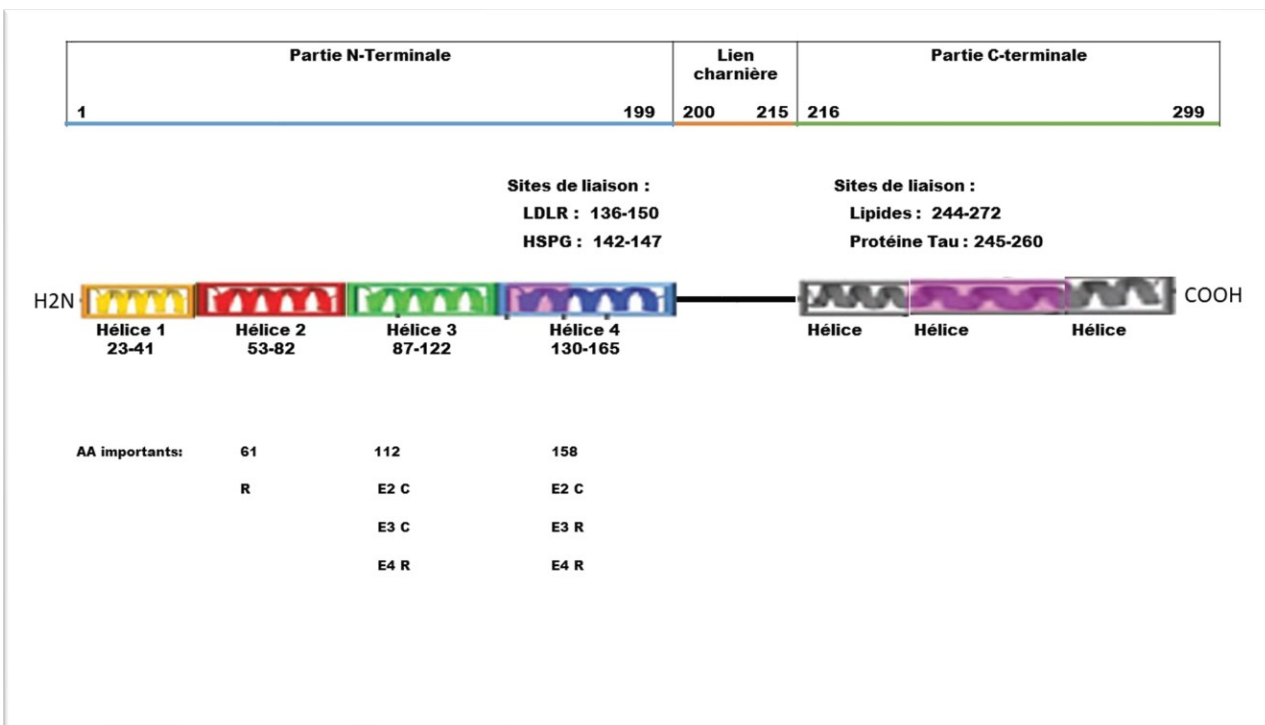


Figure 10. – Structure de l'apoE

L'apolipoprotéine E est constituée de 299 acides aminés. La partie N-terminale est composée de 4 hélices α et la partie C-terminale de 3 hélices. En position 112, on retrouve pour les allèles E2 et E3 la cystéine et l'arginine pour l'allèle E4. En position 158, l'allèle E2 comprend la cystéine alors que les allèles E3 et E4 contiennent l'arginine. Les sites de liaison pour les récepteurs hépatiques sont situés entre les résidus 136 et 150. La présence d'arginine en position 172 est essentielle pour la liaison optimale avec le LDLR. Aussi représentés, les sites de liaison avec les lipides et la protéine Tau se situant dans la partie C-terminale.

AA : acides aminés; C : Cystéine, D : acide aspartique, R : arginine, E2 : apo E2; E3 : apo E3; E4 : apo E4.

Adapté de (Hatters et al., 2006; Marais, 2019; Phillips, 2014)

1.4.3 Les différentes isoformes

Il existe chez l'humain 3 isoformes principales : E2, E3 et E4 qui sont déterminées par les allèles e2, e3 et e4, respectivement. Ces isoformes résultent de la substitution d'un seul acide aminé, la cystéine ou l'arginine, à deux sites différents : position 112 et 158. Les différentes isoformes sont caractérisées par isoélectrofocalisation des VLDL (Utermann et al., 1977) ou par détermination de leur génotype (J. E. Hixson et D. T. Vernier, 1990).

La nomenclature définie en 1982 permet d'identifier 6 génotypes, 3 homozygotes (E2/E2, E3/E3 et E4/E4) et 3 hétérozygotes (E2/E3, E2/E4 et E3/E4) (Zannis et al., 1982). Il existe une distribution différente des allèles selon l'origine ethnique, possiblement résultante de la sélection naturelle : l'apo E4 serait l'allèle ancestrale alors que les autres ont probablement conféré, à une certaine période de l'évolution, un avantage pour la survie. La distribution des allèles et des génotypes selon les différents pays d'origine est présentée dans le tableau 4.

Tableau 4. – Distribution des allèles et génotypes de l'apolipoprotéine E selon les pays d'origine

Fréquence des allèles (%)										
	USA	Canada	Allemagne	Hongrie	Mali	Inde	Chine	Japon	Turquie	Soudan
e4	11,0	15,2	13,9	12,9	11,9	12,7	7,4	7,4	24,4	29,1
e3	76,0	77,0	78,3	80,7	76,7	82,7	82,8	84,6	69,5	61,9
e2	13,0	7,8	7,8	6,4	11,4	4,6	9,7	8,0	6,2	8,1
Fréquence des génotypes (%)										
E4/4	3,0	3,9	2,3	1,0	3,4	1,4	1,1	1,3	1,1	8,7
E4/3	14,0	20,6	20,2	22,8	16,1	21,8	11,6	11,3	35,5	35,9
E3/3	58,0	61,8	62,7	65,3	60,2	68,3	69,5	72,1	46,8	39,8
E3/2	22,0	9,8	11,0	7,9	16,9	7,0	15,3	13,8	9,9	9,7
E2/2	1,3	2,0	0,8	2,0	1,5	0,7	1,6	0,6	0,5	1,0
E4/2	2,0	2,0	3,0	1,0	0,8	0,7	1,1	0,9	1,5	4,9

Modifié de (Mahley et Rall, 2001)

1.4.4 Rôles de l'apolipoprotéine E

Le premier rôle de l'apo E dans le métabolisme des lipides se trouve dans l'élimination des TGRL via son action de liaison hépatique aux LDLR, HSPG et LRP (Mahley et al., 1999; Mahley et Rall, 2000). La liaison aux différentes lipoprotéines ainsi qu'aux récepteurs sera modifiée selon les allèles présents (voir section 1.4.5).

L'apo E expliquerait entre 20 et 40% de la variabilité du taux sanguin de TG, selon certaines études (Onat et al., 2013). Ceci est secondaire à une production augmentée de VLDL au niveau hépatique médiée par la modulation de l'assemblage ainsi que de la sécrétion des VLDL (Mahley et al., 2009). Elle joue également un rôle inhibiteur de la lipolyse des VLDL, proportionnel à sa concentration. Cet effet serait relié à une interaction avec l'apo CII, un cofacteur de la LPL, pour en masquer l'action (Huang et al., 1998; Jong et al., 1997). En revanche, l'apo E favorise l'hydrolyse des remnants et du HDL par l'HL, sauf en présence de l'allèle E2 (Mahley et al., 1999). Elle joue également un rôle au niveau de l'influx et l'efflux du cholestérol cellulaire en collaboration avec l'apo AI (Curtiss, 2000). L'apo E présente au niveau des macrophages est par ailleurs impliquée dans la biogenèse des HDL, en favorisant l'acquisition de cholestérol et de phospholipides (PL) à l'aide de ABCA1 et ABCG1 (Marais, 2019). Elle aurait également un rôle dans l'activation de la LCAT et de la CETP (Greenow et al., 2005).

En plus de son rôle dans l'homéostasie des lipides sanguins, on reconnaît un rôle athéroprotecteur pour l'apo E (Greenow et al., 2005). L'apo E entraîne la production de NO au niveau endothélial en plus d'inhiber l'oxydation des lipides, l'inflammation au niveau endothélial et la formation de néo-intima par le relâchement de différentes cytokines et molécules d'adhésion de même que via un effet « hormonal-like ». Par contre, ce rôle est modulé selon l'isoforme présent, le niveau sérique ainsi que les cellules impliquées dans leur sécrétion (Mahley et Rall, 2000) (voir section 1.4.5). L'apo A2 aurait un effet bénéfique tandis que l'apoE4 favoriserait l'athérogénicité (Karjalainen et al., 2019; Luo et al., 2017; Zhao et al., 2017).

Au niveau cérébral, l'apo E contribue au maintien de la barrière hémato-encéphalique (Methia et al., 2001) et au transport des lipides à travers celle-ci. Elle transporte également les lipides d'une cellule à l'autre. Les molécules HDL-E auraient un rôle antioxydant et anti-

inflammatoire de même que des fonctions biologiques importantes au niveau du cerveau (Zannis et al., 2006).

Il est également important de souligner que l'apo E exerce aussi un rôle significatif dans la défense microbienne et que certains peptides issus de la dégradation de l'apo E auraient des fonctions biologiques et ce, principalement au niveau de la modulation immunitaire (Marais, 2019).

1.4.5 Conséquences au niveau lipidique selon les isoformes présentes

Considérant la substitution de certains AA selon les allèles présents, la configuration tridimensionnelle ainsi que les différentes propriétés de l'apo E seront modifiées et entraîneront des effets physiologiques ou pathophysiologiques différents. Le tableau 5 regroupe les différents éléments importants dans le métabolisme des lipides et la MCV selon les isoformes de l'apo E.

On peut également établir un gradient des valeurs de cholestérol en fonction des allèles présents: $E2/E2 < E3/E2 < E3/E3 < E4/E2 < E4/E3 < E4/E4$. Les différents génotypes de l'apo E pourraient expliquer plus ou moins 5% des variations de cholestérolémie chez différents individus, soit entre 0,6 et 1,7 mmol/L (Boerwinkle et Utermann, 1988; Sing et Davignon, 1985). Le risque cardiovasculaire suivrait les variations des niveaux de cholestérol pour les différents génotypes présents, sauf pour les patients E2/E2 développant une dysbétalipoprotéïnémie où le risque athérogène est potentialisé de façon significative (Bennet et al., 2007).

Finalement, les niveaux sériques de l'apo E sont influencés par l'isoforme présente. On retient que l'apo E2 entraîne un catabolisme ralenti alors que l'apo E4 se caractérise par un niveau diminué de production par rapport à l'apo E3 (Blanchard et al., 2018; Marais, 2019). Les niveaux seraient augmentés pour les porteurs d'apo E2. Actuellement il existe un intérêt pour les niveaux sériques de l'apo E dans le syndrome métabolique (Söderlund et al., 2010), la stéatose hépatique (van den Berg et al., 2019), ainsi que dans certains cancers (Liu et al., 2014; Luo et al., 2016; Xu et al., 2016).

Tableau 5. – Conséquences au niveau lipidique selon les isoformes de l'apoE

Isoforme	ApoE2	ApoE3	ApoE4
Liaison préférentielle	HDL	HDL	VLDL et TGRL
Liaison HSPG	50 à 90% normale	Liaison normale	Probablement normale
LDLR	Liaison diminuée d'au moins 50 fois	Liaison normale	Liaison normale à augmentée
LRP	Liaison diminuée mais à un niveau moindre que pour le LDLR	Liaison normale	Liaison normale
Stabilité conformationnelle	La plus stable	Intermédiaire	La moins stable
Lipides	↑ TG ↓ CT ↑ VLDL et TGRL ↓ LDL ↓ apo B ↑ apo E	Référence	↑ CT ↑ LDL ↑ LDL denses ↑ apo B ↓ apo E ↓ HDL ↑ Lp(a)
MCV	↑ si E2/E2, type III ↓ 20% si E2/E3 E2/E4 semblable à E3/E3	Référence	↑ si E3/E4 ↑ si E4/E4
Réponse au traitement	Plus marquée pour les statines	Référence	Plus marquée pour la diète et l'exercice

Apo : apolipoprotéine; CT : cholestérol total; HDL : lipoprotéine de haute densité; LDL : lipoprotéine de faible densité; HSPG : héparane sulfate protéoglycan; LDLR : récepteur de lipoprotéine de faible densité; LRP : protéine 1 liée aux récepteurs de lipoprotéines de faible densité; MCV : maladie cardiovasculaire; TG : triglycéride; TGRL : lipoprotéine riche en triglycérides; VLDL : lipoprotéine de très faible densité.

Références : (Bennet et al., 2007; Ji et al., 1994; Mahley et al., 1999)

Chapitre 2- Les dyslipidémies

2.1 Définition de la dyslipidémie

La dyslipidémie se caractérise par une anomalie qualitative ou quantitative dans les lipides plasmatiques. Le profil lipidique de base comprend la mesure du CT, des TG et des HDL alors que le LDL sera le plus souvent calculé selon l'équation de Friedewald. On procède à la mesure des LDL lorsque les TG sont de plus de 4,5 mmol/L (Dominiczak et Caslake, 2011).

Pour la plupart des dyslipidémies, il n'existe pas de véritable « seuil normal ou anormal », mais les niveaux acceptables seront définis par les experts en se basant sur la distribution dans les différentes populations.

2.2 Classifications des dyslipidémies

C'est en 1938 que Thannhauser et Magendantz ont proposé la première classification biochimique des dyslipidémies (Thannhauser et Magendantz, 1938). Plus tard, en 1967, Fredrickson, Lee et Levy ont à leur tour proposé une classification plutôt basée sur l'aspect du plasma, le type de lipides augmentés ainsi que la migration à l'électrophorèse. Selon cette classification, on distinguerait six types de dyslipidémie, soit les types I, II-A, II-B, III, IV et V (Fredrickson et al., 1967). Bien qu'utile, cette classification ne permet toutefois pas de définir l'étiologie de même que la pathophysiologie des dyslipidémies.

Comme le recours à des laboratoires spécialisés n'est pas toujours possible, la classification selon le type de lipides augmentés ou diminués s'avère utile et plus répandue. Elle permet de distinguer les types suivants en cas de cholestérol augmenté: l'hypercholestérolémie isolée, l'hypertriglycéridémie ou la dyslipidémie mixte lorsque le cholestérol et les TG sont élevés. En présence de cholestérolémie diminuée, on parlera d'hypoalphalipoprotéïnémie et d'hypo ou d'abêtalipoprotéïnémie (Schaefer et Levy, 1985). Avec l'utilisation de techniques de laboratoire plus spécialisées, la classification étiologique devient la plus utilisée. Elle permet de distinguer deux classes principales : 1) les dyslipidémies primaires (ou génétiques) et, 2) les dyslipidémies secondaires (Beaumont et al., 1970; Hegele, 2009; Ng et al., 2019). À noter que, fréquemment,

une composante secondaire viendra accélérer la présentation clinique pour les patients qui ont une dyslipidémie primaire (Tableau 6).

Tableau 6. – Classification des dyslipidémies selon leur lipémie, leur étiologie et la classification de Frederickson

Types de Classification		
Selon la lipémie	Selon l'étiologie	Selon Frederickson
<u>Hypercholestérolémie isolée</u>	<p>Primaire</p> <ul style="list-style-type: none"> • Hypercholestérolémie familiale (HF) <ul style="list-style-type: none"> ○ Récepteur des LDL ○ Apo B ○ PCSK9 ○ LDLRAP1 (ou ARH) • Hypercholestérolémie polygénique • Déficit en 7 α-hydroxylase • Sitostérolémie <p>Secondaire</p> <ul style="list-style-type: none"> • Hypothyroïdie • Syndrome néphrotique • Cholestase • Porphyrie intermittente aigue • Anorexie • Hépatome • Certains médicaments 	<p>Type IIa</p> <ul style="list-style-type: none"> • Aspect du plasma <ul style="list-style-type: none"> ○ Collet absent ○ Plasma clair • Lipides augmentés <ul style="list-style-type: none"> ○ CT • Électrophorèse <ul style="list-style-type: none"> ○ Zone β

<u>Hypertriglycémie isolée</u>	Primaire	<u>Type I</u>
	<ul style="list-style-type: none"> • Hyperchylomicronémie familiale <ul style="list-style-type: none"> ○ LPL ○ Apo CII ○ Variants de l'apo A-V ○ GPIHBP1 ○ LMF1 ○ GPD1 	<ul style="list-style-type: none"> • Aspect du plasma <ul style="list-style-type: none"> ○ Collet crémeux ○ Plasma lactescent • Lipides augmentés <ul style="list-style-type: none"> ○ TG (> 10.0 mmol/L) ○ CM • Électrophorèse <ul style="list-style-type: none"> ○ Origine
	Primaire	<u>Type III</u>
	<ul style="list-style-type: none"> • Dysbétalipoprotéïnémie <ul style="list-style-type: none"> ○ Anomalie apoE 	<ul style="list-style-type: none"> • Aspect du plasma <ul style="list-style-type: none"> ○ Collet absent ○ Plasma clair ou trouble • Lipides augmentés <ul style="list-style-type: none"> ○ TG • Électrophorèse <ul style="list-style-type: none"> ○ Bandes larges β
	Primaire	<u>Type IV</u>
	<ul style="list-style-type: none"> • Hypertriglycémie familiale <ul style="list-style-type: none"> ○ Polygénique ○ Autosomal dominant? 	<ul style="list-style-type: none"> • Aspect du plasma <ul style="list-style-type: none"> ○ Collet absent ○ Plasma trouble • Lipides augmentés <ul style="list-style-type: none"> ○ TG • Électrophorèse <ul style="list-style-type: none"> ○ Pré-β

<p><u>Hypertriglycémie isolée</u></p> <p><u>(suite)</u></p>	<p>Primaire</p> <ul style="list-style-type: none"> • Hyperpréβétalipoprotéïnémie <ul style="list-style-type: none"> ○ polygénique 	<p><u>Type V</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Aspect du plasma <ul style="list-style-type: none"> ○ Collet crémeux ○ Plasma trouble ou lactescent • Lipides augmentés <ul style="list-style-type: none"> ○ TG (> 10.0 mmol/L) • Électrophorèse <ul style="list-style-type: none"> ○ Origine et pré-β
<p><u>Dyslipidémie mixte</u></p>	<p>Primaire</p> <ul style="list-style-type: none"> • Hyperlipidémie familiale combinée 	<p><u>Type IIb</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Aspect du plasma <ul style="list-style-type: none"> ○ Collet absent ○ Plasma clair ou trouble • Lipides augmentés <ul style="list-style-type: none"> ○ CT ○ TG • Électrophorèse <ul style="list-style-type: none"> ○ Zone β et pré-β
	<p>Primaire</p> <ul style="list-style-type: none"> • Dysβétalipoprotéïnémie <ul style="list-style-type: none"> ○ Anomalie apoE 	<p><u>Type III</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Aspect du plasma <ul style="list-style-type: none"> ○ Collet absent ○ Plasma clair ou trouble • Lipides augmentés <ul style="list-style-type: none"> ○ CT ○ TG • Électrophorèse <ul style="list-style-type: none"> ○ Bandes larges β

<u>Dyslipidémie mixte (suite)</u>	Combinaison cause(s) primaire(s) et secondaire(s)	
<u>Hyperalphalipoprotéinémie</u>	<ul style="list-style-type: none"> • Hyperalphalipoprotéinémie <ul style="list-style-type: none"> ○ CETP ○ LIPG 	
<u>Hypoalphalipoprotéinémie</u>	<ul style="list-style-type: none"> • Hypoalphalipoprotéinémie <ul style="list-style-type: none"> ○ Déficience Apo A-I ○ Délétion apoAV, apoCIII, apoAIV ○ Déficit ABCA1 ○ Déficit LCAT 	
<u>Abêtalipoprotéinémie</u>	<ul style="list-style-type: none"> • Abêtalipoprotéinémie <ul style="list-style-type: none"> ○ Déficit MTTP 	
<u>Hypobêtalipoprotéinémie</u>	<ul style="list-style-type: none"> • Hypobêtalipoprotéinémie <ul style="list-style-type: none"> ○ Déficit apoB ○ Déficit PCSK9 	
<u>Hypolipidémie familiale</u>	<ul style="list-style-type: none"> • Hypolipidémie familiale <ul style="list-style-type: none"> ○ ApoCIII ○ ANGPTL3 ○ ANGPTL4 	

Non classifié	<ul style="list-style-type: none"> • Augmentation Lp(a) • Maladie d'Anderson (rétention CM) <ul style="list-style-type: none"> ○ SAR1B 	
	<ul style="list-style-type: none"> • Déficit en HL 	
	<ul style="list-style-type: none"> • Déficit en acide lipase lysosomale 	

ABCA1: ATP-binding cassette A1; ANGPTL3: angiopoietin-like-3 protein; ANGPTL4: angiopoietin-like-4 protein; Apo: apolipoprotéine; ARH: autosomal recessive hypercholesterolemia; CETP: protéine de transfert des esters de cholestérol; CM: chylomicrons; CT: cholestérol total; GPD1: glycérol-3-phosphate déshydrogénase; GPIHBP1: *glycosylphosphatidylinositol anchored high density lipoprotein binding protein 1*; HL: Lipase hépatique; LCAT: lécithine-cholestérol acyltransférase; LIPG: lipase endothéliale; LDL: lipoprotéine de faible densité; LMF1: facteur de maturation de la lipase 1; Lp(a): lipoprotéine a; LPL: lipoprotéine lipase; LRAP1: *low-density lipoprotein receptor adaptor protein 1*; MTP: protéine de transfert microsomal des triglycérides; PCSK9: proprotéine convertase subtilisin/kexin type 9; SAR1B: homologue 1-B du gène *Saccharomyces cerevisiae*; TG: triglycéride

Adapté de (Fredrickson et al., 1967; Hachem et Mooradian, 2006; Hegele, 2009; Ng et al., 2019)

2.3 Manifestations cutanées des dyslipidémies

Les dyslipidémies demeurent le plus souvent asymptomatiques jusqu'à ce que surviennent les complications cliniques, soit au niveau métabolique, cardiovasculaire ou pancréatique, plus rarement des syndromes lymphoprolifératifs. L'examen minutieux de la peau et des tendons peut révéler la présence de xanthomes et favoriser un diagnostic plus précoce de dyslipidémie puisque quelques types de xanthomes sont considérés pathognomoniques de certaines pathologies. Cette approche proactive favorise une prise en charge rapide des habitudes de vie, un traitement adéquat, ainsi que les recommandations pour le dépistage familiale, et ce pour différer la survenue des complications associées aux différentes dyslipidémies (Parker, 1985; Sharma et Thirkannad, 2010).

Au niveau pathophysiologique, la formation de xanthomes nécessite l'interaction entre plusieurs facteurs à des degrés variables, comprenant (Braun-Falco, 1973; Hu et al., 1982; Wilson, 1963; Zak et al., 2014):

- Une concentration élevée de lipides ou la présence de lipoprotéines anormales;
- Une modification de la perméabilité vasculaire ou lymphatique pour les lipides ou les lipoprotéines;
- Le dépôt de lipides aux niveaux extracellulaire et intracellulaire ou la synthèse de lipides *in situ* en relation avec une dysfonction dans le processus d'homéostasie du cholestérol intracellulaire;
- La mobilisation et le recrutement de monocytes et macrophages dans le derme pour la formation de cellules spumeuses ou cellules de Touton, facilitée par différentes protéines dont les sélectines P et E de même que la molécule d'adhésion intercellulaire 1 (ICAM-1);
- L'activation du processus inflammatoire médié principalement par l'inflammasome NLRP3 avec sécrétion d'interleukines, TNF- α , chimiokines et NF- κ B (Wakabayashi et al., 2018) avec réponses diverses selon les tissus exposés;
- Le transport inverse du cholestérol par les HDL;
- Un possible rôle de ACAT pour favoriser le dépôt de cholestérol libre.

Au niveau histologique, les xanthomes sont constitués par un infiltrat dermique ou tendineux, rarement périosté, presque exclusivement de cellules spumeuses et d'histiocytes, mais également de fibroblastes, de macrophages et de cellules de Touton (Cruz et al., 1988; De Schaetzen et al., 2004; Parker, 1985). Des granules de lipides intracytoplasmiques et extracellulaires sont également présentes et le contenu en cholestérol, en phospholipides, en stérols, en TG et en apo (Sugiyama et al., 1992) est variable, selon le type de xanthomes (Arbona et Balme, 2010).

Cliniquement les xanthomes sont de couleur jaunâtre à orangée, en relation avec la carotène présente, ou parfois brunâtre, et se manifestent sous forme de macules, papules, plaques sous-cutanées ou nodules tendineux (De Schaetzen et al., 2004). Les xanthomes semblent se distribuer de façon préférentielle au niveau des sites de pression ou de trauma (coudes, genoux, fesses), au niveau de la peau soumise à des mouvements constants de flexion-

extension (plis palmaires, paupières) ou au niveau des tendons qui sont soumis à de la friction dans le voisinage des jointures (Walton et al., 1973).

Lors de la découverte de xanthomes, il apparaît important de procéder à un interrogatoire et à un examen physique complet, y compris à la documentation des habitudes de vie et des antécédents personnels et familiaux de dyslipidémie, de MCV, de diabète et de pancréatite et ce, afin d'orienter le diagnostic vers une cause primaire ou secondaire. Un bilan lipidique s'avère essentiel de même qu'une évaluation de la fonction rénale, hépatique et thyroïdienne. Il est à noter que dans certains cas aucune anomalie lipidique ne sera décelée, laissant suspecter la présence d'une gammapathie monoclonale, d'un syndrome lymphoprolifératif, d'une infection cutanée chronique ou d'un phénomène idiopathique (Arbona et Balme, 2010). Afin d'orienter correctement le diagnostic, il apparaît important de bien circonscrire la forme des lésions, leur localisation, leur évolution ainsi que les autres trouvailles cliniques associées. Le tableau 7 résume les caractéristiques des types de xanthomes ainsi que les problématiques cliniques concomitantes.

Tableau 7. – Différentiation clinique des xanthomes

Type de xanthome	Description	Localisation	Phénotypes cliniques les plus souvent associés	Évolution
Éruptif	<p>Papules jaunâtres à rougeâtres de 1 à 4 mm avec halo érythémateux Ressemble à de l'acné Prurit possible Lésion inflammatoire du derme Disparition spontanée et progressive Possible cicatrice hyperpigmentée</p>	<p>Extenseurs des mains, bras, genoux, fesses, région lombaire Fosse antécubitale et poplitée, aisselles, lèvres, paupières et oreilles Post-trauma (phénomène de Koebner)</p>	<p>Relié à hyperchylomicronémie : Type I Type V Rarement type IV Maladie storage du glycogène de type I (Maladie de von Gierke) HyperTG de forme secondaire Rarement associé à un bilan normal</p>	<p>Résolution en quelques semaines avec le traitement</p>
Tubéro-éruptif	<p>Spectre de lésions à partir de papules jusqu'à lésions nodulaires Composante inflammatoire associée Touche le derme et le tissu sous-cutané</p>	<p>Coudes, genoux, fesses</p>	<p>Relié à hyperchylomicronémie et remnants-CM et de VLDL Type III HF homozygote β-sitostérolémie Dyslipidémie secondaire</p>	<p>Résolution possible avec le traitement, mais peut laisser une hyperpigmentation</p>

Tubéreux	Nodule jaune à rouge, plan ou surélevé de 3 mm à plusieurs cm	Coudes, genoux, jointures, paume des mains et pieds, fesses	Relié à remnants-CM et de VLDL Type III HF β -sitosterolémie Xanthomatose cérébrotendineuse Dyslipidémie secondaire Hypothyroïdie Syndrome néphrotique Rarement associé à un bilan normal	Résolution en plusieurs mois avec traitement
Intertrigineux	Plaques légèrement surélevées jaunâtres, allure d'un pavé	Interdigitaux principalement Aisselle, fosse antécubitale et poplitée	HF Homozygote	
Plan palmaire	Décoloration maculaire jaune à orangée	Plis palmaires et digitaux	Reliée à accumulation remnants de VLDL et CM Type III Éliminer autres pathologies : CBP Myélome multiple Hypothyroïdie Diabète	Résolution en plusieurs mois
Plan relié à choléstase	Décoloration sous forme de plaques beiges à orangées Extension en - dehors des plis palmaires	Mains Pieds Rarement ailleurs	Accumulation lipoprotéine X CBP Atrésie biliaire	Évolution vers lésions gris terne Correction avec traitement condition sous-jacente

Plan diffus	Décolorations maculaires jaunes, orangées à brunâtres Plus rarement plaque	Tronc et cou Atteinte symétrique Aisselles Fesses	Lipides normaux Éliminer autres pathologies : Dysglobulinémie Paraprotéinémie Granulomatose éosinophilique Arthrite rhumatoïde	Évolution très variable
Xanthélasma	Plaque jaunâtre à gris	Paupières et contour oculaire	Rechercher autres types de xanthes pour orienter diagnostic Variante de la normale Grossesse	Possible marqueur risque CV augmenté Possible marqueur risque de stéatose hépatique
Arcs cornéens	Infiltrat gris-jaune dans la périphérie de la cornée	Débute dans le haut et le bas de la cornée pour devenir circonférentiel	Rechercher autres types de xanthes pour orienter diagnostic Variante de la normale	
Tendineux	Nodule sous-cutané avec peau d'apparence normale Infiltrats présents dans les tendons, les fascias et le périoste	Tendons d'Achille Extenseurs des doigts Parfois coudes et tubérosités tibiales	Relié à LDL ou stérols HF Hyperapobétalipoprotéinémie β-sitosterolémie Xanthomatose cérébrotendineuse Dysbétalipoprotéinémie (rare) Éliminer autres pathologies : PAR Goutte Cholestase	Résolution longue Nécessite souvent thérapie combinée Parfois ténosynovite ou rupture de tendon(s)

CBP : cirrhose biliaire primitive; HF : hypercholestérolémie familiale; LPL : lipoprotéine lipase; PAR : polyarthrite rhumatoïde; Type III : dyslipidémie de type III.

Adapté de (Arbona et Balme, 2010; Cruz et al., 1988; De Schaetzen et al., 2004; Parker, 1985; Zak et al., 2014)

2.4 La dysbêtalipoprotéinémie

2.4.1 Définition

Décrite la première fois dans les années 1950, la dysbêtalipoprotéinémie se caractérise par l'accumulation de β -VLDL d'origine intestinale et hépatique (Mahley et Rall, 2001). La présence d'une apo E défectueuse dans sa capacité de liaison avec les récepteurs des lipoprotéines, LDLR, LRP1 et des récepteurs VLDL (VLDLR), en est la cause la plus fréquente.

La dysbêtalipoprotéinémie semble souvent suivre un patron de transmission autosomique récessif, étant associé à un génotype homozygote pour l'apo E2. Toutefois, la seule présence de l'apoE2 à l'état homozygote n'engendrera pas nécessairement l'expression clinique d'une dysbêtalipoprotéinémie, la présence d'autres facteurs hyperlipémiants étant nécessaire (voir section 2.3.4). La plupart des individus E2/E2 seraient d'ailleurs normolipidémiques, voir hypocholestérolémiques (Mahley et al., 1999). L'hypocholestérolémie reliée au génotype E2/E2 aurait plusieurs explications possibles : régulation à la hausse pour le LDLR au niveau hépatique, perte de l'affinité accrue de l'apo E2 par rapport à l'apo B au niveau du LDLR, liaison préservée en partie au niveau LRP et HSPG, activité diminuée de la LPL et de la HL entraînant une diminution de transformation VLDL en LDL (Mahley et Rall, 2001). Moins de 10 à 15% des homozygotes E2 développeraient une dysbêtalipoprotéinémie si exposés à certains modulateurs de la lipémie, dont les plus fréquemment rencontrés sont l'obésité, le diabète, le syndrome métabolique ainsi que la dysthyroïdie. Toutefois tous les patients avec génotype E2/E2 auraient des β -VLDL en circulation, preuve de la présence d'une apo E anormale (Mahley et Rall, 2000).

Par ailleurs, les homozygotes pour l'apoE2 ne sont pas les seuls individus susceptibles d'exprimer une dysbêtalipoprotéinémie, cette dyslipidémie pouvant aussi être observée chez les hétérozygotes pour l'apoE2 et même chez ceux qui ne sont pas porteurs de l'isoforme E2. Murase en 2012 a par ailleurs soulevé la possibilité de la contribution d'une activité diminuée de la HL pour expliquer en partie l'expression de cette dyslipidémie (Murase et al., 2012).

2.4.2 Prévalence de la maladie

La dysbêtalipoprotéinémie est considérée comme étant une maladie rare avec une incidence évaluée à entre 1 : 5 000 et 1 :2 000 (Mahley et Rall, 2001; Ng et al., 2019). Selon les données actuelles, 1% de la population européenne et nord-américaine serait homozygote E2/E2 (Mahley et al., 1991).

