

Université de Montréal

**Comparaison phénotypique de familles à risque élevé et à risque faible de décès
précoce parmi des familles du Saguenay Lac St-Jean atteintes de dyslipidémie et
d'hypertension essentielle.**

par

Robert WAN SAI CHEONG

Département de Médecine Sociale et Préventive

Faculté de Médecine

Mémoire présenté à la Faculté des études supérieures
en vue de l'obtention du grade de Maîtrise
en Santé Communautaire
option Recherche

Juillet 2006

©Copyright, Robert WAN SAI CHEONG, 2006

WA

5

U58

2006

v.008

AVIS

L'auteur a autorisé l'Université de Montréal à reproduire et diffuser, en totalité ou en partie, par quelque moyen que ce soit et sur quelque support que ce soit, et exclusivement à des fins non lucratives d'enseignement et de recherche, des copies de ce mémoire ou de cette thèse.

L'auteur et les coauteurs le cas échéant conservent la propriété du droit d'auteur et des droits moraux qui protègent ce document. Ni la thèse ou le mémoire, ni des extraits substantiels de ce document, ne doivent être imprimés ou autrement reproduits sans l'autorisation de l'auteur.

Afin de se conformer à la Loi canadienne sur la protection des renseignements personnels, quelques formulaires secondaires, coordonnées ou signatures intégrées au texte ont pu être enlevés de ce document. Bien que cela ait pu affecter la pagination, il n'y a aucun contenu manquant.

NOTICE

The author of this thesis or dissertation has granted a nonexclusive license allowing Université de Montréal to reproduce and publish the document, in part or in whole, and in any format, solely for noncommercial educational and research purposes.

The author and co-authors if applicable retain copyright ownership and moral rights in this document. Neither the whole thesis or dissertation, nor substantial extracts from it, may be printed or otherwise reproduced without the author's permission.

In compliance with the Canadian Privacy Act some supporting forms, contact information or signatures may have been removed from the document. While this may affect the document page count, it does not represent any loss of content from the document.

Université de Montréal

Faculté des études supérieures

Ce mémoire intitulé :

Comparaison phénotypique de familles à risque élevé et à risque faible de décès précoce parmi des familles du Saguenay-Lac-St-Jean atteintes de dyslipidémie et d'hypertension essentielle.

présenté par :

Robert WAN SAI CHEONG

a été évalué par un jury composé des personnes suivantes :

Dr Jean Louis Chiasson
président-rapporteur

Dr Pavel Hamet
directeur de recherche

Dr Francis Gossard
codirecteur

Dr Slim Haddad
membre du jury



RÉSUMÉ

Dans la population canadienne-française de la région du Saguenay-Lac-St-Jean, plusieurs familles sujettes à l'hypertension et à la dyslipidémie ont été identifiées. Certaines de ces familles, déjà à risque élevé de maladies cardiovasculaires, présentent des incidences de décès précoce plus élevées.

Cette étude a pour objectif de déterminer si certains phénotypes seraient associés à ce risque élevé de décès précoce. Nous avons utilisé une méthode de stratifications successives selon l'hypertension, le sexe et l'IMC dans ces familles et une étude multivariée et hiérarchique dans l'analyse de ces phénotypes.

Pour étudier ce problème, nous avons procédé par les étapes suivantes:

- sélectionner des groupes de familles à risque élevé de décès précoces et de familles à risque faible de décès précoce;
- mesurer chez les membres de ces familles une série de phénotypes: mesures anthropométriques, mesures de bio-impédance, analyses biochimiques du plasma, mesures cardiovasculaires;
- comparer les résultats obtenus avec des méthodes statistiques (test de Student de t et de corrélation de Pearson) et ceux de la méthode d'analyse multiniveau et par les modèles hiérarchiques. Le but de cette étape consiste à déterminer des phénotypes distinctifs possiblement associés au risque élevé de décès précoce après ajustement des facteurs potentiels de confusion

Ces différentes étapes ont permis de révéler l'importance du volume intracellulaire d'eau (VICW) chez les individus hypertendus en association avec le risque élevé de décès précoce. Cette réduction significative du VICW est soutenue par les différences observées dans des ratios $VECW/VICW$ et $VECW / VTBW$ entre les familles à risque élevé et risque faible de décès précoce.

Ces résultats suggèrent un rôle du VICW et de la variation de la distribution de l'eau corporelle dans le risque de décès précoce. Cette association n'est pas connue dans la littérature. Afin d'élucider sa pertinence, d'autres études fondamentales à plus grande

échelle associant la génétique moléculaire et l'épidémiologie seront nécessaires pour une meilleure compréhension du rôle du VICW et de la distribution de l'eau corporelle.

Mots- clés :

VICW, BMI, VTBW, mesures anthropométriques, maladies cardiovasculaires, décès prématurés

RÉSUMÉ EN ANGLAIS

In the French Canadian population of Saguenay Lac St Jean, many hypertensive and dyslipidemic families have been identified according to their risk of cardiovascular diseases.

The goal of this study is to determine the relationship between some phenotypes and the risk of early cardiovascular death. These families were stratified according to the presence of hypertension, gender, and body mass index (BMI) and hierarchical multilevel and multiple regression analysis was performed to analyse the phenotypes.

As such, the following steps have been carried out:

- selection of families at high and low risks of early death;
- collection of phenotypes from the members of these families: anthropometric and bio-impedance measurements, as well as plasmatic and cardiovascular phenotypes;
- statistical analysis by the Student-t test, Pearson's correlation and multilevel hierarchical multiple regression analysis to determine contrasting phenotypes associated with the high risk of early death after controlling for confusing factors.

This study demonstrates the implications of the volume of water distribution, mainly in the intracellular compartment (VICW), and its relationship to high risk of early death among hypertensive individuals. A significant reduction of VICW is also supported by observed differences of VECW/VICW and VECW / VTBW between families of high and low risk of early death.

In conclusion, a reduction of VICW and body water distribution is related with high risk of early cardiovascular death. The role of the VICW with high risk of early death has not yet been described in the literature. Further studies at a larger scale, including the molecular genetic component and epidemiology, will help towards the better understanding of the relationship between cardiovascular death and VICW.

Keywords:

VICW, BMI, VTBW, anthropometric measurements, cardiovascular disease, early death

TABLE DES MATIÈRES

1	GENÈSE ET INTRODUCTION DU PROJET.....	16
1.1	Genèse.....	16
1.2	Introduction.....	18
2	ÉTAT DES CONNAISSANCES.....	19
2.1	Mortalité cardiovasculaire.....	19
2.2	Facteurs de risque de maladies cardiovasculaires.....	22
2.2.1	Le sexe.....	22
2.2.2	Dyslipidémie.....	23
2.2.3	Surcharge pondérale et obésité.....	23
2.2.4	Mortalité précoce et histoire familiale.....	24
2.2.5	Hypertension artérielle.....	24
3	PHYSIOLOGIE, RÉGULATION et PHYSIOPATHOLOGIE	26
4	OBJECTIF.....	30
5	MÉTHODOLOGIE.....	32
5.1	Stratégie et devis de recherche.....	32
5.2	Description de la population de référence	33
5.3	Procédure de la sélection des familles et des participants.....	36
5.3.1	Sélection.....	36
5.3.1.1	Sélection de la population d'étude par échantillonnage raisonné : "Les familles atteintes d'hypertension et de dyslipidémie".....	36
5.3.1.1.1	Critères d'inclusion	36
5.3.1.1.1.1	Les participants « cas index »	36
5.3.1.1.1.2	La fratrie	37
5.3.1.1.2	Critères d'exclusion.....	37

5.3.1.2	Sélection des cas extrêmes : La population de familles cible selon les syndromes « à risque élevé de décès précoce » versus « à risque faible de décès précoce »	38
5.3.1.2.1	Critères d'inclusion	39
5.3.1.2.2	Critères d'exclusion	39
5.3.1.3	Définition des phénotypes et méthode de mesure.....	40
5.3.1.3.1	Plis cutanés.....	40
5.3.1.3.2	Circonférences corporelles.....	41
5.3.1.3.3	Bio-impédance et composition corporelle.....	41
5.3.1.3.4	Mesures dérivées.....	42
5.3.1.4	Analyses statistiques	43
5.4	Sources des données	45
5.4.1	Données primaires et secondaires.....	46
5.4.2	Codification.....	47
5.5	Validité et fiabilité des instruments de mesure et justification des seuils utilisés.....	49
5.5.1	Sur le plan qualitatif.....	49
5.5.2	Étape de validation des causes de décès	49
5.5.3	Sur le plan quantitatif : justification des seuils utilisés.....	54
5.6	Description de la démarche et analyse de l'équivalence des groupes.....	55
5.6.1	Force de la démarche d'analyse.....	55

6	ANALYSE ET RÉSULTATS.....	56
6.1	Comparaison phénotypique des familles à RÉDP et RFDP incluant tous les membres HYPERTENDUS ET NORMOTENDUS.....	57
6.2	Stratification de la population des familles selon la présence d'hypertension ou non chez les individus.....	61
6.2.1	Comparaison des membres hypertendus par rapport aux normotendus dans les familles à RÉDP.....	61
6.2.2	Comparaison des membres hypertendus par rapport aux normotendus dans les familles à RFDP.....	64
6.2.3	Comparaison des membres hypertendus issus des familles à RÉDP et des familles à RFDP.....	66
6.3	Stratification selon l'hypertension et le sexe.....	71
6.3.1	Hommes hypertendus de familles à RÉDP vs à RFDP.....	73
6.3.2	Femmes hypertendues de familles à RÉDP vs à RFDP	76
6.4	Stratification de la population hypertendus selon la présence d'obésité ou de surcharge pondérale.....	78
6.4.1	Population des hypertendus maigres.....	78
6.4.2	Population des hypertendus avec obésité ou de surcharge pondérale.....	79
6.4.3	Hommes hypertendus maigres de familles à RÉDP et à RFDP....	81
6.4.4	Femmes hypertendues maigres de familles à RÉDP et à RFDP.....	83
6.4.5	Étude de la sous population avec obésité ou de surcharge pondérale.....	85
6.4.5.1	Les hommes hypertendus avec obésité ou surcharge pondérale.....	87
6.4.5.2	Les femmes hypertendues avec obésité ou surcharge pondérale..	88
6.5	Comparaison des phénotypes entre les individus des familles à RÉDP et celles à RFDP après ajustement des facteurs potentiels de confusion et par les modèles hiérarchiques.....	89
6.5.1	Analyse multiniveau et hiérarchique chez tous les individus, hypertendus et normotendus confondus.....	90

6.5.2	Analyse multiniveau et hiérarchique chez les hypertendus et normotendus séparément.....	91
7	DISCUSSION.....	97
7.1	Causes de décès dans la population de l'étude	98
7.2	Comparaison des phénotypes des membres des familles à RÉDP et à RFDP.....	100
7.3	Étude des facteurs confondants dans la distribution des volumes d'eau corporelle par stratification	101
7.3.1	Le profil phénotypique des hypertendus en comparaison aux normotendus à risque familial élevé ou faible de décès précoce.....	102
7.3.2	Le profil phénotypique des hypertendus à risque familial élevé ou faible de décès précoce	103
7.4	Étude des facteurs confondants dans la distribution des volumes d'eau corporelle par analyse multiniveau et hiérarchique.....	104
7.5	Conclusions sur la distribution des volumes d'eau et le VICW	106
8	CONCLUSION	110
9	BIBLIOGRAPHIE.....	111

LISTE DES TABLEAUX

- Tableau I : Taux ajusté de mortalité selon la cause (1994-1998) par 100 000 au SLSJ
- Tableau II : Taux ajusté de mortalité par maladies de l'appareil circulatoire (1994-1998) par 100 000 au SLSJ
- Tableau III : L'âge de survenue des décès selon les causes
- Tableau IV : Distribution de la mortalité (> 25 ans) selon l'année de survenue et les causes recueillies auprès des familles
- Tableau V: Comparaison de certains phénotypes mesurés chez les membres des familles à risque élevé ou à risque faible de décès précoce
- Tableau VI: Comparaison de certains phénotypes mesurés chez les individus hypertendus et normotendus des familles à risque élevé de décès précoce (sexes confondus)
- Tableau VII: Comparaison de certains phénotypes mesurés chez les individus hypertendus et normotendus des familles à risque faible de décès précoce (sexes confondus)
- Tableau VIII : Comparaison de certains phénotypes mesurés chez les individus hypertendus des familles à RÉDP et à RFDP (sexes confondus)
- Tableau IX: Corrélation entre le volume d'eau intracellulaire (VICW) et certains phénotypes anthropométriques
- Tableau X : Comparaison de certains phénotypes mesurés chez les individus des familles à RÉDP et à RFDP séparés selon le sexe

- Tableau XI : Comparaison de certains phénotypes mesurés chez les individus hypertendus des familles à RÉDP et à RFDP selon l'IMC (sexes confondus)
- Tableau XII : Comparaison de certains phénotypes mesurés chez les hommes hypertendus séparés selon l'IMC des familles à RÉDP et à RFDP
- Tableau XIII : Comparaison de certains phénotypes mesurés chez les femmes hypertendues séparées selon l'IMC des familles à RÉDP et à RFDP
- Tableau XIV: Répartition des hommes et des femmes avec obésité et risque de syndrome métabolique
- Tableau XV : Comparaison de certains phénotypes mesurés chez les individus normotendus des familles à RÉDP et à RFDP (sexes confondus)
- Tableau XVI : Analyse multiniveau des phénotypes chez les normotendus et hypertendus dans les familles à RÉDP et à RFDP
- Tableau XVII : Analyse multiniveau des phénotypes chez les hypertendus dans les familles à RÉDP et à RFDP
- Tableau XVIII: Analyse multiniveau des phénotypes chez les normotendus dans les familles à RÉDP et à RFDP

LISTE DES FIGURES

- Figure 1 : Nombre de décès attribuables aux maladies cardiovasculaires, par sexe, réel et prévu, Canada, 1950-2016
- Figure 2 : Le système rénine-angiotensine et l'hypertension artérielle
- Figure 3 : Distribution liquidienne des différents compartiments corporels
- Figure 4 : Schéma méthodologique de sélection des familles
- Figure 5 : Histogramme de la fréquence des décès précoces dans les familles
- Figure 6 : Fréquence des décès selon l'âge supérieur à 15 ans et 25 ans
- Figure 7 : Étapes entreprises dans la validation des causes de décès
- Figure 8 : Répartition des causes de décès après l'âge de 25 ans survenus entre 1917-2003
- Figure 9 : Histogramme des fréquences de VICW selon le sexe des participants hypertendus (toutes familles confondues)

LISTE DES SIGLES

SLSJ	Saguenay-Lac-St-Jean
JNC VII	Joint national committee
ISQ	Institut statistique du Québec
MSSS	Ministère de la santé et des services sociaux
CIM	Classification internationale des maladies
CAIQ	Comité d'accès à l'information du Québec
MCV	Maladie cardiovasculaire
VTBW	Volume total d'eau corporelle
VICW	Volume d'eau intracellulaire
VECW	Volume d'eau extracellulaire
IMC	Indice de masse corporelle
PAS	Pression artérielle systolique
PAD	Pression artérielle diastolique
PP	Pression pulsée
HTA	Hypertension artérielle
RFDP	Risque faible de décès précoce
RÉDP	Risque élevé de décès précoce
TEM	Rapport des plis cutané tronc / extrémités = biceps + triceps / supra-iliaque + sous-scapulaire + cuisse
SK5	Somme des 5 plis cutanés: biceps + triceps + supra-iliaque + sous- scapulaire + cuisse

Remerciements :

À l'intention du Dr Pavel Hamet, Dr Francis Gossard, Dr Javier Pintos, Dre Johanne Tremblay et à toute l'équipe du Centre de Recherche du CHUM pour votre soutien,

À l'intention du Dr Javier Pintos pour son aide dans l'analyse et l'interprétation des modèles hiérarchiques,

À Mme Michelle Jomphe de l'UQAC, à la Commission d'accès à l'information du Québec, au Ministère de la santé et des services sociaux, à l'Institut statistique du Québec,

Et aux membres des familles qui ont permis la poursuite de cette étude,

Veillez accepter mes sincères remerciements et ma gratitude.

Aux familles et à leurs membres....

À Joyce et à Audrey...

1 GENÈSE ET INTRODUCTION DU PROJET

1.1 GENÈSE

Dans le cadre d'un projet de recherche concernant les gènes de l'hypertension artérielle et des familles à haut risque cardiovasculaire au Saguenay-Lac-St-Jean (SLSJ), l'analyse préliminaire des dossiers médicaux des patients recrutés démontre la présence de nombreux cas de décès survenus de façon précoce à l'intérieur de certaines familles.

Ces familles d'origine franco-canadienne représentent une cohorte à haut risque de mortalité cardiovasculaire précoce puisqu'elles ont été sélectionnées à partir de deux des membres germains présentant une hypertension artérielle (HTA) et une dyslipidémie. Selon les recommandations du JNC VII¹, un antécédent familial de décès précoce (survenu avant l'âge de 55 ans pour les hommes et avant 65 ans pour les femmes) dans une fratrie est un facteur de risque supplémentaire et cumulatif avec d'autres risques de maladies cardiovasculaires. Ces observations ont suscité quelques questionnements concernant l'existence de facteurs de risques inconnus ou de phénotypes prédictifs de la mortalité et de la morbidité cardiovasculaire précoce qui pourraient être sujets à des mesures préventives sur le plan épidémiologique.

On ne retrouve aucune étude analysant la relation entre les phénotypes biochimique et clinique et la survenue de décès précoce dans ces familles à haut risque. Vue la pertinence du sujet, nous avons élaboré une méthode d'analyse de stratification ciblée sur ces familles.

Notre étude vise à analyser et à comparer les caractéristiques phénotypiques telles les mesures anthropométriques, les distributions du volume d'eau corporelle et de la masse grasse parmi les membres des familles qui présentent un risque élevé de décès précoce en comparaison à ceux des familles qui présentent un faible risque de décès précoce.

Notre hypothèse de départ est qu'il existe un ou plusieurs phénotypes mesurables qui distinguent les familles à fréquence élevée de décès précoce de celles à fréquence faible. Ces différences définiraient aussi un nouveau sous-syndrome de l'hypertension artérielle.

La sélection de familles avec des caractéristiques phénotypiques particulières à partir d'une population permet d'identifier des déterminants génétiques différents. En effet, la séparation des familles selon les cas extrêmes tel que démontré dans des études antérieures après répartition des familles selon une prévalence élevée ou faible d'obésité, permet de démontrer qu'il y a une association ou non avec certains loci chromosomiques de traits quantitatifs de l'HTA^{2,3}. La détection de ces loci aurait été impossible sans la sélection de groupes de familles avec des phénotypes contrastants.

La sélection des familles dites hypertensives et dyslipidémiques nous a permis de plus de trouver 46 loci significativement associés à des phénotypes reliés avec l'HTA, contrairement aux études utilisant de très grand nombres d'individus ou des familles non sélectionnées et qui n'ont détecté que quelques loci faiblement significatifs⁴. Encore une fois, la sélection d'un échantillon restreint s'est révélée plus efficace que l'étude de grandes populations. Ces succès sont attribuables à une plus grande homogénéité des échantillons. Ainsi, en procédant par la sélection des familles dites hypertensives et dyslipidémiques et leur séparation selon les sous syndromes définis par la sévérité du risque de décès précoce, nous espérons accentuer l'homogénéité clinique et diminuer l'hétérogénéité génétique des loci et augmenter l'héritabilité des traits afin de découvrir d'éventuels haplotypes causals ou prédictifs de ces décès précoces.

INTRODUCTION

Ces dernières années, il a été démontré qu'il existait une relation entre l'HTA et divers troubles métaboliques tels la surcharge pondérale, la dyslipidémie et le diabète avec la mortalité. Selon l'OMS, la prévalence élevée de l'association de ces divers facteurs de risques entraînent une incidence élevée de maladies cardiovasculaires et une forte mortalité cardiovasculaire.

L'association de l'hyperlipidémie et de l'HTA a des effets néfastes sur l'espérance de vie et est reconnue comme étant une cible prioritaire en santé publique⁵. La prévalence de l'hyperlipidémie et de la surcharge pondérale sur le plan mondial est en augmentation. Plusieurs études ont mis en évidence une relation entre l'indice de masse corporelle (IMC) et la mortalité⁶ précoce selon une courbe en forme de U. À IMC très faible < 20 kg/m² ou élevée > 30 kg/m², il existe un risque de mortalité précoce. Cependant, il existe d'autres facteurs qui interviennent dans la relation entre l'IMC et le risque élevé de mortalité telles les facteurs environnants, le mode et l'hygiène de vie ainsi que d'autres facteurs de co-morbidité^{7, 8, 9, 10}.

Les caractères anthropométriques sont influencés par la masse corporelle tant dans la composante du pourcentage de la masse maigre que la masse grasse et la répartition de la graisse corporelle^{11, 12}. Selon des données récentes, la mortalité croît de manière linéaire avec le pourcentage de la masse grasse corporelle¹³. Cependant, peu d'études décrivent la relation d'autres composantes de la masse corporelle comme la distribution de l'eau dans divers compartiments liquidiens et la masse grasseuse dans la survenue de décès précoce^{14, 15}. D'autres paramètres de mesures anthropométriques tel que le ratio tour de taille / tour de hanche sont fortement corrélés avec l'accumulation de graisse abdominale et sont associés aux maladies cardiovasculaires¹⁶ ainsi qu'à la prévalence de mort subite par maladies coronariennes chez les hommes et les femmes. L'accumulation de graisse intra-abdominale ou viscérale par dépôt

significatif de tissu adipeux en relation avec les risques cardiovasculaires a été démontrée par plusieurs études^{17, 18, 19}. A partir de ces faits, on pense que l'évaluation de plusieurs phénotypes tels la répartition anatomique de la graisse corporelle, les mesures anthropométriques et la distribution d'eau corporelle^{11, 12, 13, 14} pourraient nous permettre d'identifier des indicateurs prédictifs de la mortalité cardiovasculaire précoce.

2 ÉTAT DES CONNAISSANCES

2.1 MORTALITÉ CARDIOVASCULAIRE

(http://www.hc-sc.gc.ca/pphb-dgspsp/publicat/hdsc97/s02_f.html. Les maladies cardiovasculaires et les accidents vasculaires cérébraux au Canada en 1997. Direction générale de la santé de la population et de santé publique)

Les maladies cardiovasculaires constituent la première cause de décès dans le monde. Au Canada, elles représentent la principale cause d'hospitalisation au Québec pour la période 1995-1999, tant chez les hommes que chez les femmes, avec en moyenne 111 000 hospitalisations annuellement. Le taux de mortalité maladie cardiovasculaire varie selon un gradient d'Est-Ouest avec des taux plus élevés dans les Maritimes et le Québec que dans l'Ouest canadien. En ce qui concerne le taux de cholestérol, l'hypertension et des maladies cardiaques, la prévalence est quasi stable d'Est en Ouest.

À part ces facteurs de risque d'hypertension et de dyslipidémie, la variation dans les taux de mortalité par maladie cardiovasculaire au Québec pourraient être liée à d'autres facteurs de risque spécifiques à la génétique, l'environnement ou l'interaction des deux.

En 1995, le nombre absolu de décès par maladie cardiovasculaire a connu une hausse bien que les maladies cardiovasculaires n'étaient responsables

que de 37% de tous les décès, soit une baisse par rapport au chiffre de 38% rapporté en 1992.

Les maladies cardiovasculaires ont causé plus de décès (79 117 cas) en 1995, comparativement à 1992 (75 221 cas). La cardiopathie ischémique a été responsable de la majorité des décès, soit 21%, dont la moitié par infarctus aigu du myocarde. Les accidents vasculaires cérébraux et les autres maladies cardiovasculaires représentaient respectivement 7% et 9% des décès. Selon les prévisions au Canada, pour la période 1950 à 2016 (Figure 1), le nombre de décès attribuable aux maladies cardiovasculaires serait en croissance chez les femmes par rapport aux hommes.

Au Québec, la maladie cardiovasculaire est à l'origine de près de 300 000 années potentielles de vie perdue, ce qui en fait la principale cause de décès après les traumatismes et le cancer (*Heart Disease and Stroke in Canada. Ottawa: Heart and Stroke Foundation of Canada, 2000*). Elle est la troisième cause de décès prématuré concernant les sujets de moins de 75 ans.

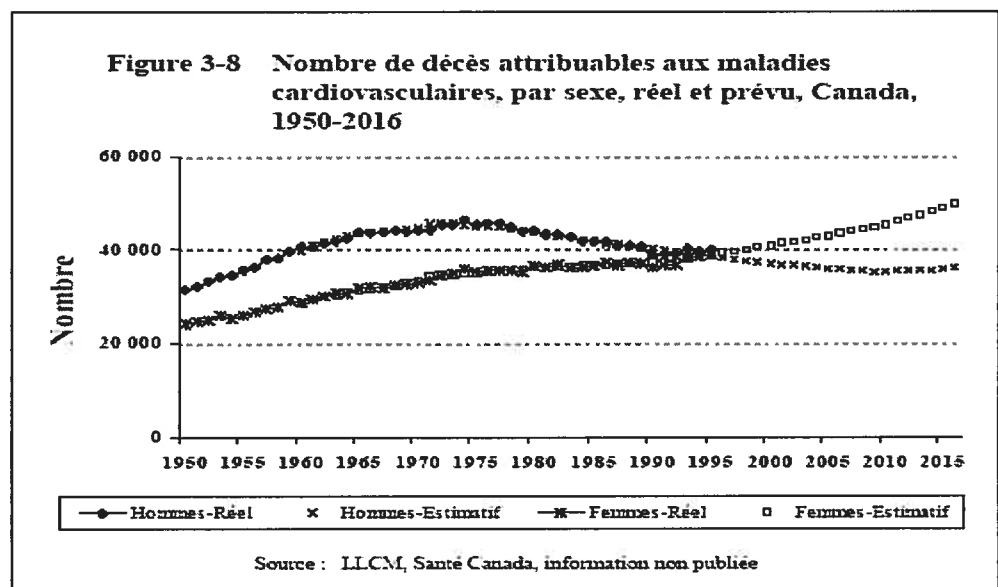


Figure 1: Nombre de décès attribuables aux maladies cardiovasculaires, par sexe, réel et prévu, Canada, 1950-2016

Quant à la région du SLSJ, ses habitants sont considérés être plus à risque de mortalité avec une espérance de vie à la naissance (1994-1998) la plus faible au Québec. Elle était de 73,5 ans pour les hommes et de 80 ans pour les femmes. La mortalité était plus élevée que dans l'ensemble du Québec dans tous les groupes d'âge, sauf pour les 0-4 ans. Les tableaux I et II décrivent les causes de décès dans la population de cette région et identifient les maladies de l'appareil circulatoire comme une cause majeure de mortalité entre 1994 et 1998. La mortalité par cardiopathie ischémique est prédominante sur les autres causes cardiovasculaires.

Ensemble des causes	801
Tumeurs	247
Appareil circulatoire	268
Appareil respiratoire	76
Appareil digestif	29
Traumatismes non intentionnels	40

Tableau I : Taux ajusté de mortalité selon la cause (1994-1998) par 100 000 au SLSJ

Total	268
Cardiopathies ischémiques	147
Maladies vasculaires cérébrales	54
Maladies des artères	18
Insuffisance cardiaque	15

Tableau II : Taux ajusté de mortalité par maladies de l'appareil circulatoire (1994-1998) par 100 000 au SLSJ

(Institut National de santé publique du Québec. Le portrait de santé. Le Québec et ses régions. Édition 2001. Michel Pageau, Robert Choinière, Marc Ferland, Yves Sauvageau)

2.2 FACTEURS DE RISQUE DE MALADIES CARDIOVASCULAIRES

La prévalence élevée des principaux facteurs de risque - HTA, dyslipidémies, obésité - est responsable de l'épidémie de maladies cardiovasculaires au Canada et dans le monde. Selon l'OMS, la prévalence élevée de divers facteurs de risques tels l'hypertension artérielle et divers troubles métaboliques comme la dyslipidémie et la surcharge pondérale, entraînent une incidence élevée de maladies cardiovasculaires avec une forte mortalité cardiovasculaire. Les facteurs de risques de l'hypertension tel que la sédentarité, la surcharge pondérale et l'obésité, la consommation excessive d'alcool et les régimes hyper-sodés sont souvent identifiés tardivement, ayant pour conséquence les accidents vasculaires cérébraux, l'insuffisance cardiaque et les dysfonctions rénales ainsi que l'hypertrophie ventriculaire gauche.

Les enquêtes canadiennes de santé vasculaire de 1985-1990³⁴ révèlent que 41% des hommes et 33% des femmes de 18 à 74 ans présentent au moins deux facteurs de risques majeurs de maladies cardiovasculaires tels que l'HTA et l'hypercholestérolémie.

2.2.1 LE SEXE

Le risque de maladies athérosclérotiques et coronariennes varie selon le sexe^{20, 21, 22, 23, 24, 25, 26, 27}. À l'âge adulte, la maladie coronarienne est de 2 à 5 fois plus fréquente chez les hommes et varie selon les populations²⁷. Tant chez les hommes que chez les femmes, le risque de maladie coronarienne augmente avec l'âge^{20, 24, 26}. Les femmes ménopausées ont un risque de maladies athérosclérotiques et coronariennes aussi important que les hommes^{28, 29, 30, 31}. La diminution des oestrogènes après la ménopause a pour conséquence d'accroître le phénomène d'athérogenèse en modifiant le métabolisme lipidique, en diminuant le taux de HDL cholestérol et en augmentant le LDL, le cholestérol total, les triglycérides et le taux des lipoprotéines (a)^{32, 33}.

2.2.2 DYSLIPIDÉMIE

Un taux anormalement élevé de cholestérol, de lipoprotéines de basse densité (LDL) et de triglycérides ainsi qu'un faible taux de lipoprotéines de haute densité (HDL) sont d'importants facteurs bien connus de risque de maladies cardiovasculaires, plus particulièrement de la maladie coronarienne³⁴. Un taux élevé de cholestérol sérique total et de LDL sont aussi d'importants facteurs de risque d'accidents vasculaires cérébraux³⁵. Une proportion de 45% des hommes et 43% des femmes ont un taux élevé de cholestérol plasmatique supérieur au taux recommandé de 5,2 mmol/L. Ces proportions augmentent avec l'âge, essentiellement après l'âge de 35 ans chez les hommes et à 45 ans chez les femmes.

2.2.3 SURCHARGE PONDÉRALE ET OBÉSITÉ

La surcharge pondérale définie par un IMC > 25 ou une obésité avec IMC >30 sont des facteurs associés au développement de l'HTA et du diabète. Plus l'obésité est importante plus le risque de survenue des maladies cardiovasculaires et d'accidents vasculaires cérébraux est grand. Les études au Canada révèlent que la surcharge pondérale et l'obésité sont des facteurs de risque à prédominance masculine. Pour les hommes, le risque est maximal entre l'âge de 45 à 54 ans avec 42% d'obésité et 26% de surcharge pondérale. Dans la population féminine, 37% de femmes entre l'âge de 15 et 65 ans ont un IMC supérieur à 25. Plus de la moitié sont à risque de maladie cardiovasculaire avec 36% d'obésité et 17% de surcharge pondérale entre 55 et 64 ans. Il existe aussi des variations dans la prévalence de l'obésité selon les provinces avec les taux les plus élevés dans les provinces de l'est du Canada. (<http://www.hs-sc.gc.ca> .The changing face of heart disease and stroke in Canada 2000).

2.2.4 MORTALITÉ PRÉCOCE ET HISTOIRE FAMILIALE

Selon les constats du JNC VII¹, un antécédent familial de décès précoce (survenu avant l'âge de 55 ans pour les hommes et avant 65 ans pour les femmes) dans une fratrie est un facteur de risque supplémentaire et cumulatif avec d'autres risques de maladies cardiovasculaires.

Dans les recommandations de l'OMS, la prise en charge de l'hypertension tient compte de l'âge de survenue des antécédents familiaux de maladies coronariennes^{36, 37} d'infarctus du myocarde³⁸ et d'accident vasculaire cérébral³⁹ comme facteurs de risque aggravants.

De plus, la mortalité précoce par maladies coronariennes est influencée par des facteurs génétiques tant chez l'homme que chez la femme⁴⁰. Le niveau de risque est dépendant du genre^{41, 42}, de l'âge de survenue de la maladie et du nombre de personnes atteintes dans la fratrie de première génération^{37, 41}. Il y a une association significative entre la survenue d'un infarctus du myocarde ainsi que le nombre de personnes atteintes dans la fratrie et la mortalité précoce. Selon l'étude de Framingham, la présence d'un antécédent familial de décès précoce par maladie coronarienne augmente le risque relatif de décès à 1.6 chez les femmes après ajustement pour les autres facteurs de risques majeurs.^{36, 37, 41, 42, 43}

2.2.5 HYPERTENSION ARTÉRIELLE

L'HTA représente une entité comprenant plusieurs maladies qui peuvent être catégorisées en plusieurs syndromes ou sous syndromes dans lesquels différentes causes multi-factorielles (gènes et environnement) sont impliquées. Elle constitue un facteur de risque majeur et indépendant de maladies cardiovasculaires. En outre, la survenue de la mortalité cardiovasculaire précoce dans la fratrie est reconnue comme étant un facteur de risque de sévérité pour un individu hypertendu¹. Il existe de nombreux éléments en faveur d'une agrégation de l'hypertension artérielle dans

certaines familles. Ainsi, l'hypertension est plus prévalente dans la descendance de deux parents hypertendus par rapport aux parents normotendus.

PHYSIOLOGIE, RÉGULATION ET PHYSIOPATHOLOGIE DE L'HYPERTENSION ARTÉRIELLE

L'HTA est une maladie complexe et polygénique faisant intervenir l'interaction entre la génétique et l'environnement. L'hypertension chronique provoque à elle seule à long terme l'épaississement du myocarde par surcharge cardiaque avec pour conséquence une hypertrophie ventriculaire gauche résultant en une diminution des cavités cardiaques.

Le système hormonal intervient dans le contrôle de la pression par l'intermédiaire du système rénine-angiotensine-aldostérone. Dans ce système, l'angiotensine II tient un rôle majeur dans la régulation de la tension artérielle, l'équilibre de l'eau et des électrolytes, la trophicité vasculaire et l'activité du système nerveux sympathique. L'angiotensine II est le produit de l'angiotensinogène qui est secrétée au niveau hépatique. La rénine synthétisée au niveau rénal est secrétée sous l'effet des variations de la pression de perfusion rénale, est un enzyme protéolytique de l'angiotensinogène. Celle-ci initie une activation en cascade: la rénine va cliver l'angiotensinogène pour engendrer l'angiotensine I, qui sera à son tour lysée par l'enzyme de conversion de l'angiotensine pour produire l'hormone active, l'angiotensine II. Celle-ci est une hormone hypertensive par son action vasoconstrictrice en agissant sur les récepteurs membranaires AT1 et AT2 des muscles lisses vasculaires et par induction de la sécrétion de l'aldostérone par les surrénales. Cette dernière a aussi pour effet d'augmenter la sécrétion de la nor-épinéphrine du système nerveux sympathique ainsi que la rétention hydro-sodée.

La distribution du volume d'eau dans les compartiments du corps est d'un intérêt primordial dans l'HTA. La physiopathologie de l'HTA résulte classiquement d'une expansion volémique intravasculaire associée à une augmentation des résistances périphériques souvent suite à un épaississement des parois vasculaires associées à une perte d'élasticité et une rigidité vasculaire. L'association d'hypertension artérielle avec une

surcharge pondérale est un facteur prédisposant à des complications endocriniennes et métaboliques comme la résistance à l'insuline. Celle-ci a pour conséquence une hypertrophie et une hyperplasie des adipocytes avec sécrétion de la leptine et l'angiotensinogène, le substrat de la rénine. La leptine active le système nerveux sympathique alors que l'angiotensinogène engendre une rétention de sel excessive et un déséquilibre hormonal qui a pour effet une augmentation de la pression artérielle.

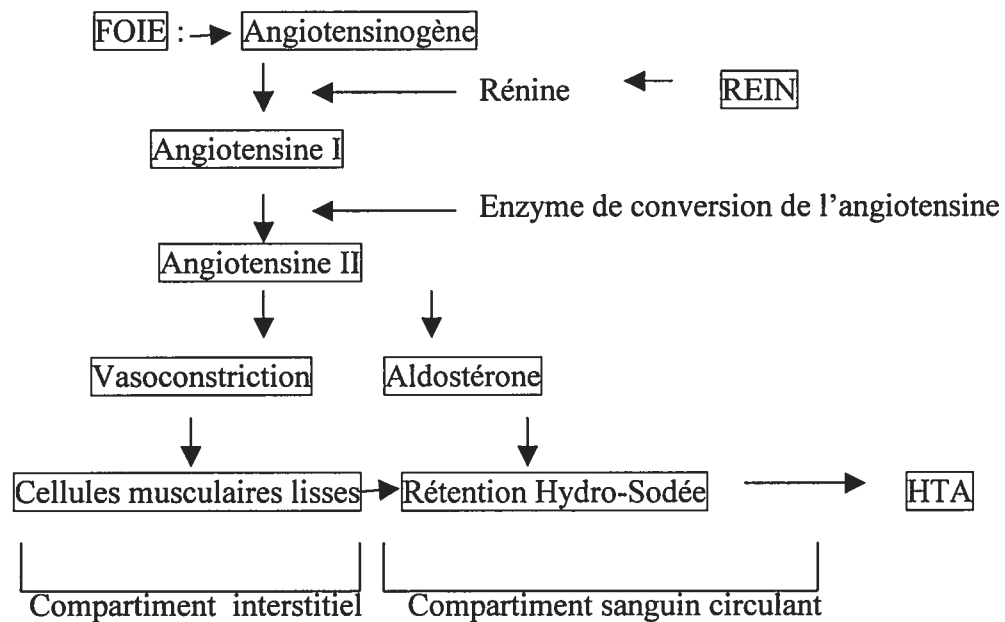


Figure 2 : Le système rénine - angiotensine et l'hypertension artérielle

La composition corporelle de la distribution de la graisse et de l'eau chez l'homme et la femme reflète l'expression des facteurs génétiques et de l'environnement. L'hypertension, la surcharge pondérale et la distribution de l'eau corporelle sont aussi associés à des facteurs extrinsèques tels la nutrition, l'hygiène de vie et les facteurs environnants⁴⁴. L'eau corporelle se distribue dans plusieurs compartiments qui sont décrits ci-dessous et illustrés à la Figure 3.

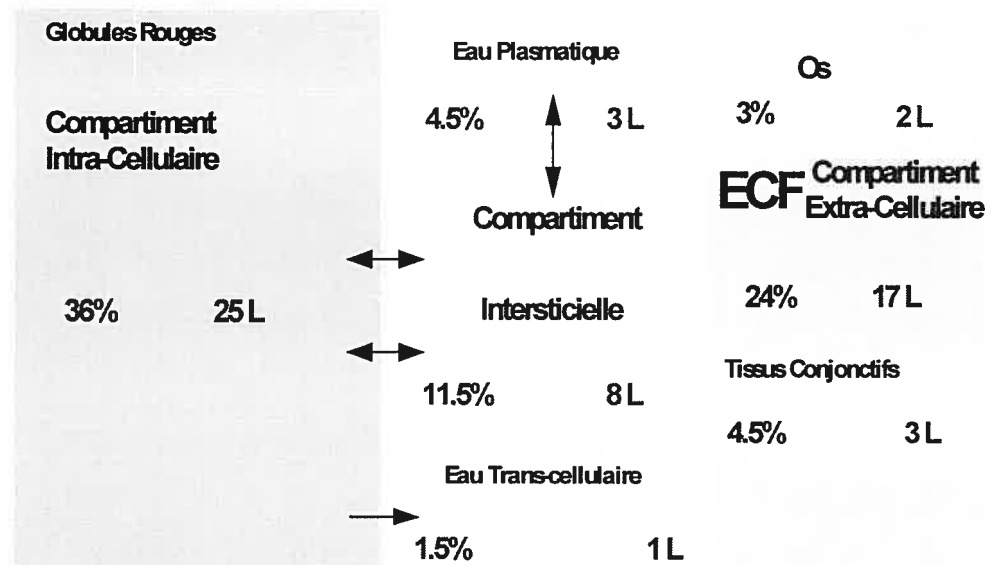


Figure 3 : Distribution liquide des différents compartiments corporels

- Le volume total d'eau corporelle (VTBW) constitue 55 - 60% du poids chez l'homme et 50 - 55% chez la femme, la masse grasseuse étant plus importante chez la femme. Ce volume est de 42 L d'eau corporelle en moyenne pour un homme de 70 kg et 38,5 L d'eau pour une femme de 70 kg.
- Le volume d'eau intracellulaire (VICW) constitue 36% du poids du corps, soit 25 L pour un homme de 70 kg.
- Le volume d'eau extracellulaire (VECW) représente 24% du poids du corps soit 17 L pour un homme de 70 kg. Ce compartiment est réparti entre le plasma (volume sanguin : sang moins les cellules rouges et blanches) et l'espace interstitiel. De plus, l'espace extracellulaire comprend les tissus osseux, tissus conjonctifs et l'eau trans-cellulaire issues des sécrétions digestives, intraoculaire, liquide céphalo-rachidien, transpiration et le liquide synovial.
- Le volume plasmatique correspond à 4.5% du poids corporel, soit environ 3 L chez un homme de 70 kg. Il se trouve en équilibre dynamique avec le volume sanguin faisant aussi partie de l'équilibre hydrique entre le volume intracellulaire et extracellulaire^{45,46,47,48}. Ce volume correspond à la quantité de liquide dans les vaisseaux et est donc en relation étroite avec la pression artérielle.

- L'espace interstitiel : 11.5 % du poids corporel, soit environ 8 L chez un homme de 70 kg.
- Les autres compartiments mineurs : 6L.

La redistribution de l'eau entre les différents compartiments s'effectue à travers la membrane capillaire selon la loi de Starling qui régit l'équilibre entre la pression osmotique et la pression hydrostatique. La modification du volume intracellulaire résulte en partie de la variation dans l'osmolarité du liquide extracellulaire.

Les phénomènes de résistance vasculaire et de variation du volume plasmatique interviennent dans la physiopathologie de l'HTA essentielle. Ainsi, la mesure de la répartition de l'eau entre les compartiments liquidiens intracellulaire et extracellulaire et d'autres tissus de l'organisme est pertinente dans l'étude de la pression artérielle. Des variations de ces paramètres pourraient être impliquées dans la pathologie de l'HTA.

Dans la physiopathologie de l'HTA hypervolémique, c'est le volume d'eau extracellulaire (VECW) qui aurait un rôle prépondérant découlant de l'inflation hydrique et de la rétention d'eau et de sel. Quant au rôle du volume d'eau intracellulaire (VICW) dans la survenue du risque d'hypertension ou de la survenue de décès précoce, il n'a pas été rapporté.

OBJECTIF

Dans la population canadienne-française de la région du SLSJ, 117 familles définies comme étant hypertendues et dyslipidémiques ont été identifiées. Par conséquent, ces familles ont comme caractéristique un haut degré de risque de maladies cardiovasculaires. Toutefois, certaines familles ont la spécificité de présenter une fréquence de décès précoce plus élevée que d'autres.

Notre étude vise à analyser et à décrire ces familles à risque élevé de décès précoce et ses membres respectifs dans leurs caractéristiques phénotypiques. Pour cela, des mesures comme la distribution du volume d'eau corporelle, la masse grasse et les mesures d'anthropométrie seront comparées entre les familles « à risque élevé de décès précoce » par rapport à celles étant « à risque faible de décès précoce ». Ainsi, on identifiera des phénotypes potentiellement associés à cette mortalité précoce. Ces phénotypes pourraient correspondre à des traits ayant une implication dans la physiopathologie de l'hypertension ou de la dyslipidémie ou pourraient constituer de nouveaux risques indépendants de mortalité.

À partir des phénotypes mesurés, on cherche à trouver un éventuel lien génétique ou trait familial par rapport au sous syndrome prédéfini comme étant à risque élevé de décès précoce.

Les objectifs visent à:

- Comparer les phénotypes des membres des familles avec le syndrome à « risque élevé de décès précoce » versus celui à « risque faible de décès précoce » et déterminer les traits différenciant ces familles;
- Évaluer la pertinence des traits différentiels trouvés en stratifiant les familles pour contrôler les facteurs confondants.

- Évaluer la pertinence de ces traits différentiels par analyse multivariée et hiérarchique pour tenir compte de tous les facteurs confondants en un bloc.

5. MÉTHODOLOGIE

5.1 STRATÉGIE ET DEVIS DE RECHERCHE (*Voir Figure 4*)

La méthodologie comporte deux parties qui procèdent de manière parallèle; d'une part, l'analyse quantitative des phénotypes entre les familles à risque élevé ou faible de décès précoce et d'autre part, la collecte des données qualitatives concernant les causes de décès.

Dans le volet quantitatif, selon un devis quasi expérimental où les groupes ne sont pas sélectionnés par le biais du hasard, on a analysé de manière rétrospective les unités familiales dites hypertendues et dyslipidémiques ainsi que de leurs membres respectifs. Trois étapes (*voir la Section 5.3*) successives d'échantillonnage non probabiliste et de sélection stratifiée à partir des critères rigides ont été nécessaires pour engendrer la population d'étude que sont des familles plus homogènes par rapport au « risque de décès précoce », c'est à dire à risque élevé ou faible. Les différentes étapes procèdent ainsi:

- A. Sélection de la population d'étude par échantillonnage raisonné:
« Les familles atteintes d'hypertension et de dyslipidémie ».
- B. Distribution de la population d'étude par stratification selon les critères d'âge de mortalité précoce: Les familles « *à risque de décès précoce* ».
- C. Sélection des cas extrêmes: La population de familles cible selon le syndrome « *à risque élevé de décès précoce* » (RÉDP) versus « *à risque faible de décès précoce* » (RFDP).

Dans un premier temps, on a procédé par l'analyse des moyennes "brutes" des phénotypes de base tels que les mesures anthropométriques, les mesures biochimiques sanguines et les mesures de bio-impédance afin de mettre en évidence des différences significatives. Pour cela, le test d'indépendance de

t (t-test) et les coefficients de corrélation de Pearson avec un seuil significatif de $p < 0,05$ de façon bilatérale permettent l'identification des phénotypes différentiels significatifs et l'identification de possibles facteurs de confusion.

Ensuite des étapes de stratifications successives selon les facteurs potentiels de confusion permettent de réduire les biais potentiels et d'évaluer l'influence individuelle de chaque facteur. Toutefois cette approche initiale d'analyse ne tenant pas compte de la structure complexe hiérarchique peut être en partie inexacte à cause de la variabilité existant selon les strates. Afin de décrire et d'expliquer les variations de phénomènes qui opèrent à différents niveaux de strates, des modèles hiérarchiques et les modèles basés sur l'équation d'estimation généralisée sont plus adéquats. L'intérêt des modèles hiérarchiques est de tenir compte de la structure des données (individus regroupés au sein d'une famille) lors de l'estimation des paramètres en prenant en considération la corrélation à l'intérieur des familles.

Dans un deuxième temps, on a donc procédé à l'analyse multiniveau afin de valider des résultats observés à partir de l'analyse des moyennes brutes. Puisque les phénotypes des individus appartiennent à différents niveaux de strates (familles, hypertendus ou normotendus, RÉDP et RFDP) des analyses selon des modèles hiérarchiques ont été conduites

5.2

DESCRIPTION DE LA POPULATION DE RÉFÉRENCE

A cause de son histoire de colonisation et de développement, la population de la région su SLSJ a la spécificité d'être relativement homogène du point de vue génétique, favorisant ainsi la forte prévalence de certaines maladies héréditaires. En effet les phénomènes d'effet fondateur et d'une forte natalité sont des facteurs qui ont favorisé la diffusion de certains gènes et des mutations dans une large population.

Pour le présent travail, notre définition de famille est décrite ci-dessous. Une famille est constituée d'hommes et de femmes, hypertendus ou normotendus, avec plus ou moins de surcharge pondérale et d'obésité, issus des descendants de la région SLSJ. Elle comprend donc les quatre grands-parents du « cas index » (décrit plus bas) ainsi que de la descendance s'étalant sur trois générations vivant dans la région de Chicoutimi ainsi que des membres qui ont migré dans la région de Montréal.

Quant à la population d'étude, elle représente un sous-échantillonnage de ces familles « hypertendues et dyslipidémiques ». C'est un effectif de quarante quatre familles dont les membres sont des hommes ou des femmes pouvant être hypertendus ou normotendus avec ou sans dyslipidémie. Toutes ces familles étant déjà à risque de maladies cardiovasculaires ont été classées par le « risque de décès précoce ». La sélection procède à partir des membres qui sont décédés entre 1924 et 1978 et qui adhèrent aux critères d'âge de décès précoce. Ainsi, en s'appuyant sur les recommandations du JNC VII¹, nous définissons un décès précoce lorsque l'âge du décès survient entre 25 et 50 ans pour les hommes et entre 25 et 60 ans pour les femmes, en excluant les décès survenant avant l'âge de 25 ans dont les causes sont les accidents ou les suicides selon les statistiques. Selon les données de mortalité répertoriées dans la banque de donnée de Balsac les individus décédés après l'âge de 25 ans sont décédés en moyenne en 1961 [Min: 1930 et Max: 1978] et concerne particulièrement la génération née entre 1900 et 1944 avec une moyenne d'année de naissance en 1915. Étant donné qu'aucune information sur les causes de décès n'était disponible, il a été nécessaire de procéder au recensement des causes exactes de décès dans une étape de la validation décrite plus bas (*dans la section 5.4 Source de données*).

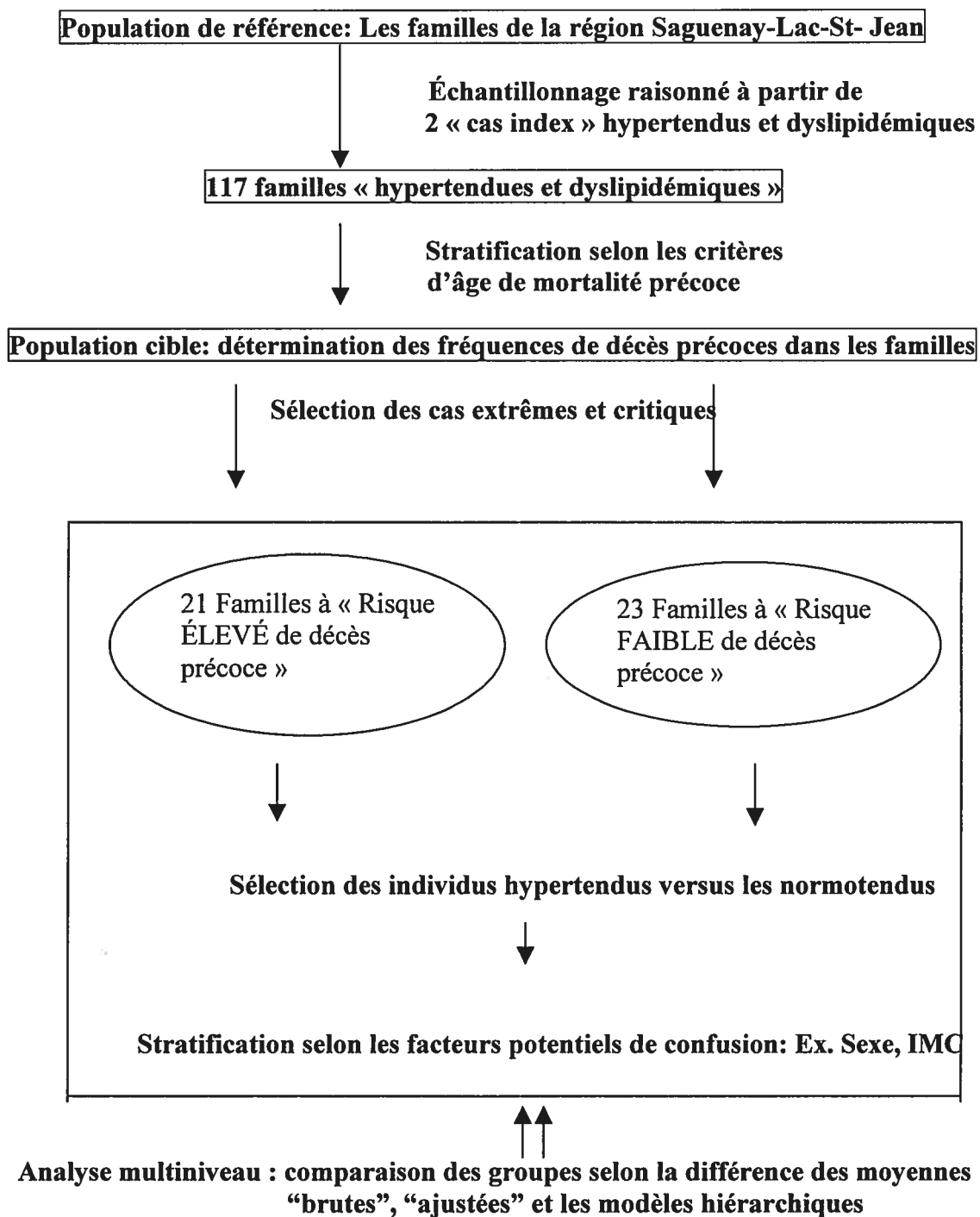


Figure 4 : Schéma méthodologique de sélection des familles

5.3 PROCÉDURE DE SÉLECTION DES FAMILLES ET DES PARTICIPANTS

5.3.1 SÉLECTION

5.3.1.1 SÉLECTION DE LA POPULATION D'ÉTUDE PAR ÉCHANTILLONAGE RAISONNÉ: « LES FAMILLES ATTEINTES D'HYPERTENSION ET DE DYSLIPIDÉMIE »

La sélection des familles a été effectuée dans le cadre d'un protocole initial visant à étudier les facteurs environnementaux et génétiques en relation avec l'hypertension. Cent dix-sept familles ont été reconstituées à partir d'au moins deux membres respectifs de la même fratrie appelés « cas index » qui sont dyslipidémiques et hypertendus. À partir de ce noyau de cas index, d'autres membres hypertendus ou normotendus liés par le sang ont été recrutés afin de constituer une famille. Ainsi, le recrutement a été étendu jusqu'aux quatre grands-parents pour y inclure la descendance sur trois générations. Ces familles ont été recrutées au Centre Hospitalier de la Sagamie de la région du SLSJ et au Centre Hospitalier Universitaire de Montréal. Ces cent dix sept familles ont été nommées « hypertendues et dyslipidémiques ».

5.3.1.1.1 CRITÈRES D'INCLUSION

5.3.1.1.1.1 LES PARTICIPANTS « CAS INDEX »

Pour être inclus, les sujets devraient présenter les critères suivants :

- hommes ou femmes;
- être âgés entre 18 et 55 ans;
- présenter un problème d'hypertension et de dyslipidémie définies comme
 - hypertension essentielle: tension artérielle systolique > 140 mmHg et/ou diastolique > 90 mmHg en deux occasions ou tout patient avec

traitement anti-hypertenseur et hypertension artérielle documentée à partir des dossiers médicaux,

- dyslipidémie: cholestérol total > 5.2 mmol/L ou HDL cholestérol < 0.9 mmol/L ou ayant un traitement anti-lipidémique documenté à partir des dossiers médicaux;
- BMI < 35 kg/m²;
- accepter de participer au projet en signant le formulaire de consentement;
- avoir au moins un frère ou une sœur qui accepte de participer au projet de recherche;
- les participants ainsi que leurs parents (le père, la mère et grands-parents) doivent être d'origine canadienne française, de religion catholique et originaire par descendance de la région SLSJ.

5.3.1.1.2 LA FRATRIE

- Les frères, les sœurs, cousins, oncles et tantes des « cas index » qui acceptent de participer, peuvent présenter une hypertension ou une hypercholestérolémie ou les deux associés ou aucun des deux problèmes.
- L'écart d'âge entre les frères et/ou les sœurs ne doit pas excéder 25 ans pour les « cas index ».

5.3.1.1.2 CRITÈRES D'EXCLUSION

Les sujets étaient exclus s'ils présentaient des antécédents personnels de diabète type 1 ou 2, de cancer, d'insuffisance rénale chronique, de phéochromocytome ou pour les femmes présentant une grossesse.

5.3.1.2 SÉLECTION DES CAS EXTRÊMES : LA POPULATION DE FAMILLES CIBLE SELON LES SYNDROMES « À RISQUE ÉLEVÉ DE DÉCÈS PRÉCOCE » VERSUS « À RISQUE FAIBLE DE DÉCÈS PRÉCOCE. »

Pour calculer la fréquence de décès précoce, le nombre de décès précoces dans chacune des familles est divisé par le nombre de décès totaux au-dessus de l'âge de 25 ans. Encore une fois, un décès précoce est déterminé comme la mortalité entre 25 et 50 ans chez les hommes et 25 et 60 ans chez les femmes. Par rapport aux recommandations du JNC VII¹, nous définissons le décès précoce de manière plus stricte puisque de cinq années plus jeunes pour la femme et pour l'homme. Les décès dans ces intervalles d'âge sont associés à une forte probabilité de mortalité d'origine cardiovasculaire.

Ces familles ont été sélectionnées à partir d'un fichier de mortalité issu du projet Balsac et de l'histogramme de la Figure 5. Au total, quarante quatre familles dont quatre cent quatre individus avec ou sans hypertension ont été identifiés.