2.4.3 Pathophysiologie de l'athérogénèse dans la dysbêtalipoprotéinémie

Dans la dysbêtalipoprotéinémie, la principale manifestation est l'athérosclérose précoce. Plusieurs facteurs peuvent contribuer au développement de la MCV, certains reliés à l'apo E2 et d'autres en relation avec ses effets sur le métabolisme des lipides. L'intérêt d'en discuter ici est que les xanthomes et l'athérosclérose partagent vraisemblablement certains mécanismes pathophysiologiques (Rapp et al., 1983).

Les anomalies retrouvées au niveau du métabolisme des lipides, dont l'accumulation de remnants de CM et de VLDL, la diminution de l'activité de la HL ainsi que les perturbations au niveau de l'activité des HDL sont des éléments importants dans la pathophysiologie athéromateuse de la dysbêtalipoprotéinémie (Davignon et al., 1999; Mahley et Huang, 1999).

L'autre élément important est la circulation physiologique des lipoprotéines de moins de 70-80 nm de diamètre à travers la paroi artérielle, (Generoso et al., 2019; Nordestgaard et Tybjærg-Hansen, 1992). Comme le contenu en cholestérol des TGRL est jusqu'à 40 fois plus élevé que celui des LDL, elles auront un pouvoir athérogène plus marqué (Peng et al., 2017; Sandesara et al., 2019). La rétention des remnants dans l'espace sous-endothélial entraîne l'activation des monocytes et la migration des leucocytes.

Un autre élément physiopathologique est la présence de concentrations élevées d'AG oxydés en plus des TGRL qui contribuent à activer la sécrétion de diverses interleukines (IL-1, IL-6 et IL-8), de cytokines (TNF- α) et de molécules d'adhésion proathérogènes (ICAM, VCAM) (Wang et al., 2009) ainsi qu'à activer l'inflammasome NLRP1 (Bleda et al., 2016). L'activation des plaquettes et leur agrégation de même que l'activation de certains facteurs de coagulation et

l'inhibition de la fibrinolyse viennent également contribuer à la progression de l'athérosclérose (Klein et al., 2001; Olufadi et Byrne, 2006).

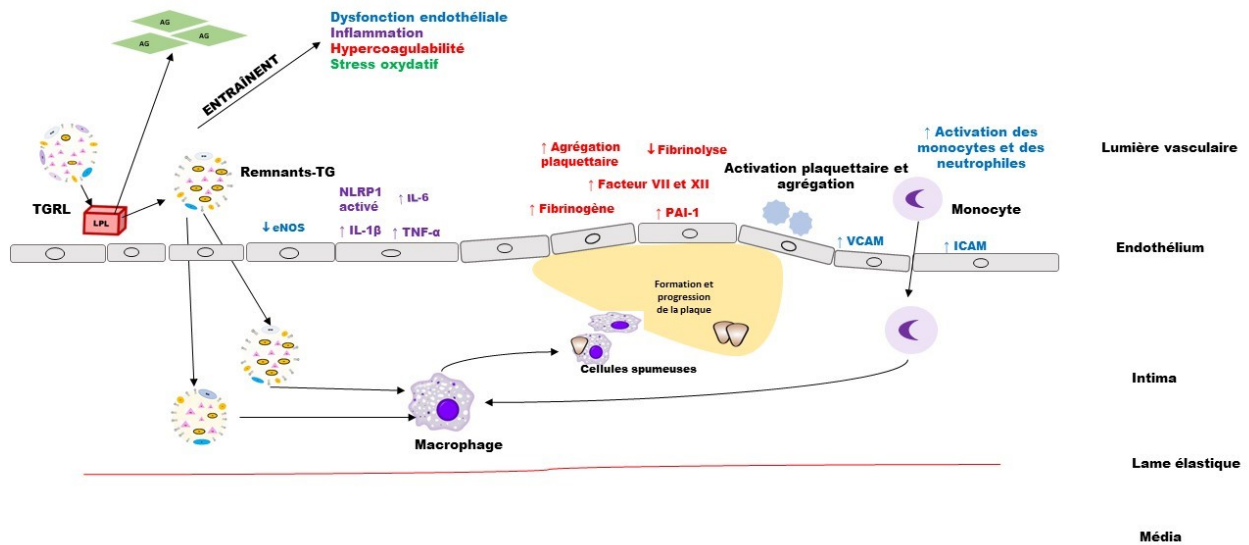


Figure 11. – Pathophysiologie de l'athérosclérose dans la dysbétalipoprotéïnémie

Les TGRL et leurs remnants, associés à l'effet direct de l'apoE2, favorisent l'apparition d'athérosclérose précoce. Les remnants peuvent pénétrer dans l'espace sous-endothélial où ils sont retenus par leur liaison aux protéoglycans ou oxydés pour ensuite être captés par les macrophages via les récepteurs scavenger (SR-A, SR-B1, CD36). Des cellules spumeuses sont ainsi formées évoluant éventuellement vers des plaques athéromateuses. Les remnants et les AG oxydés entraînent l'activation de cytokines, d'interleukines, d'intégrines, de régulateurs pro-inflammatoires en favorisant également la production d'espèces réactives de l'oxygène (ROS). Un déséquilibre sera créé au niveau de la coagulation avec augmentation de l'agrégation plaquettaire et de la thrombose et l'inhibition de la thrombolyse. L'apoE jouerait un rôle direct sur l'agrégation plaquettaire. Les cellules musculaires activées migrent vers l'intima et contribuent également au développement de la plaque athéromateuse.

Légende : ○ apolipoprotéine; ♡ cholestérol estérifié; ♥ cholestérol libre; ⚪ phospholipide; ⚫ triglycéride

AG : acides gras; CETP : protéine de transfert des esters de cholestérol eNOS: oxyde nitrique synthase; ICAM-1: molécule d'adhésion intracellulaire; HL : lipase hépatique; IL: interleukines; LDL: lipoprotéine de faible densité; LPL : lipoprotéine lipase; NLRP1 : *Nod-like receptor/nucleotide binding domain/leucine rich repeat containing 1*; PAI-1: inhibiteur de l'activateur du plasminogène 1; TG : triglycérides; TGRL : lipoprotéines riches en triglycérides; TNF-α: facteur de nécrose tumorale; VCAM-1: molécule d'adhésion cellulaire vasculaire 1.

Adapté de (Bernelot Moens et al., 2017; Generoso et al., 2019; Peng et al., 2017)

2.4.4 Facteurs favorisant l'expression clinique

L'expression clinique de la dysbêtalipoprotéïnémie est modulée par la présence de différents facteurs génétiques, hormonaux et environnementaux. L'augmentation de la production de chylomicrons ou de VLDL, la diminution de l'élimination de ceux-ci ou une lipolyse compromise des TGRL viendront contribuer à l'apparition des anomalies lipidiques. La modulation du LDLR à la baisse pourrait également y contribuer (Mahley et Rall, 2000). Récemment, il a également été proposé que la diminution de l'élimination des TGRL par le récepteur HSPG pourrait être un autre facteur favorisant l'expression de cette dyslipidémie (Koopal, Marais, Westerink, et al., 2017).

Au niveau génétique, les facteurs identifiés comme favorisant l'expression de la dysbêtalipoprotéïnémie sont : la dyslipidémie mixte familiale combinée, l'HF, l'hypertriglycéridémie familiale et certaines mutations au niveau de la LPL ou de la HL. Parfois une anomalie au niveau de l'apo CIII ou de l'apo AV peut également y être associée (Henneman et al., 2009; Marais et al., 2014). Une augmentation de l'activité de la CETP pourrait également contribuer et favoriser l'expression d'une dysbêtalipoprotéïnémie. Par ailleurs, il a été rapporté que 25% des patients avec HF hétérozygote et ayant un allèle E2 développeront une dysbêtalipoprotéïnémie et, si 2 allèles E2 sont présents, la majorité des patients auront cette forme de dyslipidémie (Hopkins et al., 2014; Hopkins et al., 1991).

L'hypothyroïdie, la résistance à l'insuline, le diabète, la grossesse ainsi que le manque d'estrogène pourront également contribuer au développement de la maladie (Marais et al., 2014). Au niveau environnemental, l'âge, le sexe, la diète, l'obésité, la consommation d'alcool et certaines médications ou drogues moduleront l'expression clinique. De plus, certaines maladies, telles les paraprotéïnémies, le lupus érythémateux ainsi que certains syndromes myéloprolifératifs entraîneront des dysbêtalipoprotéïnémies secondaires (Burnside et al., 2005; Chee et al., 2005; Kei et al., 2015).

2.4.5 Manifestations cliniques

La dysbêtalipoprotéïnémie se manifeste rarement avant l'âge adulte ou avant la ménopause chez la femme (Brewer et al., 1983). Ses manifestations cliniques visibles

comprennent des xanthomes tubéreux, des plis palmaires orangés, considérés pathognomoniques, et également des xanthomes plans et tendineux. Les gens atteints présentent un risque augmenté de maladie cardiovasculaire précoce ou de pancréatite. La maladie vasculaire périphérique (MVAS) est la principale expression clinique au niveau cardiovasculaire de même que la maladie coronarienne (MCAS). On rapporte que jusqu'à 20% des patients auraient une atteinte du lit vasculaire coronarien en plus de leur MVAS (Marais et al., 2014).

Le bilan lipidique à jeun des patients démontre une dyslipidémie mixte avec augmentation du CT, des TG et des LDL, habituellement avec des valeurs de CT de l'ordre de 6,48 à 11,65 mmol/L et de 2,8 à 10,17 pour les TG (Kei et al., 2015). De plus, de façon intéressante, le CT et les TG exprimés en mg/L sont sensiblement égaux (ratio de 2 : 1 en mmol/L). Le LDL mesuré est inférieur au LDL calculé chez les patients, puisque les IDL circulantes sont calculés comme faisant partie des LDL. Selon l'équation de Friedewald utilisée habituellement pour le calcul des LDL (Friedewald et al., 1972), on assume l'absence de CM en circulation et un ratio de contenu en TG/cholestérol de 5/1 pour les VLDL. Ce ratio est moindre dans les cas de dysbêtalipoprotéïnémie, entraînant une surestimation de LDL.

Il est important de noter que la composition de certaines lipoprotéines se trouve modifiée (Corsetti et al., 2016; Corsetti et al., 2018; Mahley et al., 1999; Mahley et Rall, 2001; Marais, 2019) :

- Les β -VLDL sont enrichis en CE et relativement délesté en TG;
- Les β -VLDL ont un contenu similaire en protéines mais avec une diminution des apo C et une augmentation de l'apo E;
- La fraction « IDL » comprend des molécules d'apo 48 d'origine intestinale secondairement au catabolisme prolongé des remnants;
- La mesure de l'apo B est en général normale, parfois augmentée;
- La mesure de l'apo E est en général augmentée;
- Le HDL et l'apo AI sont diminués;

- Le ratio apo AII/HDL est augmenté;
- Le HDL est de plus petite taille.

D'autres éléments intéressants peuvent venir s'ajouter au tableau clinique, dont :

- 50% des patients auront une hyperuricémie mais seulement 4% développeront une goutte;
- Une intolérance aux hydrates de carbone est fréquente mais l'incidence de diabète serait moins élevée alors que l'insuline est souvent augmentée de même que l'indice d'insulinorésistance
- La mesure de la protéine-C réactive serait normale.

2.4.6 Critères diagnostiques

On doit suspecter la présence d'une dysbêtalipoprotéïnémie lorsque le bilan lipidique conventionnel démontre la présence d'une dyslipidémie mixte. Par contre, le diagnostic de la dysbêtalipoprotéïnémie est un défi pour la plupart des cliniciens car le « gold standard » pour son diagnostic demeure l'ultracentrifugation des lipoprotéines avec la β -quantification et la démonstration de la présence de VLDL enrichis en cholestérol, ce qui est disponible uniquement dans les laboratoires spécialisés (Boot et al., 2020; Koopal, Marais, Westerink, et al., 2017). Également d'autres examens en laboratoire spécialisé peuvent s'avérer utiles, avec des sensibilités et spécificités variables dans leur valeur diagnostique pour la dysbêtalipoprotéïnémie, tels que l'électrophorèse des lipoprotéines, la chromatographie, la résonance magnétique nucléaire, l'isoélectrofocalisation des VLDL ou la détermination du génotype de l'apoE par l'amplification en chaîne par polymérase (PCR) (Marais, 2019; Ramasamy, 2018).

Il existe également différents critères utilisés pour le diagnostic mais actuellement il n'y a pas de consensus clair retrouvé dans la littérature. Le tableau 8 énumère les différents critères utilisés ainsi que leur sensibilité et spécificité, de même que leur critère d'utilisation.

Tableau 8. – Critères suggestifs ou diagnostiques de la dysbêtalipoprotéinémie

	Critères utilisés Type III dyslipidémie	Conditions d'utilisation	Sensibilité Spécificité
Électrophorèse sur gel en gradient dénaturant (DGGE)	Présence de lipoprotéines de la taille des VLDL et IDL		89,0% 100%
Électrophorèse sur gel d'agarose	Présence de bandes larges en zone β	Analyse subjective Non fiable si TG \leq 1,70 mmol/L Non fiable si CT \leq 5,18 mmol/L	50,0% ND
CT/TG (mmol/L)	\approx 2,0 (1 si exprimé en mg/L)		ND
Apo B/TC (g/mmol)	< 0,15		89,0% 93,0-98,0%
CT/Apo B (mmol/g)	\geq 6,55 \geq 6,09		92,0% 94,5% 96,8% 89,5%

TG/apo B (mmol/g)	< 10,0	Permet la distinction entre types I, IV et V	ND
NonHDL/apo B (mmol/g)	≥ 2,6	Population japonaise	ND
NonHDL/apo B (mmol/g)	≥ 4,91 ≥ 3,89		96,8% 95,0% 94,8% 66,1%
VLDL-C/VLDL-TG	≥ 0,35		82,0% 94,0%
VLDL-C/VLDL-TG	≥ 0,95	Si TG < 5,0 mmol/L et CT > 5,18 mmol/L	ND
VLDL-C/TG total	≥ 0,57 suggestif ≥ 0,69 probable	Si TG > à 1,7 mmol/L et < à 11,3 mmol/L	ND
Apo E/Apo B	≥ 0,09		95,0% 88,0%
Apo E (mg/L)	> 40	Absence possible d'apo E selon mutation présente Non fiable si TG très élevés	ND
Apo E/apo CIII	> 0,9		72,0% 72,0%

RLP (mmol/L)	$\geq 0,78$		ND
RLP-C/TG	$\geq 0,23$	Détection β -VLDL	ND
Algorithme de Sniderman (Sniderman et al., 2007)	TG > 75 percentile TC/apo B $\geq 6,2$ TG/apo B < 10		95,2% 91,4%
Algorithme de Graaf et Sniderman (de Graaf et al., 2008)	Apo B < 1,2 g/L TG > 1,5 mmol/L TG/Apo B < 10 TC/apo B > 6,2		84,1% 93,1%
Algorithme de Paquette (Paquette et al., 2020)	CT $\geq 5,2$ et TG $\geq 2,0$ mmol/L Non-HDL/apo B $\geq 3,69$ Apo E génotype ou VLDLC/TG $\geq 0,69$		94,8% 99,6%
Apo B48/TG	$\geq 0,09$	Possiblement utile si patient sous traitement	ND
Mesure des remnants (RLP-C) (mmol/L)	$\geq 0,78$		ND
RLP-C/TG	$\geq 0,23$		ND

Apo : apolipoprotéine; CT : cholestérol total; HDL : lipoprotéine de haute densité; IDL : lipoprotéine de densité intermédiaire; LDL : lipoprotéine de faible densité; ND : non disponible; RLP : *remnants like particles*; RLP-C : contenu en cholestérol des *remnants like particles*; TG : triglycéride; VLDL : lipoprotéine de très faible densité; VLDL-C : contenu en cholestérol des lipoprotéines de très faible densité; VLDL-TG : contenu en cholestérol des lipoprotéines de très faible densité.

Adapté de (Ahmed et al., 2017; Blom et al., 2003; Blom et al., 2005; Boot et al., 2020; Boot et al., 2019; de Graaf et al., 2008; Fredrickson et al., 1975; Hazzard et al., 1972; Koopal, Marais, Westerink, et al., 2017; Kushwaha et al., 1977; März et al., 1993; Mishkel et al., 1975; Murase et al., 2010; Nakajima et al., 2007; Pallazola et al., 2020; Paquette et al., 2020; Sniderman et al., 2007; Todo et al., 2004; Yuasa-Kawase et al., 2012).

2.4.7 Traitement de la maladie

Le traitement de la dysbétalipoprotéïnémie repose d'abord sur l'identification des facteurs favorisant son expression et leur correction. Une alimentation réduite en hydrates de carbone et en gras, une réduction de la consommation d'alcool, le maintien d'un poids santé ainsi que la pratique régulière d'activité physique peuvent collectivement contribuer à diminuer les TG de l'ordre de 60%. La modification des habitudes de vie revêt donc une importance capitale pour ces patients et demeure encore aujourd'hui la pierre angulaire du traitement (Sandesara et al., 2019) (Tableau 9).

Les fibrates et les statines sont les principaux médicaments utilisés afin de réduire les TG. Les différentes formes d'oméga-3 sont actuellement à l'étude afin d'évaluer leur potentiel à diminuer les TG ainsi que les événements cardiovasculaires et, actuellement, seul l'éthyle icosapent a démontré un bénéfice à ce niveau (Bhatt et al., 2019). D'autres molécules sont également en développement, dont le pémafibrate, les inhibiteurs de l'apoCIII et de l'ANGPTL3 (Sandesara et al., 2019).

Il est important de noter que la cible thérapeutique dans ce type de dyslipidémie est le non-HDL puisque le LDL calculé est sous-estimé par l'équation de Friedewald.

Tableau 9. – Interventions thérapeutiques pour le traitement de la dysbétalipoprotéinémie et leurs effets sur les concentrations de TG

Intervention	Réduction des TG
Habitudes de vie	
Modification diète	0,18 mmol/L si diète végétarienne et riche en gras non saturés
	10 à 15% si diète méditerranéenne
Perte de poids	0,003 mmol/L par kg de poids perdu
	Perte de 5 à 10% du poids initial diminue TG de 25%
Exercice	≤ 20% diminution TG avec exercice modéré à intense
	Environ 5% si entraînement contre résistance
Pharmacologique	
Statines	Réduction dose-dépendante de 22 à 45%, si TG de base ≥ 1,7 mmol/L
	Réduction minimale, si TG de base < 1,7 mmol/L
Fibrates	Réduction de 30 à 50%
Niacine	Réduction de moins de 30%
Oméga-3	Réduction de 30 à 50%
En développement	
Pémafibrate	
Inhibiteur apo CIII	
Inhibiteur ANGPTL3	

ANGPTL3 : *angiopoietin-like-3 protein*; Apo : apolipoprotéine; TG : triglycéride

Adapté de (Bhatt et al., 2019; Sandesara et al., 2019)

Chapitre 3 – Objectifs

Les plis palmaires orangés sont actuellement très peu connus par la plupart des cliniciens et leur recherche est très peu répandue, sauf dans les cliniques spécialisées. Jusqu'à présent, ceux-ci ont été considérés pathognomoniques de la dysbêtalipoprotéïnémie, bien que différentes observations nous amènent à penser qu'ils ne pourraient pas, à eux seuls, permettre son diagnostic.

L'objectif premier de ce mémoire est de revoir la prévalence des plis palmaires orangés et leur association avec la dysbêtalipoprotéïnémie. Le deuxième objectif est de revoir les éléments cliniques ainsi que biochimiques pouvant être associés à leur expression. En absence de dysbêtalipoprotéïnémie, selon l'hypothèse proposée, l'accumulation de remnants pourrait-elle avoir un rôle? Finalement, suite à l'étude des facteurs potentiellement impliqués dans la formation des plis palmaires orangés, ouvrir une discussion quant à l'opportunité de les inclure dans l'évaluation du risque cardiovasculaire en tant que marqueurs de la présence d'une accumulation accrue de remnants de TGRL.

Chapitre 4 – Article 1

4.1 Avant-Propos :

Titre de l'article :

« Palmar striated xanthomas in clinical practice »

Auteurs :

Nathalie Roy MD, Daniel Gaudet MD PhD, Diane Brisson PhD

Statut de l'article :

Soumis pour publication dans « Journal of Clinical Lipidology » et en cours de révision

Ce chapitre comprend les résultats de mes travaux dans le cadre de ma maîtrise. Ceux-ci concernent l'analyse d'une cohorte de patients incluses dans un projet intitulé : « Étude des déterminants de l'hypertriglycéridémie et des risques cliniques, métaboliques et socioéconomiques associés », dirigé par le Docteur Daniel Gaudet et l'équipe d'Écogène 21.

Grâce à l'expertise du Docteur Gaudet ainsi que de la Docteure Diane Brisson, mes travaux ont été orientés vers l'analyse statistique des caractéristiques biochimiques et cliniques des patients de même que l'évaluation diagnostique des sujets présentant des plis palmaires orangés dans une cohorte de plus de 3000 patients.

Personnellement, j'ai fait les analyses statistiques, l'évaluation diagnostique des sujets ainsi que leur analyse. Finalement, j'ai rédigé l'article sous la supervision des co-auteurs.

4.2 Résumé (traduction française)

« Les plis palmaires orangés en pratique clinique »

Introduction: Les xanthomes plan palmaires sont des lésions maculaires, sous-cutanées, conférant une coloration jaune à orangée des plis palmaires ainsi que des plis digitaux, caractérisant la dysbêtalipoprotéïnémie (dyslipidémie de type III), une pathologie associée avec une résistance à l'apolipoprotéine (apo) E ainsi qu'une accumulation soutenue de particules remnants de lipoprotéines riches en triglycérides (TGRL), les lipoprotéines de densité intermédiaire (IDL). Malgré le fait que l'accumulation d'IDL puisse survenir dans des conditions interférant avec l'hydrolyse ou la clairance des lipoprotéines riches en TG, la présence des plis palmaires orangés n'a pas été évaluée systématiquement parmi le spectre de maladies lipidiques potentiellement associées à une accumulation soutenue ou récurrente de particules remnants.

Objectif : Le but de cette étude était d'évaluer l'occurrence des plis palmaires orangés chez des patients exprimant un large spectre de maladies lipidiques allant de la forme très sévère d'HF, l'HF homozygote, jusqu'à une forme très sévère d'hypertriglycéridémie, la chylomicronémie.

Méthode : Cette étude comprenait 3 382 patients Caucasiens adultes (1 586 hommes et 1 526 femmes) atteints d'une dyslipidémie allant d'une hypertriglycéridémie sévère à une hypercholestérolémie sévère. Les variables en catégorie ont été comparées en utilisant le test de χ^2 de Pearson, tandis que des analyses univariées de variance (ANOVA) ou des tests non paramétriques de Kruskal-Wallis ont été utilisés pour les variables continues.

Résultats: Un total de 5,1% (173/3382) des patients inclus dans l'étude présentaient des plis palmaires orangés, la majorité (67,1%) étant des femmes. Les plis palmaires orangés ont été observés chez 18,8% des patients avec une dysbêtalipoprotéïnémie et aussi chez une proportion significative de patients hypertriglycéridémiques porteurs d'un déficit partiel en LPL ou une chylomicronémie multifactorielle ou bien une HF homozygote. Globalement, 10,7% des patients présentant des plis palmaires orangés ne rencontraient pas les critères d'une dyslipidémie de type III.

Conclusion: Nos résultats suggèrent que, au-delà de la dysbêtalipoprotéïnémie, les plis palmaires orangés peuvent être observés dans un large spectre de maladies lipidiques associées à une accumulation soutenue ou récurrente de remnants.

Mots-clé: Apolipoprotéine E; Diagnostic des dyslipidémies; Plis palmaires orangés; Remnants; Dyslipidémie de type III.

4.3 Résumé en anglais

“Palmar striated xanthomas in clinical practice “

Background : Palmar striated xanthomas (PSX) are macular subcutaneous lesions conferring a yellow-to-orange coloration of palmar and finger creases that characterize type III dysbetalipoproteinemia, a disease associated with apolipoprotein (apo) E resistance and sustained plasma accumulation of triglyceride (TG)-rich lipoprotein remnants (intermediate density lipoproteins, IDL). Although IDL accumulation may occur in any condition interfering with TG-rich lipoprotein hydrolysis or clearance, the presence of PSX has not been systematically assessed across the spectrum of lipid disorders potentially associated with sustained or recurrent remnant accumulation.

Objective : The aim of this study was to assess the occurrence of PSX in a wide spectrum of lipid disorders ranging from very severe hypercholesterolemia (homozygous familial hypercholesterolemia) to very severe hypertriglyceridemia (chylomicronemia).

Methods : This study involved 3,382 dyslipidemic Caucasian adult patients (1,856 men and 1,526 women) covering a wide range of lipid disorders, from severe hypertriglyceridemia to severe hypercholesterolemia. Categorical variables were compared using the Pearson χ^2 statistic, whereas univariate analysis of variance (ANOVA) or nonparametric Kruskal-Wallis were used for continuous variables.

Results: A total of 5.1% (173/3382) of the studied patients presented PSX, a majority of them (67.1%) being women. PSX were observed in 18.8% of patients with type III dysbetalipoproteinemia and also among a significant proportion of hypertriglyceridemic patients

with partial lipoprotein lipase deficiency, multifactorial chylomicronemia or homozygous familial hypercholesterolemia. Overall, 10.7% of patients with PSX did not meet type III diagnosis criteria.

Conclusion: Our results suggest that beyond type III dysbetalipoproteinemia, PSX can be observed in wide spectrum of lipid disorders associated with recurrent or sustained remnant lipoprotein accumulation.

Key words: Apolipoprotein E; Dyslipidemia diagnosis; Palmar striated xanthomas; Remnant lipoproteins; Type III dyslipidemia.

4.4 Article 1: Palmar striated xanthomas in clinical practice

4.4.1 Introduction

Palmar striated xanthomas (PSX) are subcutaneous lesions characterized by a yellowish to brownish coloration of palmar and finger creases (Figure 1) (Nagarajan et al., 2003; Rothschild et al., 2016). Their physiopathology is not well described in the current literature. Extrapolating from the histologic findings related to other kinds of xanthomas, it can be hypothesized that an increased permeability of dermal capillaries to lipids is required to initiate the development of xanthomas. If triglyceride (TG)-rich lipoprotein remnants (intermediate density lipoprotein, IDL) accumulate, the generated inflammatory response can lead to the formation of foam cells and the recruitment of inflammatory cells to form PSX (Braun-Falco, 1973; Hu et al., 1982; Rapp et al., 1983; Walton et al., 1973).

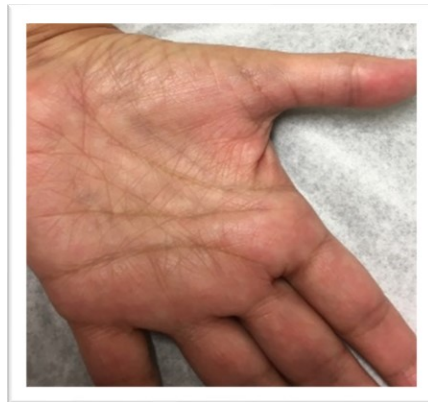


Figure - 1 Palmar striated xanthomas

A significant proportion of untreated patients with dysbetalipoproteinemia (type III) present PSX, (Blom et al., 2005; Brewer et al., 1983), a clinical sign often referenced as pathognomonic of this disorder. Type III, a disease characterized by accumulation of remnants (IDL) in the plasma, is a highly atherogenic hyperlipidemia associated with increased peripheral and coronary artery disease risks (Mahley et Rall, 2001; Marais et al., 2014). This remnant disease is most often associated with apolipoprotein (apo) E resistance, and requires the presence of factors leading to an overproduction or a decrease of clearance of remnants, such as obesity, type

2 diabetes (T2D) or other factors. The genetic basis of Apo E resistance is well documented and is most often (but not always) associated with polymorphisms in the APOE gene. There are 3 main gene variants, APOE2, APOE3 and APOE4 coding for corresponding apoE isoforms, the most frequent in all populations being apoE3. Compared to apoE3, apoE2 differ by one amino acid at position 158. This modification causes apoE2 difficulties in binding to the low-density lipoprotein receptor (LDLR), LDLR-related protein (LRP) and heparan sulphate proteoglycans (HSPG), which may ultimately lead to remnant accumulation (Marais, 2019; Marais, 2015).

However, remnant accumulation is not restricted to type III. It may also occur in any condition recurrently or sustainably interfering with TG-rich lipoproteins hydrolysis or remnant clearance, including post-prandial dyslipidemia and chylomicronemia, partial lipoprotein lipase (LPL) deficiency or severe refractory familial hypercholesterolemia (FH), including homozygous FH (HoFH). The aim of this study was to assess the occurrence of PSX in patients with different lipid-lipoproteins disorders potentially associated with remnant accumulation.

4.4.2 Material and Methods

4.4.2.1 Subjects and clinical data

This study included 3,382 adult Caucasians. All subjects agreed to participate in studies on genetic determinants of type 2 diabetes (T2D) or coronary artery disease (CAD). Physical exam including the assessment of the presence of PSX was performed by experienced lipidologists in a specialized center. Type III diagnosis was confirmed by the presence of ≥ 3 of the following criteria: 1) TG ≥ 1.7 mmol/L, 2) TG/ apo B < 10 mmol/g, 3) total cholesterol/apoB ≥ 6.2 mmol/g, 4) very-low density lipoprotein (VLDL)-cholesterol/TG ≥ 0.5 , 5) apoE2/E2 genotype as well as 6) the presence of PSX or tuberous xanthomas (Mahley et Rall, 2001) (Table 1). T2D was defined using Diabetes Canada clinical practice guidelines (Diabetes Canada Clinical Practice Guidelines Expert et al., 2018). Waist girth was measured according to the procedures of the Airlie conference (Lohman et al., 1988). Obesity was defined as a body mass index (BMI) ≥ 30 kg/m². Metabolic syndrome was diagnosed by the presence of $\geq 3/5$ of the following: 1) waist circumference > 88 cm for women or > 102 cm for men, 2) TG > 1.7 mmol/L, 3) high-density lipoprotein (HDL)-cholesterol < 1.3 mmol/L for women or < 1.0 mmol/L for men, 4) high blood

pressure defined as $\geq 130/85$ mmHg (or treatment for blood pressure) or 5) blood glucose ≥ 5.6 mmol/L (Alberti et al., 2009). The simplified Canadian definition of familial hypercholesterolemia (FH) and molecular diagnosis were used to confirm the FH diagnosis (Ruel et al., 2018), whereas multifactorial (MCS) and familial chylomicronemia syndrome (FCS) diagnosis was based on molecular analyses and diagnosis scoring systems (Moulin et al., 2018; Tremblay et al., 2020). Drug-naive lipid profiles were available for 2,837 (84%) patients, while other patients received either statins (74.3%), fibrates (26.3%), ezetimibe (4.8%), resins (4.8%) or niacin (2.7%). Of these patients, 12.2% received more than one class of medications. Subjects gave their informed consent to participate in this study and were assigned a code that systematically de-identifies all clinical data (Gaudet et al., 1999). This project was approved by the Chicoutimi Hospital Ethics Committee and IRB Services (now Advarra). Written informed consent was obtained from each patient. The work has been carried out in accordance with The Code of Ethics of the World Medical Association (Declaration of Helsinki).

Table 1 Diagnostic criteria for type III dyslipidemia in this study

Presence of at least 3 of the following criteria:

- TG ≥ 1.7 mmol/L
- TG/apoB < 10 mmol/g
- TC/apoB ≥ 6.2 mmol/g*
- VLDL-C/TG ≥ 0.5
- ApoE2/E2 genotype
- Presence of palmar striated xanthomas or tuberous xanthomas

* In mg/dL, TC and TG levels are similar.

ApoB: apolipoprotein B100 measured on delipidated plasma; ApoE2/E2: homozygous for allele E2; TC: total cholesterol; VLDL-C: very-low-density lipoprotein cholesterol; TG: triglycerids.

4.4.2.2 Biochemical analyses

Blood samples were obtained after a 12-hour overnight fast from the antecubital vein into vacutainer tubes containing EDTA. Cholesterol, TG and glucose levels were measured by

enzymatic assays on a CX7Analyser (Beckman, Fullerton, CA, USA)(McNamara et Schaefer, 1987). Total cholesterol was determined in serum and HDL after precipitation of VLDL and LDL ($d > 1.006$ g/ml) in the infranatant with heparin and manganese chloride ($MnCl_2$). Serum LDL cholesterol levels were estimated using the Friedewald formula (Friedewald et al., 1972) unless the TG level was > 4.5 mmol/L, in which case a direct measurement was used (Chen et al., 2010). For a subsample of 1,118 patients, VLDL particles ($d < 1.006$ g/mL) were isolated by ultracentrifugation, whereas the HDL subfraction was obtained after precipitation of LDL with dextran sulfate and $MnCl_2$. Cholesterol and TG levels were measured in each subfractions (Havel et al., 1955). ApoB levels were determined using nephelometry, and non-esterified fatty acids (NEFA) levels were determined using enzymatic assay. Serum glycerol concentrations were measured with an analyzer Technicon RA-500 (Bayer Corporation), and enzymatic reagents were obtained from Randox (Randox Laboratories). The remnant cholesterol, defined as the cholesterol content of TG-rich remnant lipoproteins, was estimated by [total cholesterol – (LDL-cholesterol + HDL-cholesterol)] (Varbo, Benn, Tybjaerg-Hansen, Jorgensen, et al., 2013).

4.4.2.3 Genotyping

ApoE genotyping was performed using a restriction fragment length polymorphism (RFLP) analysis with the Hha I restriction enzyme. After cleavage of amplified sequences in specific regions, the DNA fragments were separated by electrophoresis on a polyacrylamide gel (J. Hixson et D. Vernier, 1990). The presence of FCS and FH-causing mutations in the LPL and LDLR genes, respectively, was identified using a mismatch polymerase chain reaction-restriction fragment length polymorphism (PCR-RFLP) as previously described (Bergeron et al., 1992; Couture et al., 1998; Ma et al., 1992; Normand et al., 1992; Vohl et al., 1995).

4.4.2.4 Statistical analysis

Categorical variables were compared using the Pearson χ^2 statistic, whereas group differences for continuous variables were examined with a univariate analysis of variance (ANOVA) or nonparametric Kruskal-Wallis tests followed by Game-Howell tests when the homogeneity of the variance was not respected. The statistical significance level was set at $p <$

0.05. All statistical analyses were performed with the SPSS package (release 25.0, SPSS, Chicago III).

4.4.3 Results:

Table 2A shows that 5.1% (173/3,382) of the study subjects presented PSX, most of them (67.1%) being women. The BMI and mean fasting glucose levels were significantly higher in patients with PSX ($p=0.001$). A total of 18.0% of patients with PSX were homozygote for APOE2 whereas 44.8% were heterozygotes for APOE2 ($p<0.001$).

Table 2A Patients' characteristics according to the presence of palmar striated xanthomas

	Without palmar striated xanthoma n=3,209	With palmar striated xanthoma n=173	p-value
Age (years)	47.7 ± 12.4	48.6 ± 13.0	NS
Female, n (%)	1410 (43.9)	116 (67.1)	<0.001
Menopausal, n (%) ¹	724 (56.6)	69 (64.5)	NS
Waist (cm) ²	91.6 ± 13.5	91.6 ± 13.7	NS
BMI (kg/m ²) ³	27.5 ± 4.8	28.7 ± 5.2	= 0.001
Fasting glucose (mmol/L) * ⁴	5.2 (4.8-5.7)	5.4 (5.0-6.0)	= 0.001
ApoE2, n (%) ⁵	486 (25.6)	77 (44.8)	<0.001
ApoE2/E2 n (%) ⁵	94 (5.0)	31 (18%)	<0.001

ApoE2: presence of one Apolipoprotein E2 allele; ApoE2/E2: homozygous for allele E2; BMI: body mass index.

Among a subsample of (n): 1=1,387; 2=3,055; 3=3,321; 4=3,239; 5=2,068.

NS= p-value > 0.10

Results presented in Table 2B illustrate that the presence of PSX is associated with higher plasma levels of total cholesterol ($p<0.001$), TG ($p<0.001$) and apo B ($p=0.073$), but significantly lower levels of LDL ($p=0.001$). Patients with PSX had significantly higher TG levels in all lipoprotein fractions ($p\leq 0.007$). The occurrence of PSX was also associated with higher levels of remnant cholesterol, free glycerol and non-esterified fatty acid (NEFA) and with higher values of VLDL-

cholesterol/VLDL-TG, VLDL-cholesterol/TG and TG/apo B ratios ($p \leq 0.001$). Similar results were observed when analyses were conducted in women and men separately (data not shown).

Table 2B Lipid profile according to the presence of palmar striated xanthomas, among patients without lipid-lowering medication

	Without palmar striated xanthoma n=2,678	With palmar striated xanthoma n=159	p-value
Total cholesterol (mmol/L)	7.67 ± 2.26	8.93 ± 4.19	<0.001
HDL-C (mmol/L) ¹	1.09 ± 0.37	1.07 ± 0.43	NS
LDL-C ²	5.06 ± 1.95	4.22 ± 2.92	0.001
TG (mmol/L) ^{*3}	2.20 (1.40-4.10)	4.8 (2.3-8.8)	<0.001
Non-HDL-C ^{*4}	6.20 (5.20-7.40)	6.50 (5.50-8.40)	0.009
Apo B (g/L) ⁵	1.28 ± 0.36	1.35 ± 0.47	0.073
NEFA ^{*6}	0.54 (0.40-0.71)	0.59 (0.49-0.77)	0.001
Glycerol ^{*7}	0.07 (0.05-0.10)	0.08 (0.06-0.12)	<0.001
Remnant-cholesterol ^{*8}	0.90 (0.60-1.40)	1.70 (0.84-4.07)	<0.001
CT/ApoB ^{*5}	5.73 (4.97-6.89)	5.70 (5.05-7.66)	NS
TG/ApoB ^{*9}	1.85 (1.15-3.60)	3.61 (1.86-7.29)	<0.001
nonHDL/apoB ^{*10}	4.81 (4.18-5.78)	4.90 (4.14-6.33)	NS
Lipid profile from ultracentrifugation n (1,118)			
	n=970	n=148	
VLDL-TG (mmol/L) [*]	1.72 (0.95-3.09)	2.71 (1.14-4.18)	<0.001
VLDL-C (mmol/L) [*]	1.52 ± 1.75	2.38 ± 2.35	<0.001
LDL-TG (mmol/L) [*]	0.42 (0.32-0.55)	0.48 (0.34-0.64)	0.007
LDL-C (mmol/L)	3.73 ± 1.62	3.71 ± 2.53	NS
HDL-TG (mmol/L) [*]	0.29 (0.24-0.38)	0.36 (0.27-0.45)	<0.001
HDL-C (mmol/L)	0.95 ± 0.32	0.97 ± 0.39	NS
VLDL-C/VLDL-TG [*]	0.59 (0.50-0.71)	0.68 (0.53-0.87)	<0.001
VLDL-C/TG [*]	0.39 (0.33-0.45)	0.44 (0.36-0.57)	<0.001

Data are mean ± standard deviation, unless otherwise specified. ^{*}Median (Interquartile range)

NS= p-value > 0.10

ApoB: apolipoprotein B100 measured on delipidated plasma; C: cholesterol; HDL: high-density lipoprotein; LDL: low-density lipoprotein; NEFA: non-esterified fatty acid; TG: triglycerides; VLDL: very low-density-lipoprotein.

Among a subsample of (n): 1=2,724; 2=2,554; 3=2,835; 4=2,724; 5=1,976; 6=1,487; 7=1,637; 8=2,472; 9=1,974; 10=1,879.

The occurrence of PSX in relation to the clinical diagnosis is shown in Table 3. All genetically confirmed HoFH patients in this study presented PSX. A significant proportion of patients with type III (18.8%) and genetically confirmed partial LPL deficiency (14.1%) also presented PSX. Between 5% and 10% of patients diagnosed with obesity, T2D, hypothyroidism or a full metabolic syndrome had PSX. Some patients with refractory heterozygous FH or with multifactorial chylomicronemia syndrome also presented PSX. We found that 12.8% (5/39) of hypertriglyceridemic patients with myotonic dystrophy presented PSX (data not shown), a feature that has already been reported (Brisson et al., 2005). Overall, 10.7% of patients with PSX in this study did not meet the type III diagnosis criteria.

Tableau 3 Presence of palmar striated xanthomas according to the clinical diagnosis *

	Total n	Without palmar striated xanthoma n (%)	With palmar striated xanthoma n (%)
Obesity	860	795 (92.4)	65 (7.6)
Type 2 diabetes	475	436 (91.8)	39 (8.2)
Metabolic syndrome	1467	1366 (93.1)	101 (6.9)
Partial LPL deficiency	348	299 (85.9)	49 (14.1)
Type III dyslipidemia	799	649 (81.2)	150 (18.8)
Chylomicronemia (FCS/MCS)	27	26 (96.3)	1 (3.7)
Homozygous FH	8	0 (0.0)	8 (100.0)
Heterozygous FH	1185	1155 (97.5)	30 (2.5)
Hypothyroidism	290	262 (90.3)	28 (9.7)

FCS: familial chylomicronemia syndrome; FH: familial hypercholesterolemia; LPL: lipoprotein lipase; MCS : multifactorial chylomicronemia.

*Diagnoses are not mutually exclusive; patients can have more than one diagnosis.

4.4.4 Discussion:

A total of 5.1% of patients included in this study had PSX, including Type III dyslipidemia, HoFH and partial LPL deficiency. The presence of PSX was also observed among 5 to 10% of patients with obesity, T2D, hypothyroidism or metabolic syndrome and in some patients with heterozygous FH or severe hypertriglyceridemia (chylomicronemia). PSX were observed despite the absence of type III dyslipidemia diagnosis criteria in more than 10% of patients. Various criteria and algorithms have been supportive to diagnosis of type III dyslipidemia (Fredrickson et al., 1975) (Boot et al., 2019) (Mishkel et al., 1975) (Fredrickson et al., 1975). Using either the Sniderman or the Frederickson algorithm criteria (de Graaf et al., 2008) (Fredrickson et al., 1975) in the current study did not change the observation that PSX could be observed in conditions other than type III dyslipidemia. In this study, PSX were observed in a diversity of lipid disorders potentially associated with remnants (IDL) accumulation. In addition, not all patients who fulfill type III diagnosis criteria have PSX. The proportion of type III patients with PSX in this study is however lower than that observed in previous studies where a prevalence between 20 to 72% was reported (Blom et al., 2002; Blum, 2016; Koopal, Marais et Visseren, 2017).

In the current study, the prevalence of APOE2 in patients with PSX was approximately 50%, among which 20% were homozygotes. In the Blom's cohort, other genotypes than APOE2 explained 51% of type III cases (Blom et al., 2002). Although it is well documented that APOE2 homozygosity importantly confer susceptibility to apoE resistance (Blom et al., 2005), our results are in accordance with the view that other factors can contribute to remnants accumulation and to the pathophysiology leading to the formation of PSX as proposed by Murase et al. (Murase et al., 2012).

PSX are macular yellowish coloration of the palmar and finger creases that can easily be missed if not looked for. The pathophysiology underlying the occurrence of this finding is not fully understood and poorly described in the literature. Walton et al. proposed that the palmar distribution of striated xanthomas could be related to minor traumas secondary to the pressure loading to which they are exposed. These repeated trauma, associated with remnant-induced

inflammation, would ultimately lead to an increase in vascular endothelial permeability and leakage of lipids through the vascular endothelial wall (Marais, 2015; Walton et al., 1973). The accumulation of intra- and extra-cellular lipids associated with the inflammation would ultimately lead to the progression of the lesion and formation of palmar striated xanthomas. Considering that the cholesterol content of TG-rich lipoprotein is behind the inflammatory response associated with dyslipidemia and that type III is one of the best models of remnant accumulation (mostly IDL), our results are consistent with the fact that remnants concentrations might predispose to PSX.

The results of this study suggest that various elements characterizing a large spectrum of lipid-lipoprotein disorders may contribute to remnant accumulation and to the expression of PSX in the absence of type III. Remnants accumulate secondarily to an increase of TG-rich lipoprotein production or a decrease of clearance (Figure 2). Several lipid-lipoprotein disorders can lead to sustained or recurrent remnant accumulation, including partial LPL deficiency (genetic or functional), severe FH, including HoFH, hepatic lipase deficiency, HDL-related disorders and multifactorial hypertriglyceridemia (Marais et al., 2014). Clinical phenotypes, such as obesity, high blood glucose, diabetes, metabolic syndrome and hypothyroidism, are potential modulators of remnant production or clearance. In patients with chylomicronemia (sustained TG concentration > 10 mmol/L), the ability to accumulate remnants depends on the underlying cause and the residual LPL activity available. Patients with complete LPL deficiency (familial chylomicronemia syndrome, FCS) are physiologically unable to produce remnants. Thus, the presence of PSX in a patient with chylomicronemia suggests the diagnosis of multifactorial chylomicronemia syndrome (MCS), which is more frequent than FCS and is associated with some residual LPL activity.

	CM	CM-re	VLDL	Remnant (IDL)	LDL
FCS	■				
MCS	■	■	■	■	■
Partial LPL-D				■	■
Type III		■	■	■	■
Heterozygous FH					■
Homozygous FH					■
FCHL			■	■	■

Figure - 2 Remnants and other lipoproteins accumulation according to the type of lipid disorders.

CM: chylomicron; CM-re: chylomicron-remnants; FCHL: familial combined hyperlipidemia; FCS: familial chylomicronemia syndrome; FH: familial hypercholesterolemia; IDL: intermediate density lipoprotein; LDL: low density lipoprotein; MCS: multifactorial chylomicronemia syndrome; VLDL: very low density lipoprotein

The presence of PSX has been previously reported in severe FH (Carmena et al., 2000; Daroach et Mahajan, 2019; Hopkins et al., 1991; Nestel et al., 1984; Sakuma et al., 1995). PSX have also been observed in other conditions such as primary biliary cirrhosis (Hsu et al., 2005; Macías-Rodríguez et Torre-Delgadillo, 2006; Yang et al., 2017), a disease associated with hepatic lipase (HL) activity reduction. HL deficiency interferes with remnants (IDL) hydrolysis and LDL production. In the later stage, primary biliary cirrhosis can be associated with the accumulation of lipoprotein-X (Lp-X), a phospholipid-rich and TG-poor lipoprotein (Jahn et al., 1985). The contribution of Lp-X to the development of PSX is not documented. Patients with myotonic dystrophy can also exhibit PSX, when the linkage disequilibrium is with APOE2 instead of APOE4 (Brisson et al., 2005). Finally, PSX are observed in patients with multiple myeloma (Burnside et al., 2005; Chee et al., 2005) a disease associated with interference in the catabolism of lipoprotein by the paraprotein (Misselwitz et al., 2010). Except for myotonic dystrophy, these disorders were not represented in our study. However, taken together, these observations suggest that PSX is a clinical sign reflecting the importance of remnant metabolism in health and disease.

The main strength of our study is the large spectrum and the diversity of lipid-lipoprotein disorders studied, the standardized clinical and biochemical phenotyping as well as the availability of genetic data. Our study has limitations however. First, it is a retrospective study performed in a sample issued from a relatively homogeneous Caucasian population. Results must therefore be replicated in larger and more diversified sample. The fact that cholesterol remnant levels were estimated and not directly measured is another limitation to this study (Chen et al., 2020). In our study, lipid-lipoprotein levels were measured fasting. Considering that non-fasting lipid profile can add valuable information on remnant metabolism and the assessment of their transient accumulation, we did not consider the possible contribution of non-fasting lipid profiles to the occurrence of PSX. Fat meal challenges could have been added in this context (Perez-Martinez et al., 2016) and such studies are ongoing. Further analyses, including receiver operating characteristics (ROC) curves are needed to specify the contribution of PSX and other variables to risk stratification.

4.4.5 Conclusion

Not all patients with PSX fulfill the criteria of type III dyslipidemia diagnosis. Our results suggest that a large spectrum of lipid-lipoprotein conditions can be associated with sustained remnant accumulation that might explain the presence of PSX.

Declaration of interest

None

Acknowledgments

We are thankful to all participants and the ECOGENE-21 staff.

Conflicts of interest

Authors have no conflict of interest to disclose in relation with this study.

Funding

This study was supported by ECOGENE-21, a non-for-profit research organization.

References

1. Rothschild, M., et al., *Pathognomonic Palmar Crease Xanthomas of Apolipoprotein E2 Homozygosity-Familial Dysbetalipoproteinemia*. JAMA Dermatol, 2016. **152**(11): p. 1275-1276.
2. Nagarajan, D., P. Boreham, and V. Parfitt, *Palmar striated xanthomas*. Postgraduate Medical Journal, 2003. **79**: p. 690.
3. Braun-Falco, O., *Origin, Structure, and Function of the Xanthoma Cell*. Nutrition and Metabolism, 1973. **15**(1/2): p. 68-88.
4. Walton, K.W., C. Thomas, and D.J. Dunkerley, *The pathogenesis of xanthomata*. the journal of pathology, 1973. **190**(4): p. 271-289.
5. Rapp, J.H., et al., *Lipids of human atherosclerotic plaques and xanthomas: clues to the mechanism of plaque progression*. Journal of Lipid Research, 1983. **24**(10): p. 1329-35.
6. Hu, C.H., R.D. Ellefson, and R.K. Winkelmann, *Lipid synthesis in cutaneous xanthoma*. J Invest Dermatol, 1982. **79**(2): p. 80-5.
7. Brewer, B., et al., *Type III Hyperlipoproteinemia: diagnosis, molecular defects, pathology, and treatment*. Annals of Internal Medicine, 1983. **98**: p. 623-640.
8. Blom, D.J., F.H. O'Neill, and A.D. Marais, *Screening for Dysbetalipoproteinemia by Plasma Cholesterol and Apolipoprotein B Concentrations*. Clinical Chemistry, 2005. **51**(5): p. 904-907.
9. Mahley, R.W. and S.J. Rall, *Type III hyperlipoproteinemia (Dysbetalipoproteinemia): the role of apolipoprotein E in normal and abnormal lipoprotein metabolism*. 8 th ed. The metabolic and molecular bases of inherited disease, ed. C.R. Scriver, et al. Vol. II. 2001, New York: McGraw-Hill Professional. 6338.

10. Marais, A.D., G.A. Solomon, and D.J. Blom, *Dysbetalipoproteinaemia: a mixed hyperlipidaemia of remnant lipoproteins due to mutations in apolipoprotein E*. Crit Rev Clin Lab Sci, 2014. **51**(1): p. 46-62.
11. Marais, A.D., *Apolipoprotein E in lipoprotein metabolism, health and cardiovascular disease*. Pathology, 2019. **51**(2): p. 165-176.
12. Marais, D., *Dysbetalipoproteinemia: an extreme disorder of remnant metabolism*. Curr Opin Lipidol, 2015. **26**(4): p. 292-7.
13. Diabetes Canada Clinical Practice Guidelines Expert, C., et al., *Definition, Classification and Diagnosis of Diabetes, Prediabetes and Metabolic Syndrome*. Can J Diabetes, 2018. **42 Suppl 1**: p. S10-S15.
14. Lohman, T., A.F. Roche, and R. Martorel, *The Airlie (VA) Consensus Conference. Standardisation of anthropometric measurement in*. Human Kinetics Book ed. 1988.
15. Alberti, K.G., et al., *Harmonizing the metabolic syndrome: a joint interim statement of the International Diabetes Federation Task Force on Epidemiology and Prevention; National Heart, Lung, and Blood Institute; American Heart Association; World Heart Federation; International Atherosclerosis Society; and International Association for the Study of Obesity*. Circulation, 2009. **120**(16): p. 1640-5.
16. Ruel, I., et al., *Simplified Canadian Definition for Familial Hypercholesterolemia*. Can J Cardiol, 2018. **34**(9): p. 1210-1214.
17. Tremblay, K., et al., *Dissection of Clinical and Gene Expression Signatures of Familial versus Multifactorial Chylomicronemia*. J Endocr Soc, 2020. **4**(6): p. bvaa056.
18. Moulin, P., et al., *Identification and diagnosis of patients with familial chylomicronaemia syndrome (FCS): Expert panel recommendations and proposal of an "FCS score"*. Atherosclerosis, 2018. **275**: p. 265-272.
19. Gaudet, D., et al., *Procedure to protect confidentiality of familial data in community genetics and genomics research*. Clin Genet, 1999. **55**: p. 259-264.
20. McNamara, J.R. and E.J. Schaefer, *Automated enzymatic standardized lipid analyses for plasma and lipoprotein fractions*. Clinica Chimica acta, 1987. **166**(1): p. 1-8.

21. Friedewald, W.T., R.I. Levy, and D.S. Fredrickson, *Estimation of the Concentration of Low-Density Lipoprotein Cholesterol in Plasma, Without Use of the Preparative Ultracentrifuge*. *Clinical Chemistry*, 1972. **18**(6): p. 499-502.
22. Chen, Y., et al., *A modified formula for calculating low-density lipoprotein cholesterol values*. *Lipids Health Dis*, 2010. **9**: p. 52.
23. Havel, R.J., H.A. Eder, and J.H. Bragdon, *The distribution and chemical composition of ultracentrifugally separated lipoproteins in human serum*. *The Journal of clinical investigation*, 1955. **34**(9): p. 1345-1353.
24. Varbo, A., et al., *Remnant cholesterol as a causal risk factor for ischemic heart disease*. *J Am Coll Cardiol*, 2013. **61**(4): p. 427-436.
25. Hixson, J. and D. Vernier, *Restriction isotyping of human apolipoprotein E by gene amplification and cleavage with HhaI*. *Journal of lipid Research*, 1990. **31**(3): p. 545-548.
26. Vohl, M.C., et al., *Rapid restriction fragment analysis for screening four point mutations of the low-density lipoprotein receptor gene in French Canadians*. *Hum Mutat*, 1995. **6**(3): p. 243-6.
27. Normand, T., et al., *Geographic distribution and genealogy of mutation 207 of the lipoprotein lipase gene in the French Canadian population of Québec*. *Hum Genet*, 1992. **89**(6): p. 671-5.
28. Bergeron, J., et al., *Prevalence, geographical distribution and genealogical investigations of mutation 188 of lipoprotein lipase gene in the French Canadian population of Québec*. *Clin Genet*, 1992. **41**(4): p. 206-10.
29. Ma, Y., et al., *A missense mutation (Asp250----Asn) in exon 6 of the human lipoprotein lipase gene causes chylomicronemia in patients of different ancestries*. *Genomics*, 1992. **13**(3): p. 649-53.
30. Couture, P., et al., *Identification of three mutations in the low-density lipoprotein receptor gene causing familial hypercholesterolemia among French Canadians*. *Hum Mutat*, 1998. **Suppl 1**: p. S226-31.
31. Brisson, D., et al., *Presence of palmar xanthomas in myotonic dystrophy identifies different patterns of linkage disequilibrium between the apolipoprotein E and myotonic dystrophy*

- protein kinase loci*. Genetics in medicine: official journal of the American college of medical genetics, 2005. **7**(3): p. 213-215.
32. Fredrickson, D.S., J. Morganroth, and R.I. Levy, *Type III hyperlipoproteinemia: an analysis of two contemporary definitions*. Annals of internal medicine, 1975. **82**(2): p. 150-157.
 33. Boot, C.S., et al., *Evaluation of the Non-HDL Cholesterol to Apolipoprotein B Ratio as a Screening Test for Dysbetalipoproteinemia*. Clin Chem, 2019. **65**(2): p. 313-320.
 34. Mishkel, M.A., D.J. Nazir, and S. Crowther, *A longitudinal assessment of lipid ratios in the diagnosis of type III hyperlipoproteinaemia*. Clinica Chimica Acta, 1975. **58**(2): p. 121-136.
 35. de Graaf, J., P. Couture, and A. Sniderman, *A diagnostic algorithm for the atherogenic apolipoprotein B dyslipoproteinemias*. Nat Clin Pract Endocrinol Metab, 2008. **4**(11): p. 608-18.
 36. Blum, C.B., *Type III hyperlipoproteinemia: still worth considering*. Progress in cardiovascular disease, 2016. **59**: p. 119-124.
 37. Koopal, C., A.D. Marais, and F.L. Visseren, *Familial dysbetalipoproteinemia: an underdiagnosed lipid disorder*. Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes, 2017. **24**(2): p. 133-139.
 38. Blom, D.J., et al., *Dysbetalipoproteinaemia- Clinical and pathophysiological features*. South Africa Medical Journal, 2002. **92**(1): p. 892-897.
 39. Murase, T., T. Ebara, and M. Okubo, *Hepatic lipase activity is decreased in Japanese patients with type III hyperlipoproteinemia*. Clin Chim Acta, 2012. **414**: p. 185-7.
 40. Daroach, M. and R. Mahajan, *Palmar crease xanthomas in familial hypercholesterolemia*. Int J Dermatol, 2019. **58**(4): p. 491-492.
 41. Sakuma, N., et al., *Coexisting type III hyperlipoproteinemia and familial hypercholesterolemia: a case report*. Metabolism, 1995. **44**(4): p. 460-465.
 42. Carmena, R., et al., *Coexisting dysbetalipoproteinemia and familial hypercholesterolemia. Clinical and laboratory observations*. Atherosclerosis, 2000. **148**(1): p. 113-24.
 43. Hopkins, P.N., et al., *Type III dyslipoproteinemia in patients heterozygous for familial hypercholesterolemia and apolipoprotein E2. Evidence for a gene-gene interaction*. Arterioscler Thromb, 1991. **11**(5): p. 1137-46.

44. Nestel, P.J., M.F. Reardon, and N.H. Fidge, *Homozygous familial hypercholesterolemia occurring with apoprotein E3 deficiency: report of two cases*. *Arteriosclerosis*, 1984. **4**(March-April): p. 124-129.
45. Hsu, J.C., et al., *Xanthoma striatum palmare in a patient with primary biliary cirrhosis and hypercholesterolemia*. *J Gastroenterol Hepatol*, 2005. **20**(11): p. 1799-800.
46. Macías-Rodríguez, R.U. and A. Torre-Delgadillo, *Xanthelasmas and xanthomas striatum palmare in primary biliary cirrhosis*. *Annals of Hepatology*, 2006. **5**(1).
47. Yang, M.Y., et al., *Xanthoma Striatum Palmare in a Patient of Primary Biliary Cirrhosis with Autoimmune Hepatitis*. *Ann Dermatol*, 2017. **29**(3): p. 358-359.
48. Jahn, C.E., et al., *Lipoprotein abnormalities in primary biliary cirrhosis. Association with hepatic lipase inhibition as well as altered cholesterol esterification*. *Gastroenterology*, 1985. **89**(6): p. 1266-78.
49. Burnside, N.J., et al., *Type III hyperlipoproteinemia with xanthomas and multiple myeloma*. *J Am Acad Dermatol*, 2005. **53**(5 Suppl 1): p. S281-4.
50. Chee, L., et al., *Acquired myeloma-associated Type III hyperlipidaemia treated by nonmyeloablative HLA-identical sibling allogeneic stem cell transplant using a donor with essential thrombocythaemia (ET): evidence of engraftment without manifestation of ET in recipient*. *Bone Marrow Transplant*, 2005. **35**(12): p. 1213-4.
51. Misselwitz, B., et al., *Hyperlipidemic myeloma: review of 53 cases*. *Ann Hematol*, 2010. **89**(6): p. 569-77.
52. Chen, J., et al., *Comparison of calculated remnant lipoprotein cholesterol levels with levels directly measured by nuclear magnetic resonance*. *Lipids Health Dis*, 2020. **19**(1): p. 132.
53. Perez-Martinez, P., et al., *Assessment of postprandial triglycerides in clinical practice: Validation in a general population and coronary heart disease patients*. *J Clin Lipidol*, 2016. **10**(5): p. 1163-71.

Chapitre 5- Discussion

5.1 Les plis palmaires orangés

5.1.1 Description des plis palmaires orangés

Les plis palmaires orangés sont facilement manqués lors de l'examen physique si la recherche n'est pas faite de façon systématique (Cruz et al., 1988). Ils se présentent sous la forme d'une coloration maculaire jaune à orangée, rarement brunâtre, des plis palmaires ainsi que digitaux. Le diagnostic différentiel de cette observation est à faire avec la présence de la lipoprotéine-X, une lipoprotéine principalement constituée de phospholipides, de cholestérol, d'albumine, d'apo E, d'apo C mais ne contenant pas d'apo B. Par contre en présence de lipoprotéine X, la lésion cutanée au niveau des paumes des mains sera plutôt sous forme de plaque décolorée blanchâtre à jaunâtre plutôt qu'orangée, et elle s'étendra à l'extérieur des plis palmaires. Cette lésion est associée à une cholestase (CBP ou atrésie biliaire) et dans ce cas, le bilan hépatique viendra confirmer le diagnostic (Cruz et al., 1988; Suzuki et al., 2017). À noter que le cholestérol calculé sera anormalement élevé, la mesure de l'apoB sera basse par rapport à l'augmentation en raison de l'interférence de la lipoprotéine X dans la mesure du cholestérol.

5.1.2 Prévalence et pathophysiologie des plis palmaires orangés dans la dysbêtalipoprotéinémie

Selon la littérature, la prévalence de plis palmaires orangés chez les sujets porteurs de dysbêtalipoprotéinémie est très variable et de l'ordre de 20 à 72% (Blom et al., 2002; Brewer et al., 1983). Dans notre étude, la prévalence de ceux-ci était de 18,8%, soit légèrement sous la prévalence décrite.

Bien que les plis palmaires orangés soient décrits comme une lésion pathognomonique de la dysbêtalipoprotéinémie, leur pathophysiologie est peu connue et se rapporte principalement à des modèles animaux. Se basant sur la pathophysiologie décrite pour les autres types de

xanthomes (Braun-Falco, 1973; Hu et al., 1982; Wilson, 1963; Zak et al., 2014) ainsi que sur celle de l'athérosclérose dans la dysbêtalipoprotéinémie (Peng et al., 2017), il est possible d'émettre des hypothèses sur les mécanismes pouvant mener possiblement à leur formation (section 2.3) dans le contexte d'une dysbêtalipoprotéinémie, mais également d'apprécier si d'autres pathologies pourraient entraîner leur formation.

Le premier élément spécifié dans le développement de xanthomes est la présence d'une concentration élevée de lipides ou la présence de lipoprotéines anormales. Dans le cas de la dysbêtalipoprotéinémie, ce seraient les concentrations élevées de remnants de CM et de VLDL (principalement des IDL) qui viendraient contribuer à la formation des plis palmaires. Abrams et al. ont d'ailleurs décrit un cas de xanthomatose importante avec bilan de cholestérol normal, mais avec démonstration de β -VLDL en circulation, telle que dans la dysbêtalipoprotéinémie (Abrams et al., 1979). En ce sens également, certaines études avec de l'acétate marquée suggèrent que les xanthomes cutanés pourraient synthétiser du cholestérol localement (Hu et al., 1982). Le mécanisme initiateur de cette synthèse n'est cependant pas décrit mais pourrait contribuer à la formation ou à la progression des xanthomes.

Il est important de noter que, tout comme au niveau endothélial, il y a probablement une circulation physiologique des lipoprotéines de type remnants qui peuvent demeurer captives dans le derme. Une fois dans le derme, soit par phagocytose ou par liaison aux récepteurs scavenger des macrophages, il peut y avoir captation par les macrophages des lipoprotéines, entraînant la formation de cellules spumeuses, avec accumulation de lipoprotéines et de cholestérol, et finalement évolution vers des xanthomes palmaires.

Une surexpression des récepteurs scavenger peut entraîner l'accumulation de cholestérol à l'intérieur des macrophages, la formation de cellules spumeuses et vraisemblablement des xanthomes plans, et ce même en présence d'un bilan lipidique normal et d'une électrophorèse des lipoprotéines normale (Giry et al., 1996). Une anomalie à ce niveau pourrait s'ajouter afin de faciliter l'accumulation de cholestérol et de remnants, favorisant ainsi la formation des plis palmaires orangés.

L'accumulation des lipides ou des lipoprotéines dans le cas de la dysbêtalipoprotéinémie, peut être favorisée par une perméabilité vasculaire augmentée. Cette augmentation de la perméabilité au niveau des plis palmaires pourrait être induite par des mouvements de flexion et d'extension répétés induisant des microtraumatismes, et favorisant une réponse inflammatoire, telle que décrite par Walton chez le lapin (Walton et al., 1973). Certains suggèrent d'ailleurs que les microtraumatismes peuvent entraîner la dégranulation des mastocytes présents au niveau du derme et contribuer à l'augmentation de perméabilité pour les lipoprotéines (Ma et Kovanen, 1997).