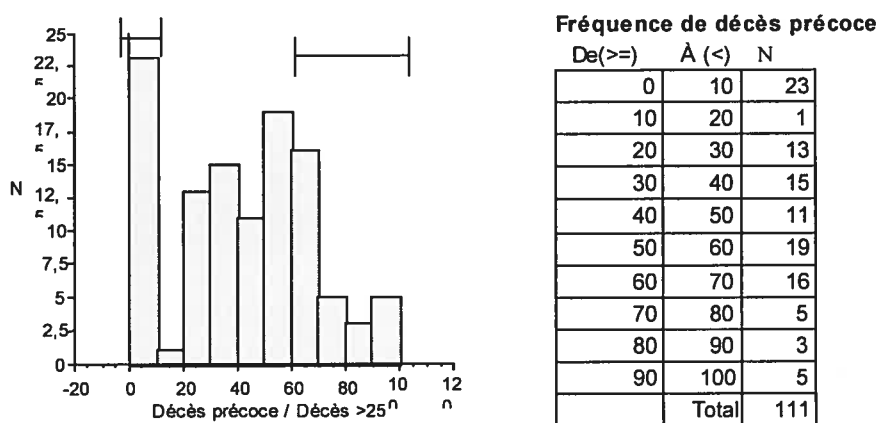


Figure 5 : Histogramme de la fréquence des décès précoces dans les familles

5.3.1.2.1 CRITÈRES D'INCLUSION

Une famille à RÉDP est définie lorsque le seuil de fréquence de décès précoce est supérieur à 62,5% des décès totaux survenus après l'âge de 25 ans. Ce seuil est jugé être optimal pour identifier les familles les plus extrêmes tout en ayant un effectif équivalent comparable aux familles à risque faible définies plus bas. Ainsi, vingt et une familles à RÉDP comprenant au total deux cent trente six individus vivants avec hypertension ont été identifiés. (voir Figure 5, intervalle de droite)

Une famille à RFDP est définie par une fréquence nulle, soit aucun décès entre l'âge de 25 et 50 ans pour les hommes et entre 25 et 60 ans pour les femmes. Ainsi, vingt trois familles « *à risque faible de décès précoce* » comprenant un total de cent soixante-huit individus présentaient ces critères. (voir Figure 5, intervalle de gauche)

5.3.1.2.2 CRITÈRES D'EXCLUSION

Les décès survenus en dessous de l'âge de vingt cinq ans ont été exclus afin de favoriser les causes strictement d'origine cardiovasculaire ou cancéreuses en éliminant les autres causes potentielles statistiquement associés aux enfants et adolescents comme la mortalité néonatale et infantile, les accidents, les suicides, les traumatismes. Le seuil d'âge de 25 ans est considéré être optimal dans la sélection si l'on considère la distribution bi-modale de décès au seuil de quinze ans par rapport au seuil de vingt cinq ans (*Figure 6*). Il existe un pic important de mortalité qui apparaît un peu avant l'âge de 25 ans.

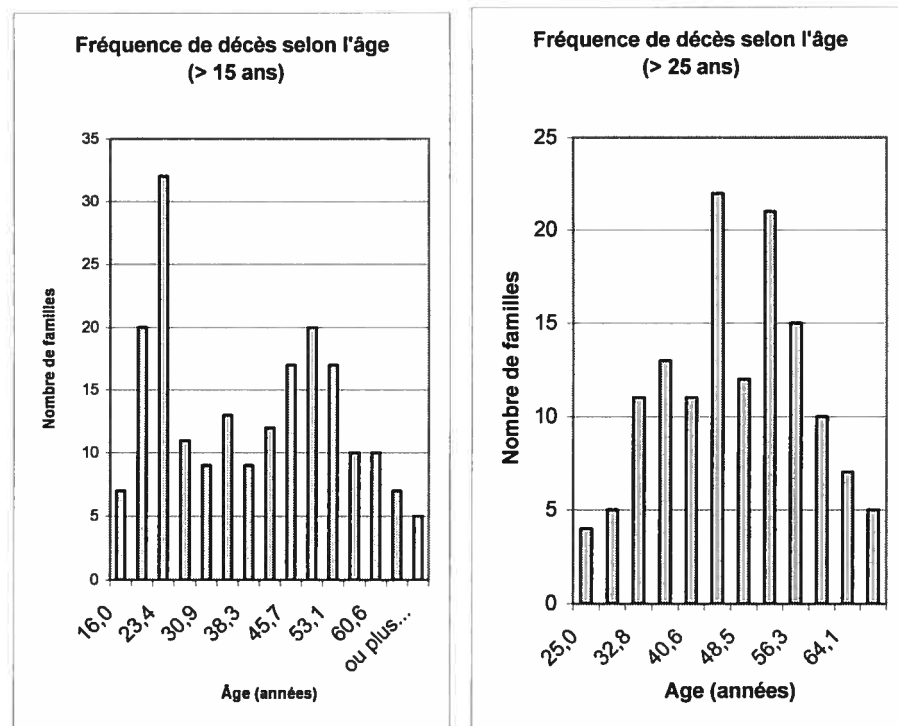


Figure 6 : Fréquence des décès selon l'âge supérieur à 15 ans (gauche) et 25 ans (droite)

5.3.1.3 DÉFINITION DES PHÉNOTYPES ET MÉTHODES DE MESURE

5.3.1.3.1 PLIS CUTANÉS

Pour effectuer les mesures de plis cutanés, la peau et le tissu sous-cutané sont pincés fermement entre le pouce et l'index de la main gauche en tirant pour les décoller du muscle sous-jacent. Le bord des branches du compas est alors appliqué 1 cm au-dessous des doigts de la main gauche et on laisse s'établir la pression maximale avant de lire l'épaisseur du pli. Les mesures sont toujours faites du même côté, le sujet se tenant debout et détendu. Les plis cutanés sont mesurés au dixième de millimètre près.

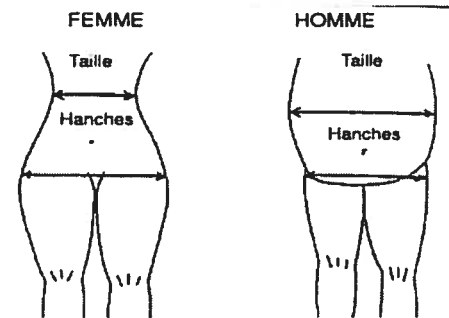
- Pli cutané du triceps : Le sujet laisse tomber le bras détendu et on mesure le pli à l'arrière du bras à mi-distance entre la pointe de l'acromion et celle de l'olécrane.

- Pli cutané du biceps : La peau est pincée, sur le devant du bras, juste au-dessus du centre de la fossette cubitale, au même niveau que le pli du triceps.
- Pli cutané de la cuisse: La peau est pincée, sur le devant au tiers supérieur de la ligne médiane entre le ligament inguinal et le dessus de la rotule.
- Pli cutané sous-scapulaire : La peau est pincée juste au-dessous de l'angle inférieur de l'omoplate, selon une ligne dirigée vers le bas et vers l'extérieur à 45°.
- Pli cutané supra-iliaque antérieur : La peau est pincée à 5 ou 7 cm au-dessus du bord antéro-supérieur de l'épine iliaque, à la verticale du bord antérieur de l'aisselle, et selon une ligne diagonale dirigée vers le bas et vers l'intérieur à 45°.

5.3.1.3.2 CIRCONFÉRENCES CORPORELLES

À l'aide d'un mètre ruban souple, on mesure les circonférences corporelles :

- au niveau de la taille;
- au niveau de la hanche;
- au niveau du 2/3 supérieur de la cuisse;
- au niveau du bras à mi-distance entre l'acromion et l'olécrane avec le bras le long du corps.



5.3.1.3.3 BIO-IMPÉDANCE ET COMPOSITION CORPORELLE.

Le sujet est à jeun et en position couchée pendant 30 minutes. Les bras sont allongés sur le côté du corps. Les électrodes sont placées aux poignets et chevilles selon les indications du fabricant de l'appareil de mesure de bio-impédance.

Le système utilisé est un analyseur de bio-impédance Xitron 4000B (Hydra ECF/ICF System) à des fréquences allant de 5 kHz à 1 MHz par le biais des électrodes tétra-polaires et un logiciel adapté. Cet appareil de mesure à multiples fréquences permet de déterminer les volumes de l'eau intracellulaire (VICW) et de l'eau extracellulaire (VECW). Puisque les membranes cellulaires se comportent comme des capacités, elles sont dépendantes de la fréquence. Aux basses fréquences, la conduction à travers les membranes et l'impédance sont dépendent du VECW. Lorsqu'on augmente la fréquence par la méthode de multiples fréquences, le courant passe à travers les membranes et à haute fréquence, la capacité membranaire devient insignifiante et l'impédance devient alors fonction du VECW et du VICW, c'est à dire le volume d'eau corporelle totale (VTBW). En mode de simple mesure, une fois les VECW et VTBW déterminés, le dispositif calcule le VICW, le rapport VECW/VICW, la masse cellulaire corporelle (BCM) et la masse maigre libre (FFM.). Ces données peuvent être enregistrées ou visualisées directement en utilisant un logiciel adapté.

5.3.1.3.2 MESURES DÉRIVÉES

À partir des résultats de mesure de plis cutanés et circonférences corporelles, des estimations d'adiposité sont calculées selon les équations décrites ci-dessous :

Masse adipeuse = % de graisse * masse corporelle

Masse maigre = masse corporelle - masse adipeuse

Cinq mesures indicatrices de l'état d'adiposité corporelle ont été utilisées :

- le pourcentage de gras corporel;
- l'indice de masse corporelle;
- le SK5, la somme des cinq mesures de pli cutané : supra-iliaque, sous-scapulaire, biceps, triceps, cuisse;
- le ratio tronc/extrémité, TEM: plis cutanés (supra-iliaque + sous-scapulaire) / (biceps + triceps + cuisse);

- le RFPI, relative fat pattern index, = sous-scapulaire / (sous-scapulaire + supra-iliaque);
- la circonférence du bras.

5.3.1.4 ANALYSES STATISTIQUES

Le mode de sélection d'échantillonnage raisonnée et de sélection des extrêmes, ont permis de diviser la population cible en plusieurs strates. Cette stratification a l'avantage d'améliorer l'homogénéité des strates ainsi que de la représentation adéquate dans l'échantillon final. Le caractère d'homogénéité des strates contrebalance ainsi les soucis de la nécessité d'un grand effectif et permet de soumettre les phénotypes à l'analyse de test de t en comparant les familles à RÉDP à celles étant à RFDP.

Les analyses ont été effectuées avec l'aide du logiciel SPSS dans sa version 9.0. On a effectué la comparaison des moyennes par le test de Chi 2 de Pearson ainsi que la comparaison des moyennes "brutes" des phénotypes entre les groupes de familles par le test indépendant de t-Student lorsqu'il y a égalité des variances et une distribution normale des valeurs du phénotype. Ce dernier test est approprié pour mettre en évidence des différences significatives selon les groupes sélectionnés de la population totale au seuil de signification avec une valeur de $p < 0.05$ de manière bilatérale, l'effectif étant de 404 ($N > 20$).

L'analyse bi-variée des coefficients de corrélation de Pearson permet d'établir les relations potentielles entre les phénotypes sélectionnés en vue de stratifier les familles selon ces phénotypes. L'étude descriptive de la normalité par histogramme de fréquence en association avec la corrélation de Pearson permettra de justifier le choix des phénotypes utiles pour la stratification et l'analyse plus précise du test de t dans des sous populations.

Dans la deuxième partie de la validation des analyses, la régression linéaire multiple a été utilisée pour comparer les moyennes entre les individus des familles à RÉDP et celles à RFDP en ajustant pour les facteurs potentiels de confusion par le logiciel SPSS v.9. Les modèles hiérarchiques ont été effectués à partir des modèles d'équation d'estimation généralisée (EEG) prenant en considération la corrélation intra-familiale tout en ajustant pour les facteurs potentiels de confusion. Les modèles EEG ont été effectués par le logiciel statistique SAS dans sa version 9.1. L'analyse entre les groupes RÉDP et RFDP comprend la comparaison de la différence des moyennes "brutes" des phénotypes avec celle des moyennes "ajustées" et des modèles hiérarchiques respectivement sur la totalité des individus, puis successivement sur les individus hypertendus et normotendus.

5.4 SOURCES DES DONNÉES

Les données socio-démographiques répertoriées entre 1840 et 1971 sur la population de référence des cent dix sept familles issues de la région du SLSJ proviennent de la banque du *Projet Balsac*. Celui-ci, sous la coordination de l'Université du Québec à Chicoutimi, a pour objectif le développement et l'exploitation de diverses banques de données informatisées pour les régions et sous-régions de la province du Québec. Les informations relatives aux habitants de cette région sont recueillies principalement à partir des actes de l'état civil comprenant les naissances, les baptêmes, les mariages et les sépultures. Ces fichiers informatisés ont permis la construction automatique des histoires familiales et des généalogies ascendantes et descendantes depuis le 17^{ième} siècle, c'est-à-dire au début de la colonisation de la région.

Selon les données de mortalité répertoriées dans la banque de données de *Balsac*, on note que seulement 14% des personnes décédées (dont 52% d'hommes) ont une date de décès. Les individus décédés après l'âge de 25 ans sont décédés en moyenne en 1961 [Min: 1930 et Max: 1978] et concerne particulièrement la génération née entre 1900 et 1944 ayant pour moyenne une année de naissance en 1915. Toutefois, il n'y a aucune information concernant les causes exactes des décès enregistrés.

Ainsi, dans un volet qualitatif pour palier à cette insuffisance, on a procédé au recensement des causes précises de décès en incluant les causes les plus récentes qui sont survenues au-delà de 1971. Ce projet pilote cherche à valider et à confirmer les causes de mortalité dans les familles hypertendues et dyslipidémiques, et principalement dans les familles à RÉDP. Au préalable, le comité d'éthique du CHUM a donné l'approbation pour que les vingt trois familles pilotes dont les « cas index » habitent Montréal, puissent être sollicitées afin de répondre à nos questions sur les causes de décès. Notre but est de décrire dans ces familles hypertendues et dyslipidémiques, les caractéristiques qui sont reliés aux décès: ex. la période de survenue des

décès et la prévalence de décès selon les causes d'origine cardiovasculaire par rapport aux autres causes.

5.4.1 **DONNÉES PRIMAIRES ET SECONDAIRES**

La stratégie adoptée consiste en un recueil des données sur les causes de mortalité à partir des trois sources suivantes (*Voir Figure 5*) : les données primaires proviennent de l'Institut statistique du Québec (ISQ), des données secondaires provenant du Ministère de la santé et des services sociaux (MSSS), et les données tertiaires issues des familles. Le recueil des informations sur les membres décédés a été effectué par le biais des formulaires familiaux qui comportent des questions sur trois paramètres essentiels suivants: la date de décès, le nom de jeune fille et le nom de famille pour les hommes. Ces informations ont été saisies pour les besoins de validation auprès de l'ISQ et du MSSS. À partir de ces paramètres, l'ISQ donne la possibilité d'identifier les causes précises de décès selon la Classification internationale des maladies, selon la CIM 9 pour ceux survenus avant 1999 et selon la CIM 10 pour ceux après 2000. La base de données de l'ISQ constitue notre source de référence sur les données primaires, les décès étant saisis à partir des actes de décès en parallèle avec celle du MSSS.

Le recueil des données a été effectué par une méthode d'entrevue structurée et dirigée par écrit et par voie téléphonique de chacun des « cas index » des familles habitant Montréal. Pour le recueil des données nominatives sur des personnes décédées, on a dans un premier temps procédé à l'obtention du consentement des familles. Au préalable, selon les procédures habituelles d'accès aux informations de l'ISQ et des fichiers d'actes de décès du MSSS, le Comité d'accès à l'information du Québec (CAIQ) a approuvé notre demande pour le besoin de l'étude. Par la suite, un premier contact téléphonique a été établi avec les vingt trois « cas index » afin de solliciter leur participation et leur consentement et de les informer du déroulement de l'étude. Dans un deuxième temps, un questionnaire, une lettre explicative et

un formulaire de consentement leur ont été acheminés par voie postale dans la semaine suivant le premier contact. Pour maximiser cette étape de recensement, les membres ont été invités à avoir recours à d'autres membres de leur famille, comme un grand-parent qui détiendrait des informations pertinentes sur l'arbre généalogique de la famille. En cas de non-réponse dans un délai de trois semaines, les membres ont été recontactés afin de les relancer, de les soutenir et apporter d'autres éclaircissements à leurs questions éventuelles. La demande des informations fournies par écrit permet aux membres des familles le temps nécessaire pour se concerter dans le but de favoriser une meilleure précision des informations et leur complétude.

Les questionnaires ont été élaborés sous forme tabulaire par souci de simplification et de clarté afin de faciliter le recueil et la compilation des informations. Les formulaires comportent des questions sur les paramètres recommandés par l'ISQ et à partir desquels le croisement et l'appariement des fichiers sont effectués. Ces questionnaires comportent à la fois des questions relatives aux données socio-démographiques (le nom de famille, nom de jeune fille, date de naissance et date de décès, lien de parenté avec le proposant, le sexe, lieu de résidence, lieu d'hospitalisation) et des grilles où les causes de décès sont à cocher.

5.4.2 CODIFICATION

Les causes de décès ont été séparées en trois catégories selon l'origine : cardiovasculaire, non cardiovasculaire et inconnue. Une origine cardiovasculaire comprend l'infarctus du myocarde, les maladies coronariennes, l'insuffisance cardiaque, les embolies pulmonaires et les maladies valvulaires cardiaques incluant les maladies cérébrovasculaires selon la Classification internationale des maladies (CIM 10). Pour ce qui est d'une cause non cardiovasculaire, elle comprend toute origine cancéreuse indépendamment de sa localisation ainsi que les causes représentées par les accidents, les infections pulmonaires et le diabète. En ce qui concerne la

catégorie des causes dites inconnues, elle comprend les données non identifiables et manquantes en raison d'une identité ou une date incomplète et erronée. Ces dernières sont d'abord considérées comme étant inconnues, pour ensuite être validées au moyen des autres sources de données parallèles fournies par la famille, l'ISQ et le MSSS. Cette triple comparaison à partir des données nominatives permet d'apparier les données avec les deux sources principales de l'ISQ et du MSSS. Quant aux données du MSSS, la cause principale a été privilégiée en la validant avec les données primaires de l'ISQ. Les sources tertiaires ont de plus été utiles dans d'autres cas tels que l'homonymie des membres décédés, associée à une date de naissance manquante. Ainsi, en croisant et en appariant d'autres données obtenues à partir des questionnaires telle que la date de décès, de naissance, le sexe et le lieu de résidence l'identification des causes manquantes a été possible.

5.5 VALIDITÉ ET FIABILITÉ DES INSTRUMENTS DE MESURE ET JUSTIFICATION DES SEUILS UTILISÉS

5.5.1 SUR LE PLAN QUALITATIF (Voir la figure 7)

La démarche présente est considérée être un pré-test en vue de recenser les noms de personnes décédées et de valider la totalité des causes de décès manquantes de la banque de données sur la population de nos cent dix sept familles. Pour cela, un nouvel instrument a été élaboré établissant les causes de décès en se référant à la Classification internationale des maladies (CIM 10). Dans une perspective future, nous voulons compléter notre base de données en incluant les causes et les âges de décès pour l'ensemble des 117 familles hypertendues et dyslipidémiques. Ainsi, dans une étape ultérieure, la fiabilité et la validité de l'instrument seront testées en l'appliquant à une plus grande population.

5.5.2 ÉTAPE DE VALIDATION DES CAUSES DE DÉCÈS

Sur les vingt trois familles sollicitées dont les cas index habitent la région de Montréal, dix sept familles ont librement accepté de participer et de répondre aux questionnaires. Le taux de réponse de 74% est considéré satisfaisant vu qu'il dépasse le seuil de 60% que l'on espérait pour ce projet pilote.

Au total, on a répertorié un effectif total de 230 membres décédés à un âge supérieur à 25 ans et ayant une cause de décès validée. On observe que dans 39,1% (n =90) des cas, la cause de décès est d'origine cardiovasculaire telle que définie par la Classification internationale des maladies 10^{ème} édition, 20,9% (48 cas) sont d'origine cancéreuse et 28,7% (66 cas) sont de causes inconnues (*Tableau XV et Figure 8*). La répartition des décès selon le sexe est de 59% (n=136) d'hommes et 41% (n=94) de femmes. Lorsque classés selon chacune des catégories, les individus décédés de causes cardiovasculaires forment un groupe ayant comme caractéristique une année

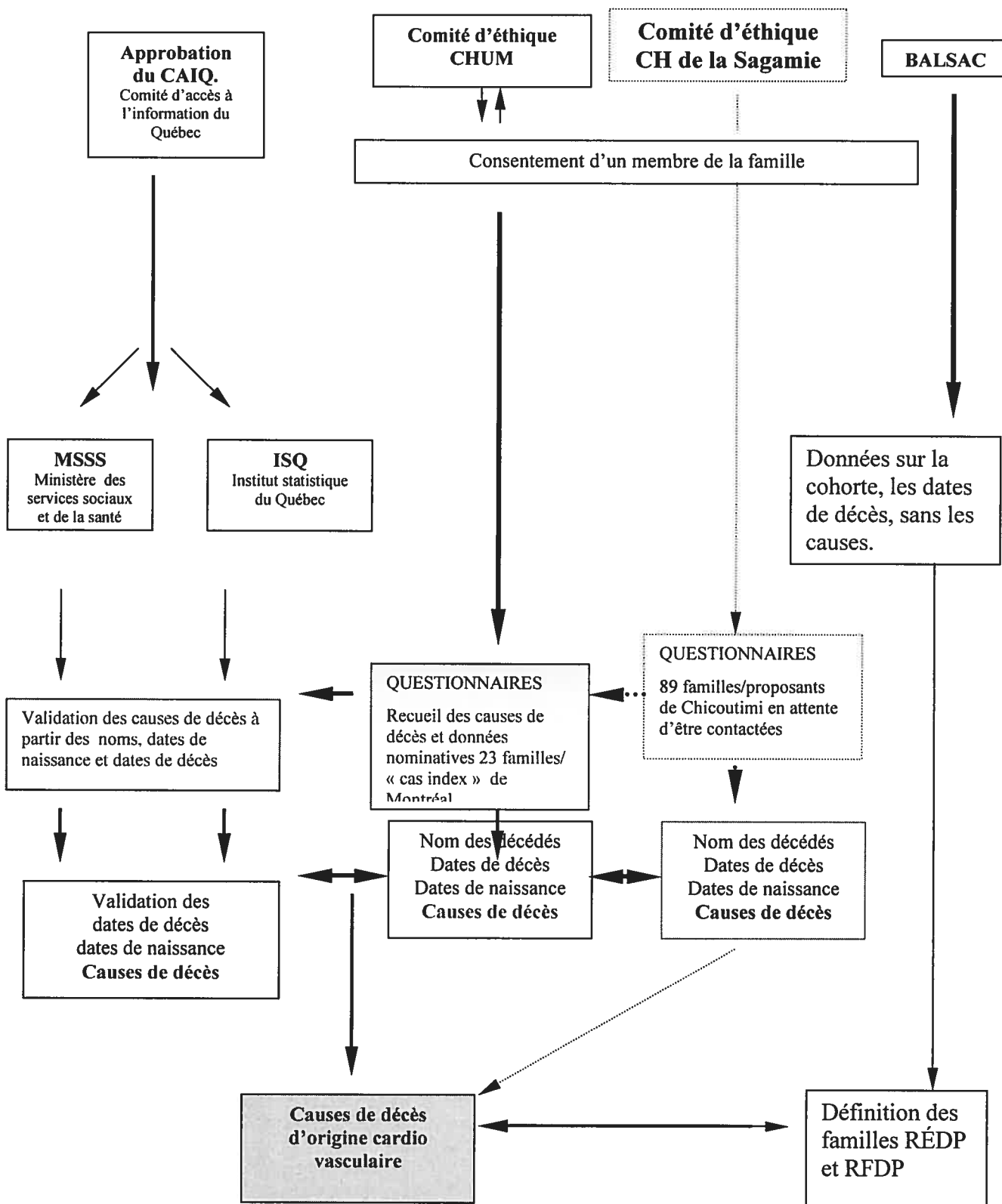


Figure 7 : Étapes entreprises dans la validation des causes de décès

moyenne de naissance en 1915 (entre 1878 à 1950) et une année moyenne de décès en 1983 (entre 1935 et 2003) pour une moyenne d'âge de décès à 67 ans. Pour les décès d'origine cancéreuse, les moyennes observées pour l'année de naissance se situent en 1918 (entre 1884 à 1946) et l'année de décès de 1984 (entre 1954 et 2003) pour un âge moyen de décès à 67 ans (voir le tableau XIV).

Les causes de décès d'origine cancéreuse ou cardiovasculaires surviennent à partir de la même cohorte de naissance allant de 1878 à 1946 avec des décès survenus après l'âge de 25 ans entre 1917 et 2003.

Triple validation des causes de décès par l'ISQ, le MSSS et les familles.			
Moyenne	Causes de décès		
	CV	Cancer	Inconnu
Age de décès	67	67	69
Année de décès	1983 [1935- 2003]	1984 [1954- 2003]	1970 [1917- 2000]
Année de naissance	1915 [1878- 1950]	1918 [1884- 1946]	1900 [1876- 1945]

Tableau III : L'âge de survenue des décès selon les causes

Causes de décès selon la triple validation par l' ISQ, le MSSS et les familles	Nombre de décès au dessus de 25ans pour la période entre 1917-2003, n (%)
• CV	90 (39,1)
• Non CV	74 (32,2)
Cancer	47 (20,4)
Infection pulmonaire, accident, diabète	27 (11,7)
• Inconnue	66 (28,7)
Nombre total de décès	230 (100)

Tableau IV : Distribution de la mortalité (> 25 ans) selon l'année de survenue et les causes recueillies auprès des familles

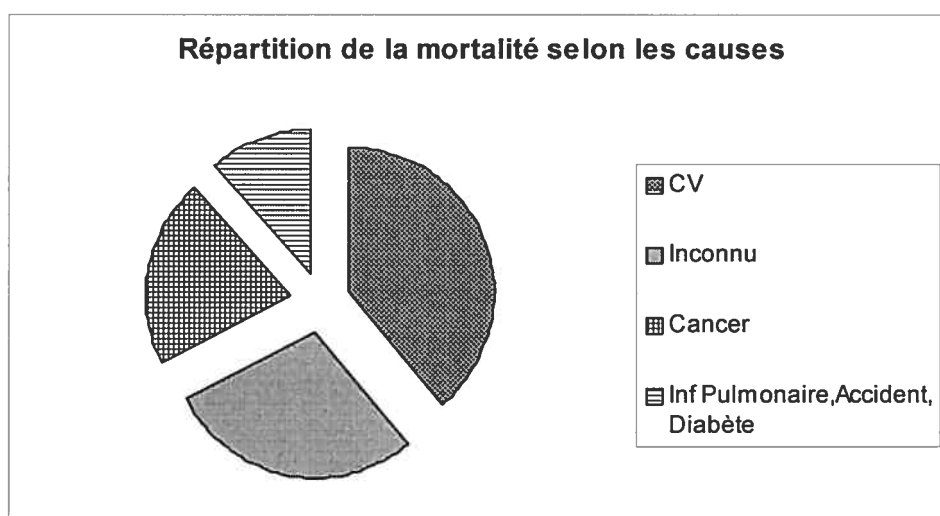


Figure 8 : Répartition des causes de décès après l'âge de 25 ans survenus entre 1917-2003 (sans limite maximale de l'âge)

La répartition des causes de décès que nous avons observée dans nos familles ne diffèrent pas des causes dans la population de la région du SLSJ et pour la période rapportées par l'ISQ. Cependant, en raison de la restriction de l'effectif des familles représentées à Montréal et de l'insuffisance de données sur les causes de décès, il n'a pas été possible de d'analyser séparément les décès des familles à RÉDP et RFDP dans la tranche d'âge qui nous intéresse, c'est à dire entre 25 et 50 ans pour les

hommes et entre 25 et 60 pour les femmes. Dans une perspective future, une collecte de données à partir de la région du SLSJ sera extrêmement utile lorsque l'approbation du Comité d'éthique du Centre hospitalier de la Sagamie sera obtenue pour compléter ces données de mortalité.

Les données démographiques faisant appel à la mémoire risquent de présenter d'éventuels biais de rappel. Cependant, du fait de la nature des événements liés au décès, marquants par nature, on a réussi à répertorier 230 causes de décès. Il reste néanmoins des causes inconnues dans 28,7% des cas. Dans ce groupe de causes inconnues, on calcule l'âge moyen des décès à 67 ans pour une génération dont l'année de naissance se situe entre 1878 et 1946.

D'autres facteurs confondants tels que le tabagisme et l'alcoolisme et les variables socioéconomiques n'ont pas pu être étudiés en raison d'informations incomplètes sur les habitudes de vie et le statut socioculturel. Celles-ci pourront être le sujet d'une recherche ultérieure qui pourra permettre des analyses sur leur interaction avec les décès précoces par maladies cardiovasculaires ou par cancer.