Bien que la composante histologique inflammatoire semble moins marquée dans les plis palmaires orangés que pour les autres xanthomes (Cruz et al., 1988), les produits issus de la lipolyse des remnants entraînent la formation de cytokines pro-inflammatoires (IL-1 β , TNF- α et IL-6), l'activation de l'inflammasome NLRP1 et la diminution de l'adiponectine. Les produits issus de la lipolyse entraîneront aussi la sécrétion de différentes protéines, dont les sélectines P et E, les molécules d'adhésion (ICAM-1 et VCAM) et de chimiokines (CCL 2), mobilisant les monocytes pour former des macrophages. Les macrophages, une fois activés, contribueront également à la sécrétion de cytokines, chimiokines, molécules d'adhésion impliquées dans le processus inflammatoire. La présence de cholestérol et de cristaux au niveau du derme peut pour sa part entraîner la sécrétion de cytokines de type facteur de stimulation des colonies de macrophages (MCSF) avec activation des monocytes. Tous ces éléments peuvent possiblement contribuer à la formation ou à la progression des xanthomes plans palmaires.

Dans la dysbêtalipoprotéinémie, étant donné la présence d'une apoE dysfonctionnelle, il est plausible de penser que le transport inverse sera affecté, le cholestérol s'accumulera et la formation de cellules spumeuses sera favorisée. Cette hypothèse est reliée à la démonstration dans des études animales que l'apoE normalement a un effet athéroprotecteur en favorisant l'efflux de cholestérol au niveau des macrophages, possiblement par un effet sur la CETP (Kinoshita et al., 2000), cet effet serait absent ou déficient en présence d'apoE2. Outre le taux de HDL bas, toute anomalie de fonctionnalité des HDL pourra contribuer au développement de xanthomes en favorisant l'accumulation de cholestérol au sein des macrophages.

Une autre hypothèse concerne le rôle de l'ACAT. Normalement, l'ACAT présent au niveau des macrophages participe à ré-estérification du cholestérol pour être soumis au transport inverse ou stocké dans des gouttelettes lipidiques à l'intérieur du macrophage. Dans le cas d'un déficit en ACAT et d'une apoE déficiente, chez le modèle animal, l'accumulation de cholestérol libre et de cristaux de cholestérol au niveau du macrophage est toxique et peut entraîner la mort cellulaire. Dans ce modèle, il y a création d'un milieu cutané pro-inflammatoire médiée en partie par la présence des cristaux de cholestérol (Accad et al., 2000; Yagyu et al., 2000). Il est permis de croire que l'apoE défectueuse pourrait jouer un rôle en association avec une déficience fonctionnelle de ACAT dans le développement de plis palmaires orangés. Également, en présence d'une activité accrue de la ACAT, il y aura accumulation de cholestérol estérifié et, la capacité du macrophage pour l'hydrolyse étant dépassée, le macrophage sera également transformé en cellule spumeuse (Yu et al., 2019).

Finalement, les deux dernières hypothèses concernent des anomalies au niveau cutané affectant les plis palmaires et pouvant possiblement prédisposer à la formation de xanthomes. Comme la peau est un organe riche en lipides avec présence de récepteurs nucléaires hormonaux (dont LXR et PPAR), il a été démontré dans le psoriasis qu'une dérégulation au niveau des gènes inflammatoires et métaboliques était impliquée dans la formation des lésions cutanées ainsi qu'au niveau systémique pour diminuer l'apoA1 et favoriser l'inflammation. Cette observation soulève l'hypothèse d'une dérégulation locale possible pour expliquer les plis palmaires orangés (Mehta et al., 2013). L'autre hypothèse s'inspire du fait que la couche cornée est abondante au niveau des paumes de mains, considérant la synthèse de cholestérol, d'apoE, d'apoA1 au niveau cutané et considérant également la présence de récepteur SR à ce niveau : est-il possible que localement l'épiderme et sa couche cornée aient un rôle à jouer dans le développement des stries palmaires orangés? Toutefois, l'exploration de cette hypothèse s'est avérée négative chez la souris (Feingold et al., 1995).

5.1.3 Plis palmaires orangés dans la population étudiée

La cohorte étudiée est une cohorte rétrospective constituée de 3382 patients suivis dans une clinique spécialisée dans le traitement de dyslipidémies. Elle a permis d'identifier 173/3382 patients présentant des plis palmaires orangés correspondant à une prévalence de 5.1% dans cet échantillon.

5.1.3.1 Critères utilisés pour le diagnostic de dysbêtalipoprotéinémie

Pour étudier la présence ou non de dysbêtalipoprotéinémie, nous avons utilisés les critères présentés dans le tableau 10. En raison de certains critères manquants, il a été possible d'établir la présence ou non d'une dysbêtalipoprotéinémie chez 1790 sujets, soit 53% de notre échantillon.

Tableau 10. – Critères diagnostiques de dysbêtalipoprotéinémie utilisés dans l'étude

Présence d'au moins 3 des critères suivants:
<ul style="list-style-type: none">- TG \geq 1,7 mmol/L- TG/ apoB < 10,0 mmol/g- TC/apoB \geq 6,2 mmol/g- VLDL-C/TG \geq 0,5- Génotype apoE2/E2- Présence de plis palmaires orangés ou de xanthomes tubéreux

ApoB: apolipoprotéine B-100 mesuré sur le plasma délipidé; ApoE2/E2: homozygote pour l'allèle E2; CT: cholestérol total; VLDL-C: contenu en cholestérol des lipoprotéines de très haute densité; TG: triglycérides.

Bien que les critères utilisés puissent être discutables puisqu'il n'y a encore aucun consensus pour l'utilisation d'un outil diagnostique particulier dans la dysbêtalipoprotéinémie, l'utilisation des critères de Fredrickson (Fredrickson et al., 1975), de l'algorithme de de Graaf-Sniderman (de Graaf et al., 2008) ou de celui proposé par Paquette (Paquette et al., 2020) nous démontre également que les plis palmaires orangés peuvent être retrouvés dans d'autres conditions que la dysbêtalipoprotéinémie (Tableau 11).

Tableau 11. – Répartition de la population étudiée selon présence ou non de plis palmaires ainsi que du diagnostic selon les critères utilisés

	NON TYPE III		TYPE III	
	Xanthome (-)	Xanthome (+)	Xanthome (-)	Xanthome (+)
Critères utilisés dans la présente étude (1790 patients)	973	18	649	150
Fredrickson (Fredrickson et al., 1975) (2500 patients)	2294	150	37	19
De Graaf et Sniderman (de Graaf et al., 2008) (2329 patients)	1891	149	270	19
Paquette (Paquette et al., 2020) (2289 patients)	2068	127	69	25

5.1.3.2 Caractéristiques des patients présentant des plis palmaires orangés dans notre échantillon

Selon les critères utilisés (Tableau 10), 10.7% des patients avec des plis palmaires orangés inclus dans la présente étude n’exprimerait pas une dysbêtalipoprotéinémie. Suite à ce constat, il apparaît donc important de documenter qu’elles seraient les autres perturbations lipidiques qui pourraient mener à l’expression de ce signe clinique.

Le principal élément diagnostique pour la dysbêtalipoprotéinémie est la démonstration de l’accumulation de β -VLDL d’origine intestinale ou hépatique (Mahley et Rall, 2001) en relation avec un état de résistance à l’apo E. Murase et al. ont soulevé la possibilité que d’autres facteurs que l’apo E pourraient contribuer à l’accumulation de remnants dans la dysbêtalipoprotéinémie, tel que la HL (Murase et al., 2012).

Reconnaissant la possibilité que les remnants puissent s'accumuler dans des conditions autres que la dysbétalipoprotéïnémie, leur potentiel pathophysiologique dans la formation des plis palmaires orangés est donc d'intérêt. Il est important de mentionner que l'accumulation de remnants est secondaire, soit à une augmentation de la production de TGRL, soit à une modification dans leur hydrolyse par la LPL ou encore à une diminution de leur clairance (section 1.3.5) (Varbo et Nordestgaard, 2017) et que celle-ci peut être soutenue ou récurrente.

Les résultats obtenus mettent en évidence le déficit partiel en LPL (génétique ou fonctionnelle), l'HF homozygote et des formes hétérozygotes sévères, l'hyperlipidémie familiale combinée ainsi que l'hyperTG multifactorielle comme facteurs d'accumulation de remnants. Dans le cas de la chylomicronémie (hypertriglycémie > 10 mmol/L de façon soutenue), la capacité d'accumuler des remnants dépend de la cause sous-jacente et demande une activité résiduelle de la LPL (Moulin et al., 2018; Tremblay et al., 2020). Si la chylomicronémie est associée à des plis palmaires orangés, on devra considérer un diagnostic de syndrome de chylomicronémie multifactorielle, plus fréquent, plutôt que le syndrome d'hyperchylomicronémie familiale, puisque ce dernier est associé à une activité nulle de la LPL, d'où impossibilité physiologique de produire des remnants.

Également, certains modulateurs de l'accumulation de remnants ont été mis en évidence, tels que l'obésité, le syndrome métabolique, le diabète de type 2 et l'hypothyroïdie. D'autres anomalies, non documentées dans cette étude, peuvent également avoir contribué à l'accumulation de remnants, dont des variations dans les niveaux d'activité et dans les concentrations de l'apo CII, de l'apo CIII, de l'apo AV et de la HL de même qu'une anomalie de fonctionnalité des HDL, la résistance à l'insuline et l'hyperlipidémie post-prandiale (Dias et al., 2017; Kolovou et Ooi, 2013; Lopez-Miranda et al., 2007).

En soutien à cette hypothèse, le spectre des lipoprotéines accumulées selon le type de dyslipidémie a été mis en graphique afin d'en faciliter l'analyse (Figure 12). Il apparaît donc plausible que les conditions entraînant une accumulation de remnants puissent également prédisposer à la formation de plis palmaires orangés, et ce à des degrés très variables. En poussant un peu plus loin l'hypothèse, est-ce que l'intensité de coloration dans le spectre de

jaunâtre à orangé-brunâtre pourrait aussi être liée au type de remnants accumulés ou à la quantité? L'étude actuelle n'a malheureusement pas permis de faire cette distinction.

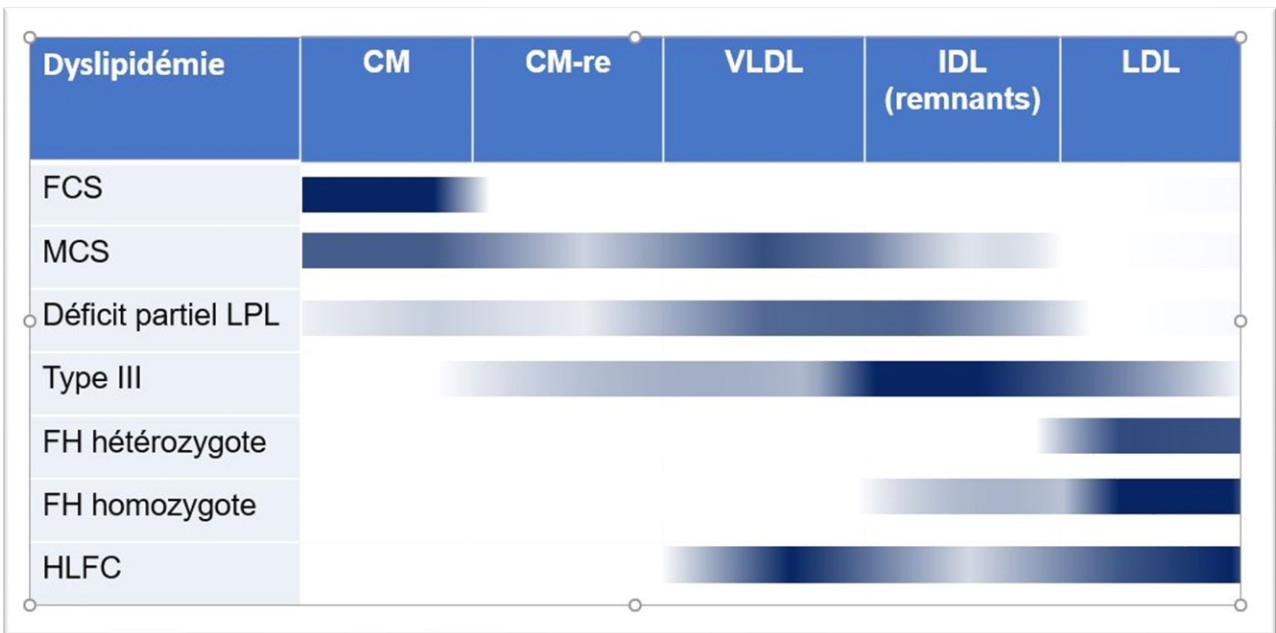


Figure 12. – Spectre de l'accumulation des lipoprotéines et leurs remnants selon la dyslipidémie

Ici sont représentées les lipoprotéines accumulées selon la dyslipidémie exprimée. L'intensité de la coloration représente l'importance relative des lipoprotéines accumulées.

CM : chylomicrons; CM-re : remnants de chylomicrons; FH : hypercholestérolémie familiale; HLFC : hyperlipidémie familiale combinée; IDL : lipoprotéine de densité intermédiaire; LDL : lipoprotéine de faible densité; FCS : syndrome de chylomicronémie familiale; MCS : syndrome de chylomicronémie multifactorielle; VLDL : lipoprotéine de très faible densité.

Une anomalie en relation avec l'apo E peut possiblement contribuer à la formation des plis palmaires orangés, en relation avec l'accumulation de remnants. Cette hypothèse est reliée à la possibilité d'une « résistance à l'apo E » qui serait fonctionnelle ou reliée à l'interaction avec des facteurs de signalisation, d'autres apo ou des interactions avec des modulateurs du métabolisme des hydrates de carbone.

Dans la dysbétalipoprotéïnémie, la présence de résistance à l'apo E revêt un caractère important et fait en quelque sorte partie des éléments diagnostiques. La littérature rapporte en général que plus de 90% seraient homozygotes pour l'apoE2/E2 (Feussner et al., 1998; Kei et al., 2015; Koopal, Marais, Westerink, et al., 2017). Par contre, dans la cohorte de Blom (Blom et al.,

2002), seulement 48% de la population présentaient un génotype E2/E2, 21% des cas de dysbêtalipoprotéinémie étaient associés à une mutation fréquente dans la population africaine noire apo E (Arginine145→Cystéine) et chez 30% l'anomalie au niveau de l'apo E n'a pu être identifiée. Une étude taïwanaise rapporte également une prévalence de 25% du génotype E2/E2 dans la dysbêtalipoprotéinémie (Lin et Kao, 2003).

La prévalence de l'apoE2 est de 50% dans la population étudiée, parmi lesquels 20% sont porteurs homozygotes. Dans notre cohorte, il est possible qu'une mutation de type dominante de l'apo E soit passée inaperçue. Le dosage de l'apo E aurait été intéressant à effectuer dans notre échantillon, il aurait pu permettre d'établir si l'absence ou l'augmentation de celle-ci est un élément contributoire dans l'apparition de plis palmaires orangés (Huang et al., 1998).

Certains éléments auraient pu supporter l'hypothèse d'une résistance à l'apoE induite par d'autres éléments que le génotype E2/E2, telle que dans la dysbêtalipoprotéinémie. Dans ce sens, certaines études ont démontré que l'apo CIII avait un rôle opposé à l'apo E et pourrait jouer un rôle dans l'accumulation des remnants en créant « une résistance » relative à l'apo E (Amaya-Montoya et al., 2020; Morton et al., 2018). Il aurait été intéressant d'avoir tous les dosages nécessaires (apo B100, apo B48, apo E, apo CIII, ultracentrifugation, électrophorèse des lipoprotéines, dosage des remnants par les différentes méthodes disponibles afin d'analyser précisément tous les critères proposés dans l'évaluation des remnants et du diagnostic de la dysbêtalipoprotéinémie. Ces variables auraient également pu contribuer à mieux définir la pathophysiologie des xanthomes plans palmaires, et ajouter à la stratification du risque relié à leur présence. Par la suite, il aurait été possible d'établir la sensibilité, la spécificité et les valeurs prédictives positives et négatives pour chacun des tests proposés dans le diagnostic de la dysbêtalipoprotéinémie.

L'étude du profil non à jeun aurait pu amener certaines pistes intéressantes pour émettre des hypothèses quant à la présence de plis palmaires orangés. La dyslipidémie post-prandiale ne sera pas nécessairement détectée dans le profil standard à jeun, mais peut être suspectée dès que les TG à jeun sont entre 1,0 et 2,0 mmol/L (Nakajima et al., 2012). L'ajout d'un test de tolérance aux lipides, aurait également pu être intéressant chez cette population (Kolovou et al., 2011).

Finalement, le suivi longitudinal de la population présentant des plis palmaires orangés aurait été intéressant afin de connaître la valeur pronostique de ce marqueur potentiel au niveau du risque cardiovasculaire.

5.1.4 Plis palmaires orangés dans la littérature

La présence de plis palmaires orangés a été décrite à quelques reprises chez des patients avec HF, et le plus souvent avec coexistence d'au moins un allèle E2 associé, ou même tous les critères de la dysbétalipoprotéïnémie (Carmena et al., 2000; Daroach et Mahajan, 2019; Hopkins et al., 1991; Nestel et al., 1984; Sakuma et al., 1995).

Les plis palmaires orangés sont également décrits dans la cirrhose biliaire primitive (Hsu et al., 2005; Macías-Rodríguez et Torre-Delgadillo, 2006; Yang et al., 2017). Cette pathologie serait associée à une activité réduite de la HL, entraînant une diminution de l'hydrolyse des IDL et diminution des LDL, d'où l'accumulation de remnants (Jahn et al., 1985). Il est possible que la lipoprotéine-X, une lipoprotéine constituée principalement de cholestérol libre et de phospholipides, soit également reliée à cette trouvaille car elle s'accumule en phase avancée de la cirrhose biliaire primitive. Par ailleurs, cette lipoprotéine est de même densité que le LDL, de la taille des VLDL, ne contient pas d'apoB et est retrouvée en cas de choléstase (Kattah et al., 2019). La présence de la lipoprotéine-X entraîne une surestimation du LDL calculé à partir de l'équation de Friedewald. Les plis palmaires orangés ont également été décrits dans la dystrophie myotonique en présence d'un déséquilibre de liaison avec l'apoE2 plutôt qu'avec l'apoE4. Dans la population étudiée, cinq patients connus pour dystrophie myotonique portant un allèle $\epsilon 2$ et des plis palmaires orangés ont été retrouvés, soit 12,8% des sujets atteints de dystrophie myotonique dans cette cohorte (Brisson et al., 2005). Des plis palmaires orangés ont été retrouvés dans certains cas de syndromes myéloprolifératifs, dont le myélome multiple particulièrement (Burnside et al., 2005; Chee et al., 2005; Misselwitz et al., 2010). La pathophysiologie de la dyslipidémie associée serait secondaire à un catabolisme diminué des lipoprotéines causé par une liaison des lipoprotéines avec les paraprotéines, une diminution de l'activité de la LPL ou une interférence dans la liaison avec le LDLR (Misselwitz et al., 2010). Finalement, quelques cas sont rapportés dans d'autres pathologies de façon très sporadiques,

dont le syndrome de Sheehan (Carr et al., 1987; Kawashiri et al., 2005), l'insuffisance pancréatique (Sharma et Thirkannad, 2010) et le lupus érythémateux (Kei et al., 2015).

5.1.5 Importance clinique de la détection des plis palmaires orangés

Actuellement, malgré la facilité clinique à évaluer la présence des plis palmaires orangés, peu d'intérêt existe quant à leur recherche systématique. Retrouvés chez 5% de la population d'une clinique spécialisée dans le suivi de patients dyslipidémiques, l'importance des plis palmaires orangés doit être soulignée auprès des cliniciens. Leur découverte semble en grande partie reliée à la présence de remnants en circulation, selon le travail de recherche réalisé. Considérant la démonstration dans les études cliniques du risque associé aux remnants de TGRL, la détection des plis palmaires orangés devrait enclencher rapidement des démarches afin de démontrer la présence de remnants. La démonstration de la présence des remnants devrait être associée un traitement plus agressif afin de diminuer leur concentration: soit par l'adoption de meilleures habitudes de vie ou par l'ajout de médicaments appropriés en vue de s'attaquer au risque résiduel de la MCV.

Conclusion

En conclusion, les résultats obtenus suggèrent que les plis palmaires orangés ne sont pas pathognomoniques de la dysbêtalipoprotéïnémie. Dans ce travail, il a été possible de démontrer leur association avec des dyslipidémies associées à l'accumulation de remnants et ce, autant chez une population considérée « en santé » que chez d'autres formes de dyslipidémie que la dysbêtalipoprotéïnémie.

Leur recherche en clinique pourrait apporter des éléments complémentaires dans l'évaluation du risque cardiovasculaire ainsi que dans l'évaluation du risque résiduel en tant que marqueur d'une accumulation de remnants qui, pour leur part, ont démontrés conférer un risque cardiovasculaire augmenté, tant en prévention primaire que secondaire.

Références bibliographiques

- Abrams, J. J., Grundy, S. M., Kane, J. P. et Chang, C.-M. (1979). Normocholesterolemic dysbetalipoproteinemia with xanthomatosis. *Metabolism*, 28(2), 113-124. [https://doi.org/https://doi.org/10.1016/0026-0495\(79\)90076-3](https://doi.org/https://doi.org/10.1016/0026-0495(79)90076-3)
- Accad, M., Smith, S. J., Newland, D. L., Sanan, D. A., King, L. E., Jr., Linton, M. F., Fazio, S. et Farese, R. V., Jr. (2000). Massive xanthomatosis and altered composition of atherosclerotic lesions in hyperlipidemic mice lacking acyl CoA:cholesterol acyltransferase 1. *Journal of Clinical Investigation*, 105(6), 711-719. <https://doi.org/10.1172/jci9021>
- Afonso, M. S., Machado, R. M., Lavrador, M. S., Quintao, E. C. R., Moore, K. J. et Lottenberg, A. M. (2018). Molecular Pathways Underlying Cholesterol Homeostasis. *Nutrients*, 10(6). <https://doi.org/10.3390/nu10060760>
- Ahmed, F., El-Kadiki, A. et Gibbons, S. (2017). Comparison of Lipoprotein Electrophoresis and Apolipoprotein E Genotyping in Investigating Dysbetalipoproteinemia. *Journal of College of Physicians and Surgeons Pakistan*, 27(6), 378-379. <https://doi.org/2642>
- Alaupovic, P. (1991). Apolipoprotein composition as the basis for classifying plasma lipoproteins. Characterization of ApoA- and ApoB-containing lipoprotein families. *Progress in Lipid Research*, 30(2-3), 105-138.
- Alaupovic, P. (2003). The concept of apolipoprotein-defined lipoprotein families and its clinical significance. *Current Atherosclerosis Reports*, 5(6), 459-467. <https://doi.org/10.1007/s11883-003-0036-8>

- Alberti, K. G., Eckel, R. H., Grundy, S. M., Zimmet, P. Z., Cleeman, J. I., Donato, K. A., Fruchart, J. C., James, W. P., Loria, C. M., Smith, S. C., Jr., International Diabetes Federation Task Force on, E., Prevention, National Heart, Lung, and Blood Institute, American Heart Association, World Heart Federation, International Atherosclerosis Society, et International Association for the Study of Obesity. (2009, Oct 20). Harmonizing the metabolic syndrome: a joint interim statement of the International Diabetes Federation Task Force on Epidemiology and Prevention; National Heart, Lung, and Blood Institute; American Heart Association; World Heart Federation; International Atherosclerosis Society; and International Association for the Study of Obesity. *Circulation*, 120(16), 1640-1645. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.109.192644>
- Alipour, A., van Oostrom, A. J., Izraeljan, A., Verseyden, C., Collins, J. M., Frayn, K. N., Plokker, T. W., Elte, J. W. et Castro Cabezas, M. (2008). Leukocyte activation by triglyceride-rich lipoproteins. *Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology*, 28(4), 792-797. <https://doi.org/10.1161/ATVBAHA.107.159749>
- Alves-Bezerra, M. et Cohen, D. E. (2017). Triglyceride Metabolism in the Liver. *Comprehensive Physiology*, 8(1), 1-8. <https://doi.org/10.1002/cphy.c170012>
- Amaya-Montoya, M., Pinzón-Cortés, J. A., Silva-Bermúdez, L. S., Ruiz-Manco, D., Pérez-Matos, M. C., Jiménez-Mora, M. A. et Mendivil, C. O. (2020). ApoE and apoC-III-defined HDL subtypes: a descriptive study of their lecithin cholesterol acyl transferase and cholesteryl ester transfer protein content and activity. *Lipids in Health and Disease*, 19(1), 106-106. <https://doi.org/10.1186/s12944-020-01291-x>
- Anderson, T. J., Gregoire, J., Pearson, G. J., Barry, A. R., Couture, P., Dawes, M., Francis, G. A., Genest, J., Jr., Grover, S., Gupta, M., Hegele, R. A., Lau, D. C., Leiter, L. A., Lonn, E., Mancini, G. B., McPherson, R., Ngui, D., Poirier, P., Sievenpiper, J. L., ... et Ward, R. (2016). 2016 Canadian Cardiovascular Society Guidelines for the Management of Dyslipidemia for the Prevention of Cardiovascular Disease in the Adult. *Canadian Journal of Cardiology*, 32(11), 1263-1282. <https://doi.org/10.1016/j.cjca.2016.07.510>
- Arbona, E. et Balme, B. (2010). [Xanthomas]. *Annales de Dermatologie et de Vénérologie*, 137(5), 420-422. <https://doi.org/10.1016/j.annder.2010.03.019>

- Assmann, G., Cullen, P. et Schulte, H. (2002). Simple Scoring Scheme for Calculating the Risk of Acute Coronary Events Based on the 10-Year Follow-Up of the Prospective Cardiovascular Münster (PROCAM) Study. *Circulation*, 105(3), 310-315. <https://doi.org/doi:10.1161/hc0302.102575>
- Austin, M. A. (1998). Plasma triglyceride as a risk factor for cardiovascular disease. *Canadian Journal Cardiology*, 14 Suppl B, 14b-17b.
- Baigent, C., Blackwell, J., Emberson, J., Holland, L., Reith, C., Bhala, N., Peto, R., Barnes, E., Keech, A., Simes, J. et Collins, R. (2010). Efficacy and safety of more intensive lowering of LDL cholesterol: a meta-analysis of data from 170 000 participants in 26 randomised trials. *The Lancet*, 376(9753), 1670-1681. [https://doi.org/10.1016/s0140-6736\(10\)61350-5](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(10)61350-5)
- Bansal, S., Buring, J. E., Rifai, N., Mora, S., Sacks, F. M. et Ridker, P. M. (2007). Fasting Compared With Nonfasting Triglycerides and Risk of Cardiovascular Events in Women. *Journal of the American Medical Association*, 298(3), 309-316. <https://doi.org/10.1001/jama.298.3.309>
- Bassendine, M. F., Sheridan, D. A., Felmlee, D. J., Bridge, S. H., Toms, G. L. et Neely, R. D. (2011). HCV and the hepatic lipid pathway as a potential treatment target. *Journal of Hepatology*, 55(6), 1428-1440. <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2011.06.004>
- Basu, D. et Bornfeldt, K. E. (2020). Hypertriglyceridemia and Atherosclerosis: Using Human Research to Guide Mechanistic Studies in Animal Models. *Frontiers in Endocrinology (Lausanne)*, 11, 504. <https://doi.org/10.3389/fendo.2020.00504>
- Beaumont, J. L., Carlson, L. A., Cooper, G. R., Fejfar, Z., Fredrickson, D. S. et Strasser, T. (1970). Classification of hyperlipidaemias and hyperlipoproteinaemias. *Bulletin of the World Health Organization*, 43(6), 891-915.
- Bennet, A. M., Di Angelantonio, E., Ye, Z., Wensley, F., Dahlin, A., Ahlbom, A., Keavney, B., Collins, R., Wiman, B., de Faire, U. et Danesh, J. (2007). Association of Apolipoprotein E Genotypes With Lipid Levels and Coronary Risk. *Journal of the American Medical Association*, 298(11), 1300-1311. <https://doi.org/10.1001/jama.298.11.1300>

- Bergeron, J., Normand, T., Bharucha, A., Ven Murthy, M. R., Julien, P., Gagné, C., Dionne, C., De Braekeleer, M., Brun, D., Hayden, M. R. et al. (1992). Prevalence, geographical distribution and genealogical investigations of mutation 188 of lipoprotein lipase gene in the French Canadian population of Québec. *Clinical Genetics*, 41(4), 206-210. <https://doi.org/10.1111/j.1399-0004.1992.tb03664.x>
- Bernelot Moens, S. J., Verweij, S. L., Schnitzler, J. G., Stiekema, L. C. A., Bos, M., Langsted, A., Kuijk, C., Bekkering, S., Voermans, C., Verberne, H. J., Nordestgaard, B. G., Stroes, E. S. G. et Kroon, J. (2017). Remnant Cholesterol Elicits Arterial Wall Inflammation and a Multilevel Cellular Immune Response in Humans. *Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology*, 37(5), 969-975. <https://doi.org/10.1161/ATVBAHA.116.308834>
- Bhatt, D. L., Steg, P. G., Miller, M., Brinton, E. A., Jacobson, T. A., Ketchum, S. B., Doyle, R. T., Jr., Juliano, R. A., Jiao, L., Granowitz, C., Tardif, J. C., Ballantyne, C. M. et Investigators, R.-I. (2019). Cardiovascular Risk Reduction with Icosapent Ethyl for Hypertriglyceridemia. *New England Journal of Medicine*, 380(1), 11-22. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1812792>
- Bjornson, E., Packard, C. J., Adiels, M., Andersson, L., Matikainen, N., Soderlund, S., Kahri, J., Hakkarainen, A., Lundbom, N., Lundbom, J., Sihlbom, C., Thorsell, A., Zhou, H., Taskinen, M. R. et Boren, J. (2020). Apolipoprotein B48 metabolism in chylomicrons and very low-density lipoproteins and its role in triglyceride transport in normo- and hypertriglyceridemic human subjects. *Journal of Internal Medicine*, 288(4), 422-438. <https://doi.org/10.1111/joim.13017>
- Blaaha, M. J., Yeboah, J., Al Rifai, M., Liu, K., Kronmal, R. et Greenland, P. (2016). Providing Evidence for Subclinical CVD in Risk Assessment. *Global Heart*, 11(3), 275-285. <https://doi.org/10.1016/j.gheart.2016.08.003>
- Blanchard, V., Ramin-Mangata, S., Billon-Crossouard, S., Aguesse, A., Durand, M., Chemello, K., Nativel, B., Flet, L., Chetiveaux, M. et Jacobi, D. (2018). Kinetics of plasma apolipoprotein E isoforms by LC-MS/MS: a pilot study. *Journal of Lipid Research*, 59(5), 892-900.

- Bleda, S., de Haro, J., Varela, C., Ferruelo, A. et Acin, F. (2016). Elevated levels of triglycerides and vldl-cholesterol provoke activation of nlrp1 inflammasome in endothelial cells. *International Journal of Cardiology*, 220, 52-55. <https://doi.org/10.1016/j.ijcard.2016.06.193>
- Blom, D. J., Byrnes, P., Jones, S. et Marais, A. D. (2002). Dysbetalipoproteinaemia- Clinical and pathophysiological features. *South Africa Medical Journal*, 92(1), 892-897.
- Blom, D. J., Byrnes, P., Jones, S. et Marais, A. D. (2003). Non-denaturing polyacrylamide gradient gel electrophoresis for the diagnosis of dysbetalipoproteinemia. *Journal of Lipid Research*, 44(1), 212-217. <https://doi.org/10.1194/jlr.d200013-jlr200>
- Blom, D. J., O'Neill, F. H. et Marais, A. D. (2005). Screening for Dysbetalipoproteinemia by Plasma Cholesterol and Apolipoprotein B Concentrations. *Clinical Chemistry*, 51(5), 904-907. <https://doi.org/10.1373/clinchem.2004.047001>
- Blum, C. B. (2016). Type III hyperlipoproteinemia: still worth considering. *Progress in cardiovascular disease*, 59, 119-124. <https://doi.org/10.1016/j.pcad.2016.07.007>
- Boerwinkle, E. et Utermann, G. (1988). Simultaneous effects of the apolipoprotein E polymorphism on apolipoprotein E, apolipoprotein B, and cholesterol metabolism. *American Journal of Human Genetics*, 42(1), 104-112.
- Boot, C. S., Luvai, A. et Neely, R. D. G. (2020, Nov). The clinical and laboratory investigation of dysbetalipoproteinemia. *Critical Reviews in Clinical Laboratory Sciences*, 57(7), 458-469. <https://doi.org/10.1080/10408363.2020.1745142>
- Boot, C. S., Middling, E., Allen, J. et Neely, R. D. G. (2019, Feb). Evaluation of the Non-HDL Cholesterol to Apolipoprotein B Ratio as a Screening Test for Dysbetalipoproteinemia. *Clin Chem*, 65(2), 313-320. <https://doi.org/10.1373/clinchem.2018.292425>
- Boren, J., Packard, C. J. et Taskinen, M. R. (2020). The Roles of ApoC-III on the Metabolism of Triglyceride-Rich Lipoproteins in Humans. *Frontiers in Endocrinology (Lausanne)*, 11, 474. <https://doi.org/10.3389/fendo.2020.00474>
- Braun-Falco, O. (1973). Origin, Structure, and Function of the Xanthoma Cell. *Nutrition and Metabolism*, 15(1/2), 68-88.