Au moins 25% de tous les décès prématurés au Canada, entre l'âge de 35-84 ans, sont causés par le tabagisme⁷⁴ qui est un facteur étiologique pour le cancer pulmonaire. De ce fait, l'interaction des facteurs environnementaux et ses facteurs de risques tel que le tabagisme ont un rôle commun entre le cancer et les maladies cardiovasculaires comme les maladies coronariennes. L'étude de la validation des causes de décès démontre en effet une proportion à 20,4% non négligeable de décès par cancer indépendamment de leur localisation.

5.5.3 SUR LE PLAN QUANTITATIF: JUSTIFICATION DES SEUILS UTILISÉS

Quant au seuil de fréquence de décès qui permet d'identifier les familles à RÉDP et RFDP, plusieurs essais ont été entrepris dans le but d'identifier le nombre suffisant de familles à comparer. À cet effet, un seuil supérieur à 62,5% de fréquence de décès (nombre de décès précoces par rapport aux décès totaux >25 ans dans les familles) a été retenu car il permet d'identifier un effectif comparable et adéquat pour satisfaire la puissance des tests dans la comparaison entre les deux groupes de familles. Ainsi, un effectif quasi équivalent de vingt et une familles les plus extrêmes à RÉDP permet une comparaison avec vingt-trois familles avec une fréquence de 0% de décès précoce (RFDP).

L'utilisation d'une fréquence de décès précoces au lieu du nombre absolu de ces décès rend la sélection des familles plus équitable en évitant d'éventuels biais de sélection des grandes familles puisque le nombre absolu de décès va varier proportionnellement avec la taille de la famille.

L'ajustement des critères d'âge de décès bas comme numérateur permet d'espérer une optimisation de détection des décès précoces anormaux qu'ils soient d'origine cardiovasculaire ou cancéreuse. Ces critères plus stricts d'âge ont pour risque une sous collectes des données de décès définies classiquement comme précoces.

5.6 DESCRIPTION DE LA DÉMARCHE ET ANALYSE DE L'ÉQUIVALENCE DES GROUPES.

5.6.1 FORCE DE LA DÉMARCHE D'ANALYSE

L'analyse se focalise sur une population plus homogène quant au risque de décès précoce par les étapes de sélection. L'échantillonnage est fait à partir des familles qui présentent déjà une certaine homogénéité puisque originaires d'une même région et par la présence de l'hypertension et de la dyslipidémie. Ce caractère homogène est accentué par la sélection des familles extrêmes de fréquence de décès précoce. Malgré la restriction dans l'effectif qui en résulte, il permet l'identification de familles que l'on espère plus homogène. Cette agglomération familiale de décès précoces permet de supposer des déterminants héréditaires (génétiques ou environnementaux) de cette caractéristique.

Dans l'exemple des études antérieures où la répartition de l'obésité selon une prévalence élevée ou faible avait permis de séparer les familles selon les cas extrêmes, on a détecté des associations avec certains loci chromosomiques de traits quantitatifs de l'hypertension² différents selon le type de famille. La sélection des familles dites hypertensives et dyslipidémiques a permis d'identifier 46 loci significativement associés à des phénotypes reliés à l'HTA malgré le nombre restreint d'individus⁴ en comparaison des grandes études qui n'ont pas rapporté de résultats. Ainsi, nous pensons qu'en procédant par la sélection dans nos familles dites hypertensives et dyslipidémiques et la séparation selon les sous-syndromes définis par les cas extrêmes du risque de décès précoce, nous accentuerons les propriétés d'homogénéité cliniques et nous diminuerons l'hétérogénéité génétique. Nous espérons ainsi augmenter l'héritabilité des traits et la découverte d'éventuels haplotypes causals.

ANALYSE ET RÉSULTATS

Les étapes d'analyse ont pour cible:

- 1 La séparation des familles entre familles à RÉDP et familles à RFDP. Nous avons analysé chez les membres respectifs des phénotypes principaux tels les volumes de distribution d'eau, les mesures anthropométriques et le pourcentage de gras corporel parmi d'autres phénotypes considérés être des facteurs de risque cardiovasculaire ou des médiateurs impliqués dans la physiopathologie de l'hypertension et de la dyslipidémie. Dans un premier temps, nous avons procédé à l'analyse de tous les membres respectifs indépendamment du sexe et de la tension artérielle ou de l'IMC et déterminé des phénotypes différentiels entre les deux groupes de familles.
- 2 La comparaison des individus hypertendus par rapport à ceux de normotendus afin de déterminer si les phénotypes différentiels entre RÉDP et RFDP sont en interaction ou pas avec l'hypertension.
- 3 La comparaison des familles à RÉDP par rapport à celles à RFDP en n'incluant que les membres hypertendus.

Les individus normotendus ont été exclus afin de générer des groupes plus homogènes et plus comparables par rapport au risque cardiovasculaire. L'hypertension étant un facteur de risque de décès précoce, les familles RÉDP représenteraient-elles un sous syndrome différent d'HTA. La population a ensuite été stratifiée selon des paramètres qui pourraient être des facteurs confondants pour les phénotypes différentiels trouvés afin d'étudier et d'éliminer ces facteurs.

- 4 L'analyse multiniveau en comparant les familles à RÉDP et RFDP, en comparant les moyennes brutes des phénotypes ainsi que la différence des moyennes "brutes" par rapport à celle des moyennes "ajustées" et

les modèles hiérarchiques selon la population totale et la population d'hypertendus et de normotendus séparément. Cette analyse prend en considération l'analyse hiérarchique en tenant compte du phénomène de variation résultant de la non-indépendance d'observation entre les familles. L'objectif est d'examiner si les variations identifiées dans les analyses précédentes sont liées aux caractéristiques individuelles et inhérentes aux deux groupes de familles RÉDP ou RFDP ou si elles résultent également des effets proprement contextuels et familiaux qui ne sauraient être captés au niveau individuel.

6.1 COMPARAISON PHÉNOTYPIQUE DES FAMILLES À RÉDP ET RFDP INCLUANT TOUS LES MEMBRES HYPERTENDUS ET NORMOTENDUS

Dans la première étape de l'analyse faisant la comparaison de certains phénotypes entre les membres des familles à RÉDP et à RFDP (voir le tableau V), on n'observe d'abord pas de différence significative pour l'âge moyen (47,9 vs 49,5 ans, respectivement) ni dans la proportion des sexes (38,7% vs 61,3% d'hommes respectivement, $X^2=1,14$ $p=0,28$) entre les deux groupes.

Pour ce qui est de la tension artérielle, on observe chez les individus des familles à RÉDP une tension artérielle (TA) qui est normale à 128/81 mmHg avec une pression pulsée (PP) normale à 47,4 mmHg qui se situe en dessous du seuil à risque de 52 mmHg. Chez les sujets de familles à RFDP, ces mesures ne sont pas significativement différentes (TA à 128/80 et PP à 47,6). La proportion de sujets hypertendus (TA > 140/90 mmHg) est d'ailleurs similaire dans les deux groupes (45,8% vs 54,2%, $X^2=3$, $p=0,08$).

Les sujets à RÉDP présentent une élévation modérée du ratio Cholestérol/HDL à 4,3 par rapport à la normale, du cholestérol total plasmatique à 5,4 mmol/L mais des triglycérides à 1,76 mmol/L. L'IMC moyen est de 26 kg/m². Toutefois, ces phénotypes ne diffèrent pas en

comparaison avec les familles à RFDP avec des valeurs de 4,2, 5,37 mmol/L, 1,64 mmol/L et 26,9 respectivement. Les groupes sont donc comparables avec des profils équivalents à l'égard des phénotypes d'âge, de sexe, de la tension artérielle et du profil lipidique.

Au niveau des mesures anthropométriques de plis cutanés et de circonférences corporelles, l'épaisseur du pli central sous-scapulaire chez les membres de familles à RÉDP est significativement moindre à 24,2 mm comparée à 27,3 mm ($p=0,018$) chez les individus à RFDP. Cette différence suggère une distribution différente du gras corporel sachant que l'IMC à 26,1 kg/m² est équivalent entre les deux groupes de familles.

Lorsque la distribution de l'eau corporelle est mesurée par impédance, on observe chez les individus issus des familles à RÉDP un volume d'eau intracellulaire significativement réduit (VICW= 17,8 L vs 19,8 L, $p=0,01$) de 2 litres par rapport aux individus à RFDP. Cette différence est non négligeable considérant un VICW à 25 L en moyenne chez un adulte. Cette différence est encore plus significative lorsque l'on compare d'autres phénotypes liés au volume de distribution de l'eau tels les ratios VECW/VICW (1,05 vs 0,94, $p<0,0001$) et VECW/VTBW (0,5 vs 0,47, $p<0,0001$). Quant au volume d'eau extracellulaire (VECW), le volume d'eau total (VTBW) ainsi que le pourcentage de gras corporel, on n'observe pas de différence significative entre les deux groupes de familles. Ces observations suggèrent fortement une différence dans la distribution de l'eau corporelle entre les familles à RÉDP et celles à RFDP.

Mise à part l'indication d'une différence dans la distribution de la graisse et de l'eau corporelle, tous les autres facteurs classiques de risque cardiovasculaire tels que l'IMC, le sexe et l'âge, la dyslipidémie et l'hypertension sont similaires entre les deux groupes de familles. Sachant que les deux groupes de familles ont les mêmes facteurs de risques cardiovasculaires classiques, on émet l'hypothèse qu'une différence de distribution du volume d'eau intracellulaire et à un degré moindre, une

différence du pourcentage de gras associée à une réduction de certaines mesures anthropométriques pourraient être des indicateurs dans la survenue de décès précoce dans ces familles hypertendues et dyslipidémiques.

Individus avec Hypertension et Normotension					
	RÉDP		RFDP		
Individus (n)	N=236		N= 168		
Nombre de familles	n=21		n= 23		
	%		%	χ^2	p
Origine Chicoutimi n (%)	109 (36%)		194 (64%)	15,7	<0,01
Surcharge Pondérale et Obésité n (%)	70 (42,9%)		93 (57,1%)	0,07	0,78
HTA n (%)	93 (45,8%)		110 (54,2%)	3	0,08
Genre n (% hommes)	70 (38,7%)		111 (61,3%)	1,14	0,28
	M	ET	M	ET	p
Age (années)	47,9	0,9	49,5	1,14	0,29
Pression artérielle					
PAS (mmHg)	128,4	1,45	128	1,6	0,87
PAD (mmHg)	81	0,8	80,5	1	0,7
Frequence coeur (batt./min)	70,7	0,8	71,5	0,9	0,55
Pressure Pulsée (mmHg)	47,4	1,1	47,6	1,1	0,93
Mesures Anthropométriques					
Hauteur (cm)	165,7	0,64	164,9	0,67	0,36
Poids (kg)	72,3	1,12	73,6	1,34	0,45
IMC (kg/m ²)	26,1	0,32	26,9	0,41	0,11
Plis cutanés (mm)					
Triceps	28,6	0,92	28,2	1,05	0,72
Biceps	21,4	0,94	20,7	1,08	0,63
Sous-scapulaire	24,2	0,84	27,3	0,99	0,02
Supra-iliaque	23,2	0,98	24,9	1,03	0,25
Cuisse	34,7	1,15	33,5	1,4	0,46
SK5	123,2	3,8	132,7	4,5	0,11
Circonférence (cm)					
Taille	88,8	0,91	89,8	1,1	0,48
Hanche	99,4	0,59	100,7	0,7	0,16
Bras	31,9	0,28	32,7	0,36	0,09
Ratio					
Taille/ Hanche	0,89	0,006	0,89	0,008	0,98
TEM	0,6	0,02	0,73	0,03	0,002
RFPI	0,52	0,006	0,53	0,007	0,32
Composition corporelle					
% de la masse grasse	31,5	0,65	32,7	0,7	0,22
VTBW (L)	35,8	0,7	37,5	1,05	0,17
VICW (L)	17,8	0,43	19,76	0,67	0,01
VECW (L)	17,9	0,35	17,7	0,45	0,68
VECW / VICW	1,05	0,02	0,94	0,02	<0,01
VECW / VTBW	0,5	0,004	0,47	0,005	<0,01
Sérum (mmol/L)					
Cholestérol total	5,4	0,08	5,4	0,08	0,77
HDL	1,35	0,03	1,41	0,04	0,2
LDL	3,3	0,07	3,3	0,07	0,98
CT/HDL	4,32	0,09	4,23	0,12	0,54
Triglycérides	1,76	0,08	1,64	0,09	0,33
Glucose	5,32	0,07	5,45	0,12	0,32
Créatinine	76,9	1,34	76,5	1,37	0,86
Urine (mg /L)					
Micro albuminurie (mg /L)	41,7	3,1	42,8	0,32	0,02
Two sided t test, p< 0,05					

Tableau V: Comparaison de certains phénotypes mesurés chez les membres des Familles à risque élevé ou à risque faible de décès précoce

6.2 STRATIFICATION DE LA POPULATION DES FAMILLES SELON LA PRÉSENCE D'HYPERTENSION OU NON CHEZ LES INDIVIDUS

La physiopathologie de l'HTA en relation avec le risque de décès précoce fait habituellement intervenir une augmentation du volume de l'eau extracellulaire. L'expansion du volume d'eau vasculaire associée à des résistances vasculaires élevées par une vasoconstriction et la perte d'élasticité des vaisseaux résultent en une augmentation de la pression artérielle.

Afin d'évaluer l'influence de l'HTA, les membres des familles ont été séparés selon leur statut d'hypertendu ou normotendu. Nous commencerons donc par l'analyse des variations de la distribution du volume d'eau, le pourcentage de la masse grasse corporelle et les mesures anthropométriques dans les familles à RÉDP.

6.2.1 COMPARAISON DES MEMBRES HYPERTENDUS PAR RAPPORT AUX NORMOTENDUS DANS LES FAMILLES À RÉDP

En comparant les individus hypertendus et normotendus dans les familles à RÉDP, quelques phénotypes diffèrent de manière significative (Tableau VI). Les sujets hypertendus du groupe à RÉDP par rapport aux normotendus présentent un âge plus avancé de 54,5 ans comparé à 42 ans ($p < 0,001$), avec évidemment une HTA à 144,8/88,6 vs 116/75 mmHg ($p < 0,001$) et une pression pulsée plus élevée dépassant le seuil sécuritaire (PP = 56,2 vs 40,9 mmHg, $p < 0,001$). Les triglycérides plasmatiques sont plus élevés (2,09 vs 1,47 mmol/L, $p < 0,001$) et la cholestérolémie totale est augmentée à 5,6 mmol/L comparé à 5,2 ($p = 0,01$), avec une élévation modérée du ratio CT/HDL (4,5 vs 4,1, $p = 0,01$).

Malgré un IMC (26,6 kg/m²) et une proportion d'hommes (48,2% vs 46%), qui ne diffèrent pas entre les groupes, la hauteur moyenne des sujets

hypertendus est moindre de 3 cm (164 cm vs 167 cm, $p=0,01$). Ils présentent aussi un ratio des plis cutanés tronc/extrémités (TEM) plus élevé (0,66 vs 0,54, $p=0,01$), un pli cutané bicipital périphérique inférieur à 18,7 vs 23,4 mm ($p=0,01$) sans aucune différence au niveau des plis tronculaires. De plus, le ratio tour de taille/tour de hanche chez les hypertendus est supérieur (0,9 vs 0,8, $p=0,02$), en raison d'un tour de taille supérieur (91,1 vs 86,7 cm, $p=0,01$). Quant au pourcentage de la masse grasse, il n'y a pas de différence significative selon la présence d'hypertension. Toutefois, dans les deux groupes, la masse grasse se situe dans des proportions de risque cardiovasculaire, soit à 31,3 %. La glycémie à 5,6 vs 5,0 mmol/L ($p<0,001$) est normale mais significativement supérieure chez les hypertendus sans aucun retentissement sur les organes cibles, la fonction rénale évaluée par créatinine plasmatique n'étant pas significativement différente. Malgré l'équivalence des groupes observée au niveau de l'IMC et du pourcentage de la masse grasse, la distribution de la graisse est plus centrale centrale chez les hypertendus telle que suggéré par le ratio taille/hanche et le tour de taille.

Par ailleurs, entre les hypertendus et les normotendus des familles à RÉDP, il n'y a pas de différence du VICW suggérant que la diminution de volume comparé au RFDP est présente à la fois chez les hypertendus et les normotendus. Il faut noter aussi que les hypertendus ne démontrent pas d'augmentation du VECW, mais plutôt une tendance à une réduction, ni d'augmentation du ratio VECW/VICW.

Risque ÉLEVÉ de décès précoce	HYPERTENDUS		NORMOTENDUS		
Individus à REDP (n)	N=110		N=126		
	M	ET	M	ET	P
Hommes (n) %	53 (48,2%)		58 (46%)	OR=1 [0,6 :1,9]	0,9
Age	54,5	1,2	42	1,2	<0,001
Pression artérielle					
PAS (mmHg)	144,8	1,8	116,2	1,2	<0,001
PAD (mmHg)	88,6	1,2	75,3	0,8	<0,001
Pression Pulsée (mmHg)	56,2	1,8	40,9	0,9	<0,001
Mesures Anthropométriques					
IMC (kg/m ²)	26,6	0,4	25,7	0,5	
Poids (kg)	72,1	1,4	72,3	1,7	
Hauteur (cm)	164	0,9	167	0,8	0,01
Pli cutané (mm)					
Biceps	18,7	1,2	23,4	1,3	0,01
Triceps	27,57	1,29	29,49	1,29	
Cuisse	33,69	1,8	37,74	1,49	
Sous-scapulaire	24,15	1,09	24,20	1,24	
Supra-iliaque	22,48	1,20	23,80	1,47	
Ratio					
Taille	91,1	1,3	86,7	1,2	0,01
Taille / Hanche	0,91	0,01	0,87	0,01	0,02
TEM	0,66	0,03	0,54	0,03	0,01
Composition corporelle					
% de gras corporel	31,3	0,9	31,8	0,9	
VTBW (L)	34,8	1,0	36,5	0,9	
VICW (L)	17	0,6	18,4	0,5	
VECW (L)	17,8	0,4	18,1	0,5	
VECW / VICW	1,09	0,02	1,02	0,02	
VECW / VTBW	0,52	0,01	0,49	0,01	0,02
Serum (mmol /L)					
Glucose	5,6	0,1	5,0	0,1	<0,001
Créatinine	78,7	2,5	75,5	1,4	
Cholestérol total	5,6	0,1	5,2	0,1	0,01
HDL	1,3	0,04	1,3	0,03	
LDL	3,3	0,09	3,2	0,09	
CT/HDL	4,5	0,1	4,1	0,1	0,02
Triglycérides	2,09	0,1	1,47	0,09	<0,001
Two sided t test $p < 0.05$					

Tableau VI: Comparaison de certains phénotypes mesurés chez les individus hypertendus et normotendus des familles à risque élevé de décès précoce (sexes confondus)

6.2.2 COMPARAISON DES MEMBRES HYPERTENDUS PAR RAPPORT AUX NORMOTENDUS DANS LES FAMILLES À RFDP

Dans les familles à RFDP, la comparaison entre les hypertendus et les normotendus selon les mêmes phénotypes, met aussi en évidence de manière significative des caractéristiques phénotypiques différentes (Tableau VII).

Comme pour les familles à RÉDP, les hypertendus ont une TA plus élevée à 140,5/88 vs 115,8/73,4 ($p<0,001$), une pression pulsée à 52,7 vs 42,5 mmHg ($p<0,001$) par rapport aux normotendus. Comme dans le cas des familles à RÉDP, l'âge moyen des individus hypertendus est plus élevé à 54 ans vs 43,6 ans ($p<0,001$).

Sur le plan du profil lipidique, la cholestérolémie est élevée à 5,4 mmol/L avec élévation modérée du ratio CT/HDL à 4,26 par rapport à la normale, mais sans différence significative par rapport aux normotendus. Les hypertendus ont toutefois une triglycémie plus élevée à 1,87 vs 1,36 mmol/L ($p<0,006$).

D'autre part, on observe une surcharge pondérale significative chez les hypertendus avec un IMC plus élevé à 28,1 vs 25,5 kg/m² ($p=0,001$) pour les normotendus. De façon concordante, les plis cutanés sont significativement supérieurs tant au niveau tronculaire [sous-scapulaire à 29,1 vs 25,2 mm ($p=0,04$), supra-iliaque à 27,1 vs 22,3 mm ($p=0,02$)] qu'aux extrémités [biceps à 23,3 vs 17,6 ($p=0,008$), triceps à 30,5 vs 25,5 mm ($p=0,01$) et cuisse à 36,2 vs 30,2 ($p=0,02$)]. On observe aussi une augmentation significative au niveau des circonférences de la hanche 102,3 vs 98 cm ($p=0,001$), de la taille à 93,2 vs 85,6 cm ($p=0,001$) et du ratio tour de taille/hanche à 0,9 vs 0,87 ($p=0,04$). De façon concordante, le pourcentage de la masse grasse est aussi supérieur à 34,2% vs 30,9% ($p=0,023$).

Risque FAIBLE de Décès précoce	HYPERTENDUS		NORMOTENDUS		
Individus (<i>n</i>)	N=93		N=75		
	<i>M</i>	<i>ET</i>	<i>M</i>	<i>ET</i> OR= 0,7 [0,4 :1,5]	<i>P</i>
Hommes <i>n</i> (%)	37 (39,8%)		33 (44%)		0,7
Age	54,1	1,4	43,6	1,6	<0,001
Pression artérielle					
PAS (<i>mmHg</i>)	140,5	1,9	115,8	1,5	<0,001
PAD (<i>mmHg</i>)	87,7	1,2	73,4	1,1	<0,001
Pression Pulsée (<i>mmHg</i>)	52,7	1,8	42,5	1,2	<0,001
Mesures					
Anthropométriques					
IMC (<i>kg/m2</i>)	28,1	0,56	25,5	0,55	0,001
Poids (<i>kg</i>)	76,5	1,9	69,8	1,8	0,01
Hauteur (<i>cm</i>)	164,6	0,95	165,2	0,96	
Pli cutané (<i>mm</i>)					
Biceps	23,3	1,56	17,6	1,40	0,008
Triceps	30,5	1,47	25,5	1,45	0,01
Cuisse	36,2	1,93	30,2	1,89	0,02
Sous-scapulaire	29,1	1,33	25,2	1,46	0,04
Supra-iliaque	27,1	1,29	22,3	1,61	0,02
Ratio					
Taille	93,3	1,6	85,7	1,5	0,001
Taille / Hanche	0,91	0,01	0,87	0,01	0,04
TEM	0,73	0,04	0,73	0,04	
Composition corporelle					
% de gras corporel	43,2	0,9	30,9	1,0	0,02
VTBW (<i>L</i>)	37,6	1,2	37,3	1,8	
VICW (<i>L</i>)	19,4	0,8	20,3	1,1	
VECW (<i>L</i>)	18,3	0,6	17,0	0,7	
VECW / VICW	0,99	0,03	0,87	0,02	0,003
VECW / VTBW	0,49	0,01	0,46	0,01	0,007
Serum (<i>mmol / L</i>)					
Glucose	5,5	0,1	5,4	0,2	
Créatinine	76,5	2,0	76,6	1,8	
Cholestérol total	5,40	0,11	5,34	0,12	
HDL	1,42	0,05	1,39	0,04	
LDL	3,19	0,10	3,39	0,12	
CT/HDL	4,26	0,17	4,18	0,17	
Triglycérides	1,87	0,15	1,36	0,08	0,006
Two sided t test $p < 0.05$					

Tableau VII: Comparaison de certains phénotypes mesurés chez les individus hypertendus et normotendus des familles à risque faible de décès précoce (sexes confondu)

Donc les individus hypertendus à RFDP présentent une surcharge pondérale généralisée avec un IMC supérieur aux normotendus, en contraste avec les hypertendus à RÉDP qui présentent un IMC similaire, avec une obésité plus centrale par rapport aux normotendus.

On observe aussi chez les hypertendus des augmentations significatives dans les ratios VECW/VICW à 0,99 vs 0,87 ($p=0,003$), VECW/VTBW à 0,49 vs 0,46 ($p=0,007$). On note donc chez les hypertendus, contrairement aux familles à RÉDP, une expansion relative du volume d'eau extracellulaire par rapport au volume corporel total ou intracellulaire. Il n'est apparu aucune différence dans le VICW par rapport aux normotendus.

6.2.3 COMPARAISON DES MEMBRES HYPERTENDUS ISSUS DES FAMILLES À RÉDP ET DES FAMILLES À RFDP

Certains membres des familles étudiées ici présentent déjà un premier risque pour les maladies cardiovasculaires, soit l'hypertension artérielle essentielle. L'analyse suivante exclut les individus normotendus en ne ciblant que les individus hypertendus afin de les comparer selon leur appartenance familiale à RÉDP ou à RFDP. L'hypertension est associée dans les analyses précédentes à des modifications de la distribution de l'eau corporelle. Les phénotypes différentiels concernant la distribution de l'eau associés au risque de décès précoce trouvés dans la première analyse au tableau V sont-ils maintenus si nous ne considérons que les membres hypertendus? Cette stratification permet d'homogénéiser les groupes puisque l'hypertension est un facteur confondant pour l'eau corporelle.

Ainsi, à partir de la population précédente est extraite une sous population des 41 familles composées d'individus ayant une hypertension, soit 20 familles à RÉDP avec 110 individus hypertendus dont 48% sont du genre masculin par rapport aux 21 familles à RFDP avec 93 individus hypertendus dont 39,8% sont du genre masculin ($p=ns$).

Les caractéristiques phénotypiques des deux groupes sont décrites dans le tableau VIII. L'hypertension artérielle est de grade I (selon la JNC VII¹) et est équivalente à 144,8/88,6 vs 140,5/87,7 mmHg dans les deux groupes. La pression pulsée est aussi comparable à 56,2 vs 52,8 mmHg. Dans les deux groupes de familles à RÉDP et à RFDP, on n'observe pas de signe évolutif de l'hypertension par atteinte de la fonction rénale, la créatininémie étant normale à 78,7 et 76,5 mmol/L respectivement ainsi que la micro-albuminurie à 14,9 et 12,3 mg/L respectivement. On observe des triglycéridémies et cholestérolémies totales élevées comparées aux valeurs de références mais sans différence significative selon le groupe à RÉDP ou à RFDP. Le cholestérol total est à 5,6 vs 5,4 mmol/L et le cholestérol HDL à 1,34 vs 1,42 mmol/L, le cholestérol LDL à 3,32 vs 3,20 mmol/L, la triglycéridémie à 2,09 vs 1.87 mmol/L et le ratio CT/HDL à 4,55 vs 4,27.

Ainsi, ces phénotypes indiquent que cette population déjà à risque de maladie cardiovasculaire présente aussi des risques accrus de 4 fois par la présence d'hypertriglycéridémie supérieure à 1,7 mmol/L. Les facteurs de risque d'une PAS supérieure à 120 mmHg et une cholestérolémie supérieure à 11 mmol/L sont cumulatifs et indépendants.

Les deux groupes d'hypertendus sont donc similaires par rapport à certains risques de maladies cardiovasculaires non modifiables comme le sexe et l'âge. Ils sont aussi comparables pour des facteurs de risque modifiables tels que le niveau plasmatique des lipides (cholestérol total, HDL, LDL et triglycérides) et la pression artérielle (systolique et diastolique). De ce fait, les risques cardiovasculaires sont présents et équivalents dans les deux groupes minimisant ainsi ces facteurs potentiels comme causes pouvant expliquer les décès précoces.

Totalité des individus avec Hypertension					
	RÉDP		RFDP		
Individus (n)	N= 110		N=93		
Nombre de familles	n= 20		n= 21		
	%		%	χ^2	P
Origine Chicoutimi n (%)	98 (59%)		68 (41%)	8,62	0,003
Surcharge Pondérale-Obésité-n(%)	48 (51,6%)		45 (48,4%)	0,15	0,69
Genre n (% hommes)	53 (59%)		37 (41%)	1,44	0,23
	M	ET	M	ET	p
Age/années	54,6	1,18	54,2	1,42	0,83
Pression artérielle					
PAS (mmHg)	144,9	1,9	140,5	1,95	0,11
PAD (mmHg)	88,6	1,17	87,7	1,25	0,59
Fréquence cœur (batt./ min)	72,8	1,08	71,7	1,46	0,55
Pression Pulsée (mmHg)	56,2	1,81	52,8	1,82	0,18
Mesures Anthropométriques					
Hauteur (cm)	164,1	0,97	164,6	0,95	0,69
Poids (kg)	72,2	1,46	76,5	1,88	0,07
IMC (kg/m ²)	26,63	0,4	28,1	0,55	0,03
Plis cutanés (mm)					
Triceps	27,57	1,29	30,48	1,47	0,14
Biceps	18,73	1,2	23,34	1,56	0,02
Sous-scapulaire	24,1	1,09	29,1	1,33	0,004
Supra-iliaque	22,48	1,2	27,12	1,29	0,01
Cuisse	33,69	1,8	36,29	1,93	0,32
SK5	123,2	5,4	144,5	6,1	0,01
Circonférence (cm)					
Taille	91,1	1,3	93,3	1,6	0,29
Hanche	100,3	0,8	102,8	0,93	0,046
Bras	32,3	0,38	33,6	0,51	0,029
Ratio					
Taille/ Hanche	0,91	0,01	0,9	0,01	0,94
TEM	0,66	0,04	0,73	0,04	0,22
RFPI	0,52	0,008	0,52	0,02	0,92
Composition corporelle					
% de la masse grasse	31,1	0,96	34,2	0,93	0,02
VTBW (L)	34,87	1,04	37,7	1,25	0,09
VICW (L)	17,01	0,65	19,4	0,79	0,02
VECW (L)	17,79	0,44	18,26	0,57	0,5
VECW / VICW	1,09	0,02	0,99	0,03	0,006
VECW / VTBW	0,52	0,006	0,49	0,007	0,005
Sérum (mmol/L)					
Cholestérol total	5,6	0,11	5,4	0,11	0,17
HDL	1,34	0,04	1,42	0,06	0,23
LDL	3,32	0,09	3,19	0,1	0,38
CT/HDL	4,55	0,13	4,27	0,17	0,19
Triglycérides	2,09	0,11	1,87	0,15	0,25
Glucose	5,64	0,13	5,5	0,14	0,48
Créatinine	78,7	2,46	76,5	2,01	0,49
Urine					
Microalbuminémie (mg/L)	41,09	0,48	42,2	0,44	0,1

Tableau VIII : Comparaison de certains phénotypes mesurés chez les individus hypertendus des familles à RÉDP et à RFDP (sexes confondus)

On note cependant plusieurs différences dans d'autres phénotypes mesurés. Les individus hypertendus issus de familles à RÉDP sont plus maigres en moyenne que ceux à RFDP (IMC = 26,63 vs 28,15 kg/m², $p=0,027$) avec un pourcentage similaire d'obèses (44,5% vs 49,5%) dans les deux groupes (Voir Tableau VIII). En accord avec un IMC indiquant une moindre surcharge pondérale dans les familles RÉDP, on observe une circonférence du tour de hanche plus petite (100,3 vs 102,8 cm, $p<0,04$) ainsi que l'épaisseur moindre des plis cutanés, à la fois centraux [sous-scapulaire à 24,1 vs 29,1 mm, ($p=0,004$); supra-iliaque à 22,4 vs 29,1 mm ($p=0,01$)] et périphériques [biceps à 18,7 vs 23,3 mm, ($p=0,019$)].

On observe aussi dans le groupe RÉDP un plus faible pourcentage de la masse grasse (31,3% vs 34,2%, $p<0,03$) associé à un moindre SK5 (somme des 5 mesures de plis cutanés) (123,3 vs 144,6 mm, $p=0,01$) ainsi qu'à une circonférence moindre du bras (32,2 vs 33,6 cm, $p=0,02$). Toutefois, en comparant les ratios, on note que les plis cutanés tronc/extrémités (TEM) ne diffèrent pas selon le groupe, indiquant que la distribution de graisse est semblable tant au niveau périphérique que centrale dans les deux types de familles.

Les sujets hypertendus des familles à RFDP présentent donc un excès pondéral comparé à ceux des familles à RÉDP. Cette différence n'était pas observable lorsque les sujets étaient analysés sans égard à l'état d'hypertension.

De façon plus significative, il existe une différence de distribution des volumes d'eau entre les sujets de familles RÉDP et RFDP telle que déjà observée précédemment. Ainsi, on observe des différences dans les ratios VECW / VICW (1,09 vs 0,99, $p < 0,006$) et VECW/TBW (0,52 vs 0,49, $p < 0,005$) ainsi qu'une réduction de 2 L du VICW (17 vs 19,4 L, $p=0,02$) alors que la quantité d'eau corporelle total est similaire. Ces données suggèrent une répartition d'eau significativement différente essentiellement

au niveau du compartiment intracellulaire avec un volume d'eau réduit de 2,3 L dans le groupe à RÉDP.

Les individus hypertendus à RÉDP sont donc plus maigres ont un pourcentage du gras corporel inférieur par rapport aux individus issus des familles à RFDP suggérant que la surcharge pondérale est absente comme facteur de décès précoce. Les deux groupes d'hypertendus sont similaires par rapport à plusieurs facteurs de risques de maladies cardiovasculaires comme le genre et l'âge. Ils sont aussi comparables pour des facteurs de risque modifiables de niveaux plasmatiques des lipides (cholestérol total, HDL, LDL et triglycérides) et de pression artérielle (systolique et diastolique), c'est à dire que ces risques sont augmentés dans les deux groupes de façon similaire et n'expliquent pas la différence des décès.

6.3

STRATIFICATION SELON L'HYPERTENSION ET LE SEXE

Les analyses précédentes démontrent l'existence de différences significatives de plusieurs phénotypes de distribution d'eau corporelle, essentiellement le VICW, le ratio VECW/VTBW, de graisse et de mesures anthropométriques chez les hypertendus des familles à RÉDP vs ceux à RFDP. Afin d'analyser les facteurs potentiels de confusion, nous avons mené une étape d'analyse des coefficients de corrélation de Pearson entre le volume d'eau intracellulaire (VICW) et d'autres phénotypes des individus hypertendus en utilisant un seuil significatif de $p < 0.05$ de façon bilatérale (Voir Tableau IX).

On observe qu'il y a une forte corrélation négative ($r = -0,69$, $p < 0,0001$) entre le VICW et le sexe. La corrélation entre le VICW et les plis cutanés périphériques est négative au niveau des sites suivants: cuisse ($r = -0,40$, $p < 0,001$), triceps ($r = -0,31$, $p < 0,001$) et biceps ($r = -0,18$, $p = 0,03$). Par contre, elle est positive entre le VICW et l'IMC ($r = 0,36$, $p < 0,001$) ainsi qu'avec le pli cutané central supra-iliaque ($r = 0,19$, $p = 0,03$). La corrélation est non significative pour le pli cutané sous-scapulaire. Les corrélations sont aussi fortement positives par rapport au tour de taille ($r = 0,55$, $p < 0,001$) ainsi qu'au tour de hanche ($r = 0,31$, $p < 0,001$). Nous observons aussi une corrélation négative entre le VICW et pourcentage de la masse grasse corporelle ($r = -0,47$, $p < 0,001$). Ces corrélations sont concordantes car on aurait tendance à penser que les variations d'eau intracellulaire serait positivement corrélée avec la masse maigre car, sur le plan physiologique, le compartiment du VICW représente davantage ce compartiment par opposition au compartiment de la masse grasse. Ainsi, les plis cutanés semblent être associés au VICW et pourraient constituer un phénotype représentatif de l'eau et facilement mesurable en clinique.

Après calcul de la distribution de la fréquence des volumes d'eau intracellulaire selon le sexe chez les sujets de toutes les familles confondues, la Figure 9 illustre deux distributions distinctes du VICW pour

les hommes et les femmes. La nature bi-modale de cette distribution associée à l'existence d'une forte corrélation entre le VICW et le sexe indique que ce dernier est un facteur important de confusion pour le volume de distribution d'eau intracellulaire et dont il est important de tenir compte dans les analyses.

		Sexe	Age	PAD	% du gras	Taille	Hanche	Ratio Taille / hanche	IMC	Biceps	Triceps	Cuisse	Sous scapulaire	Supra-iliaque
VICW	Pearson	0,69	- 0,37	0,21	- 0,47	0,55	0,31	0,49	0,36	-0,18	-0,31	-0,40	0,11	0,19
	Sig 2 tailed	0,000	0,00	0,03	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,03	0,00	0,00	0,21	0,03

Tableau IX: Corrélation entre le VICW et certains phénotypes anthropométriques. Test bilatéral, $p < 0,05$

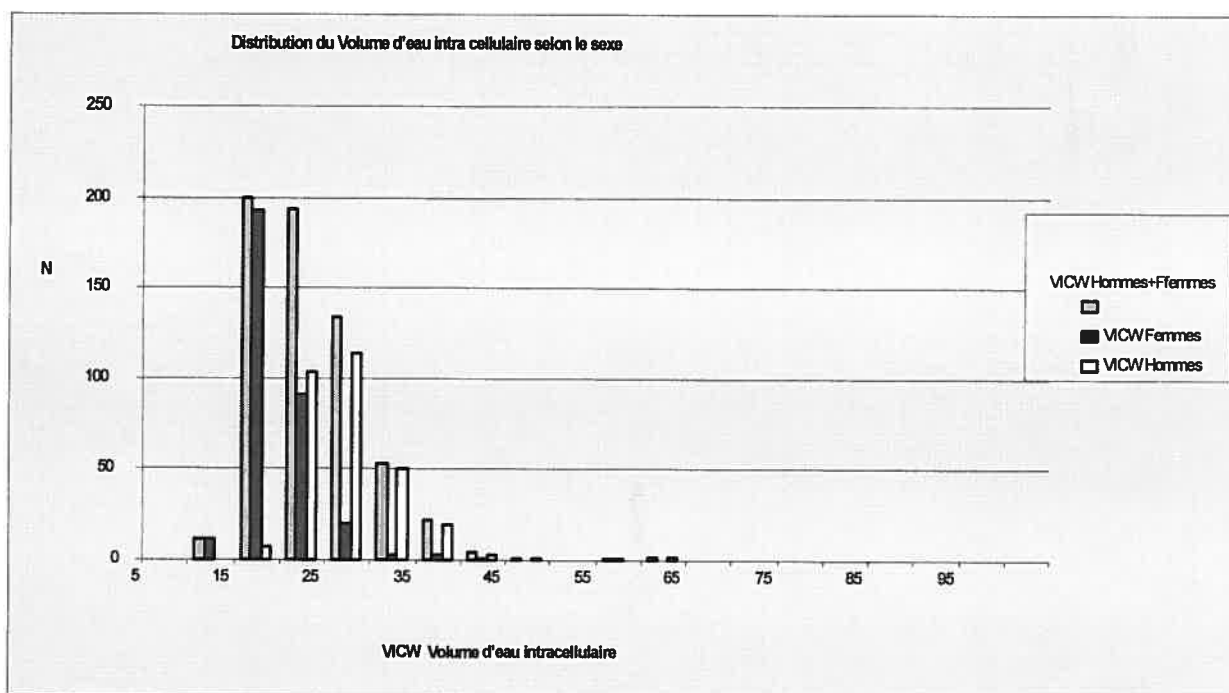


Figure 9: Histogramme des fréquences de VICW selon le sexe des participants hypertendus (toutes familles confondues)

6.3.1 HOMMES HYPERTENDUS DE FAMILLES À REDP vs À RFDP

Malgré une distribution similaire d'hommes et de femmes entre les RÉDP et RFDP, le sexe détermine la distribution corporelle des graisses et de l'eau ainsi que la morphologie corporelle. Afin de minimiser les biais de confusion dus au sexe et vérifier la contribution relative des hommes et des femmes par rapport aux phénotypes différentiels observées (essentiellement dans la distribution des volumes d'eau) entre les familles à RÉDP et à RFDP, les sujets hypertendus ont été séparés selon le sexe. Les résultats sont décrits dans le tableau X (colonnes centrales pour les hommes, colonnes de droite pour les femmes).

Les hommes issus de familles à RÉDP sont plus maigres par rapport aux hommes à RFDP avec un IMC significativement moindre (26,8 vs 29,4 kg/m²; $p=0,002$) en raison de leur poids inférieur (79,5 vs 88,5 kg; $p=0,005$) sans différence au niveau de leur hauteur. Le groupe à RÉDP par rapport au groupe RFDP démontre une proportion d'obèse à 45,3% vs 64,8% sans différence significative toutefois. Par conséquent, ils sont aussi significativement plus maigres au tour de taille (96,6 vs 102,9 cm; $p<0,01$), au tour de hanche (99,2 vs 104,2 cm; $p>0,001$) ainsi qu'au niveau des plis cutanés centraux (sous-scapulaire 22,7 vs 28,3 mm; $p<0,02$ et supra-iliaque = 20,4 vs 26,3 mm; $p<0,038$). On n'observe toutefois pas de différence au niveau périphérique (biceps = 15,3 vs 20,6 mm, triceps = 21,9 vs 25,8 mm) entre les deux groupes. Malgré les différences dans les plis cutanés centraux, le ratio TEM (tronc/extrémités) ne diffère pas selon le groupe RÉDP ou RFDP. En accord avec leur IMC moindre, les hommes à RÉDP ont aussi un pourcentage de masse grasse inférieure (à 24,7% vs 27,3%; $p=0,04$) concordante avec une circonférence du bras moindre (31,3 vs 35,3 mm; $p=0,01$).

Quant aux phénotypes de distribution d'eau corporelle, on remarque un volume d'eau intracellulaire réduit significativement de 2,7 L dans le groupe à RÉDP (21,2 vs 23,9 L; $p=0,03$) comme dans le cas des groupes

analysés précédemment, de même qu'en ce qui concerne le volume d'eau totale (41,8 vs 45,5 L; $p=0,03$). Le ratio VEWC/VTBW montre une tendance à être plus élevée chez les hommes RÉDP mais sans atteindre le seuil significatif.

Pour ce qui est des facteurs de risque cardiovasculaire représentés par le profil des lipides et la tension artérielle et l'âge, on n'observe aucune différence significative entre les deux groupes. Étant tous des hommes hypertendus, ils présentent une tension artérielle de classe I (142 vs 140 mmHg).

Individus HYPERTENDUS	HOMMES					FEMMES				
	RÉDP		RFDP		p	RÉDP		RFDP		P
	M	ET	M	ET		M	ET	M	ET	
Nombre d'individus hypertendus	N=53		N= 37			N= 57		N= 56		
Nombre de familles	16		15			17		17		
Chicoutimi %	86,8		64,9		0,02	91,2		78,6		0,1
Age (années)	51,8	1,82	50,1	1,94	NS	57,1	1,48	56,9	1,89	NS
Obésité %	45,3		64,8		0,1	43,8		39,3		0,06
Pression artérielle										
PAS (mmHg)	142,4	2,37	140,1	2,52		147,2	2,89	140,8	2,87	
PAD (mmHg)	92,26	1,52	89,84	1,77		85,2	1,61	86,07	1,71	
Fréquence coeur (batt./min)	72,39	1,5	69,21	2,28		73,15	1,57	73,8	1,85	
Pression pulsée (mmHg)	50,1	2,5	50,2	2,6		62	2,4	54,7	2,5	0,038
Mesures Anthropométriques										
Hauteur (cm)	171,8	1,04	173,1	1,19		156,9	0,77	158,9	0,62	0,046
Poids (kg)	79,57	1,82	88,58	2,65	0,005	65,3	1,81	68,56	1,98	
IMC $k((kg/m^2)$	26,84	0,45	29,46	0,74	0,002	26,4	0,66	27,3	0,77	
Plis Cutané (mm)										
Triceps	21,96	1,54	25,83	2,39		33,18	1,72	34,22	1,63	
Biceps	15,32	1,57	20,62	2,58		22,2	1,68	25,5	1,85	
Sous-scapulaire	22,71	1,54	28,32	1,79	0,02	25,59	1,55	29,82	1,93	
Supra-iliaque	20,44	1,72	26,38	2,29	0,038	24,47	1,64	27,74	1,44	
Cuisse	23,7	2,02	26,66	2,96		43,92	2,05	44,28	1,78	
SK5	103,1	6,9	124,5	9,7		144,4	7,26	160,7	6,9	
Circonférence (cm)										
Taille	96,61	1,46	103	2,02	0,01	86	1,88	86,2	1,8	
Hanche	99,2	0,9	104,2	1,3	0,001	101,3	1,4	101,8	1,3	
Bras	33,49	0,46	35,39	0,63	0,015	31,12	0,57	32,36	0,71	
Ratio										
Taille/Hanche	0,97	0,01	0,99	0,01		0,85	0,01	0,85	0,01	
TEM	0,83	0,06	0,94	0,08		0,49	0,01	0,57	0,03	0,037
RFPI	0,53	0,01	0,54	0,02		0,52	0,01	0,51	0,01	
Composition corporelle										
% de la masse grasse	24,74	0,81	27,33	0,93	0,04	37,75	0,96	39,76	0,77	
VTBW (L)	41,83	0,97	45,57	1,53	0,035	27,14	0,71	30,6	0,87	0,003
VICW (L)	21,22	0,75	23,9	1,03	0,031	12,47	0,36	15,29	0,63	<,0001
VECW (L)	20,6	0,4	21,59	0,78		14,67	0,42	15,4	0,45	
VECW / VICW	1,01	0,03	0,93	0,03		1,19	0,02	1,05	0,04	0,004
VECW / VTBW	0,49	0,01	0,48	0,01		0,54	0,01	0,5	0,01	0,003
Serum (mmol / L)										
Cholesterol total	5,64	0,19	5,41	0,19		5,61	0,14	5,39	0,14	
HDL	1,21	0,06	1,13	0,04		1,45	0,06	1,6	0,09	
LDL	3,37	0,15	3,41	0,18		3,27	0,12	3,1	0,12	
CT/HDL	5,02	0,21	5,08	0,29		4,12	0,15	3,73	0,18	
Triglycérides	2,27	0,2	2,16	0,32		1,93	0,12	1,68	0,13	
Glucose	5,95	0,24	5,74	0,23		5,35	0,12	5,35	0,18	

Two sided t test $p < 0.05$

Tableau X : Comparaison de certains phénotypes mesurés chez les individus des familles à RÉDP et à RFDP séparés selon le sexe

6.3.2**FEMMES HYPERTENDUES DE FAMILLES À RÉDP vs À RFDP**

Les femmes des familles à RÉDP et à RFDP ont un âge moyen de 57 ans et présentent des facteurs de risque cardiovasculaire identiques avec une hypertension de 147,2/85,2 et 140,8/86,1 mmHg respectivement et une hyperlipidémie similaire [cholestérol total à 5,6 et 5,4 mmol/L, LDL élevé à 3,27 et 3,1 mmol/L, HDL à 1,45 et 1,6 mmol/L et triglycérides à 1,93 et 1,68 mmol/L] (Tableau X, colonnes de droite). Cependant, la pression pulsée (PP) est davantage à risque (62 vs 54,7 mmHg; $p < 0,038$) dans le groupe à RÉDP.

Les femmes des deux groupes ont un IMC à 26,4 et 27,3 kg/m² sans différence significative, avec cependant une taille inférieure (156,9 vs 158,9 cm; $p = 0,04$) de deux cm dans le groupe RÉDP. La proportion d'obèses et de surcharge pondérale ayant un IMC > 27 kg/m² ne diffère pas (43,8 % vs 39,3%) dans les deux groupes.

On n'observe aucune différence dans les traits d'obésité centrale, donc pas de différence significative de la circonférence de la taille (86 vs 86,2 cm), de la hanche (101,3 vs 101,8 cm), le ratio taille/hanche (0,85 vs 0,85) ainsi que dans l'épaisseur des plis cutanés, à la fois centrale [sous-scapulaire, 25,5 vs 29,8 mm et supra-iliaque, 24,4 vs 27,7 mm] et périphérique [biceps, 22,2 vs 25,5 mm, triceps, 33,1 vs 34,2 mm]. Cependant, seul le ratio des plis cutanés tronc/extrémités (TEM) est inférieur en cas de RÉDP à 0,49 vs 0,57, ($p = 0,03$) en raison d'une diminution des plis tronculaires ou une exagération des plis des extrémités. Ceci contraste avec le cas des hommes hypertendus qui ne présentent pas de différence du ratio TEM selon le risque de décès précoce. Quant au pourcentage de la masse grasse, elle est élevée à 37,7% mais sans différence entre les deux groupes ainsi que pour la circonférence du bras et de la somme des cinq plis cutanés (SK5).

On note toutefois que les femmes à RÉDP, comme les hommes, ont un volume d'eau intracellulaire significativement moindre de 2,8L et d'eau

totale moindre de 3,5 L (VICW, 12,4 vs 15,2 L; $p < 0,0001$), VTBW (27,1 vs 30,6 L; $p = 0,003$). Les ratios associés sont supérieurs [VECW / VICW (1,19 vs 1,05; $p = 0,004$) et VECW / VTBW (0,54 vs 0,5; $p = 0,003$)] de façon significative confirmant une différence de distribution d'eau corporelle chez les femmes à RÉDP. En comparaison des hommes, les femmes à RÉDP ont des différences d'eau qui sont encore plus significatives ($p < 0,0001$) pour le VICW.

6.4 STRATIFICATION DE LA POPULATION HYPERTENDUE SELON LA PRÉSENCE D'OBÉSITÉ OU DE SURCHARGE PONDÉRALE

Dans l'étape de l'analyse des hypertendus chez les familles à RÉDP et celles à RFDP (section 6.2.3, Tableau VIII), nous avons noté une différence de l'IMC entre les deux groupes. L'IMC pourrait agir comme un facteur de confusion par rapport au risque de décès précoce. L'obésité et la surcharge pondérale sont associées à diverses complications de santé qui pourraient influencer l'âge de décès. L'obésité pourrait aussi être un facteur confondant de la distribution d'eau corporelle qui est un phénotype différentiel entre les deux groupes qui s'est maintenu significatif dans toutes les analyses jusqu'à maintenant.

Ainsi pour analyser davantage les phénotypes différentiels de variation du volume de l'eau corporelle par rapport au risque de décès précoce, les sujets hypertendus des familles à RÉDP et à RFDP ont été séparés selon leur indice de masse corporelle, donc par la présence ou l'absence d'obésité ou de surcharge pondérale. Les résultats des phénotypes sont décrits dans le tableau XI. Les sujets ayant un $IMC > 27 \text{ kg/m}^2$ ont été classés dans le groupe "surcharge pondérale / obèse" et ceux ayant un $IMC < 27 \text{ kg/m}^2$ dans le groupe appelé "maigre".

6.4.1 POPULATION DES HYPERTENDUS MAIGRES

Les individus maigres ($IMC < 27$) des familles à RÉDP et à RFDP ont été comparées et les résultats sont présentés dans le tableau XI (colonnes centrales). Les sujets à RÉDP présentent une circonférence de la hanche plus petite à 94,5 vs 97,5 cm ($p=0,006$) et des plis cutanés centraux moindres au niveau sous-scapulaire (18,3 vs 23,4 mm; $p=0,004$) et supra-iliaque (16 vs 22,8 mm; $p<0,01$) avec, par conséquent, un ratio tronc/extrémités (TEM) plus faible (0,59 vs 0,5; $p=0,05$). Ainsi chez les patients maigres, une répartition du gras aux régions centrales est associée

au groupe à RFDP. Aussi, on note chez les sujets hypertendus maigres à RÉDP une réduction du pourcentage de graisse (29% vs 32,3%; $p=0,05$).

De nouveau, on observe une réduction du VICW de 2,6 L (15,16 vs 17,78L; $p<0,04$) chez les membres des familles RÉDP comme dans la population totale et dans la population des hypertendus. Les ratios associés sont aussi significativement différents [VECW / VTBW à 1,1 vs 0,94, ($p=0,004$) et VECW / VTBW à 0,52 vs 0,47 ($p=0,003$)].

6.4.2 POPULATION DES HYPERTENDUS AVEC OBÉSITÉ OU SURCHARGE PONDÉRALE

En comparant les individus avec excès pondéral du groupe à RÉDP par rapport à RFDP, une différence de l'IMC à 30,1 vs 32,3 kg/m² ($p=0,003$) est reflétée dans des différences morphotypiques: un pli cutané bicipital inférieur à 22,3 vs 30,5 mm ($p=0,009$) et un tour de taille moindre à 99,3 vs 104,7 cm ($p=0,016$). (Voir Tableau XI, colonnes de droite).

De façon similaire aux sujets maigres à RÉDP, les sujets obèses montrent une réduction du volume de distribution d'eau intracellulaire (18,9 vs 20 L) mais cette différence n'atteint pas un seuil significatif. Les ratios associés VECW / VTBW et VECW / VTBW ne diffèrent pas. Quant au pourcentage de la masse grasse, elle est nécessairement élevée mais similaire entre les groupes RÉDP et RFDP.

HOMMES ET FEMMES HYPERTENDUS	MAIGRES IMC<27					OBÈSE ET SURCHARGE PONDÉRALE IMC>=27				
	RÉD P N=55		RFDP N=46			RÉDP N=49		RFDP N=46		
Individus	M	ET	M	ET	P	M	ET	M	ET	P
Nombre de familles	18		19			17		15		
Origine Chicoutimi %	91		63		OR=4,8 [1,7:13] 0,004	90		82,6		OR=1,8 [,5 :6,1] 0,5
Genre (Hommes)	47%		28%		OR=2,3 [1 :5,2] 0,08	48,9		52,1		OR=,8 [,4 :2] 0,9
Age (années)	52,5	1,5	54,5	2,27		55,1	1,7	53,1	1,6	
Pression artérielle										
PAS (mmHg)	143	2,5	135	4,3		147	2,9	143	2,9	
PAD (mmHg)	87,9	1,5	83,9	2,6		90,9	1,8	89,6	2	
Fréquence coeur (batt./min)	72,3	1,5	69,1	2,6		73,3	1,7	72	2,6	
Pression pulsée (mmHg)						55,7	2,9	53,5	2,8	
Mesures Anthropométric										
Hauteur (cm)	163	1,2	163	1,3		165	1,4	166	1,3	
Poids (kg)	63	1,47	64,3	1,55		82,4	1,6	89,2	2,2	0,016
IMC (kg/m ²)	23,5	0,29	24	0,32		30,1	0,38	32,3	0,61	0,003
Plis Cutané (mm)										
Triceps	23,06	1,35	24,78	1,46		32,70	2,00	36,49	2,20	
Biceps	15,64	1,32	16,16	1,24		22,34	1,96	30,52	2,35	0,009
Sous scapulaire	18,35	0,94	23,48	1,55	0,004	30,76	1,56	35,13	1,70	0,06
Supra-iliaque	16,06	1,04	22,86	1,61	<0,001	29,90	1,66	31,49	1,79	
Cuisse	28,69	1,91	32,33	2,46		39,80	2,90	40,35	2,87	
SK5	102	5,39	120	6,66		150	8,5	171	8,5	
Circonférence cm										
Taille	82,5	1,2	82,3	1,3		99,4	1,41	105	1,67	0,016
Hanche	94,5	0,6	97,5	0,8	0,006	105,7	0,8	108,3	1,1	
Bras	29,6	0,37	30,3	0,43		34,9	0,33	36,8	0,6	0,006
Ratio										
Taille/Hanche	0,87	0,01	0,84	0,01		0,94	0,01	0,96	0,01	
TEM	0,59	0,04	0,75	0,06	0,05	0,75	0,05	0,72	0,05	
RFPI	0,54	0,01	0,5	0,01		0,5	0,01	0,53	0,01	
Composition corporelle										
% de la masse grasse	29	1,16	32,3	1,25	0,05	33,6	1,47	36,2	1,34	
VTBW (L)	31,3	1,29	33,5	1,42		38,4	1,43	41,8	1,81	
VICW (L)	15,2	0,81	17,8	1,05	0,04	18,9	0,95	20,9	1,13	
VECW (L)	16,1	0,55	15,7	0,5		19,5	0,59	20,9	0,83	
VECW / VICW	1,1	0,03	0,94	0,04	0,004	1,08	0,03	1,03	0,03	
VECW / VTBW	0,52	0,01	0,47	0,01	0,003	0,51	0,01	0,5	0,01	
Serum (mmol/L)										
Cholesterol total	5,55	0,15	5,24	0,14		5,55	0,13	5,55	0,16	
HDL	1,42	0,07	1,59	0,10		1,25	0,05	1,2	0,05	
LDL	3,28	0,14	2,95	0,13		3,35	0,13	3,4	0,14	
CT/HDL	4,31	0,21	3,67	0,19	0,03	4,65	0,15	4,89	0,27	
Triglycérides	1,82	0,12	1,51	0,14		2,17	0,16	2,25	0,26	
Glucose	5,34	0,09	5,18	0,15		5,90	0,26	5,86	0,23	
Créatinine	72,5	2,7	72,8	2,2		85,1	3,9	80,2	3,3	
Urine										
Microalbuminurie (mg/L)	12,3	4,2	9,7	1,6		18	5,5	16,2	2,5	

Tableau XI. Comparaison de certains phénotypes mesurés chez les individus hypertendus des familles à RÉDP et à RFDP selon l'IMC (sexes confondus)

6.4.3 HOMMES HYPERTENDUS MAIGRES DE FAMILLES À RÉDP ET À RFDP

La sous population d'hommes maigres à RÉDP par rapport à celle à RFDP a un IMC de 24,4 vs 25,0 kg/m² sans différence significative ainsi que pour la hauteur (170,8 vs 174,5 cm) et le poids (71,5 vs 74.4 kg) avec un âge moyen de 52 vs 49 ans (voir le Tableau XII). Les hommes maigres RÉDP ont une hypertension artérielle (142,8/90,6 mmHg, pression pulsée à 52,2 mmHg) et une hyperlipidémie (triglycérides > 1,7 mmol/L, CT/HDL à 4,98) sans différence significative par rapport au RFDP.