- Brewer, B., Zech, L. A., Gregg, R. E., Schwartz, D. et Schaefer, E. J. (1983). Type III Hyperlipoproteinemia: diagnosis, molecular defects, pathology, and treatment. *Annals of Internal Medicine*, 98, 623-640.
- Brisson, D., Gaudet, D., Mathieu, J. et Vohl, M.-C. (2005). Presence of palmar xanthomas in myotonic dystrophy identifies different patterns of linkage disequilibrium between the apolipoprotein E and myotonic dystrophy protein kinase loci. *Genetics in medicine: official Journal of the American College of Medical Genetics*, 7(3), 213-215.
- Burnside, N. J., Alberta, L., Robinson-Bostom, L. et Bostom, A. (2005). Type III hyperlipoproteinemia with xanthomas and multiple myeloma. *Journal of the American Academy of Dermatology*, 53(5 Suppl 1), S281-284. <https://doi.org/10.1016/j.jaad.2005.04.009>
- Canada, S. (2020). *Tabagisme*, 2019. <https://www150.statcan.gc.ca/n1/pub/82-625-x/2020001/article/00003-fra.htm>
- Cannon, C. P., Blazing, M. A., Giugliano, R. P., McCagg, A., White, J. A., Theroux, P., Darius, H., Lewis, B. S., Ophuis, T. O., Jukema, J. W., De Ferrari, G. M., Ruzyllo, W., De Lucca, P., Im, K., Bohula, E. A., Reist, C., Wiviott, S. D., Tershakovec, A. M., Musliner, T. A., Braunwald, E., Califf, R. M. et Investigators, I.-I. (2015). Ezetimibe Added to Statin Therapy after Acute Coronary Syndromes. *New England Journal of Medicine*, 372(25), 2387-2397. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1410489>
- Carmena, R., Roy, M., Roederer, G., Minnich, A. et Davignon, J. (2000). Coexisting dysbetalipoproteinemia and familial hypercholesterolemia. Clinical and laboratory observations. *Atherosclerosis*, 148(1), 113-124. [https://doi.org/10.1016/s0021-9150\(99\)00212-9](https://doi.org/10.1016/s0021-9150(99)00212-9)
- Carr, D., Thornes, H. M., Rutter, A. C., Finney, R. D. et Turner, P. R. (1987). Sheehan's syndrome presenting with type III hyperlipoproteinaemia. *Postgraduate Medical Journal*, 63(746), 1099-1100. <https://doi.org/10.1136/pgmj.63.746.1099>
- Chait, A., Ginsberg, H. N., Vaisar, T., Heinecke, J. W., Goldberg, I. J. et Bornfeldt, K. E. (2020). Remnants of the Triglyceride-Rich Lipoproteins, Diabetes, and Cardiovascular Disease. *Diabetes*, 69(4), 508-516. <https://doi.org/10.2337/dbi19-0007>

- Chan, D. C., Ng, T. W. et Watts, G. F. (2012). Apolipoprotein A-II: evaluating its significance in dyslipidaemia, insulin resistance, and atherosclerosis. *Annals of Medicine*, 44(4), 313-324. <https://doi.org/10.3109/07853890.2011.573498>
- Chee, L., Spearing, R. L., Morris, C. M., McDonald, M., Hanrahan, V., Ebbett, A., Scott, R., Florkowski, C., Walmsley, T. et Patton, W. N. (2005). Acquired myeloma-associated Type III hyperlipidaemia treated by nonmyeloablative HLA-identical sibling allogeneic stem cell transplant using a donor with essential thrombocythaemia (ET): evidence of engraftment without manifestation of ET in recipient. *Bone Marrow Transplant*, 35(12), 1213-1214. <https://doi.org/10.1038/sj.bmt.1704973>
- Chen, J., Kuang, J., Tang, X., Mao, L., Guo, X., Luo, Q., Peng, D. et Yu, B. (2020). Comparison of calculated remnant lipoprotein cholesterol levels with levels directly measured by nuclear magnetic resonance. *Lipids in Health and Disease*, 19(1), 132. <https://doi.org/10.1186/s12944-020-01311-w>
- Chen, Y., Zhang, X., Pan, B., Jin, X., Yao, H., Chen, B., Zou, Y., Ge, J. et Chen, H. (2010, May 21). A modified formula for calculating low-density lipoprotein cholesterol values. *Lipids Health Dis*, 9, 52. <https://doi.org/10.1186/1476-511x-9-52>
- Collins, F. S. et Varmus, H. (2015). A new initiative on precision medicine. *New England Journal of Medicine*, 372(9), 793-795.
- Conroy, R. (2003). Estimation of ten-year risk of fatal cardiovascular disease in Europe: the SCORE project. *European Heart Journal*, 24(11), 987-1003. [https://doi.org/10.1016/s0195-668x\(03\)00114-3](https://doi.org/10.1016/s0195-668x(03)00114-3)
- Corsetti, J. P., Gansevoort, R. T., Bakker, S. J. L. et Dullaart, R. P. F. (2016). Apolipoprotein E levels and apolipoprotein E genotypes in incident cardiovascular disease risk in subjects of the Prevention of Renal and Vascular End-stage disease study. *Journal of Clinical Lipidology*, 10(4), 842-850. <https://doi.org/10.1016/j.jacl.2016.03.003>
- Corsetti, J. P., Sparks, C. E., Bakker, S. J. L., Gruppen, E. G. et Dullaart, R. P. F. (2018). Roles of high apolipoprotein E blood levels and HDL in development of familial dysbetalipoproteinemia in $\epsilon 2\epsilon 2$ subjects. *Clinical Biochemistry*, 52, 67-72. <https://doi.org/10.1016/j.clinbiochem.2017.11.010>

- Couture, P., Vohl, M. C., Gagné, C., Gaudet, D., Torres, A. L., Lupien, P. J., Després, J. P., Labrie, F., Simard, J. et Moorjani, S. (1998). Identification of three mutations in the low-density lipoprotein receptor gene causing familial hypercholesterolemia among French Canadians. *Human Mutation, Suppl 1*, S226-231. <https://doi.org/10.1002/humu.1380110173>
- Critchley, J. A. et Capewell, S. (2003). Mortality risk reduction associated with smoking cessation in patients with coronary heart disease: a systematic review. *Journal of the American Medical Association, 290*(1), 86-97. <https://doi.org/10.1001/jama.290.1.86>
- Cruz, P. D., East, C. et Bergstresser, P. R. (1988). Dermal, subcutaneous, and tendon xanthomas: diagnostic markers for specific lipoprotein disorders. *Journal of the American Academy of Dermatology, 19*(1), 95-111.
- Cui, G., Tian, M., Hu, S., Wang, Y. et Wang, D. W. (2020). Identifying functional non-coding variants in APOA5/A4/C3/A1 gene cluster associated with coronary heart disease. *Journal of Molecular and Cellular Cardiology, 144*, 54-62. <https://doi.org/https://doi.org/10.1016/j.yjmcc.2020.05.003>
- Curtiss, L. K. (2000). ApoE in Atherosclerosis. *Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology, 20*(8), 1852-1853. <https://doi.org/doi:10.1161/01.ATV.20.8.1852>
- D'Aquila, T., Hung, Y. H., Carreiro, A. et Buhman, K. K. (2016). Recent discoveries on absorption of dietary fat: Presence, synthesis, and metabolism of cytoplasmic lipid droplets within enterocytes. *Biochimica et Biophysica Acta, 1861*(8 Pt A), 730-747. <https://doi.org/10.1016/j.bbalip.2016.04.012>
- Daroach, M. et Mahajan, R. (2019). Palmar crease xanthomas in familial hypercholesterolemia. *International Journal of Dermatology, 58*(4), 491-492. <https://doi.org/10.1111/ijd.14277>
- Davignon, J., Cohn, J. S., Mabile, L. et Bernier, L. (1999). Apolipoprotein E and atherosclerosis: insight from animal and human studies. *Clinica Chimica Acta, 286*, 115-143.
- de Boer, J. F., Kuipers, F. et Groen, A. K. (2018). Cholesterol Transport Revisited: A New Turbo Mechanism to Drive Cholesterol Excretion. *Trends in Endocrinology & Metabolism, 29*(2), 123-133. <https://doi.org/https://doi.org/10.1016/j.tem.2017.11.006>

- de Graaf, J., Couture, P. et Sniderman, A. (2008). A diagnostic algorithm for the atherogenic apolipoprotein B dyslipoproteinemias. *Nature Clinical Practice Endocrinology and Metabolism*, 4(11), 608-618. <https://doi.org/10.1038/ncpendmet0982>
- De Schaetzen, V., Richert, B. et De La Brassinne, M. (2004). Les xanthomes. *Revue médicale de Liège*, 59(1), 46-50.
- Demignot, S., Beilstein, F. et Morel, E. (2014). Triglyceride-rich lipoproteins and cytosolic lipid droplets in enterocytes: key players in intestinal physiology and metabolic disorders. *Biochimie*, 96, 48-55. <https://doi.org/10.1016/j.biochi.2013.07.009>
- Devaraj, S., Vega, G., Lange, R., Grundy, S. M. et Jialal, I. (1998). Remnant-like particle cholesterol levels in patients with dysbetalipoproteinemia or coronary artery disease. *American Journal Medicine*, 104(5), 445-450. [https://doi.org/10.1016/s0002-9343\(98\)00089-8](https://doi.org/10.1016/s0002-9343(98)00089-8)
- Diabetes Canada Clinical Practice Guidelines Expert, C., Punthakee, Z., Goldenberg, R. et Katz, P. (2018). Definition, Classification and Diagnosis of Diabetes, Prediabetes and Metabolic Syndrome. *Canadian Journal of Diabetes*, 42 Suppl 1, S10-S15. <https://doi.org/10.1016/j.jcjd.2017.10.003>
- Dias, C. B., Moughan, P. J., Wood, L. G., Singh, H. et Garg, M. L. (2017). Postprandial lipemia: factoring in lipemic response for ranking foods for their healthiness. *Lipids in Health and Disease*, 16(1), 178. <https://doi.org/10.1186/s12944-017-0568-5>
- Do, R., Willer, C. J., Schmidt, E. M., Sengupta, S., Gao, C., Peloso, G. M., Gustafsson, S., Kanoni, S., Ganna, A., Chen, J., Buchkovich, M. L., Mora, S., Beckmann, J. S., Bragg-Gresham, J. L., Chang, H.-Y., Demirkan, A., Den Hertog, H. M., Donnelly, L. A., Ehret, G. B., ... et Kathiresan, S. (2013). Common variants associated with plasma triglycerides and risk for coronary artery disease. *Nature Genetics*, 45(11), 1345-1352. <https://doi.org/10.1038/ng.2795>
- Dominiczak, M. H. et Caslake, M. J. (2011). Apolipoproteins: metabolic role and clinical biochemistry applications. *Annals of Clinical Biochemistry*, 48(6), 498-515. <https://doi.org/10.1258/acb.2011.011111>

- Einarson, T. R., Acs, A., Ludwig, C. et Panton, U. H. (2018). Prevalence of cardiovascular disease in type 2 diabetes: a systematic literature review of scientific evidence from across the world in 2007-2017. *Cardiovascular Diabetology*, 17(1), 83. <https://doi.org/10.1186/s12933-018-0728-6>
- Ekpu, V. U. et Brown, A. K. (2015). The Economic Impact of Smoking and of Reducing Smoking Prevalence: Review of Evidence. *Tobacco Use Insights*, 8, 1-35. <https://doi.org/10.4137/tui.S15628>
- Elshazly, M. B., Mani, P., Nissen, S., Brennan, D. M., Clark, D., Martin, S., Jones, S. R., Quispe, R., Donnellan, E., Nicholls, S. J. et Puri, R. (2020). Remnant cholesterol, coronary atheroma progression and clinical events in statin-treated patients with coronary artery disease. *European Journal of Preventive Cardiology*, 27(10), 1091-1100. <https://doi.org/10.1177/2047487319887578>
- Ettehad, D., Emdin, C. A., Kiran, A., Anderson, S. G., Callender, T., Emberson, J., Chalmers, J., Rodgers, A. et Rahimi, K. (2016). Blood pressure lowering for prevention of cardiovascular disease and death: a systematic review and meta-analysis. *The Lancet*, 387(10022), 957-967. [https://doi.org/10.1016/s0140-6736\(15\)01225-8](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(15)01225-8)
- Evans, A., Tolonen, H., Hense, H. W., Ferrario, M., Sans, S. et Kuulasmaa, K. (2001). Trends in coronary risk factors in the WHO MONICA project. *International Journal of Epidemiology*, 30 Suppl 1, S35-40. https://doi.org/10.1093/ije/30.suppl_1.s35
- Faridi, K. F., Quispe, R., Martin, S. S., Hendrani, A. D., Joshi, P. H., Brinton, E. A., Cruz, D. E., Banach, M., Toth, P. P., Kulkarni, K. et Jones, S. R. (2019). Comparing different assessments of remnant lipoprotein cholesterol: The very large database of lipids. *Journal of Clinical Lipidology*, 13(4), 634-644. <https://doi.org/10.1016/j.jacl.2019.06.001>
- Fazio, S. et Linton, M. F. (2015). Regulation and clearance of apolipoprotein B-containing lipoproteins. Dans Elsevier (dir.), *Clinical lipidology: a companion to Braunwald's heart disease, 2nd edition* (Elsevier Saunders^e éd., p. 11-24). Elsevier Saunders.

- Feingold, K. R., Elias, P. M., Mao-Qiang, M. a. n., Fartasch, M., Zhang, S. H. et Maeda, N. (1995). Apolipoprotein E Deficiency Leads to Cutaneous Foam Cell Formation in Mice. *Journal of Investigative dermatology*, 104(2), 246-250. <https://doi.org/https://doi.org/10.1111/1523-1747.ep12612790>
- Ference, B. A., Ginsberg, H. N., Graham, I., Ray, K. K., Packard, C. J., Bruckert, E., Hegele, R. A., Krauss, R. M., Raal, F. J., Schunkert, H., Watts, G. F., Boren, J., Fazio, S., Horton, J. D., Masana, L., Nicholls, S. J., Nordestgaard, B. G., van de Sluis, B., Taskinen, M. R., ... et Catapano, A. L. (2017). Low-density lipoproteins cause atherosclerotic cardiovascular disease. 1. Evidence from genetic, epidemiologic, and clinical studies. A consensus statement from the European Atherosclerosis Society Consensus Panel. *European Heart Journal*, 38(32), 2459-2472. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehx144>
- Feussner, G., Feussner, V., Hoffmann, M. M., Lohrmann, J., Wieland, H. et März, W. (1998). Molecular basis of type III hyperlipoproteinemia in Germany. *Human Mutation*, 11(6), 417-423. [https://doi.org/10.1002/\(sici\)1098-1004\(1998\)11:6<417::Aid-humu1>3.0.Co;2-5](https://doi.org/10.1002/(sici)1098-1004(1998)11:6<417::Aid-humu1>3.0.Co;2-5)
- Flint, A. C., Conell, C., Ren, X., Banki, N. M., Chan, S. L., Rao, V. A., Melles, R. B. et Bhatt, D. L. (2019). Effect of Systolic and Diastolic Blood Pressure on Cardiovascular Outcomes. *New England Journal of Medicine*, 381(3), 243-251. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1803180>
- Frank, P. G. et Marcel, Y. L. (2000). Apolipoprotein A-I: structure–function relationships. *Journal of Lipid Research*, 41(6), 853-872.
- Fredrickson, D. S., Levy, R. I. et Lees, R. S. (1967). Fat Transport in Lipoproteins — An Integrated Approach to Mechanisms and Disorders. *New England Journal of Medicine*, 276(1), 34-44. <https://doi.org/10.1056/nejm196701052760107>
- Fredrickson, D. S., Morganroth, J. et Levy, R. I. (1975). Type III hyperlipoproteinemia: an analysis of two contemporary definitions. *Annals of Internal Medicine*, 82(2), 150-157.
- Freiberg, J. J., Tybjaerg-Hansen, A., Jensen, J. S. et Nordestgaard, B. G. (2008). Nonfasting Triglycerides and Risk of Ischemic Stroke in the General Population. *Journal of the American Medical Association*, 300(18), 2142-2152. <https://doi.org/10.1001/jama.2008.621>

- Friedewald, W. T., Levy, R. I. et Fredrickson, D. S. (1972). Estimation of the Concentration of Low-Density Lipoprotein Cholesterol in Plasma, Without Use of the Preparative Ultracentrifuge. *Clinical Chemistry*, 18(6), 499-502. <http://clinchem.aaccjnls.org/content/clinchem/18/6/499.full.pdf>
- Frikke-Schmidt, R., Nordestgaard, B. G., Stene, M. C. A., Sethi, A. A., Remaley, A. T., Schnohr, P., Grande, P. et Tybjærg-Hansen, A. (2008). Association of Loss-of-Function Mutations in the ABCA1 Gene With High-Density Lipoprotein Cholesterol Levels and Risk of Ischemic Heart Disease. *Journal of the American Medical Association*, 299(21), 2524-2532. <https://doi.org/10.1001/jama.299.21.2524>
- Fuor, E. V. et Gafencu, A. V. (2019). Apolipoprotein C1: Its Pleiotropic Effects in Lipid Metabolism and Beyond. *International Journal of Molecular Sciences*, 20(23). <https://doi.org/10.3390/ijms20235939>
- Gaudet, D., Arsenault, S., Hudson, T., Perron, P., Bernard, M. et Hamet, P. (1999). Procedure to protect confidentiality of familial data in community genetics and genomics research. *Clinical Genetics*, 55, 259-264.
- Generoso, G., Janovsky, C. et Bittencourt, M. S. (2019). Triglycerides and triglyceride-rich lipoproteins in the development and progression of atherosclerosis. *Current Opinion in Endocrinology, Diabetes and Obesity*, 26(2), 109-116. <https://doi.org/10.1097/med.0000000000000468>
- Genest, G. et Genest, J. (2019). High-Density Lipoproteins and Inflammatory Diseases: Full Circle Ahead. *Clinical Chemistry*, 65(5), 607-608. <https://doi.org/10.1373/clinchem.2019.302364>
- Gerstein, H. C., Miller, M. E., Byington, R., Goff, D. C., Bigger, J. T., Buse, J. B., Cushman, W. C., Genuth, S., Ismail-Beigi, F., Grimm, R. H., Probstfield, J. L., Simons-Morton, D. G. et Friedewald, W. T. (2008). Effects of Intensive Glucose Lowering in Type 2 Diabetes. *New England Journal of Medicine*, 358(24), 2545-2559. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa0802743>
- Getz, G. S. et Reardon, C. A. (2018). Apoprotein E and Reverse Cholesterol Transport. *International Journal of Molecular Sciences*, 19(11). <https://doi.org/10.3390/ijms19113479>

- Giry, C., Giroux, L. M., Roy, M., Davignon, J. et Minnich, A. (1996). Characterization of inherited scavenger receptor overexpression and abnormal macrophage phenotype in a normolipidemic subject with planar xanthomas. *Journal of Lipid Research*, 37(7), 1422-1435.
- Gofman, J. W., Delalla, O., Glazier, F., Freeman, N. K., Lindgren, F. T., Nichols, A. V., Strisower, B. et Tamplin, A. R. (2007). The serum lipoprotein transport system in health, metabolic disorders, atherosclerosis and coronary heart disease. *Journal of Clinical Lipidology*, 1(2), 104-141. <https://doi.org/10.1016/j.jacl.2007.03.001>
- Goldstein, J. L., Hazzard, W. R., Schrott, H. G., Bierman, E. L. et Motulsky, A. G. (1973). Hyperlipidemia in coronary heart disease. I. Lipid levels in 500 survivors of myocardial infarction. *Journal of Clinical Investigation*, 52(7), 1533-1543. <https://doi.org/10.1172/jci107331>
- Greenow, K., Pearce, N. J. et Ramji, D. P. (2005). The key role of apolipoprotein E in atherosclerosis. *Journal of Molecular Medicine (Berl)*, 83(5), 329-342. <https://doi.org/10.1007/s00109-004-0631-3>
- Grefhorst, A., Verkade, H. J. et Groen, A. K. (2019). The TICE Pathway: Mechanisms and Lipid-Lowering Therapies. *Methodist Debaquey Cardiovascular Journal*, 15(1), 70-76. <https://doi.org/10.14797/mdcj-15-1-70>
- Grundy, S. M., Stone, N. J., Bailey, A. L., Beam, C., Birtcher, K. K., Blumenthal, R. S., Braun, L. T., de Ferranti, S., Faiella-Tommasino, J., Forman, D. E., Goldberg, R., Heidenreich, P. A., Hlatky, M. A., Jones, D. W., Lloyd-Jones, D., Lopez-Pajares, N., Ndumele, C. E., Orringer, C. E., Peralta, C. A., ... et Yeboah, J. (2019). 2018 AHA/ACC/AACVPR/AAPA/ABC/ACPM/ADA/AGS/APhA/ASPC/NLA/PCNA Guideline on the Management of Blood Cholesterol: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines. *Journal of the American College of Cardiology*, 73(24), e285-e350. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2018.11.003>

- Guardiola, M. et Ribalta, J. (2017). Update on APOA5 Genetics: Toward a Better Understanding of Its Physiological Impact. *Current Atherosclerosis Reports*, 19(7), 30. <https://doi.org/10.1007/s11883-017-0665-y>
- Haase, C. L., Tybjærg-Hansen, A., Ali Qayyum, A., Schou, J., Nordestgaard, B. G. et Frikke-Schmidt, R. (2012). LCAT, HDL Cholesterol and Ischemic Cardiovascular Disease: A Mendelian Randomization Study of HDL Cholesterol in 54,500 Individuals. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, 97(2), E248-E256. <https://doi.org/10.1210/jc.2011-1846>
- Hachem, S. B. et Mooradian, A. D. (2006). Familial Dyslipidaemias: An overview of genetics, pathophysiology and management. *Drugs*, 66(15), 1949-1969. <https://doi.org/10.2165/00003495-200666150-00005>
- Hafiane, A. et Genest, J. (2015). High density lipoproteins: Measurement techniques and potential biomarkers of cardiovascular risk. *BBA Clinical*, 3, 175-188. <https://doi.org/10.1016/j.bbacli.2015.01.005>
- Hatters, D. M., Peters-Libeu, C. A. et Weisgraber, K. H. (2006). Apolipoprotein E structure: insights into function. *Trends in Biochemical Sciences*, 31(8), 445-454. <https://doi.org/10.1016/j.tibs.2006.06.008>
- Havel, R. J. (2000). Remnant lipoproteins as therapeutic targets. *Current Opinion in Lipidology*, 11(6), 615-620. <https://doi.org/10.1097/00041433-200012000-00008>
- Havel, R. J., Eder, H. A. et Bragdon, J. H. (1955). The distribution and chemical composition of ultracentrifugally separated lipoproteins in human serum. *Journal of Clinical Investigation*, 34(9), 1345-1353. <https://doi.org/10.1172/JCI103182>
- Hazzard, W. R., Porte, D. J. et Bierman, E. L. (1972). Abnormal lipid composition of very low density lipoproteins in diagnosis of broad-beta disease (Type III hyperlipoproteinemia). *Metabolism*, 21(11), 1009-1019.
- Hegele, R. A. (2009). Plasma lipoproteins: genetic influences and clinical implications. *Nature Reviews Genetics*, 10(2), 109-121. <https://doi.org/10.1038/nrg2481>

- Hegele, R. A., Borén, J., Ginsberg, H. N., Arca, M., Aversa, M., Binder, C. J., Calabresi, L., Chapman, M. J., Cuchel, M., von Eckardstein, A., Frikke-Schmidt, R., Gaudet, D., Hovingh, G. K., Kronenberg, F., Lütjohann, D., Parhofer, K. G., Raal, F. J., Ray, K. K., Remaley, A. T., ... et Catapano, A. L. (2020). Rare dyslipidaemias, from phenotype to genotype to management: a European Atherosclerosis Society task force consensus statement. *The Lancet Diabetes & Endocrinology*, 8(1), 50-67. [https://doi.org/10.1016/S2213-8587\(19\)30264-5](https://doi.org/10.1016/S2213-8587(19)30264-5)
- Heiss, G., Sharrett, A. R., Barnes, R., Chambless, L. E., Szklo, M. et Alzola, C. (1991). Carotid atherosclerosis measured by B-mode ultrasound in populations: associations with cardiovascular risk factors in the ARIC study. *American Journal of Epidemiology*, 134(3), 250-256. <https://doi.org/10.1093/oxfordjournals.aje.a116078>
- Henneman, P., van der Sman-de Beer, F., Moghaddam, P. H., Huijts, P., Stalenhoef, A. F., Kastelein, J. J., van Duijn, C. M., Havekes, L. M., Frants, R. R., van Dijk, K. W. et Smelt, A. H. (2009). The expression of type III hyperlipoproteinemia: involvement of lipolysis genes. *European Journal of Human Genetics*, 17(5), 620-628. <https://doi.org/10.1038/ejhg.2008.202>
- Hermanson, B., Omenn, G. S., Kronmal, R. A. et Gersh, B. J. (1988). Beneficial Six-Year Outcome of Smoking Cessation in Older Men and Women with Coronary Artery Disease. *New England Journal of Medicine*, 319(21), 1365-1369. <https://doi.org/10.1056/nejm198811243192101>
- Hixson, J. et Vernier, D. (1990). Restriction isotyping of human apolipoprotein E by gene amplification and cleavage with HhaI. *Journal of Lipid Research*, 31(3), 545-548.
- Hixson, J. E. et Vernier, D. T. (1990). Restriction isotyping of human apolipoprotein E by gene amplification and cleavage with HhaI. *Journal of Lipid Research*, 31(3), 545-548.
- Hokkanen, K., Tirronen, A. et Ylä-Herttuala, S. (2019). Intestinal lymphatic vessels and their role in chylomicron absorption and lipid homeostasis. *Current Opinion in Lipidology*, 30(5), 370-376. <https://doi.org/10.1097/mol.0000000000000626>
- Hopkins, P. N., Brinton, E. A. et Nanjee, M. N. (2014). Hyperlipoproteinemia type 3: the forgotten phenotype. *Current Atherosclerosis Reports*, 16(9), 440. <https://doi.org/10.1007/s11883-014-0440-2>

- Hopkins, P. N., Wu, L. L., Schumacher, M. C., Emi, M., Hegele, R. M., Hunt, S. C., Lalouel, J. M. et Williams, R. R. (1991). Type III dyslipoproteinemia in patients heterozygous for familial hypercholesterolemia and apolipoprotein E2. Evidence for a gene-gene interaction. *Arteriosclerosis and Thrombosis*, *11*(5), 1137-1146.
- Hsu, J. C., Su, T. C., Chen, M. F., Liau, C. S. et Lee, Y. T. (2005). Xanthoma striatum palmare in a patient with primary biliary cirrhosis and hypercholesterolemia. *Journal of Gastroenterology and Hepatology*, *20*(11), 1799-1800. <https://doi.org/10.1111/j.1440-1746.2005.03989.x>
- Hu, C. H., Ellefson, R. D. et Winkelmann, R. K. (1982). Lipid synthesis in cutaneous xanthoma. *Journal of Investigative dermatology*, *79*(2), 80-85. <https://doi.org/10.1111/1523-1747.ep12500030>
- Huang, Y., Liu, X. Q., Rall, S. C., Jr., Taylor, J. M., von Eckardstein, A., Assmann, G. et Mahley, R. W. (1998). Overexpression and accumulation of apolipoprotein E as a cause of hypertriglyceridemia. *Journal of Biological Chemistry*, *273*(41), 26388-26393. <https://doi.org/10.1074/jbc.273.41.26388>
- Iqbal, J. et Hussain, M. M. (2009). Intestinal lipid absorption. *American Journal of Physiology-Endocrinology and Metabolism*, *296*(6), E1183-1194. <https://doi.org/10.1152/ajpendo.90899.2008>
- Iso, H., Naito, Y., Sato, S., Kitamura, A., Okamura, T., Sankai, T., Shimamoto, T., Iida, M. et Komachi, Y. (2001). Serum triglycerides and risk of coronary heart disease among Japanese men and women. *American Journal of Epidemiology*, *153*(5), 490-499. <https://doi.org/10.1093/aje/153.5.490>
- Ivanova, E. A., Myasoedova, V. A., Melnichenko, A. A., Grechko, A. V. et Orekhov, A. N. (2017). Small Dense Low-Density Lipoprotein as Biomarker for Atherosclerotic Diseases. *Oxidative Medicine and Cellular Longevity*, *2017*, 1273042. <https://doi.org/10.1155/2017/1273042>
- Jahn, C. E., Schaefer, E. J., Taam, L. A., Hoofnagle, J. H., Lindgren, F. T., Albers, J. J., Jones, E. A. et Brewer, H. B., Jr. (1985). Lipoprotein abnormalities in primary biliary cirrhosis. Association with hepatic lipase inhibition as well as altered cholesterol esterification. *Gastroenterology*, *89*(6), 1266-1278.

- Jepsen, A.-M. K., Langsted, A., Varbo, A., Bang, L. E., Kamstrup, P. R. et Nordestgaard, B. G. (2016). Increased Remnant Cholesterol Explains Part of Residual Risk of All-Cause Mortality in 5414 Patients with Ischemic Heart Disease. *Clinical Chemistry*, 62(4), 593-604. <https://doi.org/10.1373/clinchem.2015.253757>
- Ji, Z. S., Fazio, S. et Mahley, R. W. (1994). Variable heparan sulfate proteoglycan binding of apolipoprotein E variants may modulate the expression of type III hyperlipoproteinemia. *Journal of Biological Chemistry*, 269(18), 13421-13428.
- Jong, M. C., Dahlmans, V. E., Hofker, M. H. et Havekes, L. M. (1997). Nascent very-low-density lipoprotein triacylglycerol hydrolysis by lipoprotein lipase is inhibited by apolipoprotein E in a dose-dependent manner. *Biochemical Journal*, 328 (Pt 3)(Pt 3), 745-750. <https://doi.org/10.1042/bj3280745>
- Joshi, P. H., Khokhar, A. A., Massaro, J. M., Lirette, S. T., Griswold, M. E., Martin, S. S., Blaha, M. J., Kulkarni, K. R., Correa, A., D'Agostino, R. B., Sr., Jones, S. R. et Toth, P. P. (2016). Remnant Lipoprotein Cholesterol and Incident Coronary Heart Disease: The Jackson Heart and Framingham Offspring Cohort Studies. *Journal of the American Heart Association*, 5(5). <https://doi.org/10.1161/jaha.115.002765>
- Julve, J., Martin-Campos, J. M., Escola-Gil, J. C. et Blanco-Vaca, F. (2016). Chylomicrons: Advances in biology, pathology, laboratory testing, and therapeutics. *Clinica Chimica Acta*, 455, 134-148. <https://doi.org/10.1016/j.cca.2016.02.004>
- Jun, M., Foote, C., Lv, J., Neal, B., Patel, A., Nicholls, S. J., Grobbee, D. E., Cass, A., Chalmers, J. et Perkovic, V. (2010). Effects of fibrates on cardiovascular outcomes: a systematic review and meta-analysis. *The Lancet*, 375(9729), 1875-1884. [https://doi.org/https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(10\)60656-3](https://doi.org/https://doi.org/10.1016/S0140-6736(10)60656-3)
- Kajikawa, M., Maruhashi, T., Matsumoto, T., Iwamoto, Y., Iwamoto, A., Oda, N., Kishimoto, S., Matsui, S., Aibara, Y., Hidaka, T., Kihara, Y., Chayama, K., Goto, C., Noma, K., Nakashima, A., Tomiyama, H., Takase, B., Yamashina, A. et Higashi, Y. (2016). Relationship between serum triglyceride levels and endothelial function in a large community-based study. *Atherosclerosis*, 249, 70-75. <https://doi.org/10.1016/j.atherosclerosis.2016.03.035>

- Kalaivani, V. et Jaleel, A. (2020). Apolipoprotein(a), an enigmatic anti-angiogenic glycoprotein in human plasma: A curse or cure? *Pharmacological Research*, 158, 104858. <https://doi.org/10.1016/j.phrs.2020.104858>
- Kane, J. P. (1983). Apolipoprotein B: structural and metabolic heterogeneity. *Annual Review of Physiology*, 45, 637-650. <https://doi.org/10.1146/annurev.ph.45.030183.003225>
- Kannel, W. B., Dawber, T. R., Kagan, A., Revotskie, N. et Stokes, J., 3rd. (1961). Factors of risk in the development of coronary heart disease--six year follow-up experience. The Framingham Study. *Annals of Internal Medicine*, 55, 33-50. <https://doi.org/10.7326/0003-4819-55-1-33>
- Karjalainen, J. P., Mononen, N., Hutri-Kähönen, N., Lehtimäki, M., Juonala, M., Ala-Korpela, M., Kähönen, M., Raitakari, O. et Lehtimäki, T. (2019). The effect of apolipoprotein E polymorphism on serum metabolome - a population-based 10-year follow-up study. *Scientific Reports*, 9(1), 458. <https://doi.org/10.1038/s41598-018-36450-9>
- Karpe, F., Boquist, S., Tang, R., Bond, G. M., de Faire, U. et Hamsten, A. (2001). Remnant lipoproteins are related to intima-media thickness of the carotid artery independently of LDL cholesterol and plasma triglycerides. *Journal of Lipid Research*, 42(1), 17-21.
- Kattah, L., Gómez, A., Gutiérrez, S., Puerto, K., Moreno-Pallares, E. D., Jaramillo, A. et Mendivil, C. O. (2019). Hypercholesterolemia Due to Lipoprotein X: Case Report and Thematic Review. *Clinical Medicine Insights: Endocrinology and Diabetes*, 12, 1179551419878687. <https://doi.org/10.1177/1179551419878687>
- Kawashiri, M. A., Higashikata, T., Takata, M., Katsuda, S., Miwa, K., Nohara, A., Inazu, A., Kobayashi, J., Shimizu, M., Koizumi, J. et Mabuchi, H. (2005). Type III hyperlipoproteinemia exaggerated by Sheehan's syndrome with advanced systemic atherosclerosis: a 28-year clinical course. *Circulation Journal*, 69(6), 746-751. <https://doi.org/10.1253/circj.69.746>
- Keene, D., Price, C., Shun-Shin, M. J. et Francis, D. P. (2014). Effect on cardiovascular risk of high density lipoprotein targeted drug treatments niacin, fibrates, and CETP inhibitors: meta-analysis of randomised controlled trials including 117,411 patients. *British Medical Journal*, 349, g4379. <https://doi.org/10.1136/bmj.g4379>

- Kei, A., Miltiadous, G., Bairaktari, E., Hadjivassiliou, M., Cariolou, M. et Elisaf, M. (2015). Dysbetalipoproteinemia: Two cases report and a diagnostic algorithm. *World Journal of Clinical Cases*, 3(4), 371-376. <https://doi.org/10.12998/wjcc.v3.i4.371>
- Kinoshita, M., Kawamura, M., Maeda, T., Fujimaki, Y., Fujita, M., Kojima, K. et Teramoto, T. (2000). Apolipoprotein E accelerates the efflux of cholesterol from macrophages: mechanism of xanthoma formation in apolipoprotein E deficiency. *Journal of Atherosclerosis and Thrombosis*, 6(1), 22-27. <https://doi.org/10.5551/jat1994.6.22>
- Klein, S., Spannagl, M. et Engelmann, B. (2001). Phosphatidylethanolamine participates in the stimulation of the contact system of coagulation by very-low-density lipoproteins. *Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology*, 21(10), 1695-1700.
- Ko, C. W., Qu, J., Black, D. D. et Tso, P. (2020). Regulation of intestinal lipid metabolism: current concepts and relevance to disease. *Nature reviews Gastroenterology and Hepatology*, 17(3), 169-183. <https://doi.org/10.1038/s41575-019-0250-7>
- Kolovou, G. et Ooi, T. C. (2013). Postprandial lipaemia and vascular disease. *Current Opinion in Cardiology*, 28(4), 446-451. <https://doi.org/10.1097/HCO.0b013e3283606971>
- Kolovou, G. D., Mikhailidis, D. P., Kovar, J., Lairon, D., Nordestgaard, B. G., Ooi, T. C., Perez-Martinez, P., Bilianou, H., Anagnostopoulou, K. et Panotopoulos, G. (2011). Assessment and clinical relevance of non-fasting and postprandial triglycerides: an expert panel statement. *Current Vascular Pharmacology*, 9(3), 258-270. <https://doi.org/10.2174/157016111795495549>
- Kolovou, G. D., Watts, G. F., Mikhailidis, D. P., Pérez-Martínez, P., Mora, S., Bilianou, H., Panotopoulos, G., Katsiki, N., Ooi, T. C., Lopez-Miranda, J., Tybjærg-Hansen, A., Tentolouris, N. et Nordestgaard, B. G. (2019). Postprandial Hypertriglyceridaemia Revisited in the Era of Non-fasting Lipid Profiles: Executive Summary of a 2019 Expert Panel Statement. *Current Vascular Pharmacology*, 17(5), 538-540. <https://doi.org/http://dx.doi.org/10.2174/1570161117999190517115432>
- Koopal, C., Marais, A. D. et Visseren, F. L. (2017). Familial dysbetalipoproteinemia: an underdiagnosed lipid disorder. *Current Opinion in Endocrinology, Diabetes and Obesity*, 24(2), 133-139. <https://doi.org/10.1097/MED.0000000000000316>

- Koopal, C., Marais, A. D., Westerink, J. et Visseren, F. L. (2017). Autosomal dominant familial dysbetalipoproteinemia: A pathophysiological framework and practical approach to diagnosis and therapy. *Journal of Clinical Lipidology*, 11(1), 12-23 e11. <https://doi.org/10.1016/j.jacl.2016.10.001>
- Kugiyama, K., Doi, H., Takazoe, K., Kawano, H., Soejima, H., Mizuno, Y., Tsunoda, R., Sakamoto, T., Nakano, T., Nakajima, K., Ogawa, H., Sugiyama, S., Yoshimura, M. et Yasue, H. (1999). Remnant lipoprotein levels in fasting serum predict coronary events in patients with coronary artery disease. *Circulation*, 99(22), 2858-2860. <https://doi.org/10.1161/01.cir.99.22.2858>
- Kulkarni, K. R. (2006). Cholesterol Profile Measurement by Vertical Auto Profile Method. *Clinics in Laboratory Medicine*, 26(4), 787-802. <https://doi.org/https://doi.org/10.1016/j.cll.2006.07.004>
- Kushwaha, R. S., Hazzard, W. R., Wahl, P. W. et Hoover, J. J. (1977). Type III hyperlipoproteinemia: diagnosis in whole plasma by apolipoprotein-E immunoassay. *Annals of Internal Medicine*, 87(5).
- Landray, M. J., Haynes, R., Hopewell, J. C., Parish, S., Aung, T., Thomson, J., Wallendsus, K. et Craig, M. (2011). Niacin in Patients with Low HDL Cholesterol Levels Receiving Intensive Statin Therapy. *New England Journal of Medicine*, 365(24), 2255-2267. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1107579>
- Langsted, A., Freiberg, J. J. et Nordestgaard, B. G. (2008). Fasting and nonfasting lipid levels: influence of normal food intake on lipids, lipoproteins, apolipoproteins, and cardiovascular risk prediction. *Circulation*, 118(20), 2047-2056. <https://doi.org/10.1161/circulationaha.108.804146>
- Langsted, A., Freiberg, J. J., Tybjaerg-Hansen, A., Schnohr, P., Jensen, G. B. et Nordestgaard, B. G. (2011). Nonfasting cholesterol and triglycerides and association with risk of myocardial infarction and total mortality: the Copenhagen City Heart Study with 31 years of follow-up. *Journal of Internal Medicine*, 270(1), 65-75. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2796.2010.02333.x>

- Lewington, S., Clarke, R., Qizilbash, N., Peto, R. et Collins, R. (2002). Age-specific relevance of usual blood pressure to vascular mortality: a meta-analysis of individual data for one million adults in 61 prospective studies. *The Lancet*, 360(9349), 1903-1913. [https://doi.org/10.1016/s0140-6736\(02\)11911-8](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(02)11911-8)
- Li, J., Li, L., Guo, D., Li, S., Zeng, Y., Liu, C., Fu, R., Huang, M. et Xie, W. (2020). Triglyceride metabolism and angiotensin-like proteins in lipoprotein lipase regulation. *Clinica Chimica Acta*, 503, 19-34. <https://doi.org/10.1016/j.cca.2019.12.029>
- Li, W. H., Tanimura, M., Luo, C. C., Datta, S. et Chan, L. (1988). The apolipoprotein multigene family: biosynthesis, structure, structure-function relationships, and evolution. *Journal of Lipid Research*, 29(3), 245-271.
- Lin, H. P. et Kao, J. T. (2003). Apolipoprotein epsilon 2/3 genotype and type III hyperlipoproteinemia among Taiwanese. *Clinica Chimica Acta*, 330(1-2), 173-178. [https://doi.org/10.1016/s0009-8981\(03\)00050-0](https://doi.org/10.1016/s0009-8981(03)00050-0)
- Lindman, A. S., Veierød, M. B., Tverdal, A., Pedersen, J. I. et Selmer, R. (2010). Nonfasting triglycerides and risk of cardiovascular death in men and women from the Norwegian Counties Study. *European Journal of Epidemiology*, 25(11), 789-798. <https://doi.org/10.1007/s10654-010-9501-1>
- Liu, Z., Gao, Y., Hao, F., Lou, X., Zhang, X., Li, Y., Wu, D., Xiao, T., Yang, L., Li, Q., Qiu, X. et Wang, E. (2014). Secretomes are a potential source of molecular targets for cancer therapies and indicate that APOE is a candidate biomarker for lung adenocarcinoma metastasis. *Molecular Biology Reports*, 41(11), 7507-7523. <https://doi.org/10.1007/s11033-014-3641-4>
- Lohman, T., Roche, A. F. et Martorel, R. (1988). *The Airlie (VA) Consensus Conference. Standardisation of anthropometric measurement in* (Human Kinetics Book^e éd.).
- Lopez-Miranda, J., Williams, C. et Lairon, D. (2007). Dietary, physiological, genetic and pathological influences on postprandial lipid metabolism. *British Journal of Nutrition*, 98(3), 458-473. <https://doi.org/10.1017/s000711450774268x>

- Luo, J.-Q., Ren, H., Banh, H. L., Liu, M.-Z., Xu, P., Fang, P.-F. et Xiang, D.-X. (2017). The associations between apolipoprotein E gene Epsilon2/Epsilon3/Epsilon4 polymorphisms and the risk of coronary artery disease in patients with type 2 diabetes mellitus. *Frontiers in physiology*, 8, 1031.
- Luo, J., Song, J., Feng, P., Wang, Y., Long, W., Liu, M. et Li, L. (2016). Elevated serum apolipoprotein E is associated with metastasis and poor prognosis of non-small cell lung cancer. *Tumour Biology*, 37(8), 10715-10721. <https://doi.org/10.1007/s13277-016-4975-4>
- Ma, H. et Kovanen, P. T. (1997, September 1, 1997). Degranulation of cutaneous mast cells induces transendothelial transport and local accumulation of plasma LDL in rat skin in vivo. *Journal of Lipid Research*, 38(9), 1877-1887. <http://www.jlr.org/content/38/9/1877.abstract>
- Ma, Y., Wilson, B. I., Bijvoet, S., Henderson, H. E., Cramb, E., Roederer, G., Ven Murthy, M. R., Julien, P., Bakker, H. D., Kastelein, J. J. et et al. (1992, Jul). A missense mutation (Asp250--Asn) in exon 6 of the human lipoprotein lipase gene causes chylomicronemia in patients of different ancestries. *Genomics*, 13(3), 649-653. [https://doi.org/10.1016/0888-7543\(92\)90136-g](https://doi.org/10.1016/0888-7543(92)90136-g)
- Macías-Rodríguez, R. U. et Torre-Delgadillo, A. (2006). Xanthelasma and xanthomas striatum palmarum in primary biliary cirrhosis. *Annals of Hepatology*, 5(1). [https://doi.org/10.1016/s1665-2681\(19\)32040-x](https://doi.org/10.1016/s1665-2681(19)32040-x)
- Mahley, R. (1988). Apolipoprotein E: cholesterol transport protein with expanding role in cell biology. *Science*, 240(4852), 622-630. <https://doi.org/10.1126/science.3283935>
- Mahley, R. W. (1988). Apolipoprotein E: Cholesterol Transport Protein with Expanding Role in Cell Biology. *Science*, 240(4852), 622-630.
- Mahley, R. W. et Huang, Y. (1999). Apolipoprotein E: from atherosclerosis to Alzheimer's disease and beyond. *Current Opinion in Lipidology*, 10(3), 207-217. <https://doi.org/10.1097/00041433-199906000-00003>
- Mahley, R. W., Huang, Y. et Rall, S. C., Jr. (1999). Pathogenesis of type III hyperlipoproteinemia (dysbetalipoproteinemia). Questions, quandaries, and paradoxes. *Journal of Lipid Research*, 40(11), 1933-1949.

- Mahley, R. W., Hui, D. Y., Innerarity, T. L. et Beisiegel, U. (1989). Chylomicron remnant metabolism. Role of hepatic lipoprotein receptors in mediating uptake. *Arteriosclerosis (Dallas, Tex.)*, 9(1 Suppl), 114-18.
- Mahley, R. W., Innerarity, T., Rall, S. C. et Weisgraber, K. H. (1984). Plasma lipoproteins: apolipoprotein structure and fonction. *Journal of Lipid Research*, 25(12), 1277-1294.
- Mahley, R. W. et Rall, S. C., Jr. (2000). Apolipoprotein E: far more than a lipid transport protein. *Annual Review of Genomics and Human Genetics*, 1, 507-537. <https://doi.org/10.1146/annurev.genom.1.1.507>
- Mahley, R. W. et Rall, S. J. (2001). Type III hyperlipoproteinemia (Dysbetalipoproteinemia): the role of apolipoprotein E in normal and abnormal lipoprotein metabolism. Dans C. R. Scriver, W. S. Sly, B. Childs, A. L. Beaudet, D. Valle, K. W. Kinzler et B. Vogelstein (dir.), *The metabolic and molecular bases of inherited disease* (p. 2835-2855). McGraw-Hill Professionnal.
- Mahley, R. W., Weisgraber, K. H. et Huang, Y. (2009). Apolipoprotein E: structure determines function, from atherosclerosis to Alzheimer's disease to AIDS. *Journal of Lipid Research*, 50 Suppl, S183-188. <https://doi.org/10.1194/jlr.R800069-JLR200>
- Mahley, R. W., Weisgraber, K. H., Innerarity, T. L. et Rall, S. C., Jr. (1991). Genetic Defects in Lipoprotein Metabolism: Elevation of Atherogenic Lipoproteins Caused by Impaired Catabolism. *Journal of the American Medical Association*, 265(1), 78-83.
- Maladies non transmissibles*. (2018). O. M. d. I. santé.
- Marais, A. D. (2019). Apolipoprotein E in lipoprotein metabolism, health and cardiovascular disease. *Pathology*, 51(2), 165-176. <https://doi.org/10.1016/j.pathol.2018.11.002>
- Marais, A. D., Solomon, G. A. et Blom, D. J. (2014). Dysbetalipoproteinaemia: a mixed hyperlipidaemia of remnant lipoproteins due to mutations in apolipoprotein E. *Critical Reviews in Clinical Laboratory Sciences*, 51(1), 46-62. <https://doi.org/10.3109/10408363.2013.870526>
- Marais, D. (2015). Dysbetalipoproteinemia: an extreme disorder of remnant metabolism. *Current Opinion in Lipidology*, 26(4), 292-297. <https://doi.org/10.1097/MOL.000000000000192>

Martinez-Martinez, A. B., Torres-Perez, E., Devanney, N., Del Moral, R., Johnson, L. A. et Arbones-Mainar, J. M. (2020). Beyond the CNS: The many peripheral roles of APOE. *Neurobiology of Disease*, 138, 104809. <https://doi.org/10.1016/j.nbd.2020.104809>

[Record #170 is using a reference type undefined in this output style.]

Masuda, D. et Yamashita, S. (2017). Postprandial Hyperlipidemia and Remnant Lipoproteins. *Journal Atherosclerosis Thrombosis*, 24(2), 95-109. <https://doi.org/10.5551/jat.RV16003>

Mattes, R. D. (1996). Oral fat exposure alters postprandial lipid metabolism in humans. *American Journal Clinical Nutrition*, 63(6), 911-917. <https://doi.org/10.1093/ajcn/63.6.911>

McNamara, J. R. et Schaefer, E. J. (1987, 1987). Automated enzymatic standardized lipid analyses for plasma and lipoprotein fractions. *Clinica Chimica acta*, 166(1), 1-8.

Mehta, N. N., Li, K., Szapary, P., Krueger, J. et Brodmerkel, C. (2013). Modulation of cardiometabolic pathways in skin and serum from patients with psoriasis. *Journal of Translational Medicine*, 11, 194. <https://doi.org/10.1186/1479-5876-11-194>

Methia, N., André, P., Hafezi-Moghadam, A., Economopoulos, M., Thomas, K. L. et Wagner, D. D. (2001). ApoE Deficiency Compromises the Blood Brain Barrier Especially After Injury. *Molecular Medicine*, 7(12), 810-815. <https://doi.org/10.1007/BF03401973>

Mishkel, M. A., Nazir, D. J. et Crowther, S. (1975). A longitudinal assessment of lipid ratios in the diagnosis of type III hyperlipoproteinaemia. *Clinica Chimica Acta*, 58(2), 121-136.

Misselwitz, B., Goede, J. S., Pestalozzi, B. C., Schanz, U. et Seebach, J. D. (2010). Hyperlipidemic myeloma: review of 53 cases. *Annals of Hematology*, 89(6), 569-577. <https://doi.org/10.1007/s00277-009-0849-9>

Mons, U., Muezzinler, A., Gellert, C., Schottker, B., Abnet, C. C., Bobak, M., de Groot, L., Freedman, N. D., Jansen, E., Kee, F., Kromhout, D., Kuulasmaa, K., Laatikainen, T., O'Doherty, M. G., Bueno-de-Mesquita, B., Orfanos, P., Peters, A., van der Schouw, Y. T., Wilsgaard, T., ... et Consortium, C. (2015). Impact of smoking and smoking cessation on cardiovascular events and mortality among older adults: meta-analysis of individual participant data from prospective cohort studies of the CHANCES consortium. *British Medical Journal*, 350, h1551. <https://doi.org/10.1136/bmj.h1551>

- Mora, S., Rifai, N., Buring, J. E. et Ridker, P. M. (2008). Fasting Compared With Nonfasting Lipids and Apolipoproteins for Predicting Incident Cardiovascular Events. *Circulation*, 118(10), 993-1001. <https://doi.org/doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.108.777334>
- Morton, A. M., Koch, M., Mendivil, C. O., Furtado, J. D., Tjonneland, A., Overvad, K., Wang, L., Jensen, M. K. et Sacks, F. M. (2018). Apolipoproteins E and CIII interact to regulate HDL metabolism and coronary heart disease risk. *JCI Insight*, 3(4). <https://doi.org/10.1172/jci.insight.98045>
- Motte, A. M., Gall, J. G., Salem, J. E., Dasque, E., Lebot, M., Frisdal, E., Galier, S., Villard, E. F., Bouaziz-Amar, E., Lacorte, J. M., Charbit, B., Goff, W. L., Lesnik, P. et Guerin, M. (2020, May 25). Reduced Reverse Cholesterol Transport Efficacy in Healthy Men with Undesirable Postprandial Triglyceride Response. *Biomolecules*, 10(5). <https://doi.org/10.3390/biom10050810>
- Moulin, P., Dufour, R., Avena, M., Arca, M., Cefalù, A. B., Noto, D., D'Erasmus, L., Di Costanzo, A., Marçais, C., Alvarez-Sala Walther, L. A., Banach, M., Borén, J., Cramb, R., Gouni-Berthold, I., Hughes, E., Johnson, C., Pintó, X., Reiner, Ž., van Lennepe, J. R., Soran, H., Stefanutti, C., Stroes, E. et Bruckert, E. (2018, Aug). Identification and diagnosis of patients with familial chylomicronaemia syndrome (FCS): Expert panel recommendations and proposal of an "FCS score". *Atherosclerosis*, 275, 265-272. <https://doi.org/10.1016/j.atherosclerosis.2018.06.814>
- Murase, T., Ebara, T. et Okubo, M. (2012). Hepatic lipase activity is decreased in Japanese patients with type III hyperlipoproteinemia. *Clinica Chimica Acta*, 414, 185-187. <https://doi.org/10.1016/j.cca.2012.08.028>
- Murase, T., Okubo, M. et Takeuchi, I. (2010). Non-HDL-cholesterol/apolipoprotein B ratio: a useful distinguishing feature in the screening for type III hyperlipoproteinemia. *Journal of Clinical Lipidology*, 4(2), 99-104. <https://doi.org/10.1016/j.jacl.2010.01.004>
- Nagarajan, D., Boreham, P. et Parfitt, V. (2003). Palmar striated xanthomas. *Postgraduate Medical Journal*, 79, 690.

- Nakajima, K. (2014). Remnant Lipoproteins: A Subfraction of Plasma Triglyceride-Rich Lipoproteins Associated with Postprandial Hyperlipidemia. *Clinical & Experimental Thrombosis and Hemostasis*, 1, 45-53. <https://doi.org/10.14345/ceth.14013>
- Nakajima, K., Daimon, M., Kamiyama, K., Takanashi, K., Suzuki, Y., Watanabe, M., Kubono, K., Saniabadi, A. R., Takashima, S. et Sakurabayashi, I. (2007). Serum remnant lipoprotein cholesterol/triglyceride ratio as an index for screening familial type III hyperlipidaemia. *Annals of Clinical Biochemistry*, 44(Pt 4), 353-359. <https://doi.org/10.1258/000456307780945787>
- Nakajima, K., Nakajima, Y., Takeichi, S. et Fujita, M. Q. (2008). Plasma remnant-like lipoprotein particles or LDL-C as major pathologic factors in sudden cardiac death cases. *Atherosclerosis*, 198(1), 237-246. <https://doi.org/10.1016/j.atherosclerosis.2007.09.016>
- Nakajima, K., Nakano, T., Tokita, Y., Nagamine, T., Inazu, A., Kobayashi, J., Mabuchi, H., Stanhope, K. L., Havel, P. J., Okazaki, M., Ai, M. et Tanaka, A. (2011). Postprandial lipoprotein metabolism: VLDL vs chylomicrons. *Clinica Chimica Acta*, 412(15-16), 1306-1318. <https://doi.org/10.1016/j.cca.2011.04.018>
- Nakajima, K., Nakano, T., Tokita, Y., Nagamine, T., Yatsuzuka, S.-i., Shimomura, Y., Tanaka, A., Sumino, H., Nara, M., Machida, T. et Murakami, M. (2012). The characteristics of remnant lipoproteins in the fasting and postprandial plasma. *Clinica Chimica Acta*, 413(13), 1077-1086. <https://doi.org/https://doi.org/10.1016/j.cca.2012.02.026>
- Nakamura, K., Miyoshi, T., Yunoki, K. et Ito, H. (2016). Postprandial hyperlipidemia as a potential residual risk factor. *Journal of Cardiology*, 67(4), 335-339. <https://doi.org/10.1016/j.jjcc.2015.12.001>
- Nambi, V., Chambless, L., Folsom, A. R., He, M., Hu, Y., Mosley, T., Volcik, K., Boerwinkle, E. et Ballantyne, C. M. (2010). Carotid intima-media thickness and presence or absence of plaque improves prediction of coronary heart disease risk: the ARIC (Atherosclerosis Risk In Communities) study. *Journal of the American College Cardiology*, 55(15), 1600-1607. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2009.11.075>

- Nathan, D. M., Cleary, P. A., Backlund, J. Y., Genuth, S. M., Lachin, J. M., Orchard, T. J., Raskin, P. et Zinman, B. (2005). Intensive diabetes treatment and cardiovascular disease in patients with type 1 diabetes. *New England Journal of Medicine*, 353(25), 2643-2653. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa052187>
- Nathan, D. M., Genuth, S., Lachin, J., Cleary, P., Crofford, O., Davis, M., Rand, L. et Siebert, C. (1993). The effect of intensive treatment of diabetes on the development and progression of long-term complications in insulin-dependent diabetes mellitus. *New England Journal of Medicine*, 329(14), 977-986. <https://doi.org/10.1056/nejm199309303291401>
- Nestel, P. J., Reardon, M. F. et Fidge, N. H. (1984). Homozygous familial hypercholesterolemia occurring with apoprotein E3 deficiency: report of two cases. *Arteriosclerosis*, 4(March-April), 124-129.
- Ng, D. M., Burnett, J. R., Bell, D. A., Hegele, R. A. et Hooper, A. J. (2019). Update on the diagnosis, treatment and management of rare genetic lipid disorders. *Pathology*, 51(2), 193-201. <https://doi.org/10.1016/j.pathol.2018.11.005>
- Nordestgaard, B. G. (2016). Triglyceride-Rich Lipoproteins and Atherosclerotic Cardiovascular Disease: New Insights From Epidemiology, Genetics, and Biology. *Circulation Research*, 118(4), 547-563. <https://doi.org/10.1161/CIRCRESAHA.115.306249>
- Nordestgaard, B. G., Benn, M., Schnohr, P. et Tybjaerg-Hansen, A. (2007). Nonfasting Triglycerides and Risk of Myocardial Infarction, Ischemic Heart Disease, and Death in Men and Women. *Journal of the American Medical Association*, 298(3), 299-308. <https://doi.org/10.1001/jama.298.3.299>
- Nordestgaard, B. G., Langsted, A., Mora, S., Kolovou, G., Baum, H., Bruckert, E., Watts, G. F., Sypniewska, G., Wiklund, O., Boren, J., Chapman, M. J., Cobbaert, C., Descamps, O. S., von Eckardstein, A., Kamstrup, P. R., Pulkki, K., Kronenberg, F., Remaley, A. T., Rifai, N., ... et Langlois, M. (2016). Fasting is not routinely required for determination of a lipid profile: clinical and laboratory implications including flagging at desirable concentration cut-points—a joint consensus statement from the European Atherosclerosis Society and European Federation of Clinical Chemistry and Laboratory Medicine. *European Heart Journal*, 37(25), 1944-1958. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehw152>

- Nordestgaard, B. G. et Tybjærg-Hansen, A. (1992). IDL, VLDL, Chylomicrons and Atherosclerosis. *European Journal of Epidemiology*, 8, 92-98.
- Normand, T., Bergeron, J., Fernandez-Margallo, T., Bharucha, A., Ven Murthy, M. R., Julien, P., Gagné, C., Dionne, C., De Braekeleer, M., Ma, R. et al. (1992). Geographic distribution and genealogy of mutation 207 of the lipoprotein lipase gene in the French Canadian population of Québec. *Human Genetics*, 89(6), 671-675. <https://doi.org/10.1007/bf00221960>
- Olivecrona, G. (2016). Role of lipoprotein lipase in lipid metabolism. *Current Opinion in Lipidology*, 27(3), 233-241. <https://doi.org/10.1097/mol.0000000000000297>
- Olufadi, R. et Byrne, C. D. (2006). Effects of VLDL and remnant particles on platelets. *Pathophysiology of Haemostasis and Thrombosis*, 35(3-4), 281-291. <https://doi.org/10.1159/000093221>
- Onat, A., Can, G., Örnek, E., Ayhan, E., Erginel-Ünaltuna, N. et Murat, S. N. (2013). High Serum Apolipoprotein E Determines Hypertriglyceridemic Dyslipidemias, Coronary Disease and ApoA-I Dysfunctionality. *Lipids*, 48(1), 51-61. <https://doi.org/10.1007/s11745-012-3724-8>
- Pallazola, V. A., Sathiyakumar, V., Park, J., Vakil, R. M., Toth, P. P., Lazo-Elizondo, M., Brown, E., Quispe, R., Guallar, E., Banach, M., Blumenthal, R. S., Jones, S. R., Marais, D., Soffer, D., Sniderman, A. D. et Martin, S. S. (2020). Modern prevalence of dysbetalipoproteinemia (Fredrickson-Levy-Lees type III hyperlipoproteinemia). *Archives of Medical Science*, 16(5), 993-1003. <https://doi.org/10.5114/aoms.2019.86972>
- Pappas, C., Kandaraki, E. A., Tsirona, S., Kountouras, D., Kassi, G. et Diamanti-Kandarakis, E. (2016). Postprandial dysmetabolism: Too early or too late? *Hormones (Athens)*, 15(3), 321-344. <https://doi.org/10.14310/horm.2002.1697>
- Paquette, M., Bernard, S., Blank, D., Paré, G. et Baass, A. (2020). A simplified diagnosis algorithm for dysbetalipoproteinemia. *Journal of Clinical Lipidology*, 14(4), 431-437. <https://doi.org/10.1016/j.jacl.2020.06.004>
- Parker, F. (1985). Xanthomas and hyperlipidemias. *Journal of the American Academy of Dermatology*, 13(1), 1-30.

- Patel, A., MacMahon, S., Chalmers, J., Neal, B., Billot, L., Woodward, M., Marre, M., Cooper, M., Glasziou, P., Grobbee, D., Hamet, P., Harrap, S., Heller, S., Liu, L., Mancia, G., Mogensen, C. E., Pan, C., Poulter, N., Rodgers, A., Williams, B., Bompoint, S., de Galan, B. E., Joshi, R. et Travert, F. (2008). Intensive blood glucose control and vascular outcomes in patients with type 2 diabetes. *New England Journal of Medicine*, 358(24), 2560-2572. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa0802987>
- Paynter, N. P., Ridker, P. M. et Chasman, D. I. (2016). Are Genetic Tests for Atherosclerosis Ready for Routine Clinical Use? *Circulation Research*, 118(4), 607-619. <https://doi.org/10.1161/circresaha.115.306360>
- Pencina, M. J., D'Agostino, R. B., Sr., Larson, M. G., Massaro, J. M. et Vasan, R. S. (2009). Predicting the 30-year risk of cardiovascular disease: the framingham heart study. *Circulation*, 119(24), 3078-3084. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.108.816694>
- Peng, J., Luo, F., Ruan, G., Peng, R. et Li, X. (2017). Hypertriglyceridemia and atherosclerosis. *Lipids in Health and Disease*, 16(1), 233. <https://doi.org/10.1186/s12944-017-0625-0>
- Perez-Martinez, P., Alcalá-Díaz, J. F., Kabagambe, E. K., García-Ríos, A., Tsai, M. Y., Delgado-Lista, J., Kolovou, G., Straka, R. J., Gómez-Delgado, F., Hopkins, P. N., Marin, C., Borecki, I., Yubero-Serrano, E. M., Hixson, J. E., Camargo, A., Province, M. A., López-Moreno, J., Rodríguez-Cantalejo, F., Tinahones, F. J., ... et López-Miranda, J. (2016). Assessment of postprandial triglycerides in clinical practice: Validation in a general population and coronary heart disease patients. *Journal of Clinical Lipidology*, 10(5), 1163-1171. <https://doi.org/10.1016/j.jacl.2016.05.009>
- Phillips, M. C. (2014). Apolipoprotein E isoforms and lipoprotein metabolism. *IUBMB Life*, 66(9), 616-623. <https://doi.org/10.1002/iub.1314>
- Pownall, H. J., Rosales, C., Gillard, B. K., Moon, J. E. et Gotto, A. M. J. (2015). Human plasma lipoprotein metabolism. Dans Elsevier (dir.), *Clinical Lipidology: A companion to Braunwald's heart disease, 2nd edition* (Elsevier Saunders^e éd., p. 1-10).