La circonférence au tour de hanche (96,1 vs 98,5 cm; $p>0,01$) et l'épaisseur des plis cutanés au niveau central sont significativement inférieures [supra-iliaque à 13,5 vs 22,3 mm; $p<0,016$; sous-scapulaire à 16,7 vs 22,2 mm; $p=0,05$) sans aucune différence au niveau périphérique [biceps à 13,3 mm, triceps à 19mm]. Ainsi, le ratio des plis cutané tronc/extrémités (TEM) est inférieur (à 0,72 vs 1,12; $p=0,01$) chez les hommes maigres hypertendus à RÉDP par rapport à ceux à RFDP. Quant au tour de taille, connu être un phénotype de risque cardiovasculaire, il ne diffère pas entre le groupe à RÉDP ou RFDP.

Les hommes maigres hypertendus ont un % de masse grasse dans les valeurs normales à 22,3% sans différence entre les groupes. En parallèle, la circonférence du bras (31,3 cm) et la somme des 5 plis cutanés (82,6 mm) sont similaires entre les deux groupes. Cependant, on observe à nouveau comme dans les cas précédents (ex. population d'hommes et de femmes hypertendus et sa sous population maigre ainsi que pour l'ensemble des hommes) un moindre volume d'eau intracellulaire de 3,8 L chez les hommes maigres hypertendus dans le groupe à RÉDP (VICW=19,01 vs 22,9 L; $p=0,02$). De même, les ratios diffèrent significativement [VECW/VICW (1,04 vs 0,84; $p<0,01$) et VECW/TBW (0,5 vs 0,45;

$p < 0,009$], ce qui confirme la différence de distribution des volumes d'eau chez ces hommes maigres

	Maigre, IMC < 27				<i>p</i>	Obèse ou surcharge pondérale, IMC ≥ 27				<i>p</i>
	RÉDP N=26		RFDP N=13			RÉDP N=24		RFDP N=24		
Hommes hypertendus	M	ET	M	ET		M	ET	M	ET	
Nombre de familles	13		9			13		14		
Chicoutimi %	92,3		30,7			79,2		83,3		
Age (années)	52,26	2,31	46,69	3,58		49,5	2,5	51,9	2,2	
Pression artérielle										
PAS (mmHg)	142,9	3,42	136,2	2,72		140,6	2,94	142	3,57	
PAD (mmHg)	90,68	1,99	91,54	1,82		96	2,33	88,9	2,56	0,05
Fréquence cœur (batt. /min)	71,61	2,15	70	3,35		72,83	2,47	68,7	3,12	
Pression pulsée (mmHg)	52,2	3,2	44,6	2,5		44,6	2,7	53,3	3,7	
Mesures Anthropométriques										
Hauteur (cm)	170,8	1,27	174,5	2,07		172,9	1,67	172	1,46	
Poids (kg)	71,5	1,54	74,43	2,29		88,31	2,34	95,2	3,18	
IMC (kg/m ²)	24,47	0,4	25,03	0,34		29,41	0,4	31,9	0,75	0,01
Plis Cutané (mm)										
Tricep	19,06	1,96	18,01	2,93		24,73	2,25	30,90	2,99	
Bicep	13,37	2,13	10,53	1,87		17,19	2,26	26,87	3,38	0,02
Sous-scapulaire	16,75	1,24	22,28	3,00	0,05	28,41	2,20	32,24	1,78	
Supra-iliaque	13,50	1,34	22,30	3,90	0,016	27,36	2,39	28,88	2,73	
Cuisse	19,97	2,35	17,55	3,86		27,42	3,15	32,30	3,70	
SK5	82,69	7,12	90,71	13,3		123,6	10,2	147	11,2	
Circonférence (cm)										
Taille	89,8	1,12	91,35	1,72		103,2	1,71	109	2,02	0,03
Hanche	96,1	0,8	98,5	1,0	0,013	102,9	0,9	107,3	1,5	0,02
Bras	31,33	0,41	32,2	0,48		35,31	0,34	37,1	0,72	0,03
Ratio										
Taille/Hanche	0,94	0,01	0,92	0,01		1	0,01	1,02	0,01	
TEM	0,72	0,07	1,12	0,13	0,01	0,92	0,08	0,82	0,09	
RFPI	0,55	0,02	0,51	0,03		0,5	0,02	0,55	0,02	
Composition corporelle										
% de la masse grasse	22,3	0,97	23,5	1,43		27,05	1,1	29,8	0,88	0,06
VTBW (L)	38,07	1,26	41,47	1,58		45,23	1,01	48,5	2,14	
VICW (L)	19,01	1,05	22,93	1,33	0,026	23,22	0,89	24,7	1,5	
VECW (L)	19,05	0,43	18,53	0,66		21,99	0,49	23,8	0,97	
VECW / VICW	1,04	0,04	0,84	0,05	0,011	0,97	0,03	0,99	0,04	
VECW / VTBW	0,5	0,01	0,45	0,01	0,009	0,48	0,01	0,49	0,01	
Serum (mmol /L)										
Cholesterol total	5,86	0,23	4,98	0,27	0,025	5,23	0,18	5,64	0,24	
HDL	1,30	0,10	1,15	0,07		1,14	0,07	1,1	0,05	
LDL	3,63	0,20	3,11	0,26		3,15	0,22	3,6	0,24	
CT/HDL	4,98	0,33	4,51	0,37		4,86	0,26	5,4	0,40	
Triglycérides	1,99	0,20	1,56	0,27		2,29	0,29	2,49	0,46	
Glucose	5,67	0,14	5,43	0,23		6,30	0,5	5,91	0,32	

Tableau XII : Comparaison de certains phénotypes mesurés chez les hommes hypertendus séparés selon l'IMC des familles à RÉDP et à RFDP

6.4.4 FEMMES HYPERTENDUES MAIGRES DE FAMILLES À RÉDP ET À RFDP

Comme pour le cas des hommes maigres, la sous population de femmes maigres (IMC 22,6 kg/m²) à RÉDP possède les facteurs de risques cardiovasculaires traditionnels d'hypertension (143 / 85,5 mmHg, pression pulsatile à 57,6 mmHg) et hyperlipidémie (cholestérol à 5,26 mmol/L, LDL élevé à 2,97 mmol/L, triglycérides >1,67 mmol/L, CT/HDL à 3,72) avec un âge moyen à 52,7. Tous ces phénotypes ne diffèrent pas des femmes maigres à RFDP (voir le Tableau XIII).

À IMC comparable de 22,6 et 23,6 kg/m², les femmes maigres à RÉDP par rapport à celles à RFDP présentent un poids inférieur de 4,1 kg (55,4 vs 59,5 kg; $p=0,02$) et comme le cas de l'ensemble des femmes, une hauteur inférieure de 2,8 cm (156,1 vs 158,9 cm; $p=0,04$).

Chez les femmes maigres à RÉDP par rapport à celles à RFDP, comme pour les hommes maigres à RÉDP, la circonférence au tour de hanche est inférieure (à 93,9 vs 97,1 cm; $p=0,04$) sans aucune différence au tour de taille (76,2 vs 78,6 cm) et au ratio taille / hanche (0,81 vs 0,81). Donc, il n'y a pas plus de répartition de la graisse dans la région abdominale chez les femmes maigres à RÉDP, tout comme chez les hommes maigres à RÉDP.

Femmes Hypertendues	Maigre BMI<27					Obèse et Surcharge pondérale BMI>=27				
	RÉDP N=29		RFDP N=33			RÉDP N=25		RFDP N=22		
	M	ET	M	ET	p	M	ET	M	ET	p
Nombre de familles	16		15			12		11		
Chicoutimi %	89,6		75,7			96		81,8		
Age (années)	52,8	2	57,69	2,67	NS	60,5	1,9	54,5	2,3	0,05
Pression artérielle										
PAS (mmHg)	143	3,9	134	6		152	4,7	145	5,3	
PAD (mmHg)	85,5	2,3	80,9	3,5		86,1	2,3	90,9	3,4	
Fréquence cœur (batt./min)	73,2	2,2	68,6	3,5		73,6	2,5	77,6	4,4	
Pression pulsée (mmHg)	57,6	3,1	53,1	3,6		66,3	3,8	54,0	4,6	0,05
Mesures										
Anthropométriques										
Hauteur (cm)	156	0,98	158,9	0,89	0,04	158	1,2	159	0,7	
Poids (kg)	55,4	1,27	59,57	1,19	0,02	76,7	1,8	82,8	2,5	0,05
IMC (kg/m ²)	22,6	0,37	23,56	0,41		30,8	0,62	32,8	1	
Plis Cutané (mm)										
Tricep	26,44	1,62	28,30	1,11		42,40	1,98	43,47	2,40	
Bicep	17,55	1,60	19,09	1,29		28,92	2,75	35,02	2,94	
Sous-scapulaire	19,71	1,34	24,11	1,80	0,05	33,62	2,05	38,74	2,95	
Supra-iliaque	18,21	1,45	23,14	1,44	0,02	33,04	2,14	34,91	1,82	
Cuisse	36,06	2,00	40,02	1,77		55,90	1,85	50,93	2,98	
SK5	118	6,4	134,6	5,5	0,05	187	8,1	201	8,2	
Circonférence (cm)										
Taille	76,2	1,19	78,63	1,28		95,7	1,98	99	2,21	
Hanche	93,9	1,0	97,1	1,1	0,04	108,4	1,2	109,7	1,9	
Bras	28,7	0,45	29,53	0,52	0,05	34,7	0,55	36,6	1	
Ratio										
Taille/Hanche	0,81	0,01	0,81	0,01		0,88	0,01	0,9	0,02	
TEM	0,48	0,03	0,55	0,03		0,52	0,02	0,59	0,04	
RFPI	0,52	0,01	0,5	0,01		0,5	0,01	0,52	0,01	
Composition corporelle										
% de la masse grasse	34,4	1,11	36,92	0,75	0,07	42,6	0,88	44,2	0,73	
VTBW (L)	24,6	0,49	28,26	0,98	0,002	30	1,02	33,8	1,13	0,02
VICW (L)	11,5	0,35	14,44	0,92	0,005	13,6	0,56	16,4	0,73	0,004
VECW (L)	13,1	0,27	13,98	0,34	0,06	16,4	0,6	17,4	0,7	
VECW / VICW	1,16	0,04	1,01	0,06	0,04	1,22	0,04	1,08	0,05	0,05
VECW / VTBW	0,53	0,01	0,49	0,02	0,03	0,54	0,01	0,51	0,01	0,05
Serum (mmol /L)										
Cholesterol total	5,26	0,19	5,35	0,17		5,85	0,17	5,44	0,22	
HDL	1,52	0,01	1,76	0,12		1,36	0,06	1,4	0,09	
LDL	2,97	0,18	2,88	0,15		3,52	0,14	3,3	0,16	
CT/HDL	3,72	0,22	3,34	0,19		4,46	0,17	4,33	0,33	
Triglycérides	1,67	0,15	1,49	0,17		2,07	0,17	1,99	0,21	
Glucose	5,04	0,01	5,07	0,18		5,66	0,21	5,80	0,35	
Two sided t test	<i>p</i> <0.05									

Tableau XIII : Comparaison de certains phénotypes mesurés chez les femmes hypertendues séparées selon l'IMC des familles à RÉDP et à RFDP

Les femmes hypertendues et maigres à RÉDP par rapport à celles à RFDP ont une épaisseur des plis cutanés inférieure au niveau central [supra-iliaque, 18,2 vs 23,1 mm; $p<0,02$; sous-scapulaire, 19,7 vs 24,1 mm; $p=0,05$] sans aucune différence au niveau périphérique [biceps, 17,5 vs 19 mm, triceps, 26,4 vs 28,3 mm]. Le ratio tour de taille/hanche (0,81) et le ratio des plis cutané tronc/extrémités (TEM) à 0,48, ne diffèrent pas selon la présence ou non du risque de décès précoce.

En comparant les hommes maigres et les femmes maigres, on remarque que le tour de taille qui est connu être un facteur de risque cardiovasculaire, ne diffère pas entre la population maigre à RÉDP et à RFDP.

Les femmes hypertendues maigres à RÉDP ainsi qu'à RFDP ont un pourcentage de la masse grasse élevé à 34,4 et 36,9% qui est supérieur à 25-30% considéré comme un risque cardiovasculaire mais sans différence significative ainsi qu'une somme comparable des 5 plis cutanés.

Au niveau de la distribution des volumes d'eau, les femmes à RÉDP par rapport à celles à RFDP ont un VICW inférieur de 2,9 L (VICW, 11,5 vs 14,4 L; $p<0,005$) associé à un volume total d'eau inférieur (VTBW, 24,5 vs 28,2; $p=0,002$). De plus, les ratios VECW/VICW (1,16 vs 1,01; $p=0,03$), VECW/VTBW (0,53 vs 0,49; $p=0,03$) étant supérieurs au groupe à RFDP comme pour les hommes maigres confirment à nouveau la différence de distribution de l'eau associée au risque de décès précoce. Ainsi la population maigre à RÉDP, homme ou femme, présente la particularité d'un moindre VICW et d'un ratio VECW/VTBW plus élevé.

6.4.5 ÉTUDE DE LA SOUS POPULATION AVEC OBÉSITÉ OU DE SURCHARGE PONDÉRALE

Les individus avec obésité ou surcharge pondérale, hommes et femmes confondus, à RÉDP par rapport à RFDP ont un poids inférieur à 82,4 vs 89,2 kg ($p=0,016$) avec un IMC moindre à 30,1 vs 32,3 kg/m² ($p=0,003$)

(voir le tableau XI). La présence de syndrome métabolique parmi les membres des familles étudiées a été évaluée. Ce syndrome est déterminé par la présence d'au moins trois des critères du NCEP ATP III suivants, fortement prédictifs de risque cardiovasculaire^{63, 64}:

- Obésité abdominale (circonférence de la taille > 102 cm pour les hommes, > 88 cm pour les femmes)
- Hypertriglycéridémie ($\geq 1,7$ mmol/L)
- Cholestérol-HDL (< 1,0 mmol/L pour les hommes, < 1,3 mmol/L pour les femmes)
- Hypertension artérielle ($\geq 130/85$ mmHg)
- Glycémie à jeun élevée ([glycémie $\geq 6,1$ mmol/L] sans diabète)

	Hommes		OR [IC]	P	Femmes		OR [IC]	p
	RÉDP	RFDP			RÉDP	RFDP		
Avec Obésité %(n)	45,3 (24)	64,8 (24)	0,5 [0,2 : 1,2]	0,1	43,9 (25)	39,3 (22)	1,3 [0,6 :2,8]	0,6
Sans Obésité %(n)	44,7 (26)	35,2 (13)			56,1 (29)	60,7(33)		
Syndrome Métabolique								
≥ 3 critères %(n)	41,6 (10)	50 (10)	1 [0,3 : 3]	1,2	40 (10)	50 (10)	0,8 [0,2 :2,5]	0,7
Sans Syndrome Métabolique %(n)	58,3 (14)	58,3 (14)			60 (15)	55,4 (12)		

Tableau XIV: Répartition des hommes et des femmes avec obésité et de syndrome métabolique

En séparant selon le sexe et en calculant un ratio de risque (OR) (Voir Tableau XIV), on constate dans le groupe des femmes une répartition quasi similaire de femmes obèses (43,9% vs 39,3%), de syndrome métabolique (40% vs 50%) dans les familles à RÉDP par rapport aux familles à RFDP avec un ratio de cote (OR) à 1,3 [0,6 : 2,8] ($p=0,6$) et à 0,8 [0,2 : 2,5] ($p=0,7$) respectivement. De même, chez les hommes, il y a une répartition de 45,3% d'obèses et 41,6% de syndrome métabolique dans les familles à

RÉDP par rapport à 64,8% d'hommes obèses et 50% de syndrome métabolique dans les familles à RFDP avec un OR à 0,5 [0,2 : 1,2] ($p=0,1$), et OR à 1 [0,3 : 3] ($p=1,2$) respectivement.

Il ne semble donc ne pas y avoir d'association dans nos familles entre le risque de décès précoce et la prévalence d'obésité ou du syndrome métabolique.

6.4.5.1 LES HOMMES HYPERTENDUS AVEC OBÉSITÉ OU SURCHARGE PONDÉRALE

Les hommes obèses ou à surcharge pondérale à RÉDP par rapport à ceux à RFDP ont un IMC significativement moindre à 29,4 vs 31,9 kg/m² ($p=0,01$) sans aucune différence au niveau de la hauteur et du poids (Voir Tableau XI, colonnes de droite). Ils présentent des circonférences moindres du tour de taille (103,2 vs 109 cm; $p=0,03$), et du tour de hanche (102,9 vs 107,3 cm; $p=0,02$) associées à une épaisseur moindre des plis cutanés, essentiellement périphériques (biceps, 17,19 vs 26,8 mm; $p=0,02$), sans aucune différence au niveau central (sous-scapulaire, 28,4 vs 32,3 mm, et supra-iliaque, 27,3 vs 28,8 mm). Le ratio des plis cutanés tronc/extrémités, ne diffère pas chez les hommes obèses à RÉDP de ceux à RFDP. Dans ce cas encore, le surplus pondéral n'est pas associé à un risque plus élevé de mort précoce mais serait plutôt associé inversement à ce risque.

Le pourcentage de la masse grasse est élevé à 27,0% mais sans différence observable entre les groupes. Le VICW est plus faible chez les membres RÉDP sans toutefois atteindre un niveau significatif. On n'observe donc pas de différences significatives de distribution des volumes d'eau entre les hommes obèses.

6.4.5.2 LES FEMMES HYPERTENDUES AVEC OBÉSITÉ OU SURCHARGE PONDÉRALE

Chez les femmes obèses ou à surcharge pondérale à RÉDP par rapport à celles à RFDP, on ne retrouve pas de différences du ratio tour de taille/hanche et de la circonférence du tour de taille. De même, les épaisseurs des plis cutanés tant au niveau central que périphérique ainsi que le ratio des plis cutanés tronc/extrémités (TEM) sont sans différence. Chez les deux groupes, le % de la masse grasse est très élevé mais similaire dans les deux groupes (voir le tableau XIII, colonnes de droite).

Les femmes obèse à RÉDP ont cependant un VICW plus faible de 2,8 L (VICW, 13,5 vs 16,4 L; $p=0,004$), et un VTBW (29,9 vs 33,7 L; $p=0,018$) significativement inférieur. Ces différences ne sont pas significatives chez les hommes obèses. Les ratios VECW/VICW (1,22 vs 1,08; $p=0,05$) et VECW/VTBW (0,54 vs 0,51; $p=0,05$) sont supérieurs de manière significative indiquant aussi une répartition différente de l'eau associée au risque de décès précoce chez les femmes obèses comme pour le cas de la population maigre.

6.5

COMPARAISON DES PHÉNOTYPES ENTRE LES INDIVIDUS DES FAMILLES À RÉDP ET CELLES À RFDP APRÈS AJUSTEMENT DES FACTEURS POTENTIELS DE CONFUSION ET PAR LES MODÈLES HIÉRARCHIQUES

Cette étape d'analyse par régression linéaire multiple et par les modèles hiérarchiques a été effectuée afin de valider les résultats observés jusqu'à présent. Le but est d'analyser des phénotypes entre les individus des familles à RÉDP et celles à RFDP en ajustant pour tous les facteurs confondants par régression linéaire multiple selon les différences des moyennes ajustées et les modèles hiérarchiques entre les groupes. Cette analyse commence par les moyennes "brutes" selon la première partie des résultats (section 6.2), suivie d'autres analyses comparant des différences des moyennes "ajustées" et celles obtenues par les modèles hiérarchiques qui prend en considération les corrélations intra-familiales.

Ainsi, les résultats décrits dans la section 6.1 (voir le tableau VIII) montrent l'analyse des moyennes "brutes" des phénotypes de la totalité des individus hypertendus et normotendus séparés selon leur appartenance aux familles à RÉDP ou à RFDP. Telle que décrite dans cette section, l'analyse par le test de t d'indépendance révèle des différences statistiquement significatives pour les phénotypes suivants: le pli cutané sous-scapulaire, le rapport TEM (tronc/extrémité) ainsi que pour le volume de distribution d'eau VICW et les ratios VECW/VICW, VECW/VTBW.

En analysant séparément les individus hypertendus (voir le tableau VIII) et les normotendus (Voir Tableau XV) respectivement, on observe que les résultats diffèrent de ceux des individus hypertendus et normotendus confondus.

Pour ce qui est des individus hypertendus issus des familles à RÉDP par rapport à celles à RFDP, tels que décrits dans la section 6.2.3 (voir le tableau VIII), les phénotypes suivants ont été trouvés significativement

différents: biceps, pli cutané sous-scapulaire, les circonférences de la hanche et du bras, le pourcentage de la masse grasse et le VECW/VICW et VECW/TBW ainsi que la réduction du VICW. En faisant les mêmes comparaisons avec les individus normotendus (Voir Tableau XV), des différences significatives ont été observées pour le rapport TEM, VECW/VICW et VECW/VTBW.

6.5.1 ANALYSE MULTINIVEAU ET HIÉRARCHIQUE CHEZ TOUS LES INDIVIDUS, HYPERTENDUS ET NORMOTENDUS CONFONDUS

L'analyse de régression linéaire multiple présentée dans le tableau XVI montre les différences des moyennes des phénotypes de la totalité des individus (hypertendus et normotendus) selon les familles à RÉDP et à RFDP. Dans un premier temps, les différences ont été estimées par l'analyse des moyennes "brutes" (par le test de t), puis les moyennes ont été "ajustées" selon des facteurs potentiels de confusion (par le test de régression linéaire multiple), et finalement par les modèles hiérarchiques prenant en considération la corrélation "cluster" intra-familiale. Les facteurs de confusion pris en considération pour la plupart des phénotypes sont l'âge, le sexe, la tension artérielle et l'IMC sauf dans certains cas tels que les phénotypes de mesures de plis cutanés et de circonférences pour lesquels le facteur de confusion d'IMC a été substitué par la hauteur, l'IMC étant un dérivé de la hauteur. Ainsi, pour ce qui est de l'analyse des phénotypes tel que la hauteur, le poids et l'IMC, ces derniers ont été ajustés pour les facteurs de confusion d'âge, de sexe et de tension artérielle.

Suite à ces analyses, on observe que trois des phénotypes (plis cutanés sous-scapulaires, TEM et microalbuminémie) qui étaient significatifs dans l'analyse des différences de moyennes "brutes" et celles "ajustées" ne le sont plus dans l'analyse hiérarchique. Et ce malgré que les différences des moyennes estimées pour le pli cutané sous-scapulaire (-3,12, -3,02, -3,5 respectivement) et le TEM (-0,13, -0,14, -0,09 respectivement) soient

similaires pour les trois modèles contrairement à la microalbuminémie (-1,1, -1,26, -0,67) (Voir Tableau XVI). Au contraire, les phénotypes liés à la distribution de l'eau demeurent significatifs tant dans l'analyse des moyennes "brutes" que dans l'analyse des moyennes "ajustées" et "hiérarchiques" respectivement. (VICW : $p=0,01$; 0,01; 0,037 respectivement, VECW/VICW : $p<0,001$; $<0,001$; 0,01 respectivement, VICW/VTBW : $p<0,001$; 0,001; 0,02 respectivement). Ce sont donc les seuls phénotypes différentiels qui sont restés significatifs dans toutes les analyses.

6.5.2 ANALYSE MULTINIVEAU ET HIÉRARCHIQUE CHEZ LES HYPERTENDUS ET NORMOTENDUS SÉPARÉMENT

Par la suite, les analyses ont été effectuées sur les individus hypertendus et normotendus séparément (voir le tableau XVII et le tableau XVIII respectivement) en comparant encore les différences de moyennes "brutes", "ajustées" et les modèles hiérarchiques.

Pour les individus hypertendus (Voir Tableau XVII), on observe dans les trois types d'analyse que les différences de mesures des plis cutanés tels que biceps ($p=0,019$; 0,029; 0,04 respectivement), sous-scapulaire ($p=0,004$; 0,009; 0,01 respectivement), supra-iliaque ($p=0,01$; 0,02; 0,02 respectivement) et SK5 ($p=0,01$; 0,027; 0,02 respectivement) restent significatifs. Au contraire les circonférences de la hanche ($p=0,046$; 0,042; 0,2 respectivement) et du bras ($p=0,029$; 0,019; 0,16 respectivement) perdent leur signification. Le pourcentage de masse grasse mesuré par bioimpédance reste aussi plus faible ($p=0,02$; 0,01; 0,006 respectivement). Les hypertendus des familles RÉDP sont donc plus maigres.

L'analyse des différences ne modifie pas la signification pour la plupart des phénotypes liés au volume de distribution d'eau tels que décrits dans la section 6.2.1-6.2.3. Ainsi la réduction de volume d'eau intracellulaire reste

de presque 2 litres ($p=0,023$; 0,004; 0,046 respectivement). Les ratios de volumes VECW/VICW et VECW/VTBW demeurent aussi significatifs dans les 3 analyses ($p=0,006$; 0,002; 0,01 et $p=0,005$; 0,002; 0,01 respectivement). Ces résultats suggèrent que une partie du risque de décès précoce est associée à une diminution du VICW. Cette diminution se répercute sur les ratios des volume d'eau.

Dans le cas des normotendus, les comparaisons des données brutes (voir tableau XV) et les analyses des données ajustées par régression multiple donnent des résultats similaires. C'est à dire que la différences entre groupe RÉDP et RFDP sont significatives pour une augmentation du pli cutané du biceps ($p=0,006$; 0,008 respectivement) et pour une diminution du TEM ($p=0,002$; 0,001 respectivement). Les membres du groupe RÉDP semblent présenter moins d'adiposité tronculaire. Dans ces mêmes analyses, les ratios VECW/VICW et VECW/VTBW sont restés augmentés dans le groupe RÉDP ($p=0,001$; 0,002 et $p=0,001$; 0,001 respectivement). Le VICW diminué d'environ 1,5 litre ne s'est pas révélé significatif chez les normotendus.

L'analyse avec modèles hiérarchiques n'a pas maintenu de résultats significatifs dans la comparaison des phénotypes des individus normotendus provenant des familles RÉDP vs RFDP.