- Pradhan, A. D., Paynter, N. P., Everett, B. M., Glynn, R. J., Amarenco, P., Elam, M., Ginsberg, H., Hiatt, W. R., Ishibashi, S., Koenig, W., Nordestgaard, B. G., Fruchart, J. C., Libby, P. et Ridker, P. M. (2018). Rationale and design of the Pemafibrate to Reduce Cardiovascular Outcomes by Reducing Triglycerides in Patients with Diabetes (PROMINENT) study. *American Heart Journal*, 206, 80-93. <https://doi.org/10.1016/j.ahj.2018.09.011>
- Qu, J., Ko, C. W., Tso, P. et Bhargava, A. (2019). Apolipoprotein A-IV: A Multifunctional Protein Involved in Protection against Atherosclerosis and Diabetes. *Cells*, 8(4). <https://doi.org/10.3390/cells8040319>
- Ramasamy, I. (2018, Apr). Update on the laboratory investigation of dyslipidemias. *Clin Chim Acta*, 479, 103-125. <https://doi.org/10.1016/j.cca.2018.01.015>
- Ramms, B. et Gordts, P. (2018). Apolipoprotein C-III in triglyceride-rich lipoprotein metabolism. *Current Opinion in Lipidology*, 29(3), 171-179. <https://doi.org/10.1097/MOL.0000000000000502>
- Rapp, J. H., Connor, W. E., Lin, D. S., Inahara, T. et Porter, J. M. (1983). Lipids of human atherosclerotic plaques and xanthomas: clues to the mechanism of plaque progression. *Journal of Lipid Research*, 24(10), 1329-1335.
- Rapsomaniki, E., Timmis, A., George, J., Pujades-Rodriguez, M., Shah, A. D., Denaxas, S., White, I. R., Caulfield, M. J., Deanfield, J. E., Smeeth, L., Williams, B., Hingorani, A. et Hemingway, H. (2014). Blood pressure and incidence of twelve cardiovascular diseases: lifetime risks, healthy life-years lost, and age-specific associations in 1·25 million people. *The Lancet*, 383(9932), 1899-1911. [https://doi.org/10.1016/s0140-6736\(14\)60685-1](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(14)60685-1)
- Rashid, S., Tavori, H., Brown, P. E., Linton, M. F., He, J., Giunzioni, I. et Fazio, S. (2014). Proprotein Convertase Subtilisin Kexin Type 9 Promotes Intestinal Overproduction of Triglyceride-Rich Apolipoprotein B Lipoproteins Through Both Low-Density Lipoprotein Receptor-Dependent and -Independent Mechanisms. *Circulation*, 130(5), 431-441. <https://doi.org/doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.113.006720>
- Reeskamp, L. F., Meessen, E. C. E. et Groen, A. K. (2018). Transintestinal cholesterol excretion in humans. *Current Opinion in Lipidology*, 29(1), 10-17. <https://doi.org/10.1097/MOL.0000000000000473>

- Roden, D. M. (2016). Cardiovascular pharmacogenomics: current status and future directions. *Journal of Human Genetics*, 61(1), 79-85. <https://doi.org/10.1038/jhg.2015.78>
- Rong, X., Wang, B., Dunham, M. M., Hedde, P. N., Wong, J. S., Gratton, E., Young, S. G., Ford, D. A. et Tontonoz, P. (2015). Lpcat3-dependent production of arachidonoyl phospholipids is a key determinant of triglyceride secretion. *eLife*, 4, e06557. <https://doi.org/10.7554/eLife.06557>
- Rosenon, R. S., Davidson, M. H., Hirsh, B. J., Kathiresan, S. et Gaudet, D. (2014). Genetics and causality of triglyceride-rich lipoproteins in atherosclerotic cardiovascular disease. *Journal of the American College of Cardiology*, 64(23), 2525-2540. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2014.09.042>
- Rothschild, M., Duhon, G., Riaz, R., Jetty, V., Goldenberg, N., Glueck, C. J. et Wang, P. (2016). Pathognomonic Palmar Crease Xanthomas of Apolipoprotein E2 Homozygosity-Familial Dysbetalipoproteinemia. *Journal of the American Medical Association of Dermatology*, 152(11), 1275-1276. <https://doi.org/10.1001/jamadermatol.2016.2223>
- Ruel, I., Brisson, D., Aljenedil, S., Awan, Z., Baass, A., Belanger, A., Bergeron, J., Bewick, D., Brophy, J. M., Brunham, L. R., Couture, P., Dufour, R., Francis, G. A., Frohlich, J., Gagne, C., Gaudet, D., Gregoire, J. C., Gupta, M., Hegele, R. A., ... et Genest, J. (2018). Simplified Canadian Definition for Familial Hypercholesterolemia. *Canadian Journal of Cardiology*, 34(9), 1210-1214. <https://doi.org/10.1016/j.cjca.2018.05.015>
- Sabatine, M. S., Giugliano, R. P., Keech, A. C., Honarpour, N., Wiviott, S. D., Murphy, S. A., Kuder, J. F., Wang, H., Liu, T., Wasserman, S. M., Sever, P. S., Pedersen, T. R., Committee, F. S. et Investigators. (2017). Evolocumab and Clinical Outcomes in Patients with Cardiovascular Disease. *New England Journal of Medicine*, 376(18), 1713-1722. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1615664>
- Sakuma, N., Iwata, S., Ikeuchi, R., Ichikawa, T., Hibino, T., Kamiya, Y., Ohte, N., Kunimastu, M., Kawahara, H. et Fujinami, T. (1995). Coexisting type III hyperlipoproteinemia and familial hypercholesterolemia: a case report. *Metabolism*, 44(4), 460-465.

- Sandesara, P. B., Virani, S. S., Fazio, S. et Shapiro, M. D. (2019). The Forgotten Lipids: Triglycerides, Remnant Cholesterol, and Atherosclerotic Cardiovascular Disease Risk. *Endocrine Reviews*, 40(2), 537-557. <https://doi.org/10.1210/er.2018-00184>
- Schaefer, E. J. et Levy, R. I. (1985). Pathogenesis and Management of Lipoprotein Disorders. *New England Journal of Medicine*, 312(20), 1300-1310. <https://doi.org/10.1056/nejm198505163122007>
- Schwartz, G. G., Steg, P. G., Szarek, M., Bhatt, D. L., Bittner, V. A., Diaz, R., Edelberg, J. M., Goodman, S. G., Hanotin, C., Harrington, R. A., Jukema, J. W., Lecorps, G., Mahaffey, K. W., Moryusef, A., Pordy, R., Quintero, K., Roe, M. T., Sasiela, W. J., Tamby, J. F., Tricoci, P., White, H. D. et Zeiher, A. M. (2018). Alirocumab and Cardiovascular Outcomes after Acute Coronary Syndrome. *New England Journal of Medicine*, 379(22), 2097-2107. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1801174>
- Sharma, D. et Thirkannad, S. (2010). Palmar xanthoma-an indicator of a more sinister problem. *Hand (N Y)*, 5(2), 210-212. <https://doi.org/10.1007/s11552-009-9206-7>
- Sidhu, D. et Naugler, C. (2012). Fasting Time and Lipid Levels in a Community-Based Population: A Cross-sectional Study. *Archives of Internal Medicine*, 172(22), 1707-1710. <https://doi.org/10.1001/archinternmed.2012.3708>
- Silverman, M. G., Ference, B. A., Im, K., Wiviott, S. D., Giugliano, R. P., Grundy, S. M., Braunwald, E. et Sabatine, M. S. (2016). Association Between Lowering LDL-C and Cardiovascular Risk Reduction Among Different Therapeutic Interventions: A Systematic Review and Meta-analysis. *Journal of the American Medical Association*, 316(12), 1289-1297. <https://doi.org/10.1001/jama.2016.13985>
- Sing, C. F. et Davignon, J. (1985). Role of the apolipoprotein E polymorphism in determining normal plasma lipid and lipoprotein variation. *American Journal of Human Genetics*, 37(2), 268-285.
- Sniderman, A., Tremblay, A., Bergeron, J., Gagne, C. et Couture, P. (2007). Diagnosis of type III hyperlipoproteinemia from plasma total cholesterol, triglyceride, and apolipoprotein B. *Journal of Clinical Lipidology*, 1(4), 256-263. <https://doi.org/10.1016/j.jacl.2007.07.006>

- Söderlund, S., Watanabe, H., Ehnholm, C., Jauhiainen, M. et Taskinen, M.-R. (2010). Increased apolipoprotein E level and reduced high-density lipoprotein mean particle size associate with low high-density lipoprotein cholesterol and features of metabolic syndrome. *Metabolism*, 59(10), 1502-1509. <https://doi.org/https://doi.org/10.1016/j.metabol.2010.01.015>
- Stampfer, M. J., Krauss, R. M., Ma, J., Blanche, P. J., Holl, L. G., Sacks, F. M. et Hennekens, C. H. (1996). A prospective study of triglyceride level, low-density lipoprotein particle diameter, and risk of myocardial infarction. *Journal of the American Medical Association*, 276(11), 882-888.
- Stensvold, I., Tverdal, A., Urdal, P. et Graff-Iversen, S. (1993). Non-fasting serum triglyceride concentration and mortality from coronary heart disease and any cause in middle aged Norwegian women. *British Medical Journal*, 307(6915), 1318-1322. <https://doi.org/10.1136/bmj.307.6915.1318>
- Strianese, O., Rizzo, F., Ciccarelli, M., Galasso, G., D'Agostino, Y., Salvati, A., Del Giudice, C., Tesorio, P. et Rusciano, M. R. (2020). Precision and Personalized Medicine: How Genomic Approach Improves the Management of Cardiovascular and Neurodegenerative Disease. *Genes (Basel)*, 11(7). <https://doi.org/10.3390/genes11070747>
- Sugiyama, N., Marcovina, S., Gown, A. M., Seftel, H., Joffe, B. et Chait, A. (1992). Immunohistochemical distribution of lipoprotein epitopes in xanthomata from patients with familial hypercholesterolemia. *The American Journal of Pathology*, 141(1), 99-106.
- Suzuki, L., Hirayama, S., Fukui, M., Sasaki, M., Hiroi, S., Ayaori, M., Terai, S., Tozuka, M., Watada, H. et Miida, T. (2017). Lipoprotein-X in cholestatic patients causes xanthomas and promotes foam cell formation in human macrophages. *Journal of Clinical Lipidology*, 11(1), 110-118. <https://doi.org/https://doi.org/10.1016/j.jacl.2016.10.013>
- Sviridov, D. (2009). Maturation of apolipoprotein A-I: unrecognized health benefit or a forgotten rudiment? *Journal of Lipid Research*, 50(7), 1257-1258. <https://doi.org/10.1194/jlr.E900003-JLR200>

- Tao, Y., Xiong, Y., Wang, H., Chu, S., Zhong, R., Wang, J., Wang, G., Ren, X. et Yu, J. (2016). APOC3 induces endothelial dysfunction through TNF- α and JAM-1. *Lipids in Health and Disease*, 15(1), 153. <https://doi.org/10.1186/s12944-016-0326-0>
- Thannhauser, S. J. et Magendantz, H. (1938). The different clinical groups of xanthomatous disease; a clinical physiological study of 22 cases. *Annals of Internal Medicine*, 11(9), 1662-1746. <https://doi.org/doi.org/107326/0003-4819-11-9-1662>
- Thompson, A., Di Angelantonio, E., Sarwar, N., Erqou, S., Saleheen, D., Dullaart, R. P. F., Keavney, B., Ye, Z. et Danesh, J. (2008). Association of Cholesteryl Ester Transfer Protein Genotypes With CETP Mass and Activity, Lipid Levels, and Coronary Risk. *Journal of the American Medical Association*, 299(23), 2777-2788. <https://doi.org/10.1001/jama.299.23.2777>
- Tillmann, T., Läll, K., Dukes, O., Veronesi, G., Pikhart, H., Peasey, A., Kubinova, R., Kozela, M., Pajak, A., Nikitin, Y., Malyutina, S., Metspalu, A., Esko, T., Fischer, K., Kivimäki, M. et Bobak, M. (2020). Development and validation of two SCORE-based cardiovascular risk prediction models for Eastern Europe: a multicohort study. *European Heart Journal*. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehaa571>
- Todo, Y., Kobayashi, J., Higashikata, T., Kawashiri, M., Nohara, A., Inazu, A., Koizumi, J. et Mabuchi, H. (2004). Detailed analysis of serum lipids and lipoproteins from Japanese type III hyperlipoproteinemia with apolipoprotein E2/2 phenotype. *Clinica Chimica Acta*, 348(1-2), 35-40. <https://doi.org/10.1016/j.cccn.2004.04.018>
- Tremblay, K., Gaudet, D., Houry, E. et Brisson, D. (2020). Dissection of Clinical and Gene Expression Signatures of Familial versus Multifactorial Chylomicronemia. *Journal of the Endocrine Society*, 4(6), bvaa056. <https://doi.org/10.1210/jendso/bvaa056>
- Tunstall-Pedoe, H., Kuulasmaa, K., Mähönen, M., Tolonen, H., Ruokokoski, E. et Amouyel, P. (1999). Contribution of trends in survival and coronary-event rates to changes in coronary heart disease mortality: 10-year results from 37 WHO MONICA project populations. Monitoring trends and determinants in cardiovascular disease. *Lancet*, 353(9164), 1547-1557. [https://doi.org/10.1016/s0140-6736\(99\)04021-0](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(99)04021-0)

- Turner, R. C., Holman, R. R., Cull, C. A., Stratton, I. M., Matthews, D. R., Frighi, V., Manley, S. E., Neil, A., McElroy, H., Wright, D., Kohner, E., Fox, C. et Hadden, D. (1998). Intensive blood-glucose control with sulphonylureas or insulin compared with conventional treatment and risk of complications in patients with type 2 diabetes (UKPDS 33). *The Lancet*, 352(9131), 837-853. [https://doi.org/10.1016/s0140-6736\(98\)07019-6](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(98)07019-6)
- Utermann, G., Canzler, H., Hees, M., Jaeschke, M., Muhlfellner, G., Schoenborn, W. et Vogelberg, K. H. (1977). Studies on the metabolic defect in Broad-beta disease (hyperlipoproteinaemia type III). *Clinical Genetics*, 12(3), 139-154. <https://doi.org/10.1111/j.1399-0004.1977.tb00917.x>
- van den Berg, E. H., Corsetti, J. P., Bakker, S. J. et Dullaart, R. P. (2019). Plasma ApoE elevations are associated with NAFLD: The PREVEND Study. *PloS one*, 14(8), e0220659.
- van der Velde, A. E., Vrans, C. L., van den Oever, K., Kunne, C., Oude Elferink, R. P., Kuipers, F. et Groen, A. K. (2007). Direct intestinal cholesterol secretion contributes significantly to total fecal neutral sterol excretion in mice. *Gastroenterology*, 133(3), 967-975. <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2007.06.019>
- Varbo, A., Benn, M. et Nordestgaard, B. G. (2014). Remnant cholesterol as a cause of ischemic heart disease: evidence, definition, measurement, atherogenicity, high risk patients, and present and future treatment. *Pharmacology and Therapeutics*, 141(3), 358-367. <https://doi.org/10.1016/j.pharmthera.2013.11.008>
- Varbo, A., Benn, M., Tybjaerg-Hansen, A., Jorgensen, A. B., Frikke-Schmidt, R. et Nordestgaard, B. G. (2013). Remnant cholesterol as a causal risk factor for ischemic heart disease. *Journal of American College of Cardiology*, 61(4), 427-436. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2012.08.1026>
- Varbo, A., Benn, M., Tybjaerg-Hansen, A. et Nordestgaard, B. G. (2013). Elevated remnant cholesterol causes both low-grade inflammation and ischemic heart disease, whereas elevated low-density lipoprotein cholesterol causes ischemic heart disease without inflammation. *Circulation*, 128(12), 1298-1309. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.113.003008>

- Varbo, A., Freiberg, J. J. et Nordestgaard, B. G. (2015). Extreme nonfasting remnant cholesterol vs extreme LDL cholesterol as contributors to cardiovascular disease and all-cause mortality in 90000 individuals from the general population. *Clinical Chemistry*, 61(3), 533-543. <https://doi.org/10.1373/clinchem.2014.234146>
- Varbo, A. et Nordestgaard, B. G. (2017). Remnant lipoproteins. *Current Opinion in Lipidology*, 28(4), 300-307. <https://doi.org/10.1097/MOL.0000000000000429>
- Vogel, R. A., Corretti, M. C. et Plotnick, G. D. (1997). Effect of a single high-fat meal on endothelial function in healthy subjects. *American journal of Cardiology*, 79(3), 350-354. [https://doi.org/10.1016/s0002-9149\(96\)00760-6](https://doi.org/10.1016/s0002-9149(96)00760-6)
- Vohl, M. C., Couture, P., Moorjani, S., Torres, A. L., Gagné, C., Després, J. P., Lupien, P. J., Labrie, F. et Simard, J. (1995). Rapid restriction fragment analysis for screening four point mutations of the low-density lipoprotein receptor gene in French Canadians. *Human Mutation*, 6(3), 243-246. <https://doi.org/10.1002/humu.1380060307>
- Wakabayashi, T., Takahashi, M., Yamamuro, D., Karasawa, T., Takei, A., Takei, S., Yamazaki, H., Nagashima, S., Ebihara, K., Takahashi, M. et Ishibashi, S. (2018). Inflammasome Activation Aggravates Cutaneous Xanthomatosis and Atherosclerosis in ACAT1 (Acyl-CoA Cholesterol Acyltransferase 1) Deficiency in Bone Marrow. *Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology*, 38(11), 2576-2589. <https://doi.org/10.1161/atvbaha.118.311648>
- Walton, K. W., Thomas, C. et Dunkerley, D. J. (1973). The pathogenesis of xanthomata. *Journal of Pathology*, 190(4), 271-289.
- Wang, D. Q. et Cohen, D. E. (2015). Absorption and excretion of intersinial cholesterol and other sterols. Dans E. Saunders (dir.), *Clinical lipidology: a companion to Braunwald's heart disease, 2nd edition* (Elsevier Saunders^e éd., p. 25-42).
- Wang, L., Gill, R., Pedersen, T. L., Higgins, L. J., Newman, J. W. et Rutledge, J. C. (2009). Triglyceride-rich lipoprotein lipolysis releases neutral and oxidized FFAs that induce endothelial cell inflammation. *Journal of Lipid Research*, 50(2), 204-213. <https://doi.org/10.1194/jlr.M700505-JLR200>

- Wang, Z. M., Pierson, R. N., Jr et Heymsfield, S. B. (1992). The five-level model: a new approach to organizing body-composition research. *The American Journal of Clinical Nutrition*, 56(1), 19-28. <https://doi.org/10.1093/ajcn/56.1.19>
- Warnick, G. R., McNamara, J. R., Boggess, C. N., Clendenen, F., Williams, P. T. et Landolt, C. C. (2006). Polyacrylamide Gradient Gel Electrophoresis of Lipoprotein Subclasses. *Clinics in Laboratory Medicine*, 26(4), 803-846. <https://doi.org/https://doi.org/10.1016/j.cll.2006.07.005>
- Wilson, J. D. (1963). Studies on the origine of the lipid compents of xanthomata. *Circulation Research*, 12, 472-478.
- Wilson, K., Gibson, N., Willan, A. et Cook, D. (2000). Effect of Smoking Cessation on Mortality After Myocardial Infarction: Meta-analysis of Cohort Studies. *Archives of Internal Medicine*, 160(7), 939-944. <https://doi.org/10.1001/archinte.160.7.939>
- Wilson, P. W. F., D'Agostino, R. B., Levy, D., Belanger, A. M., Silbershatz, H. et Kannel, W. B. (1998). Prediction of Coronary Heart Disease Using Risk Factor Categories. *Circulation*, 97(18), 1837-1847. <https://doi.org/doi:10.1161/01.CIR.97.18.1837>
- Wittrup, H. H., Tybjaerg-Hansen, A. et Nordestgaard, B. G. (1999). Lipoprotein lipase mutations, plasma lipids and lipoproteins, and risk of ischemic heart disease. A meta-analysis. *Circulation*, 99(22), 2901-2907. <https://doi.org/10.1161/01.cir.99.22.2901>
- Wolska, A., Dunbar, R. L., Freeman, L. A., Ueda, M., Amar, M. J., Sviridov, D. O. et Remaley, A. T. (2017). Apolipoprotein C-II: New findings related to genetics, biochemistry, and role in triglyceride metabolism. *Atherosclerosis*, 267, 49-60. <https://doi.org/10.1016/j.atherosclerosis.2017.10.025>
- Xiao, C., Stahel, P., Carreiro, A. L., Hung, Y. H., Dash, S., Bookman, I., Buhman, K. K. et Lewis, G. F. (2019). Oral Glucose Mobilizes Triglyceride Stores From the Human Intestine. *Cellular and Molecular Gastroenterology and Hepatology*, 7(2), 313-337. <https://doi.org/10.1016/j.jcmgh.2018.10.002>
- Xiao, C., Stahel, P. et Lewis, G. F. (2019). Regulation of Chylomicron Secretion: Focus on Post-Assembly Mechanisms. *Cellular and Molecular Gastroenterology and Hepatology*, 7(3), 487-501. <https://doi.org/10.1016/j.jcmgh.2018.10.015>

- Xu, S., Laccotripe, M., Huang, X., Rigotti, A., Zannis, V. I. et Krieger, M. (1997). Apolipoproteins of HDL can directly mediate binding to the scavenger receptor SR-BI, an HDL receptor that mediates selective lipid uptake. *Journal of Lipid Research*, 38(7), 1289-1298.
- Xu, X., Wan, J., Yuan, L., Ba, J., Feng, P., Long, W., Huang, H., Liu, P., Cai, Y., Liu, M., Luo, J. et Li, L. (2016). Serum levels of apolipoprotein E correlates with disease progression and poor prognosis in breast cancer. *Tumor Biology*, 37(12), 15959-15966. <https://doi.org/10.1007/s13277-016-5453-8>
- Yagy, H., Kitamine, T., Osuga, J.-i., Tozawa, R.-i., Chen, Z., Kaji, Y., Oka, T., Perrey, S., Tamura, Y., Ohashi, K., Okazaki, H., Yahagi, N., Shionoiri, F., Iizuka, Y., Harada, K., Shimano, H., Yamashita, H., Gotoda, T., Yamada, N. et Ishibashi, S. (2000). Absence of ACAT-1 Attenuates Atherosclerosis but Causes Dry Eye and Cutaneous Xanthomatosis in Mice with Congenital Hyperlipidemia. *Journal of Biological Chemistry*, 275(28), 21324-21330. <https://doi.org/10.1074/jbc.M002541200>
- Yang, M. Y., Kim, J. M., Kim, G. W., Kim, H. S., Kim, B. S., Kim, M. B. et Ko, H. C. (2017). Xanthoma Striatum Palmare in a Patient of Primary Biliary Cirrhosis with Autoimmune Hepatitis. *Annals of Dermatology*, 29(3), 358-359. <https://doi.org/10.5021/ad.2017.29.3.358>
- Yeboah, J., McClelland, R. L., Polonsky, T. S., Burke, G. L., Sibley, C. T., O'Leary, D., Carr, J. J., Goff, D. C., Greenland, P. et Herrington, D. M. (2012). Comparison of novel risk markers for improvement in cardiovascular risk assessment in intermediate-risk individuals. *Journal of the American Medical Association*, 308(8), 788-795. <https://doi.org/10.1001/jama.2012.9624>
- Yu, X. H., Zhang, D. W., Zheng, X. L. et Tang, C. K. (2019). Cholesterol transport system: An integrated cholesterol transport model involved in atherosclerosis. *Progress in Lipid Research*, 73, 65-91. <https://doi.org/10.1016/j.plipres.2018.12.002>

- Yuasa-Kawase, M., Masude, D., Kitazume-Taneike, R., Yamashita, T., Kawase, R., Nakaoka, H., Inagaki, M., Nakatani, K., Tsubakio-Yamamoto, K., Ohama, T., Toyama-Nakagawa, Y., Nishida, M., Ishigami, M., Saito, M., Eto, M., Matsuyama, A., Homuro, I. et Yamashita, S. (2012). Apolipoprotein B-48 to Triglyceride ratio is a novel and useful marker for detection of type III hyperlipidemia after antihyperlipidemic intervention. *Journal of atherosclerosis and thrombosis*, 19(9), 862-871.
- Yusuf, S., Hawken, S., Ôunpuu, S., Dans, T., Avezum, A., Lanas, F., McQueen, M., Budaj, A., Pais, P., Varigos, J. et Lisheng, L. (2004). Effect of potentially modifiable risk factors associated with myocardial infarction in 52 countries (the INTERHEART study): case-control study. *The Lancet*, 364(9438), 937-952. [https://doi.org/10.1016/s0140-6736\(04\)17018-9](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(04)17018-9)
- Zak, A., Zeman, M., Slaby, A. et Vecka, M. (2014). Xanthomas: clinical and pathophysiological relations. *Biomedical Papers Medicine Faculty University Palacky Olomouc Czech Republic*, 158(2), 181-188. <https://doi.org/10.5507/bp.2014.016>
- Zannis, V. I., Breslow, J. L., Utermann, G., Mahley, R. W., Weisgraber, K. H., Havel, R. J., Goldstein, J. L., Brown, M. S., Schonfeld, G., Hazzard, W. R. et Blum, C. (1982). Proposed nomenclature of apoE isoproteins, apoE genotypes, and phenotypes. *Journal of Lipid Research*, 23(6), 911-914.
- Zannis, V. I., Chroni, A. et Krieger, M. (2006). Role of apoA-I, ABCA1, LCAT, and SR-BI in the biogenesis of HDL. *Journal of Molecular Medicine (Berl)*, 84(4), 276-294. <https://doi.org/10.1007/s00109-005-0030-4>
- Zhao, Q. R., Lei, Y. Y., Li, J., Jiang, N. et Shi, J. P. (2017). Association between apolipoprotein E polymorphisms and premature coronary artery disease: a meta-analysis. *Clinical Chemistry and Laboratory Medicine (CCLM)*, 55(2), 284. <https://doi.org/https://doi.org/10.1515/cclm-2016-0145>
- Zhou, L., Li, C., Gao, L. et Wang, A. (2015). High-density lipoprotein synthesis and metabolism (Review). *Molecular Medicine Reports*, 12(3), 4015-4021. <https://doi.org/10.3892/mmr.2015.3930>

- Zhu, J., Gardner, J., Pullinger, C. R., Kane, J. P., Thompson, J. F. et Francone, O. L. (2009). Regulation of apoAI processing by procollagen C-proteinase enhancer-2 and bone morphogenetic protein-1. *Journal of Lipid Research*, 50(7), 1330-1339. <https://doi.org/10.1194/jlr.M900034-JLR200>
- Zilversmit, D. B. (1979). Atherogenesis: a postprandial phenomenon. *Circulation*, 60(3), 473-485. <https://doi.org/10.1161/01.cir.60.3.473>
- Zvintzou, E., Xepapadaki, E., Kalogeropoulou, C., Filou, S. et Kypreos, K. E. (2019). Pleiotropic effects of apolipoprotein A- on high-density lipoprotein functionality, adipose tissue metabolic activity and plasma glucose homeostasis. *Journal of Biomedical Research*, 0(0), 1-13. <https://doi.org/10.7555/JBR.33.20190048>

Annexe

Article 2

Avant-propos

Titre de l'article :

« Association of common gene-smoking interactions with elevated plasma apolipoprotein B concentration »

Auteurs :

Nathalie Roy MD, Daniel Gaudet MD PhD, Gérald Tremblay MD, Diane Brisson PhD

Statut de l'article :

Publié dans « Lipids in Health and Diseases » en mai 2020

Cette annexe comprend un article également effectué dans le cadre de ma maîtrise. Celui-ci concerne l'analyse d'une cohorte de patients inclus dans un projet intitulé : « Étude des déterminants de l'hypertriglycémie et des risques cliniques, métaboliques et socioéconomiques associés », dirigé par le Docteur Daniel Gaudet et l'équipe d'Écogène 21.

Cette étude a été conçue par le Docteur Gaudet et la Docteure Diane Brisson. Le Docteur Gaudet a contribué également à colliger les données cliniques avec le Docteur Gérald Tremblay.

Personnellement, j'ai effectué les analyses statistiques et leur interprétation. Finalement, j'ai rédigé l'article sous la supervision des différents co-auteurs.

Résumé (Traduction française)

« Association entre des interactions gène/tabagisme courantes et l'élévation du niveau plasmatique de l'apolipoprotéine B »

Introduction : L'augmentation du niveau d'apolipoprotéine (apo) B (hyperapoB) est un puissant prédicteur de maladie cardiovasculaire (MCV), même chez les patients qui atteignent les objectifs de LDL-cholestérol (LDL-C) recommandés. Le niveau d'apo B, un corrélat important du syndrome métabolique, est influencé par plusieurs interactions gène-environnement. Certaines d'entre elles sont rares et peuvent expliquer une grande partie de la variance de l'apo B, tandis que d'autres plus courantes ont des effets variables.

Objectifs : Le but de cette étude était d'évaluer l'effet de l'interaction entre le tabagisme et des variants communs génétiques associés à une hyperapoB (PPAR α -L162V, mutation entraînant une perte de fonction de la LPL, allèle apo e4 ou le génotype apo E2/2) sur les concentrations plasmatiques d'apo B, selon l'expression du syndrome métabolique.

Méthodes : Cette étude a été réalisée auprès de 1 798 sujets. Les habitudes tabagiques ont été classées en deux catégories : non-fumeurs/fumeurs légers et fumeurs modérés/sévères. Les niveaux d'apo B ont été déterminés par néphélométrie. Des modèles de régression logistique ont été utilisés pour documenter les interactions entre les habitudes tabagiques et la présence de variants génétiques associés à une hyperapo B sur la probabilité relative de présenter des concentrations plasmatiques d'apo B augmentées.

Résultats : Environ 29% des personnes ayant un profil lipidique à faible risque et sans composante du syndrome métabolique ont une hyperapoB. Le tabagisme et la présence de variants génétiques avaient tendance à être associés à des niveaux plus élevés d'apoB plasmatique, même en présence d'un LDL-C bas. Il y avait une interaction significative ($p = 0,04$) entre la présence d'au moins un variant génique et le tabagisme sur le risque de présenter une hyperapoB, chez les sujets ayant un faible profil de risque qui sont en prévention primaire.

Conclusion: La combinaison de l'évaluation des habitudes de vie et de certaines variantes de gènes communs peut aider à identifier une proportion significative de patients présentant des niveaux d'apoB augmentés, et donc à risque plus élevé de MCV, qui peuvent être perçus comme à faible risque à première vue.

Résumé anglais (*Abstract*)

“Association of common gene-smoking interactions with elevated plasma apolipoprotein B concentration”

Background : Increased apolipoprotein (apo) B level (hyperapoB) is a strong predictor of cardiovascular disease (CVD), even in patients who achieve recommended LDL-cholesterol (LDL-C) goals. ApoB level, an important correlate of metabolic syndrome, is influenced by several gene-environment interactions. Some of them are rare and can explain a large proportion of apo B variance, whereas others more common have variables effects.

Objectives : The aim of this study was to evaluate the effect of interaction between smoking and common hyperapoB gene variants (PPAR α -L162V, lipoprotein lipase loss-of function mutation, apo e4 allele or apo E2/2 genotype) on plasma apoB concentrations, according to the expression of metabolic syndrome.

Methods : This study was performed among 1,798 subjects. Smoking was defined as non/mild smokers vs. moderate-to-heavy smokers. ApoB levels were determined using nephelometry. Logistic regression models were used to document interactions between smoking habits and the presence of hyperapoB gene variants on the relative odds to exhibit increased plasma apoB concentrations.

Results: Around 29% of individuals with low-risk lipid profile and without metabolic syndrome component has hyperapoB. Smoking and the presence of hyperapoB gene variants tended to be associated with higher plasma apoB levels even in presence of low-LDL-C. There was a significant interaction ($p=0.04$) between the presence of ≥ 1 gene variants and smoking on the risk to exhibit hyperapoB, among subjects with low risk profile in primary prevention.

Conclusion: Combination of life habits assessment and some common genes variants may detect a significant proportion of patients with increased apoB levels, and therefore at higher risk of CVD, whom can be perceived as low-risk at first thought.

Keywords: Apolipoprotein B, Smoking, Gene variants

Article 2: “Association of common gene-smoking interactions with elevated plasma apolipoprotein B concentration”

Background

Low-density lipoprotein-cholesterol (LDL-C) and non-high-density lipoprotein-cholesterol (non-HDL-C) are well-known risk factors of cardiovascular disease (CVD) and important targets for intervention. Although the interest given to increased plasma apolipoprotein (apo) B concentrations is more recent, it has long been proven to also be an efficient marker of CVD risk in various studies and is now starting to be used as such [1–3]. In fact, the predictive power of hyperapobetalipoproteinemia (hyperapoB) would remain significant even in individuals with low-to-normal LDL-C [4].

Plasma apoB concentration is affected by a huge number of genetic factors, but most of those having a large size effect, such as familial hypercholesterolemia (FH)-causing gene variants, are not very frequent [5, 6]. However, the effect of most genetic variants is much more modest. ApoE gene polymorphisms, the peroxisome proliferator-activated receptor (PPAR) α -L162V mutation, as well as loss-of-function (LoF) lipoprotein lipase (LPL) gene mutations, are examples of common variants modulating apoB-containing lipoprotein metabolism. PPAR α -L162V mutation and several LoF LPL gene variants have been associated with higher apoB levels [7, 8]. The differential contribution of common apoE polymorphisms (APOE2, 3 and 4) to apoB-containing lipoprotein metabolism is also well documented. APOE4 is associated with higher apoB, LDL-C levels and cholesterol absorption/synthesis ratio than APOE3. APOE2, in the homozygous state, is associated with a reduced very-low-density lipoprotein (VLDL)-remnants clearance, an increased number of intermediate-density lipoprotein (IDL) particles (β -VLDL) and a higher concentration of IDL-apoB, increasing the risk of dysbetalipoproteinemia and CVD [9].