Individus normotendus					
	RÉDP		RFDP		
Individus (n)	N= 126		N=75		
Nombre de familles	n= 13		n= 18		
	%		%	X ²	P
Origine Chicoutimi n (%)	96 (70,1%)		41 (29,9%)	10	0,002
Surcharge Pondérale-Obésité n (%)	45 (64,3%)		25 (35,7%)	0,13	0,72
Genre n (% hommes)	58 (63,7%)		33 (36,3%)	0,08	0,78
	M	ET	M	ET	p
Age (années)	42,06	1,22	43,6	1,63	0,45
Pression artérielle					
PAS (mmHg)	116,26	1,24	115,9	1,55	0,83
PAD (mmHg)	75,3	0,84	73,4	1,08	0,15
Fréquence cœur (batt./min)	69,2	1,16	71,24	1,24	0,25
Pressure Pulsée (mmHg)	40,9	0,99	42,45	1,19	0,33
Mesures Anthropométriques					
Hauteur (cm)	167,1	0,82	165,2	0,96	0,13
Poids (kg)	72,3	1,68	69,85	1,8	0,34
IMC (kg/m ²)	25,7	0,49	25,5	0,56	0,76
Plis cutanés (mm)					
Triceps	29,5	1,29	25,5	1,46	0,055
Biceps	23,4	1,35	17,6	1,4	0,006
Sous-scapulaire	24,2	1,24	25,2	1,46	0,61
Supra-iliaque	23,8	1,47	22,4	1,61	0,54
Cuisse	35,7	1,49	30,2	1,89	0,02
SK5	123,2	5,4	119,3	6,44	0,64
Circonférence (cm)					
Taille	86,7	1,24	85,7	1,54	0,59
Hanche	98,5	0,82	98	1,03	0,74
Bras	31,7	0,4	31,6	0,49	0,9
Ratio					
Taille/ Hanche	0,87	0,009	0,87	0,01	0,76
TEM	0,55	0,03	0,72	0,05	0,002
RFPI	0,52	0,009	0,54	0,01	0,14
Composition corporelle					
% de la masse grasse	31,7	0,87	30,9	1,07	0,56
VTBW (L)	36,5	0,95	37,3	1,79	0,67
VICW (L)	18,4	0,58	20,3	1,14	0,1
VECW (L)	18,09	0,52	17,01	0,73	0,23
VECW / VICW	1,02	0,03	0,87	0,03	0,001
VECW / VTBW	0,49	0,006	0,46	0,007	0,001
Sérum (mmol/L)					
Cholestérol total	5,2	0,1	5,3	0,12	0,5
HDL	1,35	0,04	1,38	0,05	0,6
LDL	3,25	0,09	3,39	0,12	0,4
CT/HDL	4,1	0,11	4,2	0,17	0,8
Triglycérides	1,47	0,09	1,36	0,09	0,4
Glucose	5,07	0,06	5,4	0,21	0,08
Créatinine	75,5	1,4	76,6	1,8	0,6
Micro albuminémie (mg /L)	42	0,4	43,5	0,4	0,02
Two sided t test, p< 0,05					

Tableau XV : Comparaison de certains phénotypes mesurés chez les individus normotendus des familles à RÉDP et à RFDP (sexes confondus)

Comparaison des phénotypes chez les NORMOTENDUS et HTPERTENDUS selon les familles à RÉDP et RFDP.
Différence des valeurs moyennes (43 familles, 404 individus)

	Brute			Adjusté*			Modèle Hiérarchique**		
	Moyenne	SE	valeur- p	Moyenne	SE	valeur- p	Moyenne	SE	valeur- p
Pression artérielle									
PAS (mmHg)	0,36	2,199	0,87	2,42	1,57	0,125	2,95	1,74	0,09
PAD (mmHg)	0,5	1,304	0,7	1,7	1,03	0,101	2,27	1,35	0,09
Fréquence cœur (batt./mir)	-0,75	1,258	0,55	-0,47	1,26	0,71	1,06	1,6	0,5
Pression Pulsée (mmHg)	-0,14	1,63	0,93	0,72	1,36	0,59	0,25	0,19	0,83
Mesures Anthropométriques									
Hauteur (cm)	0,87	0,94	0,36	-0,17	0,59	0,77	-0,83	1,21	0,49
Poids (kg)	-1,31	1,75	0,45	-2,1	1,52	0,163	-3,21	2,37	0,17
IMC (kg/m ²)	-0,82	0,52	0,11	-0,75	0,51	0,14	-1,02	0,79	0,19
Plis Cutané (mm)									
Triceps	0,5	1,42	0,72	0,72	1,38	0,601	-1,63	1,68	0,33
Biceps	0,69	1,44	0,63	0,78	1,44	0,59	-2,61	2,09	0,21
Sous-scapulaire	-3,12	1,31	0,02	-3,02	1,33	0,023	-3,49	1,98	0,08
Supra-iliaque	-1,69	1,46	0,25	-1,62	1,46	0,27	-2,55	1,97	0,19
Cuisse	1,32	1,79	0,46	1,97	1,59	0,22	0,16	1,97	0,93
SK5	-9,48	5,92	0,11	-7,6	5,71	0,182	-11,68	6,64	0,08
Circonférence (cm)									
Taille	-1,03	1,46	0,48	-1,29	1,24	0,3	-2,4	1,84	0,19
Hanche	-1,31	0,93	0,16	-1,42	0,87	0,102	-1,79	1,35	0,18
Bras	-0,78	0,45	0,08	-0,83	0,42	0,051	-0,87	0,64	0,17
Ratio									
Taille/Hanche	0,000	0,01	0,98	-0,001	0,008	0,86	-0,01	0,01	0,42
TEM	-0,13	0,04	0,002	-0,142	0,037	<0,001	-0,09	0,07	0,15
RFPI	-0,01	0,01	0,32	-0,012	0,01	0,232	-0,007	0,01	0,63
Composition corporelle									
% de la masse grasse	-0,122	0,98	0,22	-0,9	0,75	0,23	-1,49	0,91	0,1
VTBW (L)	-0,168	1,22	0,17	-1,18	0,64	0,065	-1,45	0,81	0,07
VICW (L)	-1,97	0,77	0,01	-1,73	0,49	0,001	-1,59	0,77	0,037
VECW (L)	0,23	0,57	0,68	0,52	0,35	0,14	-0,005	0,34	0,99
VECW / VICW	0,11	0,03	<0,001	0,12	0,03	<0,001	0,09	0,04	0,01
VECW / VTBW	0,03	0,007	<0,001	0,03	0,007	<0,001	0,025	0,01	0,02
Serum (mmol/l)									
Cholestérol total	0,03	0,12	0,77	0,02	0,11	0,86	0,05	0,17	0,78
HDL	-0,06	0,05	0,2	-0,06	-0,06	0,19	-0,05	0,07	0,45
LDL	-0,002	0,11	0,98	-0,008	0,105	0,936	0,006	0,16	0,96
CT/HDL	0,09	0,15	0,54	0,075	0,133	0,573	0,11	0,2	0,55
Triglycérides	0,12	0,12	0,34	0,125	0,112	0,266	0,16	0,16	0,29
Glucose	-0,13	0,13	0,325	-0,06	0,128	0,63	0,02	0,18	0,91
Créatinine	0,35	1,96	0,86	-0,98	1,63	0,55	-1,04	2,45	0,67
Microalbuminémie (mg/L)	-1,1	0,45	0,016	-1,26	0,41	0,003	-0,67	0,64	0,29

Test bilatéral p < 0,05 *Phénotypes ajustés pour sexe, âge, IMC et HTA: PAS, PAD, Pression Pulsée, VTBW, VICW, VECW, VECW/VICW, VECW/VTBW, Cholestérol, HDL, LDL, CT/HDL, Triglycérides, Glucose, Créatinine, Microalbumine.

*Phénotypes ajustés pour sexe, âge, hauteur et HTA: Triceps, Biceps, Sous-scapulaire, Supra-iliaque, Cuisse, SK5,

Taille, Hanche, Bras, Taille/Hanche, TEM, RFPI, % Masse grasse. *Phénotypes ajustés pour sexe, âge et HTA: Hauteur, poids, IMC

** Ajustement pour les mêmes facteurs de confusion avec prise en compte de la corrélation intra familiale.

Tableau XVI: Analyse multiniveau des phénotypes chez les NORMOTENDUS et HYPERTENDUS selon les familles à RÉDP et à RFDP

Comparaison des phénotypes chez les HYPERTENDUS selon les familles à RÉDP et à RFDP
Différence des valeurs moyennes (41 familles, 203 individus)

	Brute			Ajusté*			Modèle Hiérarchique**		
	Moyenne	SE	valeur- p	Moyenne	SE	valeur- p	Moyenne	SE	valeur- p
Pression artérielle									
PAS (mmHg)	4,38	2,74	0,112	4,59	2,67	0,089	4,54	2,54	0,07
PAD (mmHg)	0,92	1,72	0,59	1,73	1,64	0,29	1,76	1,5	0,24
Fréquence cœur (batt./min)	1,08	1,79	0,55	1,44	1,84	0,43	2,24	1,34	0,09
Pression Pulsée (mmHg)	3,46	2,59	0,18	2,86	2,15	0,18	2,84	1,95	0,15
Mesures Anthropométriques									
Hauteur (cm)	-0,55	1,37	0,69	-1,63	0,84	0,054	-1,89	1,29	0,14
Poids (kg)	-4,36	2,36	0,07	-5,75	2,02	0,005	-5,12	2,85	0,07
IMC (kg/m ²)	-1,51	0,68	0,027	-1,61	0,68	0,019	-1,57	0,91	0,08
Plis Cutané (mm)									
Triceps	-2,91	1,96	0,139	-2,19	1,83	0,23	-2,66	2,13	0,21
Biceps	-4,61	1,94	0,019	-4,24	1,92	0,029	-5,13	2,53	0,04
Sous-scapulaire	-5,00	1,71	0,004	-4,57	1,73	0,009	-4,75	1,91	0,01
Supra-iliaque	-4,64	1,77	0,01	-4,11	1,78	0,02	-4,29	1,84	0,02
Cuisse	-2,59	2,65	0,327	-1,19	2,21	0,59	-1,69	2,67	0,52
SK5	-21,3	8,17	0,01	-17,1	7,7	0,027	-17,7	7,7	0,02
Circonférence (cm)									
Taille	-2,16	2,05	0,29	-3,01	1,71	0,079	-3,33	2,14	0,11
Hanche	-2,5	1,25	0,046	-2,32	1,13	0,042	-1,89	1,5	0,2
Bras	-1,38	0,63	0,029	-1,39	0,58	0,019	-1,1	0,79	0,16
Ratio									
Taille/Hanche	0,001	0,015	0,94	-0,009	0,01	0,44	-0,01	0,01	0,3
TEM	-0,07	0,06	0,22	-0,09	0,05	0,08	-0,07	0,07	0,36
RFPI	0,001	0,013	0,92	-0,003	0,013	0,83	0,006	0,02	0,74
Composition corporelle									
% de la masse grasse	-3,15	1,36	0,02	-2,3	0,9	0,01	-2,35	0,86	0,006
VTBW (L)	-2,78	1,619	0,088	-1,92	0,76	0,013	-1,79	0,96	0,06
VICW (L)	-2,35	1,02	0,023	-1,87	0,63	0,004	-1,7	0,85	0,046
VECW (L)	-0,47	0,72	0,51	-0,12	0,36	0,7	-0,21	0,38	0,58
VECW / VICW	0,102	0,036	0,006	0,1	0,03	0,002	0,09	0,04	0,01
VECW / VTBW	0,027	0,009	0,005	0,027	0,009	0,002	0,02	0,01	0,01
Serum (mmol/l)									
Cholestérol total	0,22	0,16	0,1756	0,15	0,15	0,3	0,13	0,18	0,46
HDL	-0,086	0,072	0,234	-0,09	0,07	0,19	-0,07	0,09	0,4
LDL	0,121	0,139	0,386	0,13	0,14	0,35	0,09	0,17	0,58
CT/HDL	0,28	0,22	0,197	0,22	0,2	0,29	0,14	0,25	0,55
Triglycérides	0,218	0,188	0,248	0,15	0,8	0,39	0,11	0,23	0,61
Glucose	0,135	0,194	0,487	0,19	0,8	0,29	0,16	0,2	0,4
Créatinine	2,23	3,21	0,49	-0,19	2,59	0,94	-0,15	2,92	0,96
Microalbuminémie (mg/L)	-1,08	0,655	0,1	-1,13	0,6	0,06	-1,01	0,77	0,19

Test bilatéral p<0,05 *Phénotypes ajustés pour sexe, âge, IMC et HTA: PAS, PAD, Pression Pulsée, VTBW, VICW, VECW, VECW/VICW, VECW/VTBW, Cholesterol, HDL, LDL, CT/HDL, Triglycérides, Glucose, Créatinine, Microalbumine.

*Phénotypes ajustés pour sexe, âge, hauteur et HTA: Triceps, Biceps, Sous-scapulaire, Supra-iliaque, Cuisse, SK5,

Taille, Hanche, Bras, Taille/Hanche, TEM, RFPI, % Masse grasse. *Phénotypes ajustés pour sexe, âge et HTA: Hauteur, poids, IMC

** Ajustement pour les mêmes facteurs de confusion avec prise en compte de la corrélation intra familiale.

Tableau XVII: Analyse multiniveau des phénotypes chez les HYPERTENDUS selon les familles à RÉDP et à RFDP

Comparaison des phénotypes chez les NORMOTENDUS selon les familles à RÉDP et à RFDP.									
Différence des valeurs moyennes (41 familles, 203 individus)									
	Brute			Adjusté*			Modèle Hiérarchique**		
	Moyenne	SE	valeur- p	Moyenne	SE	valeur- p	Moyenne	SE	valeur- p
Pression artérielle									
PAS (mm Hg)	0,41	1,99	0,83	0,19	1,8	0,9	1,66	2,24	0,46
PAD (mm Hg)	1,94	1,37	0,15	1,66	1,24	0,18	2,55	1,73	0,14
Fréquence coeur (batt./min)	-2,03	1,74	0,25	-1,9	1,7	0,27	1,61	2,32	0,49
Pression Pulsée (mmHg)	-1,53	1,57	0,33	-1,47	1,56	0,35	-1,99	1,37	0,14
Mesures Anthropométriques									
Hauteur (cm)	1,95	1,29	0,13	1,37	0,83	0,1	1,27	1,58	0,42
Poids (kg)	2,48	2,58	0,33	1,73	2,26	0,45	0,04	3,15	0,99
IMC (kg/m ²)	0,24	0,76	0,76	0,16	0,75	0,83	-0,41	1,03	0,69
Plis Cutané (mm)									
Triceps	3,94	2,04	0,05	3,84	2,1	0,06	3,84	2,04	0,059
Biceps	5,78	2,08	0,006	5,65	2,12	0,008	2,15	2,64	0,42
Sous-scapulaire	-1,01	1,98	0,6	-1,54	2,03	0,45	-1,29	2,35	0,58
Supra-iliaque	1,43	2,3	0,5	0,54	2,34	0,81	0,53	2,41	0,82
Cuisse	5,53	2,4	0,02	5,1	2,27	0,026	3,37	2,53	0,18
SK5	3,94	8,45	0,64	2,49	8,53	0,77	3,36	8,59	0,69
Circonférence (cm)									
Taille	1,08	2,00	0,59	0,55	1,83	0,76	-0,02	2,54	0,99
Hanche	0,44	1,33	0,73	-0,21	1,32	0,87	-0,75	1,87	0,68
Bras	0,07	0,65	0,9	-0,1	0,62	0,87	-0,61	0,89	0,49
Ratio									
Taille/Hanche	0,004	0,01	0,75	0,005	0,01	0,66	0,001	0,01	0,95
TEM	-0,18	0,05	0,002	-0,19	0,05	0,001	-0,12	0,07	0,09
RFPI	-0,02	0,01	0,14	-0,02	0,015	0,21	-0,02	0,01	0,13
Composition corporelle									
% de la masse grasse	0,82	1,4	0,5	0,528	1,19	0,66	0,63	1,13	0,58
VTBW (L)	-0,74	1,8	0,6	-0,32	1,04	0,76	0,07	0,77	0,92
VICW (L)	-1,87	1,1	0,1	-1,5	0,77	0,051	-1,36	0,92	0,13
VECW (L)	1,07	0,89	0,23	1,22	0,6	0,04	0,32	0,49	0,52
VECW / VICW	0,15	0,04	0,001	0,14	0,04	0,002	0,08	0,05	0,09
VECW / VTBW	0,03	0,01	0,001	0,03	0,01	0,001	0,02	0,01	0,11
Serum (nmol/l)									
Cholestérol total	-0,11	0,17	0,5	-0,11	0,16	0,5	-0,1	0,18	0,57
HDL	-0,03	0,06	0,6	-0,018	0,05	0,7	-0,02	0,08	0,78
LDL	-0,14	0,16	0,3	-0,13	0,15	0,37	-0,13	0,19	0,49
CT/HDL	-0,05	0,2	0,7	-0,09	0,17	0,58	-0,003	0,24	0,99
Triglycérides	0,11	0,14	0,41	0,1	0,13	0,45	0,14	0,14	0,35
Glucose	-0,31	0,18	0,08	-0,31	0,17	0,08	-0,21	0,25	0,39
Créatinine	-1,1	2,31	0,6	-1,3	1,8	0,47	-2,69	3,06	0,38
Microalbuminémie (mg/L)	-1,5	0,6	0,01	-1,17	0,57	0,042	0,11	0,82	0,89

Test bilatéral $p < 0,05$ *Phénotypes ajustés pour sexe, âge, IMC et HTA: PAS, PAD, Pression Pulsée, VTBW, VICW, VECW, VECW/VICW, VECW/VTBW, Cholestérol, HDL, LDL, CT/HDL, Triglycérides, Glucose, Créatinine, Microalbumine.

*Phénotypes ajustés pour sexe, âge, hauteur et HTA: Triceps, Biceps, Sous-scapulaire, Supra-iliaque, Cuisse, SK5,

Taille, Hanche, Bras, Taille/Hanche, TEM, RFPI, % Masse grasse. *Phénotypes ajustés pour sexe, âge et HTA: Hauteur, poids, IMC

** Ajustement pour les mêmes facteurs de confusion avec prise en compte de la corrélation intra familiale.

Tableau XVIII: Analyse multiniveau des phénotypes chez les NORMOTENDUS selon les familles à RÉDP et à RFDP

DISCUSSION

Dans le cadre d'un projet de recherche sur l'hypertension artérielle portant sur des familles du SLSJ, nous avons remarqué que quelques familles présentaient une fréquence élevée de décès précoce alors que d'autres présentaient une fréquence nulle de décès précoce. Un décès précoce est défini comme un décès survenu entre l'âge de 25 et 50 ans chez les hommes et entre 25 et 60 ans chez les femmes. Habituellement, les causes de décès précoces au Canada sont attribuables principalement à une origine cardiovasculaire. Les familles étudiées dans le projet de recherche étaient déjà à risque de maladie cardiovasculaire car elles ont été sélectionnées par la présence d'au moins deux membres atteints d'hypertension et de dyslipidémie.

De ce fait, nous nous sommes interrogés sur les raisons qui font que certaines familles présentent une fréquence de décès précoce plus élevée que d'autres. Quelles sont les caractéristiques phénotypiques qui différencient les membres de ces familles? Ces caractéristiques phénotypiques peuvent-elles être facteur de dépistage de risque de décès précoce? Ces phénotypes différentiels nous orientent-ils sur une nouvelle piste de mécanismes pouvant expliquer la différence de décès? Une ou des composantes héréditaires, génétique ou environnementale, suggérées par les agrégations familiales des décès précoces, peuvent-elle être proposées?

Ainsi, le présent projet a eu pour buts de:

- Sélectionner des familles selon le risque élevé ou faible de décès précoce afin de comparer les phénotypes des membres des familles avec le syndrome à « risque élevé de décès précoce » versus celui à « risque faible de décès précoce » et déterminer des traits qui différencient ces familles.
- Évaluer la pertinence des traits différentiels trouvés en stratifiant les familles pour contrôler les facteurs confondants.

- Évaluer la pertinence de ces traits différentiels par analyse multivariée et hiérarchique pour tenir compte de tous les facteurs confondants en un bloc.

7.1 CAUSES DE DÉCÈS DANS LA POPULATION DE L'ÉTUDE

Au Québec, la mortalité d'origine cardiovasculaire a prédominé pendant de nombreuses années sur les autres causes de décès, les maladies infectieuses ayant été mieux contrôlé depuis l'avènement de l'antibiothérapie. L'incidence de la mortalité d'origine cardiovasculaire a ensuite diminué constamment jusqu'en 1996 alors que celle par le cancer demeurait stable. Par la suite, la mortalité par cancer a prédominé sur la mortalité cardiovasculaire comme principale cause de décès chez les hommes en particulier. En comparaison avec le Québec, l'évolution des causes de mortalité est semblable dans la région du SLSJ (ISQ, 2005).

Dans le projet principal étudiant l'hypertension et les facteurs génétiques, 117 familles ont été choisies en raison de la présence de dyslipidémie et d'hypertension. Les données du registre BALSAC utilisées pour déterminer l'âge des décès des membres de ces familles répertorient les événements de mortalité sur trois générations jusqu'en 1971. Ainsi, on considère que les familles qui constituent notre population d'étude ont une forte prévalence de mortalité d'origine principalement cardiovasculaire.

De ces 117 familles, nous avons sélectionné quarante quatre familles ayant des taux de décès précoces élevé ou nul. Dans le volet qualitatif du projet, nous avons dans un premier temps documenté les causes de décès de ces familles afin de déterminer si elles étaient différentes de la population générale du SLSJ et d'identifier les causes de mortalité précoce. Pour cela, un nouvel instrument de mesure a été élaboré afin de recueillir des données de mortalité auprès des membres des familles qui ont été vus à Montréal.

Pour celles qui ont été vues à Chicoutimi, nous attendons en date de la rédaction de ce document l'approbation du Comité d'éthique du Centre hospitalier de La Sagamie avant de les contacter pour compléter les données manquantes.

Les données préliminaires indiquent que le taux de décès d'origine cardiovasculaire à 39,1% était le double du taux d'origine cancéreuse qui reste quand même non négligeable soit 20,4% avec toutefois 28,7% de décès d'origine inconnue. Ce ratio est comparable avec les données de 1984 de l'ISQ. En considérant les causes de décès pour tous les âges, on présume que les familles sélectionnées sont similaires au reste de la population du SLSJ et du Québec. À cette étape préliminaire avec un nombre insuffisant de données sur les familles à RÉDP, il serait nécessaire de confirmer ces suppositions sur les causes d'origine cardiovasculaire. Des démarches sont actuellement en cours pour relancer la collecte des données à Montréal et dans la région du SLSJ.

Partiellement, nous avons donc répertorié 230 causes de décès dont 28,7% des causes sont inconnues. Nous présumons que, selon le hasard, les causes manquantes se répartissent à proportion égale comme les cas déclarés dans les deux groupes sans amoindrir la validité des résultats. La thématique des questionnaires comportant à la fois des événements émotifs liés aux décès et des données démographiques faisant appel à la mémoire, le biais de mémoire est toujours possible. Nous avons cependant obtenu un taux de réponse satisfaisant, possiblement en raison de la nature des événements liés à tout décès, qui, marquant la mémoire familiale, incite les familles à participer à une étude d'intérêt important.

Nous estimons que les informations sont précises car elles sont validées par les trois sources de données, le MSSS, l'ISQ et les familles. Par ailleurs, nous nous sommes questionnés sur les d'autres facteurs confondants reliés au risque de décès précoce par maladie cardiovasculaire et le cancer. Dans 25% de tous les décès prématurés au Canada, le tabagisme⁷⁴ est en cause et

représente un facteur étiologique majeur pour le cancer pulmonaire. De ce fait, l'interaction du tabagisme et d'autres facteurs environnementaux a un rôle commun entre le cancer et les maladies cardiovasculaires comme les maladies coronariennes. Toutefois, le tabagisme, l'alcoolisme et les variables socioéconomiques qui sont aussi importants n'ont pu être étudiés en raison d'informations incomplètes sur les habitudes de vie et le statut socio-économique. Celles-ci pourront être le sujet d'une analyse ultérieure par rapport à leur interaction avec le décès précoce par maladies cardiovasculaires et par cancer. Toutefois, selon les statistiques, un décès précoce dans nos familles est *a priori* d'origine cardiovasculaire avec la possibilité moindre d'une origine cancéreuse.

7.2 COMPARAISON DES PHÉNOTYPES DES MEMBRES DES FAMILLES À RÉDP ET À RFDP

Afin de comprendre pourquoi il existe deux types de familles, RÉDP et RFDP, nous avons mesuré en clinique et de façon standardisée plusieurs phénotypes et les avons comparé chez plusieurs membres de ces familles. Certains phénotypes ayant une différence significative permettent de différencier les membres des deux types de familles (tableau V). Les membres des familles à RÉDP présentent un pli cutané sous- scapulaire plus petit de 3 mm, un ratio TEM plus faible suggérant donc une répartition de la graisse de topographie moins centrale.

Par ailleurs, on observe de manière pertinente que les membres des familles à RÉDP présentent des différences significatives de répartition des volumes d'eau par rapport aux membres des familles à RFDP, soit une réduction de 2 litres du volume d'eau intracellulaire, ce qui représente une réduction non négligeable de 11%. Le volume d'eau extracellulaire est similaire avec un volume d'eau totale plus faible mais non significative. Les ratios des volumes d'eau sont extrêmement significatifs et indiquent une différence dans le volume de distribution d'eau corporelle chez les familles à RÉDP.

En comparant d'autres facteurs de risques autre que l'hypertension et la dyslipidémie entre les deux types de familles à RÉDP et RFDP, ils sont quasiment similaires par rapport aux facteurs de risques classiques de mortalité cardiovasculaire. On n'observe aucune différence dans la moyenne d'âge, la répartition des sexes, la pression artérielle systolique ou diastolique, le taux d'individus hypertendus, le poids, l'IMC, les taux de lipides sériques des participants et la répartition de la graisse plus centrale. Ainsi ces phénotypes de facteurs de risques classiques de mortalité n'expliquent pas *a priori* les différences observées dans les décès précoces.

La différence de répartition d'eau corporelle, essentiellement la réduction du VICW apparaît donc comme une caractéristique pertinente qui pourrait être associée au risque de décès précoce. L'homéostasie et la répartition d'eau sont toutefois sujettes à des variations selon le sexe, l'âge, l'IMC et la répartition de graisse corporelle. Ces derniers peuvent être des facteurs d'interaction ou confondants entre RÉDP et la distribution d'eau. L'HTA associée à une expansion du volume extracellulaire est aussi une variable confondante dans la survenue de la mortalité précoce et le volume d'eau corporelle. Afin de mieux contrôler et pour ajuster selon ces paramètres malgré leur similarité entre les deux groupes de familles, nous avons étudié la contribution du VICW ainsi que les ratio VICW/VECW et VECW/VTBW en tant que phénotypes différentiels associé au risque de décès précoce. Donc, dans une première étape, nous avons adopté l'approche de stratification des familles en les séparant selon les facteurs potentiellement confondants.

7.3 ÉTUDE DES FACTEURS CONFONDANTS DANS LA DISTRIBUTION DES VOLUMES D'EAU CORPORELLE PAR STRATIFICATION

Afin de déterminer si les facteurs confondants pouvaient expliquer les variations de distribution des volumes d'eau, nous avons dans la première

étape procédé par stratification successive de la population en fonction du statut d'HTA puis d'obésité et/ou selon le sexe. Cette démarche est plus longue et ne prenant pas en compte tous les facteurs confondants à la fois, a l'avantage d'observer les phénotypes différentiels en relation avec un seul facteur à la fois afin de ne pas manquer une cause potentielle unique et des indices sur des mécanismes possiblement impliqués.

7.3.1 LE PROFIL PHÉNOTYPIQUE DES HYPERTENDUS COMPARÉ AUX NORMOTENDUS À RISQUE FAMILIAL ÉLEVÉ OU FAIBLE DE DÉCÈS PRÉCOCE

En comparant les hypertendus et les normotendus dans les familles RÉDP, nous n'observons pas d'augmentation du VECW comme on pourrait s'y attendre selon le mécanisme classique de plus grand volume plasmatique dans l'HTA. Une diminution de VICW non significative est observée chez les hypertendus mais suffisante pour rendre le ratio VECW/VTBW significativement plus élevé. Dans les familles à RFDP, les résultats sont différents. Le ratio VECW/VICW est nettement augmenté et les VICW et VECW montrent des directions contraires aux familles à RÉDP. Tous ces résultats suggèrent une forme d'hypertension non hypervolémique dans les familles à RÉDP. Ces résultats justifient la méthode de stratification des individus car ils n'auraient pas été observés dans les analyses multiniveau et hiérarchique.

La variation du volume d'eau ne semble pas influencer le pourcentage de la masse grasse et l'IMC qui sont équivalents avec les normotendus. Toutefois, la répartition de la masse grasse chez les hypertendus est à prédominance centrale tel que suggéré par le ratio taille/hanche et le tour de taille. La masse grasse centrale représentée par la graisse viscérale intra-abdominale est fortement corrélée avec les mesures du tour de taille ainsi que le ratio tour de taille/hanche qui sont aussi des facteurs de risque de

maladie cardiovasculaire. Ces risques sont similaires dans les deux types de familles.

7.3.2 LE PROFIL PHÉNOTYPIQUE DES HYPERTENDUS À RISQUE FAMILIAL ÉLEVÉ OU FAIBLE DE DÉCÈS PRÉCOCE

En comparant les individus hypertendus issus des familles à RÉDP par rapport aux familles RFDP, on observe des variations de distribution des volumes d'eau comme lors de la comparaison de la population complète. Ainsi, les hypertendus des familles à RÉDP présentent toujours une réduction du VICW avec un abaissement très significatif des ratios d'eau alors que la quantité d'eau corporelle demeure inchangée, ce qui confirme une différence dans la distribution d'eau corporelle.

Dans les stratifications subséquentes, nous avons suivi les mesures de distribution d'eau corporelle. La réduction du VICW est davantage importante et significative chez les femmes hypertendues des familles à RÉDP et cette diminution varie de 2,8-2,9 L. Ce phénotype différentiel persiste indépendamment de leur état "maigre" ou "obèse" lorsque les femmes sont divisées selon leur IMC. Dans le cas des hommes hypertendus à RÉDP, ils présentent eux aussi une réduction du VICW. Lorsqu'ils sont séparés selon leur IMC, la réduction de VICW est significative chez les hommes maigres par opposition aux hommes obèses qui ont aussi une tendance à un VICW plus faible sans toutefois atteindre un niveau significatif. À chaque niveau de stratification supplémentaire réduisant le nombre de personnes dans les analyses, la notion de la puissance statistique a été prise en compte pour qu'elle ne soit pas limitée.

Les individus hypertendus issus de familles à RÉDP sont plus maigres en moyenne par opposition aux individus à RFDP mais avec un pourcentage similaire d'obésité dans les deux groupes. Encore une fois ces facteurs classiques de mortalité précoce ne sont pas associés aux familles à RÉDP.