ApoB is closely related to the expression of the metabolic syndrome (MetS), a worldwide increasingly prevalent phenotype highly influenced by life habits [10, 11]. While the literature abounds with studies on associations between apoB levels and life habits such as diet, alcohol and physical activity, it is less the case with smoking. According to available results, effects of

smoking on lipid metabolism appear more obviously related to the HDL and triglycerides (TG) metabolism [12–15]. Fewer results target its association with apoB and these are not all in agreement [16–18].

An increasing number of gene-smoking interaction studies and transcriptome analyses have been published so that there is now abundant evidence about the interaction between smoking and gene factors in several metabolic pathways [19–21]. However, there are very few results and numerous disagreements about gene x smoking interactions influence on the lipid-lipoprotein metabolism, especially regarding apoB [22, 23]. Thus, while the relative CVD risk associated with rare monogenic conditions such as FH is recognized, the risk of different combinations of common genetic variants and environmental factors is still quite less known.

The aim of this study was to evaluate the association of interactions between smoking and common gene variants affecting apoB catabolic pathways (PPAR α -L162V, heterozygous loss-of function LPL mutation, apo e4 allele or apo E2/2 genotype) with plasma apoB concentrations, according to the expression of MetS.

Methods:

Subjects and clinical data

This study comprised a sample of 1798 French Canadians subjects from the Saguenay–Lac-Saint-Jean region of Quebec (Canada). All subjects were screened at the Chicoutimi Hospital Lipid Clinic or ECOGENE-21 Clinical Research Center and agreed to participate in studies on genetic determinants of type 2 diabetes or coronary artery disease (CAD) combining genome wide scans and candidate gene strategies. Subjects were selected to be included in the present study based on the availability of data on targeted apoB-associated mutations/polymorphisms, plasma apoB concentrations and smoking habits. Subjects with familial chylomicronemia (complete LPL deficiency) and those taking drugs known to affect blood lipid levels were excluded. Subjects were classified according to the MetS diagnosis, as confirmed by the presence of $\geq 3/5$ of the following components: waist circumference > 102 cm in men or > 88 cm in women; fasting plasma TG concentrations ≥ 1.7 mmol/L; HDL-C < 1.0 mmol/L in men or < 1.3 mmol/L in women; blood

pressure ≥ 130 mmHg or ≥ 85 mmHg for systolic or diastolic blood pressure, respectively, or hypertensive treatment; fasting glucose > 5.6 mmol/L or drug treatment for elevated glucose [10]. The presence of CAD was documented using patient's medical charts on the basis of clinical and electrocardiography (ECG) criteria of myocardial infarction or evidence of coronary stenosis of at least 50% in > 1 main coronary arteries following coronary angiography for the investigation of ischemic heart disease. Waist girth was determined according to the procedures of the Airlie conference [24]. Smoking habits were classified according to the number of cigarettes smoked daily (0 to 10 (non/mild smokers) vs. more than 10 (moderate-to-heavy smokers)). Subjects gave their informed consent to participate in this study and were assigned a code that systematically de-identifies all clinical data [25]. This study has received the approval of the Chicoutimi Hospital Ethics Committee, and was conducted in accordance with the Declaration of Helsinki.

Biochemical analysis

Blood samples were obtained after a 12-h overnight fast from the antecubital vein into vacutainer tubes containing EDTA. Cholesterol, TG and glucose levels were measured by enzymatic assays on a CX7Analyser (Beckman, Fullerton, CA, USA) [26]. Total cholesterol was determined in plasma and HDL after precipitation of VLDL and LDL ($d > 1.006$ g/ml) in the infranantant with heparin and manganese chloride (MnCl₂). In this case, plasma LDL cholesterol levels were estimated using the Friedewald formula [27] unless TG level was higher than 4.5 mmol/L, in which case a direct measurement was used. ApoB levels were determined using nephelometry.

Genotyping

LoF LPL gene variants included those with a combined prevalence of at least 5% in the Eastern Quebec French Canadian Founder population (P207L, G188E) or reported as prevalent worldwide (D9N and N291S). The PPAR α -L162V variant, the presence of P207L, G188E, D9N and N291S variants in the LPL gene and the apo E genotype were identified by a mismatch polymerase chain reaction-restriction fragment length polymorphism (PCR-RFLP) based method, as previously described [28–33].

Statistical analysis

Categorical variables were compared using the Pearson χ^2 statistic, whereas group differences for continuous variables were compared with the Student's unpaired two-tailed t-test. Log10-transformed data and medians (interquartile ranges) were used for variables with a non-normal distribution. Multivariate logistic regression models were built to document the relation between increase in the number of MetS components and the proportion of subjects with apoB levels > 0.9 g/L as well as to calculate significance of interactions between smoking habits and the presence of hyperapoB genotypes on the relative odds (odds ratio (OR)) to exhibit plasma apoB concentrations > 0.9 mmol/L. Age and gender were included as covariates. All statistical analyses were performed with the SPSS package (20.0. Armonk, NY: IBM Corp).

Results

As shown in Table 1, subjects with MetS were older, had higher concentrations of total apoB, an increased frequency of CAD ($P < 0.001$) and were more frequently carriers of a loss-of-function LPL gene mutation ($P = 0.001$). In both group, almost 50% of subjects were not carrying any of the mutation (or polymorphism) known to be associated with increase in apoB concentration.

Table 1. Subjects' characteristics according to metabolic syndrome expression

	MetS (-) (n=956)	MetS (+) (n=842)	P-value
Age, years	47.2±0.4	51.7±0.3	<0.001
Female, %	49.0	45.1	NS
Total cholesterol, mmol/L	6.3±0.1	6.8±0.1	<0.001
Total triglyceride, mmol/L	1.9±0.1	3.5±0.1	<0.001
LDL-Cholesterol, mmol/L	4.1±0.1	4.1±0.1	NS
HDL-Cholesterol, mmol/L	1.32±0.01	0.96±0.01	<0.001
Total apoB, g/L	1.12±0.01	1.26±0.01	<0.001
CAD, %	24.6	41.1	<0.001

Number of carried hyperapoB genotypes, %			NS
0	46.2	45.0	
1	41.8	40.1	
≥2	12.0	14.9	
PPARα-L162V, %	25.3	24.8	NS
Loss-of-function HeLPL, %	12.3	17.9	0.001
Apo e4 carrier or E2/2, %	29.3	28.7	NS
Apo e4 allele carrier	3.8	4.9	NS
Apo E2/2	25.5	23.8	NS
Smoking, %			NS
0-10 cigarette/day	80.8	80.9	
>10 cigarette/day	19.2	19.1	

Mean±SE; NS = $p > 0.1$; CAD: Coronary artery disease; MetS: Metabolic syndrome. * $n=1,720$; HyperapoB genotypes = PPAR α -L162V, heterozygous (He) loss-of-function LPL mutation, apo e4 allele or apo E2/2 genotype

The proportion of subjects with plasma apoB > 0.9 g/L significantly rises with the number of MetS components but only when LDL-C is < 3.5 mmol/L ($P < 0.001$). Increase in the number of MetS components is associated with an OR of 1.8 ($P < 0.001$) to exhibit plasma apoB > 0.9 mmol/L among subjects with LDL-C < 3.5 mmol/L, whereas the relation between both variables is non-significant in subjects with LDL-C \geq 3.5 mmol/L (OR = 1.1; $P = 0.58$). In the LDL-C < 3.5 mmol/L group, more than one fourth (29%) of individuals without any MetS component had plasma apoB > 0.9 g/L (Fig. 1).

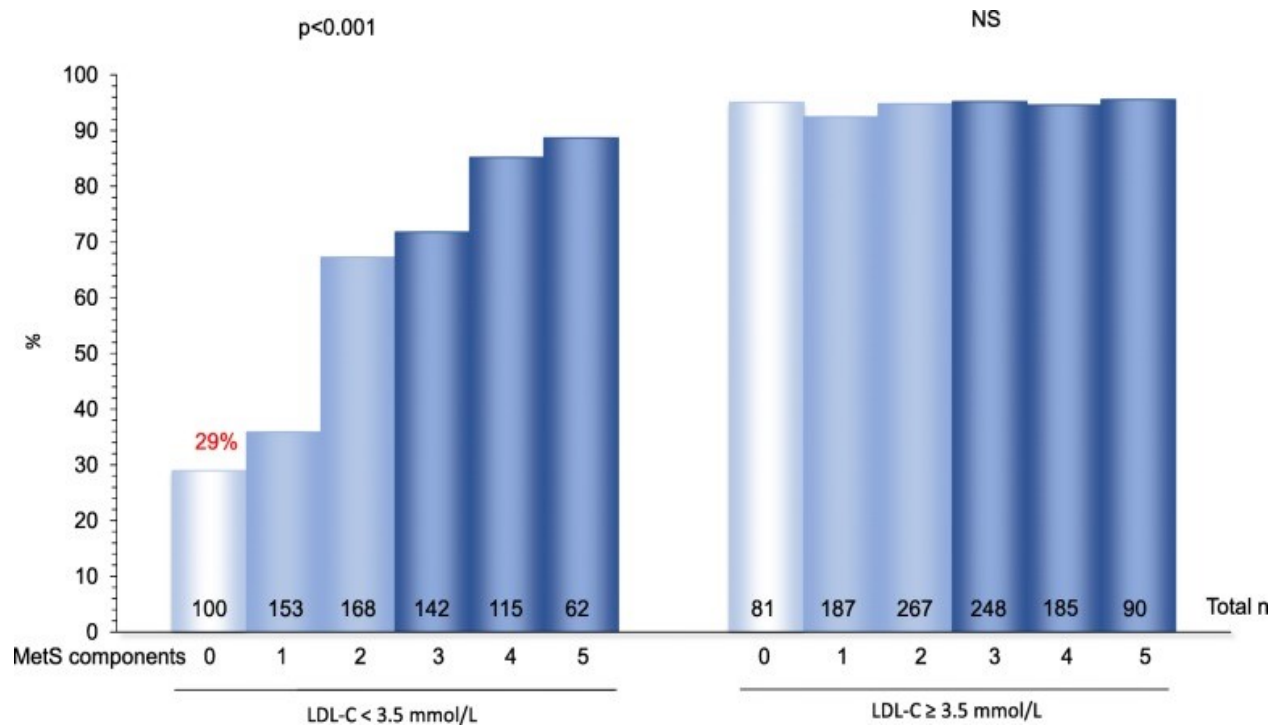


Figure 1. Proportion of subjects (%) with plasma apoB > 0.9 g/L, according to LDL-C and the number of metabolic syndrome components.

Data were age-adjusted

NS = p > 0.1

As shown in Table 2, there is a significant interaction between the presence of ≥ 1 hyperapoB variants, in either LPL, APOE, PPAR α genes, and smoking habits on the risk to exhibit apoB > 0.9 g/L, but only among subjects with low risk profile, that is without metabolic syndrome and with LDL-C < 3.5 mmol/L.

Table 2. Interaction between smoking and the presence of ≥ 1 hyperapoB genotypes on the relative odds to exhibit apoB > 0.9 g/L, among subjects with LDL-C < 3.5 mmol/L, according to the expression of metabolic syndrome

	n	OR	95% CI	P-value
MetS (-)				
Smoking x HyperapoB genotypes	421	3.47	1.21-9.94	0.02
MetS (+)				
Smoking x HyperapoB genotypes	319	1.02	0.23-4.58	NS

Including age and gender as covariates; MetS: Metabolic syndrome, OR: Odds ratio,

NS = $p > 0.1$

Interestingly, this interaction remains significant even among individuals that never had CAD who are in primary prevention (Table 3).

Table 3. Interaction between smoking and the presence of ≥ 1 hyperapoB genotypes on the relative odds of apoB > 0.9 g/L, among subjects with LDL-C < 3.5 mmol/L without metabolic syndrome, according to CAD history

	n	OR	95% CI	P-value
CAD (-)				
Smoking x HyperapoB genotypes	345	3.73	1.09-12.78	0.04
CAD (+)				
Smoking x HyperapoB genotypes	76	2.92	0.28-31.01	NS

Including age and gender as covariates, CAD: Coronary artery disease, OR: Odds ratio; NS = $p > 0.1$

Discussion

This study shows that a significant proportion of individuals have increased plasma apoB levels > 0.9 g/L even when LDL-C levels are not elevated and in absence of any criterion of the MetS. This observation is in accordance with previous results suggesting that not only can high apoB concentrations be observed in an important proportion of individuals with “optimal” LDL-C [34] but also that increases in cholesterol-depleted apoB particles can precede the onset of obesity. Hypertriglyceridemia and hyperglycemia (and then potentially the MetS) can therefore

be an important marker of future CVD [35]. Current results are consistent with this statement. This study however goes a step further in the identification of potential markers of increased CVD risk, before the increase of apoB concentrations beyond high-risk levels. It also shows that common gene-smoking interactions are significantly associated with an increased risk of higher apoB concentrations among subjects with an apparently low-risk profile without history of CAD and who are in primary prevention.

The influence of smoking habits and of smoking x gene interactions on atherosclerotic processes, including inflammation, fat peroxidation, brown fat metabolism and coronary artery calcification has been relatively well documented in past years. Most studies get the same observation: smoking by itself is an important risk factor and, in addition, it significantly interacts with many gene variants by modulating the risk of CAD, CVD and stroke [19, 20]. Various studies have also suggested that smoking may influence apolipoproteins concentrations and lipoprotein particle sizes, although available results still remain limited and somewhat discordant [16, 17, 36]. Besides, there are fewer published results about gene x smoking interaction influence on lipid-lipoprotein metabolism, and there is even more disagreement between published observations [22, 23]. Interestingly, a recent large, multi-ancestry, genome-wide gene-smoking interaction study has reported 13 novel loci associated with lipid levels [37]. However, there are still apparent discrepancies between available results. Such a situation is not surprising considering the challenges associated with gene-environment interaction studies due to the difficulty to accurately control environment factors and to uniformly evaluate and characterize the studied disorders, especially for continuous traits such as lipid-lipoprotein phenotypes.

Study of subjects without apparent lipid-lipoprotein abnormalities or related disorders gave a particular clinical significance to the current results. They suggest that the assessment of life habits and the genotyping of some common gene variants may detect several patients with increased apoB measurements, and thus at a higher risk of CVD, that could have fallen of the radar with traditional guidelines. They also give more strength and solid arguments for preventive approaches, especially among people who do not believe themselves exposed to an increased CVD risk. This study included subjects whose average age was in the fifties and then

who has been exposed to smoking for several years. Preventive strategies that could arise from such results could be more difficult to implement with subjects whose firmly fixed life habits may be more difficult to change. Besides, it has been shown that even a significant number of patients with proven coronary heart disease continue to smoke [38, 39]. However, results obtained from previous studies have shown that, even when young, smokers' lipoproteins are altered as compared to non-smokers [40]. Although the present study was not conducted in young people, it could be hypothesized that similar results would be observed in younger subjects. It has been shown that the cardiovascular risk associated with increased apoB levels would be higher among people under 50 [41]. Implementation of preventive strategies would therefore be of particular importance even among younger people.

The current results are in accordance with previous studies suggesting that smoking may alter the expression of genes influencing HDL metabolism or TG and LDL particle size [42]. Each of the genetic modulators included in this study, namely PPAR α -L162V, heterozygous loss-of-function LPL mutation, apo e4 allele or apo E2/2 genotype, is associated with a plasma apoB concentration increase, by acting on specific apoB-containing lipoproteins [7–9]. Various mechanisms could explain this interaction that could be partly due, for instance, to the unfavorable interaction between apo E4 and smoking, as well as to a reduced LPL activity previously observed among smokers [43–45]. Moreover, it has been shown that smoking is associated with an increased hepatic lipase activity [45, 46]. This increase, along with an elevation of TG-rich lipoprotein concentrations induced by the presence of the hyperapo B genotypes herein studied, could promote LDL-TG hydrolysis by hepatic lipase, which results in the generation of small-dense LDL particles and, then, in an increase of plasma apo B levels [47]. The epigenetic signature of smoking is also another interesting avenue to further investigate. In addition to the epigenetic effects of smoking on cancer pathophysiology, there is an increasing number of results showing significant associations between tobacco smoking and DNA methylation of genes associated with MetS components and associated risk [48].

The present study was conducted among a uniformly detailed phenotyped sample. This is one of its greatest strengths. In addition, the French-Canadian population of the Saguenay–Lac-Saint-Jean region, from which the participants originate, is another strength. This

population is descended from a founder population that settled this region 300–400 years ago. This founder effect provides several benefits for studying the genomic determinants of complex traits. Genetic heterogeneity remains a problem in gene association studies that can be avoided by analyzing homogeneous populations that have a geographic stability and are most likely uniform in their environmental exposure [49].

One limitation of the current study is its modest sample size. It doesn't allow the various subdivisions that would help to better document the associations observed, for instance a finer subdivision for the number of cigarettes smoked daily. Other life habits, including diet, which is clearly a central modulator in plasma lipid concentrations and can be related to smoking habits, was not available [50]. Finally, the cross-sectional design of the current study does not give any information about the potential causal pathway that may be implicated and the association with future CVD. Results should therefore be replicated in larger samples and diversified populations, with a further assessment of other life habits and, ideally, with the longitudinal follow-up of subjects to evaluate the hazard ratio of CVD.

Conclusion

ApoB levels, now recognized as an efficient marker of CVD risk, could be beyond clinical cut-off levels among low-risk subjects without apparent lipid-lipoprotein abnormalities. Obtained results are in accordance with the fact that common genetic combinations involving key players in the VLDL catabolic pathway and their interactions with smoking habits, are associated with an increased risk of elevated apoB. In conclusion, the current study shows that the combination of the assessment of life habits and some common genes variants may detect a significant proportion of patients with increased apoB levels, and therefore at a higher risk of CVD, who could have been perceived as low-risk initially.

Footnotes:

Abbreviations:

Apo: Apolipoprotein; CAD: Coronary artery disease; CVD: Cardiovascular disease; FH: Familial hypercholesterolemia; HyperapoB: Hyperapobetalipoproteinemia; IDL: Intermediate-density lipoprotein; LDL-C: Low-density lipoprotein-cholesterol; LoFL: Loss-of-function; LPL: Lipoprotein lipase; MnCl₂: Heparin and manganese chloride; Non-HDL-C: Non-high-density lipoprotein-cholesterol; OR: Odds ratio; PCRRFLP: Polymerase chain reaction-restriction fragment length polymorphism; PPAR: Peroxisome proliferator-activated receptor; TG: Triglycerides; VLDL: Very-low-density lipoprotein

Acknowledgements:

The authors would like to acknowledge the contribution of the subjects who participated in this project as well as the staff of the ECOGENE-21 Biocluster and Chicoutimi Hospital Lipid Clinic for their dedicated work.

Authors' contributions:

NR was involved in data analysis and has written the manuscript. DG has conceived the study, performed data collection and was a major contributor in writing the manuscript. GT was involved in the study conception as well as data collection and was a major contributor in writing the manuscript. DB was involved in the study conception, performed the data analysis and was a major contributor in writing the manuscript. All authors read and approved the final manuscript.

Funding:

This study was supported by ECOGENE-21, whose contribution covered the cost associated with data collection and analysis.

Availability of data and materials:

The data sets used and/or analysed during the current study are available from the corresponding author on reasonable request.

Ethics approval and consent to participate:

This study has received the approval of the Chicoutimi Hospital Ethics Committee (2007–009 and 2007–010), and was conducted in accordance with the Declaration of Helsinki. Subjects gave a signed informed consent to participate in this study.

Consent for publication:

Not applicable.

Competing interests:

The authors declare that they have no competing interests.

Author details:

1 Department of Medicine, Université de Montréal, ECOGENE-21 Clinical and Translational Research Center, 930 Jacques-Cartier, Chicoutimi, Quebec G7H 7K9, Canada. 2 Lipid Clinic, Chicoutimi Hospital, Saguenay, Quebec, Canada.

Received:

10 December 2019; Accepted: 14 May 2020; Published on line: 19 May 2020

Publisher's Note

Springer Nature remains neutral with regard to jurisdictional claims in published maps and institutional affiliations.

References

1. Stock JK. New joint consensus initiative on quantifying atherogenic lipoproteins. *Atherosclerosis*. 2018;279:97–99. [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
2. Anderson TJ, Grégoire J, Pearson GJ, Barry AR, Couture P, Dawes M, et al. Canadian cardiovascular society guidelines for the Management of Dyslipidemia for the prevention of cardiovascular disease in the adult. *Can J Cardiol*. 2016;32:1263–1282. [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
3. Catapano AL, Graham I, De Backer G, Wiklund O, Chapman MJ, Drexel H, et al. 2016 ESC/EAS guidelines for the Management of Dyslipidaemias. *Eur Heart J*. 2016;37:2999–3058. [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]

4. Sniderman AD, Islam S, Yusuf S, McQueen MJ. Discordance analysis of apolipoprotein B and non-high density lipoprotein cholesterol as markers of cardiovascular risk in the INTERHEART study. *Atherosclerosis*. 2012;225:444–449. [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
5. Santos RD, Maranhao RC. What is new in familial hypercholesterolemia? *Curr Opin Lipidol*. 2014;25:183–188. [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
6. Reiner Ž. Management of patients with familial hypercholesterolaemia. *Nat Rev Cardiol*. 2015;12:565–575. [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
7. Robitaille J, Brouillette C, Houde A, Lemieux S, Pérusse L, Tchernof A, et al. Association between the PPARalpha-L162V polymorphism and components of the metabolic syndrome. *J Hum Genet*. 2004;49:482–489. [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
8. Ooi EM, Russell BS, Olson E, Sun SZ, Diffenderfer MR, Lichtenstein AH, et al. Apolipoprotein B-100-containing lipoprotein metabolism in subjects with lipoprotein lipase gene mutations. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2012;32:459–466. [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
9. Ooi EM, Janus ED, Grant SJ, Sinclair LM, R Barrett PH. Effect of apolipoprotein E genotype on apolipoprotein B-100 metabolism in normolipidemic and hyperlipidemic subjects. *J Lipid Res*. 2010;51:2413–2421. [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
10. Alberti KG, Eckel RH, Grundy SM, Zimmet PZ, Cleeman JI, Donato KA, et al. International Diabetes Federation Task Force on Epidemiology and Prevention; National Heart, Lung, and Blood Institute; American Heart Association; World Heart Federation; International Atherosclerosis Society; International Association for the Study of Obesity. Harmonizing the metabolic syndrome: a joint interim statement of the International Diabetes Federation Task Force on Epidemiology and Prevention; National Heart, Lung, and Blood Institute; American Heart Association; World Heart Federation; International Atherosclerosis Society; and International Association for the Study of Obesity. *Circulation*. 2009;120:1640–1645. [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
11. Sattar N, Williams K, Sniderman AD, D'Agostino R, Jr, Haffner SM. Comparison of the associations of apolipoprotein B and non-high-density lipoprotein cholesterol with other

cardiovascular risk factors in patients with the metabolic syndrome in the insulin resistance atherosclerosis study. *Circulation*. 2004;110:2687–2693. [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]

12. Maeda K, Noguchi Y, Fukui T. The effects of cessation from cigarette smoking on the lipid and lipoprotein profiles: a meta-analysis. *Prev Med*. 2003;37:283–290. [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]

13. Bermudez V, Olivar LC, Torres W, Navarro C, Gonzalez R, Espinoza C, et al. Cigarette smoking and metabolic syndrome components: a cross-sectional study from Maracaibo City, Venezuela. *Version 3. F1000Res*. 2019;7:565. [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]

14. Jain Ram B, Ducatman Alan. Associations between smoking and lipid/lipoprotein concentrations among US adults aged ≥ 20 years. *Journal of Circulating Biomarkers*. 2018;7:184945441877931. [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]

15. Chapman MJ, Ginsberg HN, Amarenco P, Andreotti F, Borén J, Catapano AL, et al. Triglyceride-rich lipoproteins and high-density lipoprotein cholesterol in patients at high risk of cardiovascular disease: evidence and guidance for management. *Eur Heart J*. 2011;32:1345–1361. [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]

16. Frondelius K, Borg M, Ericson U, Borné Y, Melander O, Sonestedt E. Lifestyle and dietary determinants of serum Apolipoprotein A1 and Apolipoprotein B concentrations: cross-sectional analyses within a Swedish cohort of 24,984 individuals. *Nutrients*. 2017;9:E211. [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]

17. Jain RB. Impact of smoking on the observed levels of apolipoprotein B: data from NHANES 2007-2012. *Environ Toxicol Pharmacol*. 2017;53:227–233. [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]

18. Meenakshisundaram R, Rajendiran C, Thirumalaikolundusubramanian P. Lipid and lipoprotein profiles among middle aged male smokers: a study from southern India. *Tob Induc Dis*. 2010;8:11. [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]

19. Merhi M, Demirdjian S, Hariri E, Sabbah N, Youhanna S, Ghassibe-Sabbagh M, et al. Impact of inflammation, gene variants, and cigarette smoking on coronary artery disease risk. *Inflamm Res*. 2015;64:415–422. [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]

20. Polfus LM, Smith JA, Shimmin LC, Bielak LF, Morrison AC, Kardina SL, et al. Genome-wide association study of gene by smoking interactions in coronary artery calcification. *PLoS One*. 2013;8:e74642. [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
21. Huan T, Joehanes R, Schurmann C, Schramm K, Pilling LC, Peters MJ, et al. A whole-blood transcriptome meta-analysis identifies gene expression signatures of cigarette smoking. *Hum Mol Genet*. 2016;25:4611–4623. [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
22. Junyent M, Tucker KL, Smith CE, Garcia-Rios A, Mattei J, Lai CQ, et al. The effects of ABCG5/G8 polymorphisms on plasma HDL cholesterol concentrations depend on smoking habit in the Boston Puerto Rican health study. *J Lipid Res*. 2009;50:565–573. [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
23. Dumitrescu L, Carty CL, Franceschini N, Hindorff LA, Cole SA, Bůžková P, et al. No evidence of interaction between known lipid-associated genetic variants and smoking in the multi-ethnic PAGE population. *Hum Genet*. 2013;132:1427–1431. [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
24. The Airlie (VA) Consensus Conference. Standardization of Anthropometric Measurements. In: Lohman TRA, Roche A, Martorel R, editors. Champaign:Human Kinetics Publishers. 1988. p. 39–80.
25. Gaudet D, Arsenault S, Belanger C, Hudson T, Perron P, Bernard M, et al. Procedure to protect confidentiality of familial data in community genetics and genomic research. *Clin Genet*. 1999;55:259–264. [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
26. McNamara JR, Schaefer EJ. Automated enzymatic standardized lipid analyses for plasma and lipoprotein fractions. *Clin Chim Acta*. 1987;166:1–8. [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
27. Friedewald WT, Levy RI, Fredrickson DS. Estimation of the concentration of low-density lipoprotein cholesterol in plasma, without use of the preparative ultracentrifuge. *Clin Chem*. 1972;18:499–502. [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]

28. Vohl MC, Lepage P, Gaudet D, Brewer CG, Betard C, Perron P, et al. Molecular scanning of the human PPAR α gene: association of the L162V mutation with hyperapobetalipoproteinemia. *J Lipid Res.* 2000;41:945–952. [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
29. Bijvoet SM, Hayden MR. Mismatch PCR: a rapid method to screen for the Pro207Leu mutation in the lipoprotein lipase (LPL) gene. *Hum Mol Genet.* 1992;1:541. [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
30. Monsalve MV, Henderson H, Roederer G, Julien P, Deeb S, Kastelein JJ, et al. A missense mutation at codon 188 of the human lipoprotein lipase gene is a frequent cause of lipoprotein lipase deficiency in persons of different ancestries. *J Clin Invest.* 1990;86:728–734. [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
31. De Bruin TW, Mailly F, van Barlingen HH, Fisher R, Castro Cabezas M, Talmud P, et al. Lipoprotein lipase gene mutations D9N and N291S in four pedigrees with familial combined hyperlipidaemia. *Eur J Clin Investig.* 1996;26:631–639. [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
32. Ma Y, Wilson BI, Bijvoet S, Henderson HE, Cramb E, Roederer G, et al. A missense mutation (Asp250Asn) in exon 6 of the human lipoprotein lipase gene causes chylomicronemia in patients of different ancestries. *Genomics.* 1992;13:649–653. [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
33. Hixson JE, Vernier DT. Restriction isotyping of human apolipoprotein E by gene amplification and cleavage with HhaI. *J Lipid Res.* 1990;31:545–548. [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
34. Barter PJ, Ballantyne CM, Carmena R, Castro Cabezas M, Chapman MJ, Couture P, de Graaf J, et al. ApoB versus cholesterol in estimating cardiovascular risk and in guiding therapy: report of the thirty-person/ten-country panel. *J Intern Med.* 2006;259:247–258. [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
35. Wilkins JT, Li RC, Sniderman A, Chan C, Lloyd-Jones DM. Discordance between Apolipoprotein B and LDL-cholesterol in young adults predicts coronary artery calcification: the CARDIA study. *J Am Coll Cardiol.* 2016;67:193–201. [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
36. Slagter SN, van Vliet-Ostaptchouk JV, Vonk JM, Boezen HM, Dullaart RP, Kobold AC, et al. Associations between smoking, components of metabolic syndrome and lipoprotein particle size. *BMC Med.* 2013;11:195. [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]

37. Bentley AR, Sung YJ, Brown MR, Winkler TW, Kraja AT, Ntalla I, et al. Multi-ancestry genome-wide gene-smoking interaction study of 387,272 individuals identifies new loci associated with serum lipids. *Nat Genet.* 2019;51:636–648. [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
38. Prugger C, Wellmann J, Heidrich J, De Bacquer D, Perier MC, Empana JP, et al. Passive smoking and smoking cessation among patients with coronary heart disease across Europe: results from the EUROASPIRE III survey. *Eur Heart J.* 2014;35:590–598. [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
39. Prugger C, Wellmann J, Heidrich J, De Bacquer D, De Backer G, Périer MC, et al. Readiness for smoking cessation in coronary heart disease patients across Europe: results from the EUROASPIRE III survey. *Eur J Prev Cardiol.* 2015;22:1212–1219. [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
40. Park KH, Shin DG, Cho KH. Dysfunctional lipoproteins from young smokers exacerbate cellular senescence and atherogenesis with smaller particle size and severe oxidation and glycation. *Toxicol Sci.* 2014;140:16–25. [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
41. Sniderman AD, Islam S, McQueen M, Pencina M, Furberg CD, Thanassoulis G, et al. Age and cardiovascular risk attributable to Apolipoprotein B, Low-Density Lipoprotein Cholesterol or Non-High-Density Lipoprotein Cholesterol. *J Am Heart Assoc.* 2016;5:e003665. [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
42. Niemiec P, Nowak T, Iwanicki T, Gorczyńska-Kosiorz S, Balcerzyk A, Krauze J, et al. The rs2516839 polymorphism of the USF1 gene may modulate serum triglyceride levels in response to cigarette smoking. *Int J Mol Sci.* 2015;16:13203–13216. [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
43. Freeman DJ, Caslake MJ, Griffin BA, Hinnie J, Tan CE, Watson TD, et al. The effect of smoking on post-heparin lipoprotein and hepatic lipase, cholesteryl ester transfer protein and lecithin:cholesterol acyl transferase activities in human plasma. *Eur J Clin Investig.* 1998;28:584–591. [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
44. Djousse L, Myers RH, Coon H, Arnett DK, Province MA, Ellison RC. Smoking influences the association between apolipoprotein E and lipids: the National Heart, Lung, and Blood Institute family heart study. *Lipids.* 2000;35:827–831. [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]

45. Eliasson B, Mero N, Taskinen MR, Smith U. The insulin resistance syndrome and postprandial lipid intolerance in smokers. *Atherosclerosis*. 1997;129:79–88. [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
46. Kong C, Nimmo L, Elatrozy T, Anyaoku V, Hughes C, Robinson S, Richmond W, Elkeles RS. Smoking is associated with increased hepatic lipase activity, insulin resistance, dyslipidemia and early atherosclerosis in type 2 diabetes. *Atherosclerosis*. 2001;156:373–378. [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
47. Santamarina-Fojo S, González-Navarro H, Freeman L, Wagner E, Nong Z. Hepatic lipase, lipoprotein metabolism, and atherogenesis. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2004;24:1750–1754. [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
48. Ligthart S, Steenaard RV, Peters MJ, van Meurs JB, Sijbrands EJ, Uitterlinden AG, et al. Tobacco smoking is associated with DNA methylation of diabetes susceptibility genes. *Diabetologia*. 2016;59:998–1006. [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
49. Shifman S, Darvasi A. The value of isolated populations. *Nat Genet*. 2001;28:309–310. [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
50. Dallongeville J, Marecaux N, Fruchart JC, Amouyel P. Cigarette smoking is associated with unhealthy patterns of nutrient intake: a meta-analysis. *J Nutr*. 1998;128:1450–1457. [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]