Cette réduction du VICW soulève des questions sur son rôle dans la physiopathologie de l'HTA chez les hypertendus des familles à RÉDP. Selon la physiopathologie classique de l'HTA (voir la section 3), l'augmentation de la pression artérielle est directement liée au volume plasmatique donc au compartiment extracellulaire. Suite aux résultats de notre analyse, se pose la question du rôle du volume de l'eau du compartiment intracellulaire et suggère l'existence d'un sous syndrome inédit de l'HTA qui serait de type hypovolémique tout en étant associé à une mortalité plus précoce.

7.4 ÉTUDE DES FACTEURS CONFONDANTS DANS LA DISTRIBUTION DES VOLUMES D'EAU CORPORELLE PAR ANALYSE MULTINIVEAU ET HIÉRARCHIQUE

L'approche de stratifications successives en groupes et sous-groupes et l'analyse des moyennes "brutes" des phénotypes ne tiennent pas compte de la structure complexe de la variabilité et peuvent être inefficaces en affaiblissant la puissance de l'analyse. Divers facteurs pouvant décrire et expliquer les variations de phénomènes opèrent à différents niveaux des strates (par ex. hypertension ou normotension, familles RÉDP ou RFDP). Les analyses multiniveau et les modèles hiérarchiques ont été faites pour pallier à cette possible insuffisance. Les analyses par régression multiple permettent de tenir compte de tous les facteurs confondants à la fois. Elles ne permettent de corriger que pour des paramètres prédéfinis comme pouvant être facteurs potentiels de confusions tels que l'âge, le sexe, la hauteur, l'HTA et les mesures anthropométriques.

Puisque les phénotypes des individus appartiennent à différents niveaux de strates, la variabilité des phénotypes observés présente une structure hiérarchique. Au-delà de la variabilité qui existe entre individus au sein d'une même famille, une partie des variations résulte de l'unité contextuelle ou à l'appartenance à un groupe de famille (à RÉDP ou à RFDP).

L'individu et son environnement constituent ainsi des sources de variabilité distinctes et organisées. Ce caractère hiérarchique des données et la non-indépendance des observations entre les groupes de familles pourraient biaiser les observations. Cette analyse fournit des informations plus utiles à l'interprétation d'éventuelles associations en prenant en considération des facteurs d'ajustement.

Les analyses effectuées en utilisant les modèles multiniveau et hiérarchiques démontrent des résultats intéressants dans l'association entre le type de famille et la distribution des volumes d'eau corporelle. Suite à l'application de techniques de modélisation à multiniveau, on observe que ces résultats concordent avec les résultats observés initialement par l'analyse "brute" des moyennes des phénotypes (à la section 6.2). La réduction du VICW persiste et demeure toujours significative dans les familles RÉDP (voir le tableau XIV). On observe aussi que les ratios VECW/VICW et VECW/VTBW sont tout aussi significativement plus élevés dans les familles RÉDP.

Chez les individus hypertendus (voir le tableau XV), on observe que l'analyse des différences avec des modèles hiérarchiques ne modifie pas la signification pour la plupart des phénotypes liés au volume de distribution d'eau et des mesures anthropométriques tels que décrits dans la section 6.2.1-6.2.3 (VICW, VECW/VICW, VECW/VTBW, % de la masse grasse). Contrairement à la population totale, certaines mesures de plis cutanés centraux tels que sous-scapulaire, supra-iliaque et SK5 demeurent aussi significativement plus basses dans les familles RÉDP. Par contre les mesures des plis sous-scapulaires et le TEM indiquant une répartition plus centrale de la graisse, perdent leur pertinence après analyse hiérarchique.

Donc, ces analyses indiquent que les variances observées par rapport à la distribution de l'eau chez les hypertendus ne sont pas expliquées par le sexe, l'âge, l'IMC, l'HTA, ni à l'appartenance intra familiale RÉDP ou RFDP. Ces différences observées dans les phénotypes de distribution des

volumes d'eau (VICW et les ratios de volume) et les plis cutanés (biceps, sous scapulaire) tels que décrits initialement chez les individus résultent donc uniquement de l'appartenance à un des deux groupes de familles, RÉDP ou RFDP.

Par opposition, les analyses des individus normotendus (voir tableau XVI) démontrent que les phénotypes qui étaient statistiquement significatifs lors de l'analyse brute et ajustée ne le sont plus lorsque l'on tient compte de la corrélation intra familiale dans le modèle hiérarchique. Ainsi les ratios VECW/VICW et VECW/VTBW ne sont plus associés au type de familles. De ce fait, la population d'individus hypertendus des familles à RÉDP et RFDP pourrait représenter une entité différente de la population des normotendus.

7.5

CONCLUSIONS SUR LA DISTRIBUTION DES VOLUMES D'EAU ET LE VICW

Dans nos comparaisons entre les familles RÉDP et RFDP, la diminution du VICW et les ratios des volumes VICW/VECW et VECW/VTBW représentent les phénotypes différentiels associés au risque élevé de décès précoce. Les différences observées entre les deux groupes de familles sont restées significatives de manière récurrente tout au long des étapes de la stratification selon des facteurs confondants. Un deuxième type d'analyse multiniveau et hiérarchique et par régression multiple ont confirmé les conclusions selon laquelle une diminution du VICW et la réduction des ratios étaient associées au risque de décès précoce. De ce fait, ces phénotypes différentiels pourraient constituer de nouveaux facteurs de risques de mortalité. À cette étape préliminaire du projet, il est encore prématuré de proposer un mécanisme impliquant le VICW avec le décès précoce. Toutefois, nous pouvons spéculer sur les mécanismes qui seraient impliqués dans la régulation du VICW et la distribution d'eau. Le fait

qu'une réduction de VICW soit associée avec certaines familles et pas à d'autres indique déjà l'implication d'une composante héréditaire. Selon d'autres résultats à partir du scan génomique que l'on a obtenu et décrit plus bas, ce trait relié aux familles à risque élevé de décès précoce aurait une composante génétique. En effet, ce trait génétique par sa position sur un chromosome serait impliqué dans le contrôle du mouvement de l'eau.

En relation avec l'homéostasie cellulaire, il existe au niveau biochimique des récepteurs de la protéine aquaporine (AQP2) ou des récepteurs 2 de l'arginine vasopressine (AVP2) qui interviennent respectivement dans le transport d'eau ou par action anti-diurétique. L'arginine vasopressine pour son effet anti-diurétique intervient aussi dans la régulation de l'eau corporelle par les canaux de AQP2. Cette réabsorption d'eau se fait à partir des vésicules intracellulaires qui se situent à la surface apicale des canaux collecteurs du rein avec pour conséquence la concentration de l'urine. Comme cela a été décrit, une mutation génétique de ces récepteurs résulte en certaines pathologies tel le diabète insipide d'origine néphrogénique, une maladie liée au chromosome X et causée par une mutation du récepteur de la vasopressine (AVPV2)⁷¹.

Dans d'autres cas, une mutation au niveau du gène de l'aquaporine 2 (AQP2) détermine le mode dominant ou récessif d'une maladie autosomale⁷² ayant pour conséquence une incapacité de concentrer les urines, subséquente à l'insensibilité des tubules rénaux à la vasopressine^{73, 74,75}. Aussi, chez le modèle de rat avec insuffisance cardiaque congestive sévère par la rétention d'eau excessive, l'implication des canaux de l'aquaporine (AQP 2) par leur expression sélective a été démontrée au niveau rénal⁷⁶.

Dans le cadre de l'étude à plus grande échelle de notre population, un scan génomique effectué sur les individus a révélé un LOD score à 4.3, donc extrêmement significatif, lié au phénotype de VICW et sur le chromosome 11 à une distance de 75 cM . La région génomique couverte par le score

contiendrait un gène d'aquaporine. En ne considérant que les sujets hypertendus seulement, le même profil est observé avec cependant un pic du LOD score à 2.2, suggestif mais non significatif, se situant toujours à 75cM sur le même chromosome. Ce scan génomique apporte une évidence supplémentaire que le VICW a une composante génétique non seulement chez les individus à RÉDP mais aussi à RFDP. Ainsi d'autres études seront nécessaires pour élucider les polymorphismes des gènes impliqués ou l'expression génétique associée avec la réduction du VICW et éventuellement identifier le ou les gènes causals.

Dans nos analyses, la réduction de VICW était particulièrement significative chez les hypertendus. Plus habituellement, selon la physiopathologie de l'hypertension artérielle, c'est le volume d'eau extracellulaire qui a un rôle prépondérant dans l'expansion volémique avec des conséquences au long cours sur la fonction cardiaque. Sur le plan de l'équilibre hydrique, des études par impédancimétrie chez la femme en phase gestationnelle ou dans le modèle du patient dialysé ont montré une variation de la distribution d'eau corporelle par inflation des volumes d'eau de divers compartiments (VICW, VECW et VTW). Ainsi dans le cas d'une hypertension pendant la grossesse associée à une éclampsie, il y a diminution du volume d'eau corporelle par défaut de l'expansion du volume plasmatique conséquence d'un déficit de la rétention liquidienne⁷⁷. Cette hypertension est donc aussi hypovolémique. Les mécanismes de cette hypertension sont peu connus. Récemment un gène de susceptibilité à la pré-éclampsie a été décrit⁷⁸. D'autres facteurs régulateurs incluant des facteurs exogènes pourraient aussi expliquer ce déficit en volume d'eau corporelle. Les hypertendus du groupe à RÉDP pourraient présenter un type d'hypertension similaire i.e. hypovolémique. Cette constatation clinique pourrait avoir des conséquences importantes pour le traitement. En effet, l'utilisation courante d'anti-hypertenseurs de première ligne tels les diurétiques ou la nifédipine pourrait avoir une influence sur la déplétion ou la distribution du volume d'eau corporelle et avoir des conséquences graves sur l'homéostasie.

La nifédipine à long terme est connue pour induire des variations du volume d'eau par expansion du volume d'eau extracellulaire chez les patientes hypertendues en phase gestationnelle⁷⁹. Elle a aussi un retentissement sur les autres compartiments d'eau (intra ou eau totale). Il a été noté que ces conditions peuvent avoir des répercussions délétères sur la fonction cardiaque dans une utilisation courante à long terme comme anti-hypertenseur et anti-spastique dans l'angine de poitrine⁸⁰. Ainsi, le suivi de la variation du volume hydrique par la bioimpédance aurait son indication pour prédire la détérioration d'un état cardiaque comme pour le cas de la pré-éclampsie pendant la grossesse⁸¹. Il est donc possible que chez les femmes hypertendues à RÉDP lors de l'apparition de la ménopause comme facteurs de risque associé, une évaluation de l'équilibre hydrique soit tout à fait indiquée pour la prévention d'éventuels problèmes cardiaques précoces.

Finalement, dans l'insuffisance cardiaque, l'utilisation prudente de diurétiques est recommandée en présence d'une insuffisance rénale associée, le risque élevé de mortalité étant supérieur chez les patients traités par diurétique par rapport à ceux n'ayant pas de dysfonction rénale⁸² ou ceux ayant un traitement par un inhibiteur d'enzyme de conversion.

CONCLUSION

En conclusion, nos résultats constituent à notre connaissance la première évidence de l'implication du VICW dans la survenue du décès précoce possiblement d'origine cardiovasculaire. Ainsi, suite à nos résultats, une importance nouvelle doit être accordée au compartiment d'eau intracellulaire par rapport au compartiment extracellulaire dans l'évaluation d'un nouveau sous-syndrome de l'HTA qui est représenté par l'HTA hypovolémique. Celle-ci est associée à un risque de décès précoce plus élevé sans que l'on puisse proposer les mécanismes impliqués dans ces décès précoces. Il est cependant tout à fait justifié de penser qu'en pratique clinique l'utilisation de diurétiques aggraverait une hypovolémie et par conséquent serait contre indiquée chez un patient présentant une HTA de type hypovolémique.

Nos résultats quoique préliminaires sont pertinents. D'autres études fondamentales à plus grande échelle associant la génétique moléculaire et l'épidémiologie seront nécessaires pour confirmer le lien entre la réduction du VICW et le décès précoce. D'autres résultats concordants seront nécessaires pour déterminer l'importance clinique de cette distribution différente de l'eau corporelle.

9 BIBLIOGRAPHIE

1. Chobanian AV, Bakris GL, Black HR. The Seventh Report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure: the JNC VII Report. *JAMA*. 2003;289:2560-72.
2. Zdenka Pausova, Daniel Gaudet, Francis Gossard et al. Genome-Wide Scan for Linkage to Obesity-Associated Hypertension in French Canadians. *Hypertension*. 2005; 46:1280-1285.
3. Brian J. Morris. Dissecting Hypertension by Obesity Identifies Hypertension. editorial commentary. 2005;46:1256-1258.
4. P. Hamet, E. Merlo, O. Seda, et al. Quantitative Founder-Effect Analysis of French Canadian Families Identifies Specific Loci Contributing to Metabolic Phenotypes of Hypertension. *Am. J. Hum. Genet.* 76:815–832, 2005
5. World Health Organization. Obesity: preventing and managing the global epidemic. Report of a WHO Consultation. World Health Organ Tech Rep Ser 2000;894.
6. Troiano RP, Frongillo EA Jr, Sobal J, Levitsky DA. The relationship between body weight and mortality: a quantitative analysis of combined information from existing studies. *Int J Obes Relat Metab Disord* 1996;20:63–75.
7. Manson JA, Stampfer MJ, Hennekens CH, Willett WC. Body weight and longevity. A reassessment. *JAMA* 1987;257:353–8.
8. Allison DB, Heo M, Flanders DW, Faith MS, Williamson DF. Examination of “early mortality exclusion” as an approach to control for confounding by occult disease in epidemiologic studies of mortality risk factors. *Am J Epidemiol* 1997;146:672–80.
9. Calle EE, Thun MJ, Petrelli JM, Rodriguez C, Heath CW Jr. Bodymass index and mortality in a prospective cohort of U.S. adults. *N Engl J Med* 1999;341:1097–105.
10. Baik I, Ascherio A, Rimm EB, et al. Adiposity and mortality in men. *Am J Epidemiol* 2000;152:264–71.
11. Baumgartner RN, Heymsfield SB, Roche AF. Human body composition and the epidemiology of chronic disease. *Obes Res* 1995;3:73–95.

12. Allison DB, Faith MS, Heo M, Kotler DP. Hypothesis concerning the U-shaped relation between body mass index and mortality. *Am J Epidemiol* 1997;146:339–49.
13. Heitmann BL, Erikson H, Ellsinger BM, Mikkelsen KL, Larsson B. Mortality associated with body fat, fat-free mass and body mass index among 60-year-old Swedish men: a 22-year follow-up. The study of men born in 1913. *Int J Obes Relat Metab Disord* 2000;24:33–7.
14. Stevens J, Keil JE, Rust PF, et al. Body mass index and body girths as predictors of mortality in black and white men. *Am J Epidemiol* 1992;135:1137–46
15. Yao CH, Slattery ML, Jacobs DR Jr, Folsom AR, Nelson ET. Anthropometric predictors of coronary heart disease and total mortality: findings from the US Railroad Study. *Am J Epidemiol* 1991;134:1278–89
16. Kahn HS, Austin H, Williamson DF, Arensberg D. Simple anthropometric indices associated with ischemic heart disease. *J Clin Epidemiol* 1996;49:1017–24.
17. Després JP, Moorjani S, Lupien PJ, Tremblay A, Nadeau A, Bouchard C. Regional distribution of body fat, plasma lipoproteins, and cardiovascular disease. *Arteriosclerosis* 1990;10:497–511.
18. Björntorp P. Visceral obesity: a “civilization syndrome.” *Obes Res* 1993;1:206–22.
19. Kissebah AH, Krakower GR. Regional adiposity and morbidity. *Physiol Rev* 1994;74:761–811. *Physiol Rev* 1994;74:761–811.
20. Castelli WP. Epidemiology of coronary heart disease: the Framingham Study. *Am J Med.* 1984;76:4–12.
21. Thelle D. Women and coronary heart disease: a review with special emphasis on some risk factors. *Lipid Rev.* 1990;4:33–39.
22. Thom TJ, Epstein FH, Feldman JJ, Leaverton PE, Wolz M. Total Mortality and Mortality From Heart Disease, Cancer and Stroke From 1950 to 1987 in 27 Countries. Bethesda, Md: National Institutes of Health, 1992. NIH publication 92–3088.
23. Kuhn FE, Rackley CE. Coronary artery disease in women: risk factors, evaluation, treatment, and prevention. *Arch Intern Med.* 1993;153:2626–2636.
24. WHO MONICA Project (prepared by Tunstall-Pedoe H, Kuulasmaa K, Amouyel P, Arveiler D, Rajakangas A-M, Pajak A). Myocardial infarction and coronary deaths in the World Health Organization MONICA Project: registration procedures, event

- rates, and case-fatality rates in 38 populations from 21 countries in four continents. *Circulation*. 1994;90:583–612.
25. Njolstad I, Arnesen E, Lund-Larsen PG. Smoking, serum lipids, blood pressure, and sex differences in myocardial infarction: a 12-year follow-up of the Finnmark Study. *Circulation*. 1996;93:450–456.
 26. Rich-Edwards JW, Manson JAE, Hennekens CH, Buring JE. The primary prevention of coronary heart disease in women. *N Engl J Med*. 1995;332:1758–1766.
 27. Jackson R, Chambless L, Higgins M, Kuulasmaa K, Wijnberg L, Williams D (WHO MONICA Project, and ARIC Study). Sex difference in ischaemic heart disease mortality and risk factors in 46 communities: an ecologic analysis. *Cardiovasc Risk Factors*. 1997;7:43–54.
 28. Stampfer MJ, Colditz GA. Estrogen replacement therapy and coronary heart disease: a quantitative assessment of the epidemiologic evidence. *Prev Med*. 1991;20:47–63.
 29. Belchetz PE. Hormonal treatment of postmenopausal women. *N Engl J Med*. 1994;330:1062–1071.
 30. Rush TL, Barret-Connor E, Cowan LD, Criqui MH, Wallace RB, Suchindran CM, Tyroler HA, Rifkind BM. Cardiovascular mortality in noncontraceptive use of estrogen in women: results from the Lipid Research Clinics Program Follow-up Study. *Circulation*. 1987;75:1102–1109.
 31. Stampfer MJ, Colditz GA, Willett WC, Manson JE, Rosner B, Speizer FE, Hennekens CH. Postmenopausal estrogen therapy and cardiovascular disease: ten-year follow-up of the Nurses' Health Study. *N Engl J Med*. 1991;325:756–762.
 32. Matthews KA, Meilahn E, Kuller LH, Kelsey SF, Caggiula AW, Wing RR. Menopause and risk factors for coronary heart disease. *N Engl J Med*. 1989;321:641–646.
 33. Bonithon-Kopp C, Scarabin P-Y, Darne B, Malmejak A, Guize L. Menopause-related changes in lipoproteins and some other cardiovascular risk factors. *Int J Epidemiol*. 1990;19:42–48.
 34. Joffres MR, Hamet P, MacLean DR, L'italien GJ, Fodor G. Distribution of blood pressure and hypertension in Canada and the United States. *Am J Hypertens*. 2001; 14:1099-105.

35. Hachinski V, Graffagnino C, Beaudry M. Lipids and stroke: a paradox revisited. *Arch Neurol* 1996; 53: 303-308.
36. Jousilahti P, Puksa P, Vartiainen E, Pekkanen J, Tuomilehto J. Parental history of premature coronary artery disease an independent risk factor of myocardial infarction. *J Clin Epidemiol* 1996;49:497-503.
37. Hopkins PN, Williams RR, Kuida H, et al. Family history as an independent risk factor for incident coronary artery disease in a high-risk cohort in Utah. *Am J Cardiol* 1988;62:703-7
38. Jousilahti et al: Myocardial infarction: a parental history of ischaemic heart disease before 60 increased the risk. *Journal of Clinical Epidemiology* 1996; 49: 497-503.
39. Pekka Jousilahti, MD; Daiva Rastenyte. Parental History of Cardiovascular Disease and Risk of Stroke. A Prospective Follow-up of 14 371 Middle-aged Men and Women in Finland. *Stroke* 1997;28:1361-1366.
40. Marenberg et al. Marenberg ME, Risch N, Berkman LF, et al. Genetic susceptibility to death from coronary heart disease in a study of twins. *N Engl J Med* 1994;330:1041-6
41. Shea S, Ottman R, Gabrieli C, Stein Z, Nichols A. Family history as an independent risk factor for coronary artery disease. *J Am Coll Cardiol* 1984;4:793-801.
42. Conroy RM, Mulcahy R, Hickey N, Daly L. Is a family history of coronary heart disease an independent coronary risk factor? *Br Heart J* 1985;53:378-81
43. Schildkraut JM, Myers RH, Cupples LA, Kiely DK, Kannel WB. Coronary risk associated with age and sex of parental heart disease in the Framingham Study. *Am J Cardiol* 1989;64:555-9.
44. Brodie D, Moscrip V, Hutcheon R. Body composition measurement : a review of hydrodensity, anthropometry, and impedance methods. *Nutrition* 1998; 14: 296-310.
45. Guyton, A.C. and J.E. Hall. *Textbook of Medical Physiology* (9th ed.). W.B. Saunders, 1996. pp. 297-308.
46. Deuremberg P. Methods for determining fat mass and fat distribution. *Acta Paediatr* 1992; 383 (suppl): 53-7.

47. Cameron Chumlea Wm, Shumei S Guo. Bioelectrical impedance and body composition: present status and future directions. *Nutrition Reviews* 1994; 52: 137-41.
48. Segal KR, Burastero S, Chun A, Coronel P, Pierson RN, Wang J. Estimation of extracellular and total body water by multiple-frequency bioelectrical impedance measurement. *Am J Clin Nutr* 1991; 54: 26-9.
49. Task Force on Heart Failure of the European Society of Cardiology. Guidelines for the diagnosis of heart failure. *Eur Heart J* 1995; 16: 741-51.
50. Harnett JD, Foley RN, Kent GM, Barre PE, Murray D, Parfrey PS. Congestive heart failure in dialysis patients. Prevalence, incidence, prognosis and risk factors. *Kidney Int* 1995; 47: 884-90.
51. Parfrey PS, Harnett JD, Griffith SM, Gault MH, Barren PE. Congestive heart failure in dialysis patients. *Arch Intern Med* 1988; 148: 1519-25.
52. Guglielmo M. Trovato, Elio Iannetti, Giuseppe Carpinteri. Cardiac function and extracellular water relationship in hemodialysis *Journal of nephrology*. Vol. 9 no. 6 - 1996 / 295-298.
53. Deuremberg P. Methods for determining fat mass and fat distribution. *Acta Paediatr* 1992; 383 (suppl): 53-7.
54. Cameron Chumlea Wm, Shumei S Guo. Bioelectrical impedance and body composition: present status and future directions. *Nutrition Reviews* 1994; 52: 137-41.
55. Segal KR, Burastero S, Chun A, Coronel P, Pierson RN, Wang J. Estimation of extracellular and total body water by multiple-frequency bioelectrical impedance measurement. *Am J Clin Nutr* 1991; 54: 26-9.
56. S. Bayod, A. Hermant. Les applications de la bioimpédance, Projet DESS, UTC, 98-99, pp 53, URL
http://www.utc.fr/~farges/DESS_TBH/98-99/Projets/bio_Imp/BioZ.htm
57. Schloerb, P.R, J Forster, R Delcore and JD Kindshes. Bioimpedance in the clinical evaluation of liver disease. *Am J Clin Nutr*. 64 : 5105 – 5145.
58. Daugirdas JT. Dialysis hypotension: a hemodynamic analysis. *Kidney Int* 1991; 39: 233-46.

59. Cohen MV, Diaz P, Scheuer J. Echocardiographic assessment of left ventricular function in patients with chronic uremia. *Clin Nephrol* 1979; 12: 156-62.
60. Ritz E, Ruffmann K, Rambauser M, Mall G, Schmidli G. Dialysis hypotension. Is it related to diastolic left ventricular dysfunction? *Nephrol Dial Transplant* 1987; 2: 293-7.
61. Kooman JP, Wijnen JAG, Draaijer P, Van Bortel LMAB, Gladziwa U, Peltenburg HG, Struyker-Boudier HAJ, Van Hoof JP, Leunissen KML. Compliance and reactivity of the peripheral venous system in chronic intermittent hemodialysis. *Kidney Int* 1992; 41: 1041-8.
62. Stamler J, Vaccaro O, Neaton JD, Wentworth D. Diabetes, other risk factors, and 12-yr cardiovascular mortality for men screened in the Multiple Risk Factor Intervention Trial. *Diabetes Care* 1993;16:434-444.
63. Executive Summary of the Third Report of the National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III). *JAMA*. 2001;285:2486-2497.
64. Collishaw, NE et k Leahy. Mortality attributable to tobacco use in Canada, *Revue Canadienne d'hygiène publique*, 1988; 79 : 166-169
65. Pausova Z, Jomphe M. A genealogical study of hypertension with and without obesity in French Canadians. *Obese Res*. 2002; 10: 463-70.
66. Peter W F Wilson, William B Kannel, Halit Silbershatz. Clustering of Metabolic factors and Coronary heart disease. *Arch Intern Med*. 1999; 159: 1104-1109.
67. Després JP, Moorjani S, Lupien PJ, Tremblay A, Nadeau A, Bouchard C. Regional distribution of body fat, plasma lipoproteins, and cardiovascular disease. *Arteriosclerosis* 1990;10:497-511.
68. Björntorp P. Visceral obesity: a "civilization syndrome". *Obes Res* 1993;1:206-22.
69. Kissebah AH, Krakower GR. Regional adiposity and morbidity. *Physiol Rev* 1994;74:761-811.
70. Jean-Michel Oppert, Marie-Aline Charles, Nadine Thibault, Bernard Guy-Grand, Eveline Eschwège, and Pierre Ducimetière. Anthropometric estimates of muscle and fat mass in relation to cardiac and cancer mortality in men: the Paris Prospective Study1-4. *Am J Clin Nutr* 2002;75:1107-13.

71. Ducimetier P, Richard J, Cambien F. The pattern of subcutaneous fat distribution in middle-aged men and the risk of coronary heart disease: the Paris Prospective Study. *Int J Obes* 1986;10: 229–40.
72. Vague J, Björntorp P, Guy-Grand B, Rebuffé-Scrive M, Vague P, eds. *Metabolic complications of human obesities*. Amsterdam: Elsevier, 1985:31–8.
73. Ducimetière P, Richard JL. “Central obesity” and coronary heart disease. *Lancet* 1987;2:579–80 (letter).
74. Kamsteeg EJ, Bichet DG, Konings IB. Reversed polarized delivery of an aquaporin-2 mutant causes dominant nephrogenic diabetes insipidus. *J Cell Biol*. 2003; 163: 1099-109.
75. Vargass-Pousson R, Forestier L, Dautzenberg MD. Mutations in the vasopressin V2 receptor and aquaporine-2 genes in 12 families with congenital nephrogenic diabetes insipidus. *J Am Soc Nephrol*. 1997; 8: 1855-62.
76. Canfield MC, Tamarappoo BK, Moses AM. Identification and characterization of aquaporine-2 water channel mutation causing nephrogenic diabetes insipidus with partial vasopressin response. *Hum Mol Genet*. 1997; 6: 1865-71.
77. Kamsteeg EJ, Deen PM, Van Os CH. Defective processing and trafficking of water channels in nephrogenic diabetes insipidus. *Exp Nephrol*. 2000; 8: 326-31.
78. Asai T, Kuwahara M, Kurihara H. Pathogenesis of nephrogenic diabetes insipidus by aquaporine-2 C terminus mutation. *Kidney Int* 2003; 64 : 2-10.
79. Soren Nielsen, James Terris, Ditte Andersen. Congestive heart failure in rats is associated with increased expression and targeting of aquaporin –2 water channel in collecting duct. *Proc Natl Acad Sci USA*. 1997; 91 : 5450-5455.
80. Valensise H, Andreoli A, Lelo S. Multifrequency bioelectrical impedance analysis in woman with a normal and hypertensive pregnancy. *Am J Clin Nutr* 2001; 73: 845-6.
81. Faisel F, Romppanen EL, Hiltunen M. Susceptibility to pre eclampsia in Finnish women is associated with R485 K polymorphisme in the factor V gene not with Leiden mutation. *Eur J Hum Genet Mar*; 12: 187-91.
82. Valensise H, Larciprete G. Nifedipien induced changes in body composition in hypertensive patients at term. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*. 2003; 106 : 139-43.

83. Trovato GM, Iannetti E, Carpinteri G. Nifedipine and extracellular water in dialysis arterial hypertension. *Recenti Prog Med.* 1998; 89: 439-43.
84. Yasuda R , Takeuchi K., Funakoshi T. Bioelectrical impedance analysis in the clinical management of preeclamptic women with oedema. *J Perinat Med.* 2003; 31: 275-80.
85. Jean-Michel Oppert, Marie-Aline Charles, Nadine Thibault, Bernard Guy-Grand, Eveline Eschwège, and Pierre Ducimetière. Anthropometric estimates of muscle and fat mass in relation to cardiac and cancer mortality in men: the Paris Prospective Study1-4. *Am J Clin Nutr* 2002;75:1107-13.